

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Interní hematologická a onkologická klinika Lékařské fakulty

Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno



**Vybraná velmi vzácná onemocnění v onkologii:
diagnostika, léčba a sledování**

Habilitační práce

- komentovaný soubor publikací -

MUDr. Petr Szturz, Ph.D.

Brno 2015

Obsah

Abstrakt / Abstract	7
ČÁST PRVNÍ	
1. Uvedení do problematiky velmi vzácných diagnóz	11
1.1. PŘÍLOHA 1: Szturz P. Very rare diseases in oncology. Med Oncol. 2014; 31: 947.	14
2. Stanovené priority v oblasti velmi vzácných diagnóz	16
ČÁST DRUHÁ	
1. Diagnózy sledované na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno	21
1.1. PŘÍLOHA 2: Szturz P, Adam Z, Mechl Z, et al. A single-center study of therapeutic results in 70 patients with very rare oncologic diseases. Onkologie 2013; 36 (suppl 7): 189.	24
2. Informační internetový portál	25
3. Registr pacientů	26
ČÁST TŘETÍ	
1. Velmi vzácná onemocnění vybraná pro podrobnou analýzu	29
2. Histiocytární choroby	31
2.1. Histiocytóza z Langerhansových buněk	32
2.1.1. PŘÍLOHA 3: Szturz P, Adam Z, Řehák Z, et al. Histiocytóza X. In: Jana Skříčková, Vítězslav Kolek a kol. Základy moderní pneumoonkologie. Praha: Maxdorf 2012: 311-322.	43
2.1.2. Příloha 4: Szturz P, Adam Z, Nebeský T, et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk v obrazech. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Obecná Onkologie. Praha: Galén 2011: CD příloha.	56
2.1.3. PŘÍLOHA 5: Szturz P, Adam Z, Řehák Z, et al. Lymfomu podobný průběh agresivní multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk v dospělosti a přínos PET/CT vyšetření při hodnocení difuzní metabolické aktivity v plicním parenchymu. Vnitř Lék. 2010; 56: 1177-1193.	71
2.1.4. PŘÍLOHA 6: Szturz P, Řehák Z, Koukalová R, et al. Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma. Nucl Med Biol. 2012; 39: 429-436.	89
2.1.5. PŘÍLOHA 7: Szturz P, Řehák Z, Koukalová R, et al. FDG-PET positive pilomatrixoma - reconsidering multicentricity in Langerhans cell histiocytosis. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2014; 17: 94-96.	98

2.1.6. PŘÍLOHA 8: Adam Z, Szturz P (Corresponding Author), Vaníček J, et al. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center study of seven cases. <i>Acta Oncol.</i> 2013; 52: 994-1001.	102
2.1.7. PŘÍLOHA 9: Szturz P, Adam Z, Řehák Z, et al. Lenalidomide proved effective in multisystem Langerhans cell histiocytosis. <i>Acta Oncol.</i> 2012; 51: 412-415.	111
2.2. Erdheimova-Chesterova choroba	115
2.2.1. PŘÍLOHA 10: Szturz P, Adam Z, Koukalová R, et al. Erdheimova-Chesterova nemoc v obrazech. <i>Vnitř Lék.</i> 2010; 56: 2S170-178.	121
2.2.2. PŘÍLOHA 11: Szturz P, Hlavatý L, Prášek J, et al. Erdheim-Chester disease and Schnitzler syndrome: so near, and yet so far. <i>Int J Hematol.</i> 2013; 98: 379-381.	131
2.2.3. PŘÍLOHA 12: Szturz P, Adam Z, Řehák Z, et al. Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade. <i>Intern Med J.</i> 2014; 44: 617-618.	135
2.3. Kikuchiho-Fujimotova choroba	137
2.3.1. PŘÍLOHA 13: Szturz P, Adam Z, Chovancová J, et al. Cytokine analysis in a patient with relapsing Kikuchi-Fujimoto disease. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2012; 53: 743-745.	141
3. Castlemanova choroba	145
3.1. Představení nozologické jednotky	145
3.1.1. PŘÍLOHA 14: Szturz P, Moulis M, Adam Z, et al. Castlemanova choroba. <i>Klin Onkol.</i> 2011; 24: 424-434.	149
3.1.2. PŘÍLOHA 15: Szturz P, Adam Z, Řehák Z, et al. Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra. <i>Klin Onkol.</i> 2013; 26: 124-134.	161
3.2. Unicentrická Castlemanova choroba	173
3.2.1. PŘÍLOHA 16: Szturz P, Plank L, Křístek J, et al. Castlemanova choroba v obrazech. <i>Postgrad Med.</i> 2014; 16: 81-88.	176
3.2.2. PŘÍLOHA 17: Szturz P, Prášek M, Řehák Z, et al. Unicentric Castleman disease: from screening mammography to PET/CT imaging. <i>Nuklearmedizin.</i> 2014; 53: N41-43.	185
3.3. Multicentrická Castlemanova choroba	189
3.3.1. PŘÍLOHA 18: Szturz P. Léčebné možnosti u multicentrické Castlemanovy choroby. <i>Onkologie.</i> 2013; 7: 144-147.	194
3.3.2. PŘÍLOHA 19: Szturz P, Adam Z, Chovancová J, et al. Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2012; 53: 2089-2091.	199
3.3.3. PŘÍLOHA 20: Szturz P, Adam Z, Moulis M, et al. Naše zkušenosti s léčbou multicentrické plazmocelulární Castlemanovy choroby s projevy vaskulitidy – popis případu přehled literatury. <i>Vnitř Lék.</i> 2012; 58: 679- 690.	203

4. Kožní projevy monoklonálních gamapatií	215
4.1. Kožní projevy asociované s mnohočetným myelomem	216
4.1.1. PŘÍLOHA 21: Szturz P, Adam Z, Klincová M, et al. Multiple myeloma associated IgA pemphigus: treatment with bortezomib- and lenalidomide-based regimen. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11: 517-520.	219
4.1.2. PŘÍLOHA 22: Szturz P, Adam Z, Vašků V, et al. Complete remission of multiple myeloma associated scleredema after bortezomib-based treatment. Leuk Lymphoma. 2013; 54: 1324-1326.	224
4.2. Schnitzler-syndrom	227
4.2.1. PŘÍLOHA 23: Szturz P, Adam Z, Šedivá A, et al. Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba. Klin Onkol. 2011; 24: 271-277.	232
4.2.2. PŘÍLOHA 24: Szturz P, Štork J, Čermáková Z, et al. Schnitzler-syndrom – paradigma multidisciplinárního přístupu u velmi vzácné diagnózy. Postgrad Med. 2014; 16: 74-80.	240
4.2.3. PŘÍLOHA 25: Szturz P, Adam Z, Hájek R, et al. Successful anakinra therapy in 2 patients with Schnitzler syndrome. Onkologie. 2011; 34: 265-268.	248
4.2.4. PŘÍLOHA 26: Szturz P, Adam Z, Klabusay M, et al. Schnitzler-syndrom: popis případu, zkušenosti s léčbou glukokortikoidy a preparátem anakinra (Kineret™) a sledování cytokinové odpovědi organismu. Vnitř Lék. 2011; 57: 97-112.	253
4.2.5. PŘÍLOHA 27: Szturz P, Šedivá A, Žurek M, et al. Léčba anakinrou u Schnitzler-syndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky. Klin Onkol 2014; 27: 111-126.	270
5. Vaskulopatie (Mnohočetná angiomatóza)	287
5.1. PŘÍLOHA 28: Szturz P, Adam Z, Řehák Z, et al. Salvage lenalidomide in four rare oncological diseases. Tumori. 2013; 99: e251-256.	290
Přehled dosažených výsledků	297
Závěr	299

Abstrakt

Jako vzácná onemocnění jsou na základě nařízení Evropského parlamentu a Rady číslo 141/2000 o léčivých přípravcích označovány život ohrožující nebo chronicky invalidizující chorobné stavy s prevalencí nepřesahující 1:2000 obyvatel. Kromě nízké prevalence spojuje tato onemocnění nedostatek validních vědeckých poznatků a klinických studií, opožděné nebo nesprávné stanovení diagnózy a omezený přístup pacientů k adekvátní lékařské péči. Takto vymezená skupina vzácných onemocnění je však značně heterogenní. Zahrnuje totiž choroby jak všeobecně známé (např. akutní leukémii), tak i jednotky s prevalencí dosahující několika postižených na 1 milion obyvatel, nebo jejichž četnost je vyjadřována jen jako počet případů, které byly v odborné literatuře dosud popsány (např. Erdheimovu-Chesterovu chorobu). Národní institut pro výzkum zdraví (*National Institute for Health Research*) ve Velké Británii definuje skupinu tzv. velmi vzácných diagnóz prevalencí nepřevyšující 1:100 000 obyvatel. V oboru onkologie do ní spadá několik desítek onemocnění.

Text předkládané habilitační práce je koncipován jako komentovaný soubor publikací, na nichž se uchazeč podílel jako autor hlavní (27) nebo korespondující (1) a které již byly v daném periodiku či knize uveřejněny ve své konečné podobě. Zahrnuty jsou souhrnné (9) a původní (19) vědecké příspěvky v zahraničních časopisech s impakt faktorem $> 0,5$ (13 článků in extenso, 1 abstrakt) a v neimpaktovaných recenzovaných časopisech (14 článků in extenso). Každá literární příloha je opatřena krátkým úvodníkem vyzdvihujícím 3 ústřední body příslušné publikace. Velmi vzácné nemoci, o nichž habilitační práce pojednává, jsou strukturovány do 3 postupně se zužujících okruhů, čemuž odpovídá členění práce do 3 částí: I) první část uvádí přehled velmi vzácných diagnóz podle rozsáhlé databáze Orphanet, II) ve druhé části se pozornost zaměřuje na soubor dospělých pacientů sledovaných na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno a III) třetí část pak podrobně rozebírá následující 4 diagnostické skupiny: histiocytózy, Castlemanovu chorobu, kožní projevy monoklonálních gamapatií a mnohočetnou angiomatózu.

Habilitační práce tak představuje souhrnný přehled několikaletého soustředěného úsilí v oblasti velmi vzácných diagnóz. V průběhu přípravy byly stanoveny následující priority: 1) vývoj nových diagnostických metod a léčebných schémat, 2) včasná a účelná farmakoterapie, 3) osvěta široké odborné i laické veřejnosti a 4) koordinace péče o nemocné. Výstupem je nejen řada odborných publikací, ale také pravidelně aktualizovaný informační internetový portál a podrobný registr pacientů.

Abstract

In the European legislation setting, rare diseases are defined as life-threatening or chronic debilitating conditions with prevalence not surpassing 1 per 2000 citizens. Besides the low prevalence, they have in common lack of valid scientific knowledge and prospective clinical trials, they are often late or incorrectly diagnosed and patients have limited access to adequate medical care. However, the group of rare diseases defined this way is considerably heterogeneous comprising some commonly known disorders (e.g., acute leukemia) as well as entities with prevalence rates not exceeding several cases per one million inhabitants or those where the frequency of occurrence is expressed only as a number of cases described so far (e.g., Erdheim–Chester disease). According to the National Institute for Health Research, a United Kingdom government body, entities with prevalence not surpassing 1/100,000 should be classified as very rare diseases. In oncology, several dozen diseases meet this criterion.

With the candidate listed as the first (27) or corresponding (1) author, the text of the presented habilitation thesis is designed as a cumulative collection of final published journal articles or book chapters with additional commentaries. Review articles (9) and original scientific contributions (19) in foreign journals with impact factor > 0.5 (13 full-text articles, 1 abstract) and in peer-reviewed journals without impact factor (14 full-text articles) have been included. Each of the attached papers is preceded by a brief introduction highlighting 3 key points of the respective article. Very rare diseases discussed in the habilitation thesis are structured into 3 gradually narrowing fields corresponding to the arrangement of the work into 3 parts: I) the first part shows overview of very rare diagnoses based on the comprehensive Orphanet database, II) the second part focuses on the adult patient cohort followed-up at the Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology of the University Hospital Brno, and III) the third part scrutinizes the following 4 diagnostic groups: histiocytoses, Castleman disease, skin manifestations of monoclonal gammopathies, and multiple angiomas.

Consequently, the habilitation thesis represents a summarizing overview of several years lasting concentrated efforts in the field of very rare diseases. During the preparation, following priorities have been adopted: 1) development of new diagnostic methods and therapeutic schedules, 2) early and effective pharmacotherapy, 3) raising awareness among the public and professionals, 4) healthcare coordination. As the results not only are there a number of publications but also a regularly updated internet information portal and a detailed patient registry.

ČÁST PRVNÍ

1. Uvedení do problematiky velmi vzácných diagnóz

2. Stanovené priority v oblasti velmi vzácných diagnóz

1. Uvedení do problematiky velmi vzácných diagnóz

Na základě nařízení Evropského parlamentu a Rady číslo 141/2000 o léčivých přípravcích jsou vzácná onemocnění definována jako život ohrožující nebo chronicky invalidizující chorobné stavy s prevalencí nepřesahující 5 postižených osob na 10 000 obyvatel. Kromě nízké prevalence spojuje tato onemocnění nedostatek validních vědeckých poznatků a klinických studií, opožděné nebo nesprávné stanovení diagnózy a omezený přístup pacientů k adekvátní lékařské péči. Dle dostupných informací žije v Evropě více než 30 miliónů osob trpících některým z odhadovaných šesti až osmi tisíc různých vzácných onemocnění, v České republice je to asi 20 000 nemocných.

Takto vymezená skupina vzácných onemocnění je však značně heterogenní, zahrnuje nejen choroby všeobecně známé (např. akutní leukémii), ale i jednotky s prevalencí dosahující jen několika postižených na 1 milion obyvatel (např. některé formy hemofilie), a dokonce i choroby, jejichž četnost je vyjadřována jen jako počet případů, které byly v odborné literatuře dosud zdokumentovány (např. Schnitzler-syndrom, Erdheimovu-Chesterovu chorobu). Národní institut pro výzkum zdraví (*National Institute for Health Research*) ve Velké Británii definuje skupinu tzv. velmi vzácných diagnóz prevalencí nepřevyšující 1:100 000 obyvatel. V oboru onkologie do ní spadá několik desítek onemocnění.

V České republice je tématika velmi vzácných onkologických diagnóz opomíjena, pacienti jsou často rozptýleni po různých zdravotnických zařízeních, neexistuje žádná centralizovaná či odpovídajícím způsobem organizovaná lékařská péče. Nemocní bývají různě dlouhou dobu, a to i několik let, sledování s nesprávnou diagnózou a následně neefektivně léčeni. Např. u výše zmíněného Schnitzler-syndromu se uvádí průměrná doba od prvních příznaků ke stanovení diagnózy 5 let. V jiných případech bývá vynakládáno nepřiměřené diagnostické úsilí, kdy pacienti opakovaně podstupují neindikovaná vyšetření a jsou tak vystavováni možným komplikacím vyplývajícím z invazivních či radiodiagnostických procedur. Společným jmenovatelem této kritické analýzy je neúčelná alokace zdravotnických zdrojů vedoucí k oddálení racionální farmakoterapie.

Léčebná rozhodnutí se u velmi vzácných onkologických onemocnění neopírají o registrační studie, standardní doporučená léčba registrovanými preparáty ve většině případů totiž dosud stanovena nebyla. Více než v kterékoliv jiné oblasti medicíny se proto lékaři v diagnostice a léčbě pacientů s těmito chorobami orientují na základě sporadických popisů

jednotlivých případů a malých skupin pacientů. Jejich žádosti o schválení úhrady moderních, účinných, ale zároveň ekonomicky nákladných léčivých preparátů v tzv. *off-label* indikaci nemusejí být pojišťovny vždy akceptovány, a to např. i z důvodu nedostatečných zkušeností daného zdravotnického zařízení v problematice velmi vzácných diagnóz. Je však neetické, aby tito nemocní byli diskriminováni a byla jim upírána léčba novými preparáty.

Na Interní hematologické a onkologické klinice ve Fakultní nemocnici (FN) Brno již několik let systematicky zpracováváme tematiku velmi vzácných nemocí a retrospektivně hodnotíme vybrané soubory pacientů. Publikované práce v tuzemských i zahraničních odborných periodících jsou důležitým prostředkem zvyšování všeobecné informovanosti odborné veřejnosti a představují rovněž cenný materiál pro argumentaci s plátcí zdravotní péče. Nezřídka k nám bývají právě na základě těchto literárních pramenů odesíláni pacienti z odlehlých regionů za účelem konzultace rozmanitých nejasných nálezů při klinických prohlídkách, laboratorních testech a zobrazovacích vyšetřeních. Není však naším primárním cílem odnámání klientů jiným zdravotnickým zařízením, ale spíše podpora a rozvoj sítě spolupracujících pracovišť.

Jelikož v České republice do roku 2013 neexistoval oficiální registr dospělých pacientů s velmi vzácnými onkologickými diagnózami, stali jsme se iniciátory tohoto klíčového nástroje v optimalizaci péče u zvolené skupiny nemocných. Díky grantové podpoře FN Brno byla v roce 2014 zahájena činnost pilotní regionální databáze s označením „Registr velmi vzácných hematoonkologických onemocnění u dospělých osob za účelem optimalizace jejich farmakoterapie“ (identifikační údaje: Start-up grant FN Brno 2/14). Projekt směřuje k vytvoření registru celonárodního, jehož potřeba vyplývá především z extrémně nízké prevalence sledovaných jednotek vyžadující objemné populační vzorky čítající řádově miliony obyvatel.

V návaznosti na registr postižených osob jsme hledali cestu k ještě bližšímu seznámení odborné i laické veřejnosti s problematikou velmi vzácných diagnóz. Pod záštitou grantového programu Ministerstva zdravotnictví České republiky „Národní akční plány a koncepce“ byl vytvořen internetový portál zaměřený výlučně na velmi vzácná hematologická a onkologická onemocnění (identifikační údaje: 23/14/NAP). Náš projekt se uceleně zabývá tímto způsobem vymezené skupiny raritních jednotek. Věříme, že díky elektronické platformě oslovíme další specializovaná centra nejen v srdci Evropy, ale i za hranicemi našeho státu. V podmínkách takto organizované struktury pak lze úspěšně zvyšovat kvalitu poskytované zdravotní péče.

2.1. PŘÍLOHA 1:

Szturz P.

Very rare diseases in oncology.

Medical Oncology. 2014; 31: 947.

Impakt faktor v roce 2014 = 2,634

Stěžejní body publikace:

- definice pojmu vzácné a velmi vzácné diagnózy (str. 14)
- upozornění na možné následky vyplývající z velmi nízké prevalence chorob (str. 14)
- přehled velmi vzácných onemocnění podle databáze Orphanet (str. 15)

Very rare diseases in oncology

Petr Szturz

Received: 23 March 2014 / Accepted: 27 March 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

To the editor,

Chen et al. [1] presented an important study on potential molecular prognostic predictors of recurrence in sacral chordoma. I wish to draw the readers' attention to epidemiological and related socioeconomic and ethical issues of such a rare diagnosis. Various definitions for sporadic diseases have been proposed based on different cutoff incidence or prevalence rates. Some of these definitions delineate a substantial portion of the overall population disease burden. The apparent complexity of the group of rare diseases implies further explorations including the most uncommon entities.

In the European legislation setting, rare diseases are defined as life-threatening or chronic debilitating conditions with prevalence not surpassing 1 per 2000 European Union citizens [2]. They have in common lack of valid scientific knowledge and prospective clinical trials, they are often late or incorrectly diagnosed and patients have limited access to adequate medical care. With about six to eight thousand different entities, the group of rare diseases is considerably heterogenous comprising some commonly known disorders (e.g., acute leukemia), disorders with prevalence under 1/100,000 (e.g., parathyroid carcinoma) as well as those where the frequency of occurrence is

expressed only as a number of cases described so far (e.g., Erdheim–Chester disease). According to the National Institute for Health Research, a United Kingdom government body, entities with prevalence not exceeding 1/100,000 should be classified as very rare diseases.

Very rare diseases share the same low-prevalence-related diagnostic and treatment limitations as described above for rare diseases. Moreover, pronounced deficiencies in disease-specific health care centralization often lead to a significant delay in time to diagnosis. Such a delay, being often associated with inadequate diagnostic process efforts, can cause an irreversible disease progression, ineffective treatment administrations, development of psychosocial stress-induced comorbidities and various complications resulting from diagnostic methods (i.e., related to invasive procedures, ionizing radiation burden) and therapeutic modalities (i.e., adverse drug reactions). The common denominator for the critical analysis is represented by inefficient allocation of healthcare resources postponing evidence-based rational pharmacotherapy.

Providing a comprehensive overview of rare diseases, the Orphanet internet portal (www.orpha.net) contains regularly updated encyclopedic lists of orphan disorders, relevant medicinal products and existing disease registries. Reviewing the latest report on prevalence of rare diseases [3], I have found that out of 2031 disorders, very rare entities account for the major portion thereof with 1573 entries (77 %). Subsequently, a detailed analysis revealed 27 very rare oncologic diseases (Table 1) and 48 conditions associated with either benign or malign tumors (e.g., Cowden syndrome, Blackfan–Diamond anemia, subcorneal pustular dermatosis and other).

Despite a growing interest for rare cancer care, a March 2014 Medline literature search failed to yield any references recognizing medical, ethical and social

P. Szturz (✉)
Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology,
University Hospital Brno and Masaryk University, School of
Medicine, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Table 1 List of very rare oncologic diseases according to the Orphanet Report Series [3]

Very rare oncologic diseases	Prevalence (/100 000)	Number of published cases	Number of published families
<i>Mastocytoses</i>			
Cutaneous mastocytosis	0.75		
Aggressive systemic mastocytosis	0.20		
<i>Soft tissue tumors</i>			
Lymphangioliomyomatosis	0.56		
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	0.20		
Tufted angioma		>200	
Diffuse neonatal hemangiomatosis		<70	
Orbital leiomyoma		16	
Hereditary neurocutaneous angioma			<10
<i>Other pediatric tumors</i>			
Hepatoblastoma	0.54		
Rhabdoid tumor		500	
Pancreatoblastoma		60	
<i>Histiocytoses</i>			
Letterer–Siwe disease	0.20		
Rosai–Dorfman disease		1000	
Erdheim–Chester disease		>500	
Hashimoto–Pritzker syndrome (a variant of Langerhans cell histiocytosis)		<50	
Hereditary progressive mucinous histiocytosis		13	
<i>Head and neck tumors</i>			
Parathyroid carcinoma	0.28		
Anaplastic thyroid carcinoma	0.10		
Esthesioneuroblastoma		1,200	
<i>Lymphomas, leukemias</i>			
Sézary syndrome	0.18		
Juvenile myelomonocytic leukemia	0.10		
X-linked lymphoproliferative disease	0.05		
Hepatosplenic T-cell lymphoma	0.03		
Granulomatous slack skin (a variant of lymphoma)		<50	
<i>Bone tumors</i>			
Adamantinoma	0.11		
Chordoma	0.05		
<i>Central nervous system tumors</i>			
Central neurocytoma		>100	

concerns of very rare oncologic diseases as a whole. I consider addressing this topic not only a way of optimizing medical aspects of health care, but also an emerging commitment for improving health equity and strengthening ethical decision-making. I hope that this letter may stimulate further debates and studies related to very rare tumors.

Acknowledgments This work was supported in part by MUNI/A/0723/2012 and MH CZ—DRO (FNBr, 65269705).

Conflict of interest The author has declared no conflicts of interest.

References

- Chen K, Mo J, Zhou M, et al. Expression of PTEN and mTOR in sacral chordoma and association with poor prognosis. *Med Oncol.* 2014;31:886.
- The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *OJ L.* 2000;2000(L018):1–5.
- Orphanet Report Series. Diseases listed by decreasing prevalence or number of published cases, November 2013—no 2. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf (2014).

2. Stanovené priority v oblasti velmi vzácných diagnóz

Během více než pětileté výzkumné práce v oblasti velmi vzácných diagnóz byly stanoveny čtyři základní priority, jimiž se zde prezentovaná vědecká činnost řídila. Níže uvedené priority vyplývají z podstaty velmi vzácných onkologických diagnóz jako specifického epidemiologického jevu a dále pak z aktuální situace této problematiky v České republice.

priorita 1) vývoj nových diagnostických metod a léčebných schémat

- východiska: I) velmi vzácná onemocnění bývají nesprávně nebo opožděně diagnostikována, II) ve většině případů neexistuje žádná standardizovaná terapie nebo se doporučení týkají jen léčebné strategie pro první linii
- návrhy pro řešení problematiky: I) využití nových, perspektivních zobrazovacích modalit (např. hybridního zobrazení pozitronovou emisní tomografií s radiofarmakem 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukózou v kombinaci s výpočetní tomografií, tzv. FDG-PET/CT vyšetření), II) podání nové, dosud nepublikované léčby na základě důkladné literární analýzy a znalosti základních mechanismů účinku (např. antiangiogenního účinku thalidomidu a lenalidomidu, preparátů cíleně ovlivňujících určitou část aberantně aktivované cytokinové dráhy) u pacientů s refrakterním onemocněním, III) ověření účinnosti léku používaného u relapsů rovněž v rámci první linie

priorita 2) včasná a účelná farmakoterapie

- východiska: I) odklad zahájení účinné léčby způsobený nedostatky v diagnostice a provázanosti jednotlivých klinických pracovišť, II) limitované informace v dostupné literatuře
- návrhy pro řešení problematiky: I) vývoj diagnostických algoritmů a doporučení pro každodenní praxi, II) koordinace péče o nemocné (s ohledem na významnost figuruje jako samostatná priorita číslo 4), III) intenzivní publikační činnost s důrazem na tuzemské časopisy s širokou distribucí v tištěné i digitální podobě, IV) vývoj registru

dospělých pacientů s velmi vzácnými diagnózami za účelem optimalizace farmakoterapie na základě reálných farmakoekonomických odhadů

priorita 3) osvěta široké odborné i laické veřejnosti

- východiska: nedostatečná pozornost věnovaná tématu velmi vzácných diagnóz v odborných žurnálech, na vzdělávacích kongresech a sympóziích, ale také ve veřejných médiích
- návrhy pro řešení problematiky: I) příprava původních i přehledových publikačních výstupů, II) přednášková činnost na tuzemských i zahraničních konferencích, III) internetový informační portál poskytující základní údaje k danému tématu a uvádějící přehled zapojených klinických pracovišť se zprostředkováním snadné elektronické komunikace

priorita 4) koordinace péče o nemocné

- východiska: dosud neexistuje žádná ucelená síť spolupracujících center, v rámci níž by probíhala koordinace péče o nemocné a která by poskytovala vysoce specializované konziliární služby po ostatní pracoviště
- možnosti pro řešení problematiky: I) vytvoření regionální databáze pacientů jako základu pro obdobný registr celonárodní, II) vývoj pravidelně aktualizovaných internetových stránek jako nástroje pro komunikaci mezi zapojenými centry a jako poutacího prvku při hledání dalších potenciálních zájemců o užší spolupráci

ČÁST DRUHÁ

1. Diagnózy sledované na Interní hematologické a onkologické klinice

Fakultní nemocnice Brno

2. Informační internetový portál

3. Registr pacientů

1. Diagnózy sledované na Interní hematologické a onkologické klinice Fakultní nemocnice Brno

Na základě vyhodnocení prospektivního sledování a retrospektivní analýzy pacientů léčených nebo jen diagnostikovaných na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno jsme vymezili skupinu nozologických jednotek, které splňují kritérium pro prevalenci velmi vzácných onemocnění (tabulka 1). Sumární přehled o nich přináší připojená PŘÍLOHA 1, která zároveň uvádí statistická data pro soubor 70 pacientů sledovaných na naší klinice mezi léty 1993 až 2013. V roce 2014 pak byla zahájena činnost jednak Informačního internetového portálu velmi vzácných diagnóz a jednak formálního registru velmi vzácných hematoonkologických onemocnění u dospělých osob. Tyto dva významné projekty se opírají o dlouholeté zkušenosti našeho pracoviště na poli velmi vzácných diagnóz a jsou jim proto věnovány následující dvě kapitoly.

Vybraná skupina onemocnění tvoří poměrně nesourodou skupinu, která zahrnuje celé spektrum různých klinických projevů od patologických stavů nezahoubných (unicentrická Castlemanova choroba) či dokonce spontánně regredujících (Kikuchiho-Fujimotova choroba), přes choroby s nejistou biologickou povahou (histiocytóza z Langerhansových buněk) až po vysloveně maligní neoplazie (sarkom z Langerhansových buněk, sarkom z folikulárních dendritických buněk, angiosarkom, agresivní systémová mastocytóza). Některé další chorobné stavy sice nemají neoplastický charakter, jejich symptomatologie jej však může dosti věrně připomínat (přítomnost monoklonální gamapatie a lymfadenopatie u Schnitzler-syndromu) nebo lze nalézt významné shody s protinádorovou léčbou (antiangiogenní preparáty thalidomid či bevacizumab u hereditární hemoragické teleangiektázie manifestující se objemnými ložisky v jaterním parenchymu, plicích či mozku). Pozoruhodný soubor tvoří kožní projevy monoklonálních gamapatií. Ve většině případů se totiž nejedná o samostatné chorobné jednotky, nýbrž pouze o příznaky v pozadí stojícího maligního onemocnění (nejen kryoglobulinémie, ale také IgA pemfigus, skleredém, skleromyxedém a nekrobiotický xantogranulom mohou být asociovány s mnohočetným myelomem).

Celou historii naší práce s pacienty s velmi vzácnými diagnózami provází neúnavná honba za nejnovějšími literárními poznatky. Ty totiž nejednou zvrátily plánovaný terapeutický postup na poslední chvíli či jej dramaticky modifikovaly v jeho průběhu. K tomuto účelu využíváme rozsáhlou medicínskou databázi PubMed/Medline, kde jsme schopni i během návštěvy pacienta na ambulanci získat rychle přehled o všech podstatných novinkách

(např. u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou chorobou jsme na základě takových informací zahájili úspěšnou léčbu anakinrou popsanou v PŘÍLOZE 12).

PŘEHLED DIAGNÓZ SLEDOVANÝCH NA INTERNÍ HEMATOLOGICKÉ A ONKOLOGICKÉ KLINICE FN BRNO	
DIAGNOSTICKÁ SKUPINA	NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY
Histiocytární choroby	Histiocytóza z Langerhansových buněk Periokulární xantogranulom dospělých Sarkom z Langerhansových buněk Sarkom z folikulárních dendritických buněk Erdheimova-Chesterova choroba Kikuchiho-Fujimotova choroba*
Castlemanova choroba	Unicentrická Castlemanova choroba Multicentrická Castlemanova choroba
Kožní projevy monoklonálních gamapatií	Schnitzler-syndrom Kryoglobulinémie IgA pemfigus Skleredém Skleromyxedém Difúzní plošná normolipemická xantomatóza Nekrobiotický xantogranulom Nemoc chladových aglutininů
Vaskulopatie	Těžké formy hereditární hemoragické teleangiektázie (morbus Rendu-Osler-Weber) Mnohočetná angiomatóza Agresivní hemangiomy Angiosarkom
Mastocytózy	Indolentní systémová mastocytóza Agresivní systémová mastocytóza

Tabulka 1.

* Kikuchiho-Fujimotova choroba není dosud vyhrazenou jednotkou v klasifikaci histiocytárních chorob, v této práci do ní byla přiřazena s ohledem na dominantní zastoupení histiocytárních elementů v lézích.

1.1. PŘÍLOHA 2:

Szturz P, Adam Z, Mechl Z, Krejčí M, Pour L, Brančíková D, Bednařík O, Ostřížková L, Protivánková M, Klvačová L, Král Z, Mayer J.

A single-center study of therapeutic results in 70 patients with very rare oncologic diseases.

Onkologie 2013; 36 (suppl 7): 189.

Stěžejní body publikace:

- přehled diagnóz zařazených v registru do roku 2013
- statistická analýza souboru 70 pacientů
- práce získala cenu pro mladé vědce (*Young Investigators' Award*) Německé, Rakouské a Švýcarské společnosti pro hematologii a onkologii (*Deutsche, Österreichische und Schweizerische Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, DGHO*) za rok 2013

tumor types, including breast cancer, where it has been shown to associate with aggressive disease and cancer stem cells (CSC) identity. However, the molecular regulation of SOX2 in breast CSC remains largely unknown. In mouse embryonic stem cells, the kinase AKT was found to interact with SOX2 by regulating its protein stability. Here we explore the relationship between SOX2 and AKT expression in breast C(S)C.

Methods: Eight breast cancer cell lines (MCF7, BT474, BT549, MDA-MB468, MDA-MB231, T47D, HS578T, SKBR3) were screened by qRT-PCR and western blot for SOX2 and AKT expression. Treatments with AKT-inhibitor MK-2206 as well as inhibitory and control siRNAs or shRNAs were used to inhibit AKT and/or SOX2. Modified and corresponding control cells were analyzed for SOX2, AKT and phospho-AKT levels, tumor sphere potential (primary and secondary spheres generated by replating) and CSC markers (CD24⁺/CD44⁺ and ALDH activity as measured by flow cytometry). Moreover, expression of SOX2 and AKT was assessed in spheres- in comparison to 2D-cultured cells.

Results: High basal levels of SOX2 were detected next to AKT expression in MCF7 and BT474 cells and were therefore used for the following experiments. Expression of both SOX2 and AKT was induced in spheres-cultures previously reported to enrich for CSCs, as compared to 2D-cultures. SOX2 knockdown as well as AKT inhibition significantly decreased sphere forming capacity and CSC markers in both cell lines. Importantly, treatment with the AKT-inhibitor MK-2206 did not show additional inhibitory effects on sphere formation in MCF7 cells previously treated with inhibitory SOX2 shRNA lentiviruses, suggesting that AKT may regulate breast cancer stem cells via modulation of SOX2. In line, AKT inhibition nearly abolished SOX2 protein expression. Currently we are analyzing AKT-phosphorylation sites potentially regulating SOX2 protein expression in breast cancer cells.

Conclusion: Our data suggest that AKT regulates breast CSCs by interacting with SOX2. We propose that patients suffering from breast carcinomas showing high SOX2 expression may particularly benefit from treatment with AKT-inhibitors.

Disclosure: No conflict of interest disclosed.

V644

A single-center study of therapeutic results in 70 patients with very rare oncologic diseases

Szturz P., Adam Z., Mechl Z., Krejčí M., Pour L., Brančíková D., Bednařík O., Ostřížková L., Protivánková M., Klvačová L., Král Z., Mayer J.

University Hospital Brno, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Brno, Czech Republic

Background: Rare diseases have in common lack of valid scientific knowledge and clinical trials; they are often late or incorrectly diagnosed. Herein we retrospectively studied the most uncommon entities (prevalence not surpassing several cases per 100,000) aiming to raise the awareness of them and present our treatment results.

Methods: Between 1993 and 2013 70 patients were followed-up with very rare oncologic diseases including 38 cases of histiocytic disorders [23 adult Langerhans cell histiocytoses (aLCH), 3 pediatric LCH, 1 orbital xanthogranuloma, 2 dendritic cell sarcomas, 5 histiocytic sarcomas (HS), 2 Erdheim-Chester diseases (ECD), 2 Kikuchi-Fujimoto diseases], 12 Castleman diseases [7 multicentric (MCD) and 5 unicentric forms], 12 skin manifestations of monoclonal gammopathies [3 Schnitzler syndromes (Ssy), 2 cryoglobulinemias, 1 IgA pemphigus, 2 scleredemas, 1 scleromyxedema, 1 diffuse plane normolipemic xanthomatosis, 1 necrobiotic xanthogranuloma, 1 cold agglutinin disease] and 8 vasculopathies [2 severe forms of hereditary hemorrhagic telangiectasias (sHHT), 3 multiple angiomatoses (MA), 2 aggressive hemangiomas (AH), 1 epithelioid angiosarcoma].

Results: 46 males and 24 females, 0–85 years of age at the time of diagnosis [42 ± 20 (70)], were followed-up for a median of 40 months [range: 0–171; 49.2 ± 45.6 (70)]. Overall remission rate was 70%, in 6 patients no interventions were required. Durable remissions were achieved in 1 multifocal aLCH, 8 unifocal aLCH and 2 unifocal HS using resection and/or

radiotherapy [disease-free survival: 18–149 months; 82.1 ± 50.7 (11)]; in 1 multifocal aLCH, 5 multisystem aLCH and 1 ECD using cladribine-based first line treatment [16–95 months; 47.6 ± 27.1 (7)] as well as in the following refractory cases: 1 multisystem aLCH and 1 MCD after lenalidomide-based treatment (14 and 15 months, respectively); 1 ECD and 2 Ssy during anakinra monotherapy (22, 63 and 36 months, respectively) and 1 IgA pemphigus after bortezomib-based treatment (18 months). Disease stabilizations or partial remissions were yielded in 2 sHHT, 2 MA and 1 AH using thalidomide-based regimens [5–33 months; 18.0 ± 10.9 (5)]. Overall and disease-related mortality rates were 20% and 11%, respectively.

Conclusions: We advocate for a centralized medical care and a feasible approach to some of the off-label drugs (e.g. cladribine, thalidomide, lenalidomide, anakinra, bortezomib), which repeatedly proved effective in our cohort of patients with very rare diseases.

Disclosure: No conflict of interest disclosed.

V645

Loss of TOSO affects BAFF-R expression, thereby causing impaired B cell homeostasis

Schulz A.^{1,2,3}, Kashkar H.⁴, Seeger J.⁴, Claasen J.^{1,2,3}, Pallasch C.P.^{1,2}, Hallek M.^{1,2,3}, Wendtner C.-M.^{1,2,5}, Frenzel L.P.^{1,2,3}

¹Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln, Germany, ²Center of Integrated Oncology (CIO), Köln, Germany, ³Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Köln, Germany, ⁴Uniklinik Köln, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Köln, Germany, ⁵Klinikum Schwabing, München, Germany

In CLL-related apoptosis resistance various mechanisms have been described, however FAS resistance has not been completely explained. As we identified the FAS apoptosis inhibitory molecule 3 (FAIM3) alias TOSO, to be overexpressed specifically in CLL, compared to healthy B cells and other B cell lymphomas, potentially disclosed a missing link in the mechanism for FAS-mediated apoptosis resistance in CLL.

Since our group correlated elevated TOSO expression in CLL to progressive disease, including unmutated IgVH status of the B cell receptor (BCR), TOSO regulation via BCR signaling was investigated and resulted in TOSO upregulation. BCR, as driving force of CLL, is a strong inducer of NF-κB. NF-κB has been shown to upregulate anti-apoptotic proteins and oncogenes, e. g. BCL2 and Mcl-1, which are important in initiating or enhancing CLL cell survival.

As the TOSO promoter has not been described yet, we firstly identified the TOSO proximal region to exert promoter activity. *In silico* analysis identified a binding site for NF-κB, which was supported by phylogenetic footprinting, revealing high sequence conservation. Using targeted mutagenesis and luciferase reporter assays, we detected direct NF-κB binding to the TOSO promoter and its positive regulatory effect on gene expression. Moreover, it is indispensable to clarify the biologic significance of TOSO, particularly in the CLL relevant B cells. Therefore, we generated a B cell-specific knockout mouse model and identified impaired B cell development characterized by diminished B cell count. Gene expression analysis and flow cytometry of splenic B cells revealed a decrease of the B-cell activating factor receptor (BAFF-R; $p = 0.0152$).

BAFF-R ligation is known to promote B cell survival by activating the NF-κB pathway. Loss of BAFF-R function causes deprivation of B cells, originating from a lack of the BAFF-R-mediated pro-survival signals. Thus, BAFF-R decrease caused by TOSO depletion might lead to the detected reduction of B lymphocytes, which corresponds to the previous observations. Taken together, we identified TOSO as novel NF-κB target gene. Induction of TOSO might result in resistance towards death receptor-mediated apoptosis and thus, positively intervenes in the pro-survival mechanisms in CLL. Moreover, our results reveal novel TOSO downstream functions, supporting its impact on B cell homeostasis and pro-survival signaling.

Disclosure: No conflict of interest disclosed.

2. Informační internetový portál

The screenshot shows the homepage of the 'Informační portál velmi vzácných hematologických a onkologických onemocnění'. The header includes a logo for 'VERY RARE HEMATOLOGIC AND ONCOLOGIC DISEASES' and navigation links: NOVINKY, REGISTR, NAŠE PUBLIKACE, ODKAZY, and KONTAKTY. A main navigation menu on the right lists: VELMI VZÁCNÉ DIAGNÓZY, HISTIOCYTÓZY, SYSTÉMOVÁ MASTOCYTÓZA, CASTLEMANOVA CHOROBA, KOŽNÍ PROJEVY MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ, and VASKULOPATIE. A 'Novinky' section features a date '13.10.2014' and a welcome message. An 'Úvod' section contains introductory text about the portal's purpose and a list of authors: P. Szturz, Z. Adam, M. Doubek. Logos for 'FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO', 'Interní hematoonkologická klinika', and 'SPIN-OFF IBA' are displayed. A table of contents lists five categories: Histiocytózy, Systémová mastocytóza, Castlemanova choroba, Kožní projevy monoklonálních gamapatií, and Vaskulopatie, each with sub-topics like 'Klasifikace', 'Epidemiologie', and 'Etiologie'. The footer includes the copyright notice: © 2014 | vytvořil Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity.

V říjnu 2014 byl na internetové adrese <http://www.vzacne-diagnozy.cz> spuštěn informační portál velmi vzácných diagnóz. Návštěvníci mají možnost získat ucelené informace o 5 vybraných skupinách velmi vzácných diagnóz (histiocytózách, systémové mastocytóze, Castlemanově chorobě, kožních projevech monoklonálních gamapatií a vaskulopatiích). Portál je pravidelně aktualizován, umožňuje vstup do registru pacientů pro odborníky zapojené do projektu a poskytuje rovněž kontakty na referenční pracoviště.

3. Registr pacientů

Přihlášený uživatel: Petr Szturz (SZTURZ) Projekt: VVHD Čas do odhlášení: 53:06 Vyber projekt Odhlášení

Vyhledávání | Nový pacient | Formuláře pacienta | Pacient | Nástroje

Formulář Diagnóza - mastocytózy

Pacient

VVHD_M_01_031 (Mastocytózy) - Cvičný pacient

Datum narození	01.11.1950	Iniciály	PB	Lékař	Petr Szturz
Pohlaví	Muž	Centrum	FN Brno - IHOK	Datum zařazení	02.11.2014

Formulář

Uložit Uložit a zavřít Přepočítat VVHD_M_01_031 - Diagnóza - mastocytózy

Informovaný souhlas

Informovaný souhlas pacienta podepsán Ano

Stanovení diagnózy

Typ systémové mastocytózy (SM) Agresivní SM

Typ asociovaného klonálního hematologického onemocnění

Specifikace

Diagnostická kritéria

Velké kritérium

Nález více než 3 denzích infiltrátů mastocytů v kostní dřeni

Malá kritéria

Nález více než 25 % mastocytů v kostní dřeni

Průkaz mutace KIT (D816V)

Exprese znaků CD2 a/nebo CD25 na mastocytech

Zvýšená hladina sérové tryptázy

Diagnóza SM je splněna? ? Ano

Datum stanovení diagnózy (dd.mm.rrrr)

Věk při stanovení diagnózy

Ve spolupráci s Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity byl v roce 2014 zahájen provoz pilotního registru velmi vzácných hematoonkologických onemocnění u dospělých osob, který navazuje na neformální registr těchto diagnóz vedený na Interní hematologické a onkologické klinice již řadu let. Předmětem sběru dat je pět skupin nemocí shodných s těmi uvedenými na informačním portálu www.vzacne-diagnozy.cz (viz kapitola 2.). Systém registru vygeneruje pro každého zařazeného pacienta čtyři formuláře (Diagnostika, Léčba, Zobrazovací modalita a Sledování), které umožňují zápis a posléze vyhodnocení potřebných údajů k danému typu diagnózy. Pro některá onemocnění byl do formuláře Diagnostika začleněn modul s diagnostickými kritérii pro interaktivní ověření jejich platnosti (viz ilustrativní obrázek).

ČÁST TŘETÍ

1. Velmi vzácná onemocnění vybraná pro podrobnou analýzu

2. Histiocytární choroby

3. Castlemanova choroba

4. Kožní projevy monoklonálních gamapatií

5. Vaskulopatie (Mnohočetná angiomatóza)

1. Velmi vzácná onemocnění vybraná pro podrobnou analýzu

Třetí část habilitačního spisu je věnována rozboru čtyř diagnostických skupin (histiocytózám, Castlemanově chorobě se svými odlišnými formami a kožním projevům monoklonálních gamapatií), přičemž poslední skupina vaskulopatií je zastoupena jen jedním onemocněním (mnohočetnou angiomatózou). Základní charakteristiku jednotlivých nozologických jednotek uvádí v přehledu tabulka 2. Všichni pacienti, jimž je v dále přiložených publikacích věnována pozornost, byli nebo jsou sledováni na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno. Tato třetí část tak představuje určité zaostření na vybrané chorobné stavy z části druhé, které již tvoří podmnožinu velmi vzácných nemocí vykreslených v části první. Jejich selekci podmiňuje prosté kritérium, jedná se totiž o diagnózy, které za posledních pět let doznaly pod taktovkou naší pracovní skupiny pro velmi vzácná onemocnění největšího pokroku, a to jak v diagnostice, tak v léčbě.

Většina literárních příloh, které každou kapitolu obohacují, vznikla na základě úzké mezioborové spolupráce, jak ilustruje např. práce o Schnitzler-syndromu (PŘÍLOHA 24). Multidisciplinární přístup je totiž v péči o pacienty s velmi vzácnými nemocemi zcela zásadní. Kromě histopatologie mají v diagnostice histiocytóz a Castlemanovy choroby nezastupitelné místo metody radiologické (konvenční radiografie, CT, magnetická rezonance) a scintigrafické (klasická scintigrafie skeletu, FDG-PET/CT). Zatímco různé více či méně specializované laboratorní testy vystupují do popředí u kožních projevů monoklonálních gamapatií (stanovení celkové bílkoviny a jednotlivých imunoglobulinových tříd, elektroforéza, imunofixace a denzitometrie ze séra a z moči, přítomnost volných lehkých řetězců v séru) a vaskulopatií (měření koagulačních parametrů, krevní obraz). Neméně významný je přínos těchto modalit ve sledování léčebné odpovědi. V této souvislosti se jako směrodatné ukázalo hodnocení účinnosti podané terapie na základě dermatologického nálezu na kůži, a to nejen v případech kožních projevů monoklonálních gamapatií (PŘÍLOHY 21, 22, 25), ale i histiocytárních neoplazií (PŘÍLOHA 12). Zvláštní pozornost si pak zasluhují experimentální cytokinové analýzy (PŘÍLOHY 9, 13, 19, 25) a molekulárně biologická vyšetření (PŘÍLOHY 11, 27).

Další specializace, které velkou měrou přispěly ke zkvalitňování péče o naše pacienty, zahrnovaly revmatologii, endokrinologii, imunologii, neurologii a psychologii. Diskutovaná multidisciplinarita se netýkala pouze spolupráce v rámci jedné instituce, ale sahala do mimokrajských nemocničních zařízení (v Českých Budějovicích, Havlíčkově Brodu,

Olomouci, Praze a Zlíně) a dokonce i přes hranice naší republiky do slovenského Martina. Všem kolegům, jejichž jména jsou uvedena v autorských kolektivech jednotlivých publikací, patří vřelé díky za jejich ochotu ke spolupráci nad rámec běžných povinností a trpělivost, vstřícnost a podporu při přípravě publikací.

VELMI VZÁCNÉ ONKOLOGICKÉ DIAGNÓZY	ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKY
Histiocytární choroby	proliferace buněk monocyto-makrofágového systému
Histiocytóza z Langerhansových buněk	Langerhansovy dendritické buňky; BRAF V600E a MAP2K1 mutace v 75 % (Brown et al., 2014); postihuje nejčastěji kosti, plíce a kůži
Erdheimova-Chesterova choroba	pěnité histiocyty; BRAF V600E mutace ve > 50 %; symetrická osteoskleróza dlouhých kostí
Kikuchiho-Fujimotova choroba	= subakutní nekrotizující lymfadenitida = histiocytární nekrotizující lymfadenitida; bolestivá krční lymfadenopatie s horečkami
Castlemanova choroba	neklonální lymfoproliferativní onemocnění; 2 klinické formy (unicentrická, multicentrická); 4 histologické formy (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšená, plazmablastická)
Unicentrická Castlemanova choroba	benigní uzlinová hyperplázie; chirurgická léčba
Multicentrická Castlemanova choroba	systémové příznaky a laboratorní abnormality; možná asociace s pozitivitou viru lidského imunodeficitu (HIV) a viru lidského herpesvirusu 8 (HHV-8); systémová léčba
Kožní projevy monoklonálních gamapatií	
Kožní projevy asociované s mnohočetným myelomem	mohou být způsobeny přímou infiltrací kůže nádorovými buňkami nebo škodlivým působením monoklonální komponenty
IgA pemfigus podobný subkorneální pustulózní dermatóze	autoimunitní onemocnění; vezikulobulózní kožní eflorescence
Skleredém	difúzní těstovitá indurace kůže; ukládání mucinu v dermis mezi svazky kolagenu
Schnitzler-syndrom	kombinace chronické kopřivky a monoklonální gamapatie typu M, méně často typu G
Vaskulopatie (Mnohočetná angiomatóza)	mnohočetný výskyt agresivních progredujících hemangiomů

Tabulka 2.

Brown NA, Furtado LV, Betz BL, Kiel MJ, Weigelin HC, Lim MS, Elenitoba-Johnson KS. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2014; 124: 1655-1658.

2. Histiocytární choroby

Pro tuto různorodou skupinu nemocí vycházejících většinou z buněk hematopoetické řady je charakteristická infiltrace a akumulace elementů monocyto-makrofágového systému v postižených tkáních a orgánech. Základní metodou pro jejich diagnostiku a klasifikaci je histopatologické vyšetření s imunofenotypizací. Tabulka 3 uvádí klasifikaci histiocytárních chorob podle Histiocyte Society, která byla publikována autorským kolektivem Favara et al.

Klasifikace histiocytárních chorob dle Histiocyte Society
I. třída: choroby odvozené od dendritických buněk
1) histiocytóza z Langerhansových buněk
2) sekundární procesy z dendritických buněk
3) juvenilní xantogranulom a podobné procesy
- Erdheimova-Chesterova choroba
4) solitární histiocytom z dendritických buněk různých fenotypů
II. třída: choroby odvozené od makrofágů
1) hemofagocytární syndromy
- primární hemofagocytární lymfohistiocytózy (familiární nebo sporadická)
- sekundární hemofagocytární lymfohistiocytózy (infekce, malignita a další)
2) sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (Rosaiova-Dorfmanova choroba)
3) solitární histiocytom makrofágového fenotypu
III. třída: maligní histiocytózy
1) monocytární leukémie
2) extramedulární monocytární tumor nebo sarkom
3) histiocytární sarkom odvozený od dendritických buněk
4) histiocytární sarkom odvozený od makrofágů (diseminovaná forma odpovídá staršímu termínu maligní histiocytóza)

Tabulka 3.

Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, Bucsky P, Egeler RM, Elinder G, Gadner H, Gresik M, Henter JI, Imashuku S, Janka-Schaub G, Jaffe R, Ladisch S, Nezelof C, Pritchard J. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997; 29: 157-166.

2.1. Histiocytóza z Langerhansových buněk

Histiocytóza z Langerhansových buněk je vzácné idiopatické onemocnění charakterizované tvorbou morfologicky specifických infiltrátů s přítomností Langerhansových dendritických buněk a dalších buněčných elementů. Ve více než polovině případů postihuje jedince v dětském věku, nejčastěji mezi 1. a 3. rokem života. V dospělosti se incidence odhaduje na 1 - 2 nemocných na 1 milion obyvatel. Typickou vlastností této nozologické jednotky je pestrost, neboť klinická manifestace sahá na jedné straně od benigních spontánně regredujících oligosymptomatických ložisek až po multisystémové chemorezistentní onemocnění s infaustní prognózou (PŘÍLOHY 3, 4). U dospělých osob se specifické léze nejčastěji vyskytují v kostech (tato forma se nazývá eozinofilní kostní granulom). Mezi další častá místa prvních manifestací nemoci patří kůže a plíce. Lokality jako lymfatické uzliny, hypofýza, játra, slezina, orbita, kostní dřev jsou méně frekventní, ale je s nimi, zejména u multisystémového postižení, třeba počítat.

Původní označení *histiocytóza X* zastřešovalo tři klinické formy histiocytózy z Langerhansových buněk z doby, kdy ještě nebyla známa patofyziologie choroby, tedy nemoc Abtovu-Lettererovu-Siweho (organomegálie, lymfadenopatie, exantém), nemoc Handovu-Schüllerovu-Christianovu (exoftalmus, diabetes insipidus, osteolýzy kalvy) a eozinofilní kostní granulom (izolované osteolýzy). S narůstajícími znalostmi se většina autorů shodovala na tom, že z hlediska patofyziologie dochází k nahromadění transformovaných nebo patologicky aktivovaných epidermálních dendritických buněk označovaných jako buňky Langerhansovy. Zlom v tomto tradičním chápání nastal v roce 2010, kdy Badalian-Very se spolupracovníky popsali výskyt rekurentní somatické mutace v genu pro BRAF proteinkinázu u 35 z 61 vybraných pacientů. Tento nálezn následně potvrdily další výzkumné skupiny. Mutace BRAF V600E, kterou popsala rovněž naše pracovní skupina u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou chorobou (PŘÍLOHA 11), má totiž za následek konstitutivní aktivaci signální dráhy RAS/RAS/MEK/ERK, která hraje významnou roli v kancerogenezi. Dalším zjištěním, které přispělo k novému pohledu na patogenezi Langerhansovy histiocytózy, byla přibývající pozorování, že exprese langerinu (CD207) a tvorba Birbeckových granul nejsou zcela patognomické pro tuto nozologickou jednotku a vyskytují se také v jiných subpopulacích monocyto-makrofágového systému. Navíc analýza genové exprese doložila daleko výraznější překryv CD207 pozitivních dendritických buněk z ložisek Langerhansovy histiocytózy s nezralými myeloidními dendritickými buňkami než

s diferencovanými buňkami Langerhansovými (Allen et al., 2010). Na základě těchto vědeckých dat lze tedy usuzovat, že spíše než v dysregulaci či transformaci Langerhasových buněk spočívá původ tohoto onemocnění v aberantní diferenciaci myeloidních prekurzorových buněk (Berres et al., 2015). A je zřejmě jen otázkou času, kdy bude histiocytóza z Langerhansových buněk definitivně překlasifikována jako myeloproliferativní neoplázie.

Diagnostika

Postižení centrálního nervového systému

Formy postižení mozku histiocytózou z Langerhansových buněk lze rozdělit do 3 skupin: (I) postižení hypotalamu a hypofýzy, (II) infiltráty v jiných lokalizacích a (III) pozdní neurodegenerativní změny. Postižení hypotalamu a hypofýzy se vyskytuje nejčastěji, což se vysvětluje afinitou Langerhansových buněk k těmto mozgovým strukturám. Infiltráty bývají nalézány pomocí vyšetření magnetickou rezonancí v oblasti stopky infundibula a klinicky se toto postižení manifestuje většinou deficitem antidiuretického hormonu, tedy jako diabetes insipidus. Druhá skupina forem histiocytární infiltrace mozku se rozvíjí při extraoseální expanzi ložisek ze skeletu hlavy, anebo naopak vzniká samostatně bez souvislosti s kostními strukturami. V takovýchto případech se Langerhansova histiocytóza může projevovat epileptickými záchvaty. Poslední skupina pozdních neurodegenerativních změn se vyznačuje postižením mozečku (typicky vermis) a bazálních ganglií (zejména nucleus caudatus), ložiska však byla popsána i v oblasti šedé kůry mozkové. V klinickém nálezu dominuje progredující ataxie a porucha řeči. Histologicky nejsou prokazatelné CD1-pozitivní Langerhansovy buňky, ale popisována bývá demyelinizace, občas i s přítomností zánětlivé infiltrace obsahující CD8-pozitivní elementy. Zajímavé bylo zjištění, že ve vysokém riziku rozvoje tohoto typu postižení jsou pacienti s endokrinními poruchami (Grois et al., 2005, Grois et al., 2010).

Významné postavení má FDG-PET, někdy v kombinaci s CT při pátrání po extrakraniálních projevech nemoci, kdy může odhalit zvýšenou akumulaci radiofarmaka v oblasti kůže, plic či kostí. Indikace k tomuto vyšetření bývá často diferenciální diagnostika příčiny diabetu insipidu, kdy se při histologickém nálezu Langerhansovy histiocytózy v jiné lokalizaci může etiologie hypofyzární infiltrace uzavřít a předejde se tak rizikové biopsii v oblasti tureckého sedla.

Na druhé straně jsou zkušenosti s vyšetřováním mozku pomocí FDG-PET u pacientů s histiocytózou z Langerhansových buněk omezeny na několik popisů malých souborů

pacientů. Nejprve zde proto představím pacienty z naší kliniky a následně srovnám námi dosažené výsledky s údaji ze světové literatury.

Mezi roky 1989 a 2011 byli na našem pracovišti sledováni 4 pacienti s histiocytózou z Langerhansových buněk postihující centrální nervový systém, kteří podstoupili vyšetření mozku na FDG-PET/CT skeneru. U pacienta s klinickými projevy diabetu insipidu se na FDG-PET skenu zobrazilo drobné ložisko lehce vyšší akumulace v hypofyzární stopce. U další pacientky s dlouholetým průběhem nemoci prokázala magnetická rezonance infiltraci v oblasti temporálního laloku. Tyto změny však mohly být rovněž způsobeny radioterapií, kterou pacientka v kumulativní dávce 80 Gy absolvovala při léčbě relabující histiocytózy v oblasti spánkové kosti. Objasnění tohoto procesu přineslo až FDG-PET/CT zobrazení, které ukázalo vysokou akumulaci radiofarmaka [Standardized Uptake Value (SUV) = 12,53] ve sledovaném ložisku. Souvislost s Langerhansovou histiocytózou a chemosenzitivitu onemocnění pak potvrdil pokles hypermetabolismu fluorodeoxyglukózy po dvou cyklech léčebného režimu s kladribinem (SUV = 5,71).

Do našeho souboru pacientů spadají dále dva pacienti s neurodegenerativními změnami v mozku, které se rozvinuly asi po 20 letech u prvního a po 30 letech u druhého pacienta od stanovení diagnózy histiocytózy z Langerhansových buněk. U těchto dvou pacientů byl při FDG-PET vyšetření patrný hypometabolismus glukózy v oblasti atrofických změn prokázaných na CT a magnetické rezonanci. Anatomická lokalizace těchto ložisek v bazálních gangliích odpovídala klinickým projevům postižení, kdy u jednoho pacienta postupně progredovala diplopie, ataxie, dyzartie a paraparéza a pacient nakonec zemřel na následky plicní embolizace. FDG-PET/CT tedy odlišilo degenerativní změny od možné infiltrativní recidivy nemoci, která se mohla projevovat obdobnými příznaky. Navíc nepřítomnost dalšího ložiska zvýšené metabolické aktivity při celotělovém snímání FDG-PET skenerem remisi onemocnění potvrdilo. Výhodou FDG-PET vyšetření v těchto případech je i možnost sledování dynamiky chorobného procesu. Z našich zkušeností tedy vyvozujeme, že FDG-PET vyšetření je schopno odlišit patologickou infiltraci centrální nervové soustavy charakterizovanou vysokou akumulací fluorodeoxyglukózy od pozdních neurodegenerativních změn s hypometabolizmem (PŘÍLOHY 3, 4).

K podobným závěrům dospěli také jiní autoři. Ribeiro et al. poukázali na to, že pro neurodegenerativní formu histiocytózy z Langerhansových buněk je na FDG-PET skenech charakteristický hypometabolismus a že FDG-PET vyšetření představuje užitečný nástroj v časně diagnostice tohoto typu postižení, kdy jsou změny patrné ještě před nálezem

neuroradiodiagnostických abnormalit. Zajímavé bylo rovněž zjištění, že FDG-PET nález v bazálních gangliích nemusí vždy korelovat s obrazem na magnetické rezonanci.

Tyto úsudky jsou v souladu s všeobecně uznávaným pravidlem, které zvýšenou aktivitu radiofarmaka přisuzuje zánětlivým nebo nádorovým procesům a naopak sníženou akumulaci dává na vrub snížené mozkové aktivitě, tedy neuronální ztrátě. Na tomto místě je ještě důležité doplnit diferenciální diagnostiku hypometabolizmu v bazálních gangliích, kdy se tento nález může vyskytovat nejen u neurodegenerativní Langerhansovy histiocytózy, ale také u multisystémové atrofie či progresivní supranukleární obrny.

Postižení plicního parenchymu

U kohorty pacientů s plicní formou postižení byla vyvinuta a ověřena nová metoda hodnocení difúzní metabolické aktivity v plicním parenchymu. Pro vysvětlení principu jejího využití budou nejprve objasněny některé základní pochody v plicích při postižení histiocytózou z Langerhansových buněk. Počáteční fáze plicní formy jsou charakterizovány tvorbou drobných nodulů velikosti 1 až 5 mm. Takové noduly se formují ve stěnách distálních bronchiolů, které tím postupně destruuji. V průběhu času se z nodulů vytvářejí postupně kavitované noduly, posléze tlustostěnné, následně tenkostěnné a nakonec splývající cysty. Z hlediska klinické praxe má význam znalost toho, že noduly představují aktivní fázi onemocnění, zatímco tvorba cystických útvarů je pouze přirozeným vývojem choroby do terminálního, neaktivního stádia.

Výše popsané morfologické změny ložisek Langerhansovy histiocytózy mají svůj radiografický korelát na CT vyšetření s vysokým rozlišením (HRCT), které může v některých případech poskytnout až patognomonický obraz nodulárně cystické struktury plicní tkáně. Přesné vyhodnocování počtu nodularit při hodnocení HRCT je však časově náročné a v běžné praxi se proto provádí jen semikvantitativní odečet. K překlenutí uvedených omezení byla vyvinuta nová diagnostická metoda založená na FDG-PET/CT vyšetření.

Pro stanovení difúzní metabolické aktivity se ve sledovaných oblastech měřila semikvantitativní analýzou hodnota tzv. SUV (Standardized Uptake Value). Jako oblast zájmu byl s ohledem na anatomické vztahy a známé charakteristiky postižení plicní formou onemocnění zvolen tvar koule o průměru 6 – 8 cm v pravém horním a středním plicním poli. Ke snížení variability mezi jednotlivými studiemi a pro potřebu porovnávat měření z různých přístrojů byla naměřená difúzní plicní aktivita srovnávána s aktivitou v referenčním jaterním

parenchymu. Tímto způsobem se určil tzv. SUVmaxPulmo / SUVmaxHepar index. Byla nalezena korelace mezi uvedeným indexem a aktivitou plicní histiocytózy z Langerhansových buněk vyjádřenou klinickými příznaky, výsledky funkčních plicních testů a radiografickými nálezy. Stoupající trend indexu SUVmaxPulmo / SUVmaxHepar lze totiž pozorovat při progresi plicní symptomatologie, zvyšování počtu nodulů na HRCT skenech a zhoršování výsledků funkčních plicních testů, zatímco klesající trend indexu SUVmaxPulmo / SUVmaxHepar je přítomen u úspěšně léčených pacientů nebo u nemocných, kteří zanechali kouření. Metodika tedy umožňuje monitorování léčebné odpovědi, sledování pacientů po léčbě a má potenciál i při screeningu plicního postižení u prokázané histiocytózy postihující jiné orgány (PŘÍLOHY 5, 6).

Pilomatrixom v diferenciální diagnostice lokalizované formy

Problematika diagnostiky lokalizované formy histiocytózy z Langerhansových buněk byla zvažována při pátrání po příčině ložiskové abnormální kumulace radiofarmaka na vstupním FDG-PET/CT u pacientky po exstirpaci eozinofilního granulomu z horní čelisti. Pilomatrixom, který byl v tomto případě zdrojem nejasné scintigrafické positivity, může napodobovat vzdálená ložiska histiocytózy, a je proto vždy nutné jeho histopatologické ověření (PŘÍLOHA 7).

Léčba

Léčebné protokoly pro histiocytózu z Langerhansových buněk u dospělých osob se s ohledem na nedostatek velkých randomizovaných klinických studií u této věkové skupiny odvíjejí od doporučení platných pro dětskou formu nemoci. Ani tyto protokoly však nepokrývají případy rezistentních onemocnění nereagujících na běžně používané režimy. Na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno byla v uplynulých letech věnována velká pozornost klinickému výzkumu zaměřenému jak na vytvoření protokolu pro použití v první linii, kde dáváme přednost preparátu kladribin, tak i na léčbu refrakterních forem nemoci po vyčerpání běžně dostupných preparátů, kde jsme pak s úspěchem aplikovali lenalidomid.

Léčba kladribinem

Kohorta sedmi pacientů diagnostikovaných s multisystémovou nebo multifokální formou histiocytózy z Langerhansových buněk podstoupila v rámci léčby první linie účinnou léčbu kladribinem (v monoterapii nebo kombinaci s dalšími cytostatiky, radioterapií či fotochemoterapií), která při mediánu sledování 37 měsíců uvedla onemocnění do kompletní remise u šesti z nich. Toxicita podaného režimu se projevila jen přechodným útlumem krvetvorby (zejména lymfopenií). V uvedené indikaci lze tedy kladribin na základě naší retrospektivní analýzy považovat za velmi nadějný lék s příznivým bezpečnostním profilem (PŘÍLOHA 8).

Jeden pacient, u něhož léčba kladribinem v rámci první linie úspěšná nebyla, se od ostatních odlišoval přítomností vysoce agresivní multisystémové formy Langerhansovy histiocytózy, která svým biologickým chováním připomínala maligní lymfom. Choroba byla odolná vůči běžně užívaným cytostatikům a déle trvající remise jsme nedosáhli ani po podání vysokodávkované chemoterapie s následnou autologní transplantací periferních kmenových buněk. Z tohoto důvodu jsme se po důkladném rozboru dostupné literatury rozhodli u pacienta podat léčebný režim založený na lenalidomidu.

Léčba lenalidomidem

Lenalidomid jako zdokonalený derivát thalidomidu představuje standardní součást vysoce efektivních léčebných schémat u mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu. Na rozdíl od thalidomidu není jeho podání limitováno neurotoxickými a sedativními nežádoucími účinky, ale u pacientů standardní indikační skupiny (s mnohočetným myelomem) často vede k projevům dřeňového útlumu. Efekt thalidomidu byl prokázán v několika zahraničních kazuistikách u nízké rizikové Langerhansovy histiocytózy. Jelikož náš pacient trpěl agresivní formou nemoci, zaměřili jsme svoji pozornost na lenalidomid, účinnější derivát thalidomidu. Podaný režim s lenalidomidem prokázal u našeho pacienta vynikající výsledky při minimální toxicitě léčby. Po 11 léčebných cyklech ukázalo kontrolní FDG-PET/CT vyšetření téměř kompletní remisi onemocnění s patologickou akumulací fluorodeoxyglukózy prokázanou pouze v jedné krční lymfatické uzlině (PŘÍLOHA 9).

Problematika leukemogenicity při kombinaci lenalidomidu s etoposidem (PŘÍLOHA 5)

Leukemogenicita, schopnost indikovat sekundární leukémii, je multifaktoriální proces. Faktory přispívající k rozvoji sekundární malignity zahrnují: (I) faktory odvozené od podané léčby (chemoterapie, radioterapie), (II) faktory odvozené ze základního onemocnění (zvýšené riziko je u Hodgkinského lymfomu, osteosarkomu, Ewingova sarkomu, dále obecně u 4. klinického stádia, při postižení kostní dřeně, u relapsů), (III) individuální faktory (genetické polymorfizmy v genech kódujících enzymy pro metabolismus léků, enzymy opravující DNA a transportéry léků), (IV) faktory prostředí (zaměstnání, ionizující záření, pesticidy) a (V) behaviorální faktory (tabakizmus, obezita, alkohol, dieta). Blíže se budu věnovat prvnímu bodu, a to z pohledu obou diskutovaných léků, jak lenalidomidu, tak i etoposidu.

Hlavní indikací podání lenalidomidu je mnohočetný myelom, proto jsou údaje o kancerogenním potenciálu čerpány právě ze zkušeností s tímto onemocněním. Několika nezávislými studii bylo zjištěno, že lenalidomid v rámci udržovací léčby mnohočetného myelomu, ale i při léčbě relapsu onemocnění může indukovat rozvoj různých typů sekundárních malignit. Dosud však chybí údaje o vztahu mezi všeobecně známými účinky lenalidomidu (tumoricidními a imunomodulačními) a mechanismy vzniku sekundárních tumorů. K dispozici ani nejsou informace, zdali lenalidomid zvyšuje karcinogenní efekt jiných léků.

Pacienti užívající inhibitory DNA topoizomerázy typu II čili epipodofylotoxiny (etoposid, teniposid) jsou ve zvýšeném riziku rozvoje sekundární akutní myeloidní leukémie, která se typicky vyznačuje přítomností genetických mutací v oblasti lokusu 11q23. Leukémie vzniká relativně časně, za 3-5 let od podání epipodofylotoxinů. Z několika velkých studií vyplývá, že riziko kancerogeneze závisí zejména na těchto třech proměnných: (a) kumulativní dávce (nad 1,2 g/m² je riziko zvýšeno 7x a nad 6 g/m² až 197x), (b) schématu podávání (jednou nebo dvakrát týdně zvyšuje riziko 7x ve srovnání s kontinuálním podáváním po dobu 21 dnů, dále riziko stoupá při léčbě delší než 6 měsíců), při existenci těchto rizikových faktorů se totiž zkracuje časový prostor pro opravu DNA poškozené jednoduchými nebo dvojitými zlomy, (c) léčbě kombinovanými režimy. Riziko sekundární leukémie u pacientů s histiocytózou z Langerhansových buněk léčených etoposidem se odhaduje asi na 1 %, je tedy značně nižší. Při zvažování leukemogenicity v klinické praxi je pak vždy nutné srovnat riziko úmrtí na základní onemocnění s rizikem rozvoje sekundární malignity (Ezoe et al., 2012).

Druhým aspektem je účinnost kombinační terapie. I když výsledky studie LCH I (Ladisch et al., 1994) prokázaly srovnatelnou účinnost etoposidu a vinblastinu v monoterapii

dětské multisystémové Langerhansovy histiocytózy, byl pro leukemogenní efekt etoposidu vinblastin často preferován. Jak následně vyplynulo ze studie LCH II (Gadner et al., 2008), může být intenzifikace režimu etopozidem (tedy vinblastin s prednisonem a etopozidem) vhodná u nejvíce rizikových pacientů [při postižení rizikových orgánů (játra, slezina, kostní dřeň, plíce) a perzistující chorobě po prvních 6 týdnech léčby], v celé skupině pacientů však nezlepšuje léčebnou odpověď ani přežití. Kombinovaná terapie s lenalidomidem a etopozidem u histiocytózy z Langerhansových buněk dosud nebyla dle medicínské databáze MEDLINE ve světové literatuře popsána. Zpráva autorské skupiny Tempescul et al. popisuje dosažení kompletní remise dle FDG-PET vyšetření u třech pacientů s relabujícím Hodgkinským lymfomem po autologní transplantaci, kteří byli léčeni chemoterapií ESHAP (etoposid, cisplastina, cytarabin, prednison) v kombinaci s lenalidomidem.

Na základě výše uvedených faktů se kloním k doporučení podávat etoposid u pacientů s agresivní relabující formou Langerhansovy histiocytózy, a to v režimu 100 mg/m²/den po dobu 3 dnů s opakováním každé 3 týdny. Toto schéma podávání respektuje rizika kumulativní expozice leukemogennímu etopozidu a s úspěchem jej použil i Tsele se spolupracovníky, kdy všichni tři dospělí nemocní dosáhli dlouhodobé remise choroby. Kombinovaná léčba s lenalidomidem prokázala u našeho pacienta účinnost, ale o tom, zdali se jedná o tu nejúčinnější tumoricidní kombinaci, musí rozhodnout až prospektivní srovnávací studie, v blízké budoucnosti to však budou zřejmě jen popisy jednotlivých případů a malých skupin pacientů.

Problematika teratogenity lenalidomidu

Od roku 1957 byl thalidomid užíván pacienty jako uklidňující a bolest tišící lék, navíc působil proti zvracení, takže byl často předepisován při ranní nevolnosti těhotných žen. Když byl thalidomid v roce 1961 dán do přímé souvislosti s vážnými vrozenými vývojovými vadami končetin (fokomélie a amélie), byla jeho distribuce na několik desetiletí zastavena. Postiženo tehdy zůstalo více než 10 000 dětí. Renesanci zažil tento lék až v devadesátých letech, když se v roce 1994 prokázala jeho schopnost inhibovat růst nových cév (antiangiogenní účinek). V současnosti jsou tímto preparátem léčeni zejména pacienti s mnohočetným myelomem, dále s erythema nodosum leprosum a účinek se popisuje rovněž u myelodysplastického syndromu a reakce štěpu proti hostiteli po alogenní transplantaci.

Když se pak na začátku druhého tisíciletí do klinické praxe uvedl lenalidomid, bylo logickou otázkou, zdali tento vysoce účinný derivát thalidomidu rovněž nemá teratogenní

potenciál. Pokusy s lenalidomidem u primátů ukázaly signifikantně zvýšenou incidenci podobných končetinových deformit jako u thalidomidu, a to při podání jakékoliv z testovacích dávek lenalidomidu. U králíků pak nejvyšší dávka, u níž nebyly pozorovány žádné známky fetální toxicity, odpovídala při přepočtu plochy pod křivkou (AUC, area under curve) dávce 25 mg denně u člověka. I když se nezdá, že by lenalidomid inhiboval růst endoteliálních buněk, a lze tak předpokládat, že jeho teratogenita je nižší než u thalidomidu, je užívání lenalidomidu v těhotenství striktně zakázáno. U žen ve fertilním věku jsou vyžadovány negativní výsledky těhotenských testů před zahájením léčby a nutná je rovněž důsledná antikoncepce (Knight, 2005, Kumar et al., 2012).

Sledování

Výsledky několikaletého sledování pacientů po podání kladribinu v rámci první linie byly zmíněny výše. Pro doplnění je vhodné uvést, že u dvou pacientů dosáhla v době publikace časopisecké práce celková délka trvání remise 92 a 94 měsíců. Oba nemocní absolvovali léčbu kladribinem v monoterapii a během sledování se u nich neobjevily žádné známky případných pozdních následků cytotoxické systémové terapie (PŘÍLOHA 8).

Další osud pacienta s agresivní multisystémovou formou histiocytózy z Langerhansových buněk popisuje jiná publikace v rámci souhrnného hodnocení zkušeností našeho pracoviště s použitím lenalidomidu u velmi vzácných hematoonkologických diagnóz. Pacient byl po ukončených 11 cyklech režimu s lenalidomidem směřován ke konzolidaci léčebné odpovědi a eradikaci zbytkové nemoci alogenní transplantací periferních kmenových buněk krvetvorby, která proběhla bez závažných komplikací po přípravném režimu s redukovanou intenzitou. Opakovaná kontrolní FDG-PET/CT vyšetření po léčbě ukázala přetrvávající kompletní remisi onemocnění. Z pozdních následků přetrvává jen mírná chronická reakce štěpu proti hostiteli manifestující se kožní suchostí a slizničními projevy charakteru keratokonjunktivitis sicca (PŘÍLOHA 28).

Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, Garraway LA, Hahn WC, Meyerson M, Fleming MD, Rollins BJ. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116: 1919-1923.

Allen CE, Li L, Peters TL, Leung HC, Yu A, Man TK, Gurusiddappa S, Phillips MT, Hicks MJ, Gaikwad A, Merad M, McClain KL. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol.* 2010; 184: 4557-4567.

Berres ML, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br J Haematol.* 2015; 169: 3-13.

Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassmann H; CNS LCH Co-operative Group. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain.* 2005; 128: 829-838.

Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H, Nanduri V, Prosch H, Prayer D; Histiocyte Society CNS LCH Study Group. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2010; 156: 873-881, 881.e1.

Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C, Remy P, Martin-Duverneuil N, Samson Y, Donadieu J, Hoang-Xuan K. 18F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis : results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol.* 2008; 255: 575-580.

Ezoe S. Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor. *Int J Environ Res Public Health.* 2012; 9: 2444-2453.

Ladisch S, Gardner H, Aricò M, Broadbent V, Grois N, Jacobson A, Komp D, Nicholson HS. LCH-I: a randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *The Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol.* 1994; 23: 107-110.

Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, Broadbent V, Donadieu J, Henter JI, McCarter R, Ladisch S; Histiocyte Society. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood.* 2008; 111: 2556-2562.

Tempescul A, Ianotto JC, Eveillard JR, Guillerm G, Berthou C. ESHAP chemotherapy regimen associated to lenalidomide induces complete isotopic remission in Hodgkin's lymphoma relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2011; 90: 971-973.

Tsele E, Thomas DM, Chu AC. Treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with etoposide. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27:61-64.

Kumar N, Sharma U, Singh C, Singh B. Thalidomide: chemistry, therapeutic potential and oxidative stress induced teratogenicity. *Curr Top Med Chem.* 2012; 12: 1436-1455.

Knight R. IMiDs: a novel class of immunomodulators. *Semin Oncol.* 2005; 32: S24-30.

2.1.1. PŘÍLOHA 3:

Szturz P, Adam Z, Řehák Z, Nebeský T.

Histiocytóza X.

In: Jana Skříčková, Vítězslav Kolek a kol. *Základy moderní pneumoonkologie*.

Praha: Maxdorf 2012: 311-322.

Stěžejní body publikace:

- obecný úvod do problematiky histiocytózy z Langerhansových buněk (str. 43-44)
- podrobný rozbor diagnostických modalit pro plicní formu tohoto onemocnění (str. 44-52)
- kniha získala cenu České pneumologické a fizeologické společnosti za nejlepší knižní publikaci v roce 2012

10 HISTIOCYTÓZA X

Petr Szturz, Zdeněk Adam, Zdeněk Řehák, Tomáš Nebeský

10.1 DEFINICE

Histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis, LCH) je vzácné idiopatické onemocnění s tvorbou morfologicky charakteristických infiltrátů s přítomností Langerhansových dendritických buněk a dalších buněčných elementů, typicky eozinofilních leukocytů a lymfocytů. Takovéto infiltráty mohou postihnout jeden nebo více orgánů v podobě tumorózních ložisek, která se nejčastěji vyskytují v kostech, v plicním parenchymu a na kůži. Etiologie onemocnění stále není zcela objasněna, v literatuře se objevují zprávy jak o klonalitě, tak o reaktivním původu. Většina autorů se však shoduje na tom, že v případě LCH jde o dysregulovanou proliferaci patologických Langerhansových buněk.

Původní označení *histiocytóza X* zastřešovalo tři klinické formy LCH z doby, kdy ještě nebyla známa patofyziologie choroby, tedy nemoc Abtovu-Lettererovu-Siweovu (organomegalie, lymfadenopatie, exantém), nemoc Handovu-Schüllerovu-Christianovu (exoftalmus, diabetes insipidus, osteolýzy kalvy) a eozinofilní kostní granulom (izolované osteolýzy). Současné klasifikace histiocytárních chorob používají termín LCH. Typickou vlastností této nozologické jednotky je pestrost, neboť klinická manifestace sahá na jedné straně od benigních spontánně regredujících oligosymptomatických ložisek až po multisystémové chemorezistentní onemocnění s infaustní prognózou.

10.2 EPIDEMIOLOGIE

Ve více než polovině případů postihuje LCH jedince v dětském věku, nejčastěji mezi 1. a 3. rokem života. V dospělosti se incidence odhaduje na 1–2 nemocné na 1 milion obyvatel. Jde o natolik raritní onemocnění, že zkušenosti s průběhem a léčbou přináší literatura hlavně ve formě malých souborů pacientů a jednotlivých popisů případů.

Plicní forma LCH se obvykle vyskytuje jako izolované postižení organismu, může však být jedním z projevů multisystémového onemocnění. Izolovaná plicní LCH je intersticiální plicní proces silně asociovaný s nikotinismem (více než 90 % nemocných jsou kuřáci), má lepší prognózu a odlišnou léčebnou strategii než multisystémová LCH.

Incidence plicní LCH není dosud přesně zmapována. V rámci multisystémové LCH je diagnostikována asi ve 20% všech případů. Dále se uvádí 3–5,5% podíl na intersticiálních plicních nemocech. Rozsáhlejší epidemiologická data z Japonska udávají prevalenci 0,27 u mužů a 0,07 u žen na 100 000 obyvatel. Pacienti s plicním postižením jsou většinou mladí dospělí ve věku 20 až 40 let.

10.3 KLINICKÉ PŘÍZNAKY

Ačkoliv jde o difuzní plicní postižení, nemocní bývají dlouho asymptomatictí. Nemoc se totiž rozvíjí pomalu a díky kompenzačním mechanismům zůstávají výsledky funkčního plicního vyšetření v mezích normy i při 20–30% postižení plicního parenchymu. Příznaky, které přivádějí pacienty k lékaři, jsou nespecifické a zahrnují suchý dráždivý kašel, bolesti na hrudi či námahovou dušnost. Zejména u mladých mužů se však může objevit jako první manifestace spontánní pneumotorax, a to i recidivující. Hemoptýza je méně častým příznakem, pleurální výpotky jsou výjimečné.

Poněkud odlišná situace nastává v případě multisystémové LCH, kde výše zmíněné symptomy doprovázejí projevy postižení jiných orgánů (např. polyurie při infiltraci stopky hypofýzy, bolesti kostí při osteolýze či pruritus doprovázející kožní vyrážku), anebo je naopak plicní infiltrace klinicky nemá a je diagnostikována náhodně.

10.4 DIAGNOSTIKA

Plicní LCH je poddiagnostikované onemocnění. Asi ve čtvrtině případů je choroba odhalena náhodně prostým snímkem plic. Diagnostické modalit lze rozdělit na metody přímé a nepřímé. Přímý průkaz je založen na histologickém a imunofenotypickém vyšetření LCH granulomů s Langerhansovými histiocyty exprimujícími příslušné antigeny. Histologický vzorek lze získat torakoskopicky z oblastí, kde je podle zobrazovacích vyšetření nejvíce granulomových ložisek.

HRCT vyšetření (zobrazení počítačovou tomografií s vysokým rozlišením) však může v některých případech poskytnout patognomický obraz nodulárně cystické struktury plicní tkáně. Pokud jde v takovém případě zároveň o pacienta s již prokázanou LCH v jiné lokalizaci nebo o mladého kuřáka a z výsledků cytologické analýzy bronchoalveolární laváže je patrný vysoký počet CD1a pozitivních elementů, není obvykle nutné ověřovat plicní LCH histologicky, a diagnózu tak stanovíme nepřímo.

Pro diagnostiku a další sledování pacientů s plicní LCH má tedy význam patologické vyšetření (histologický nález z biopsie plic, cytologické vyšetření teku-

tiny získané z bronchoalveolární laváže), funkční plicní testy, prostý snímek plic, HRCT vyšetření, PET/CT scanování (hybridní zobrazení pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s počítačovou tomografií) a klinické vyšetřování.

Histologický náález

Pro počáteční fázi nemoci je charakteristická tvorba drobných nodulů obvykle velikosti 1 až 5 mm, i když byly popsány noduly dosahující rozměrů až 1,5 cm. Takovéto granulomy obsahující aktivované Langerhansovy buňky se formují ve stěnách distálních bronchiolů, které postupně destrukují. Morfologicky se plicní ložiska podobají ložiskům v jiných tkáních, ale jsou mnohočetná a difúzně rozprostřena v plicní tkáni. Granulomy jsou neohraňované a zasahují do sousedních alveolů, které pak obsahují zvýšené množství makrofágů s pigmentem a připomínají deskvamativní intersticiální pneumonii. Histologický náález v nepostižených částech plic je normální. V některých případech je LCH spojena se vznikem difúzní plicní fibrózy, faktory vedoucí k takovým změnám však dosud známy nejsou.

Pro průkaz Langerhansových buněk v granulomech má v současnosti zásadní význam imunohistochemické vyšetření, při kterém se využívá pozitivní reakce protilátky proti antigenu CD1a a proteinu S 100. Elektronmikroskopicky lze identifikovat Langerhansovy buňky pomocí přítomnosti specifických cytoplasmatických organel, tzv. Birbeckových granul, kterými se tyto buňky odlišují od ostatních dendritických buněk. Birbeckova granula jsou obsažena v normálních Langerhansových buňkách a jejich exprese je dále zvýšena v patologických Langerhansových histiocytech. Elektronová mikroskopie sice není běžně využívanou modalitou v klinické praxi, ale o přítomnosti Birbeckových granul se lze přesvědčit imunohistochemickým barvením langerinu (CD207), což je lektin asociovaný s Birbeckovými granulami.

V průběhu času podléhají ložiska plicní LCH změnám, při nichž přibývá v granulomech eozinofilů a dalších zánětlivých buněk a naopak klesá zastoupení Langerhansových histiocyty a dochází k fibrotizaci útvaru. Makroskopicky vznikají z původních nodulů postupně kavitované noduly, posléze flustostěnné, pak tenkostěnné a nakonec splývající cysty. Jak ukážeme dále, mají tyto morfologické změny LCH ložisek svůj radiografický i nukleárně medicínský korelát. Pro klinickou praxi je důležité vědět, že noduly představují aktivní fázi onemocnění, zatímco tvorba cystických útvarů je pouze přirozeným vývojem choroby do terminálního, neaktivního stadia.

Bronchoalveolární laváž

Nález na bronchiálním stromu je při bronchoskopickém vyšetření normální, nebo jeví pouze nespecifické známky zánětu způsobeného kouřením. Počet buněk v aspirátu je obvykle zvýšen nad $10^6/\text{ml}$ se zřetelnou predominancí alveolárních makrofágů. Tato zvýšená buněčnost, a zejména pak podíl makrofágů, souvisí

s intenzitou kouření cigaret, naopak normální buněčnost bývá u pacientů bez abúzu nikotinu. Dokonce i Langerhansovy histiocyty, které lze identifikovat pomocí monoklonální protilátky proti antigenu CD1a, jsou nalézány ve zvýšené míře u kuřáků (do 3 % buněk), ale také u pacientů s difuzní intersticiální plicní chorobou asociovanou s alveolární hyperplazií (do 4 % buněk) a v případech adenokarcinomu plic.

Podíl CD1a pozitivních buněk v aspirátu nad 5 % se vyskytuje téměř výhradně u plicní LCH. Senzitivita takto zvolené hranice positivity je však nízká (méně než 25 %), neboť u mnoha pacientů s plicní LCH jsou počty buněk mezi 1 a 5 %. I přes toto omezení má bronchoalveolární laváž své místo v diagnostickém algoritmu, a to především u pacientů s typickým nálezem na HRCT plic nebo při diferenciální diagnostice intersticiálních plicních procesů.

Biopsie bronchiální mukózy při bronchoskopii není pro stanovení diagnózy plicní LCH přínosná. Transbronchiální biopsie vede k diagnóze asi u 10–40 % případů. Tento nízký výtěžek je způsoben fokální distribucí ložisek v plicním parenchymu, a je tedy nutné získat a kompletně imunohistochemicky přešetřit dostatečně velký počet vzorků.

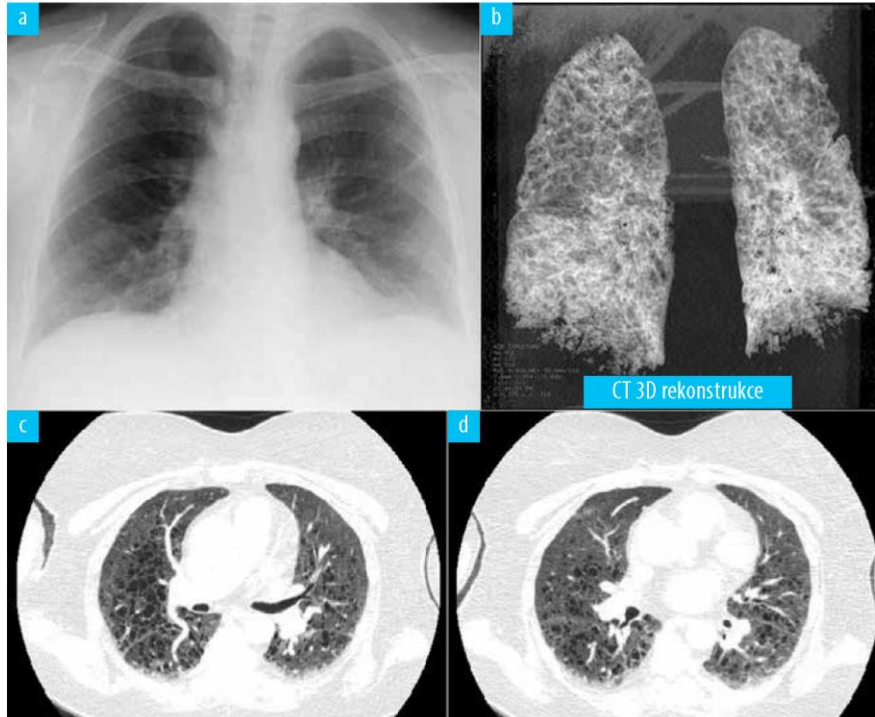
Funkční plicní testy

Změny plicních funkcí odrážejí míru morfologických změn a dobu trvání nemoci. Nejčastější abnormalitou je snížená difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý, která bývá přítomna u 70–90 % nemocných. Většina pacientů má i obstrukční poruchu. Běžná je dále nízká vitální kapacita, lehce snížená celková plicní kapacita a zvýšený reziduální objem. Hodnota usilovného výdechu je snížena u 20–30 % vyšetřovaných s časně diagnostikovanou plicní LCH a četnost této poruchy se s progredující chorobou zvyšuje. Kombinace obstrukční poruchy a difuzních plicních infiltrátů by měla vzbudit podezření na plicní formu LCH.

Konvenční radiografie

Nejčastějším projevem je retikulomikronodulární infiltrace, někdy jsou patrné cysty. Změny postihují symetricky obě horní a střední plicní pole, ubývá jich kaudálním směrem a často vynechávají oblast kostofrenických úhlů. Tuto typickou distribuci plicní LCH lze vysvětlit tím, že horní a střední plicní laloky jsou více ventilovány, a tedy přednostně vystaveny exogenním faktorům. Častá je diskrepance mezi rozsáhlou infiltrací plic na skiagramu a relativně abundantní symptomatologií.

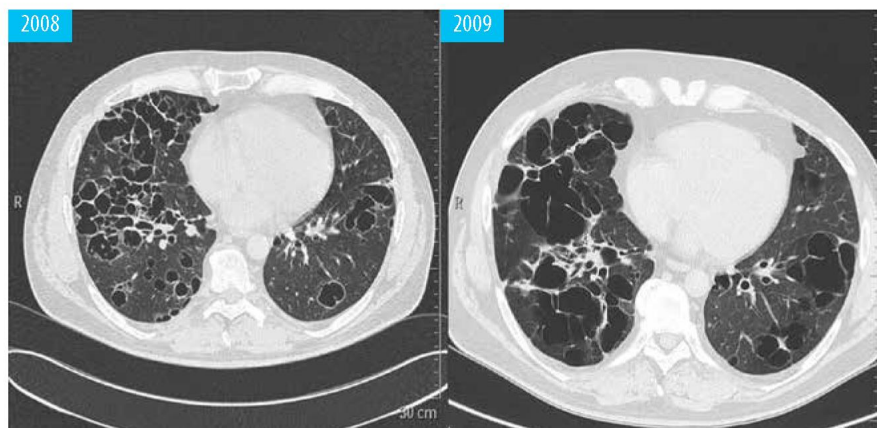
V pokročilých fázích nemoci s dominantním zastoupením cystických útvarů připomíná rentgenologický nález emfyzém, komplikací může být prasknutí cysty s rozvojem spontánního pneumotoraxu. Méně častým nálezem je překrvení plicních hilů v případech plicní hypertenze. Zcela výjimečně je popisován fluidotorax, rozšíření mediastina (lymfadenopatií) či solitární plicní nodule bez intersticiálních změn. Asi v 10 % je nález v mezích normy (obr. 10.1).



Obr. 10.1 Plicní forma LCH pohledem konvenční radiografie a CT. Pacientka narozená v roce 1955, s multisystémovou LCH byla přijata v červnu 2010 s horečkami a dušností do nemocnice pro podezření na pneumonii. Konvenční radiografie (a) neukázala patologický nález na rozdíl od HRCT vyšetření (c, d), kde byly kromě hypostatické pneumonie rovněž popsány difúzně rozložené malé cysty (velikost 4–15 mm) v obou plicních křídlech připomínající emfyzém. Nález byl vizualizován rovněž pomocí CT 3D rekonstrukce (b). Cystické postižení plic, komplikované rozvojem bakteriální infekce, bylo u této pacientky náhodným nálezem. Ale na základě retrospektivní analýzy SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar předcházejících 4 PET vyšetření (2004–2010) je patrné, že plicní LCH se u této pacientky vyvíjela postupně několik let (obrazovou dokumentaci poskytl doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.)

Počítačová tomografie s vysokým rozlišením (HRCT)

HRCT vyšetření přineslo zásadní zlom v diagnostice plicní LCH. V současnosti je základním vyšetřením, které by mělo být provedeno při podezření na tuto či jinou intersticiální plicní nemoc. HRCT přináší podrobné informace o nodularitách, kavitovaných nodulech a cystách. Tyto změny nemusí být vždy zřetelné na klasickém skiagramu, je tedy např. patrné, že retikulace na rtg snímku je tvořena malými plicními cystami. Typickými projevy plicní formy LCH na HRCT vyšetření jsou malé, špatně ohraničené noduly, které se postupně vyvíjejí v kavitované noduly, následně v tlustostěnné, později tenkostěnné a nakonec splývající plicní cysty (konglomeráty), kdy se radiologický obraz podobá emfyzematózní plicí (obr. 10.2, 10.3).

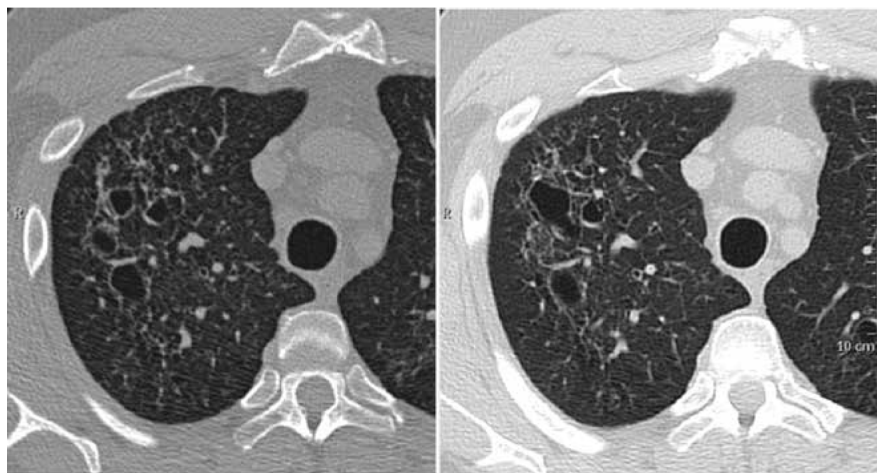


Obr. 10.2 Pacient narozený v roce 1969, HRCT z 5/2008 a 7/2009. Tlustostěnné cysty splývající v konglomeráty. Tyto cystické útvary byly příčinou opakovaných spontánních pneumotoraxů



Obr. 10.3 Pacient narozený v roce 1972, HRCT z 7/2009. Na obraze jsou zřetelná četná ložiska nižší denzity bez definovatelné stěny, centrilobulárně lokalizovaná, neodlišitelná od centrilobulární formy emfyzému

Změny postihují jak periferní, tak centrální části plic. Mikronoduly jsou milimetrové velikosti, cysty mají často bizarní tvar velikostí většinou do 20 mm, stěna je typicky tenká méně než 1 mm. Především v počátečních stádiích choroby můžeme pozorovat téměř patognomický nález cystických lézí kombinovaných s noduly, z nichž některé mohou být kavitované (obr. 10.4). Kontinuální sledování skupiny pacientů pomocí HRCT prokázalo, že noduly a kavitované noduly mohou vymizet, zatímco cysty jsou definitivní změnou. Časté jsou však i nespecifické nálezy.



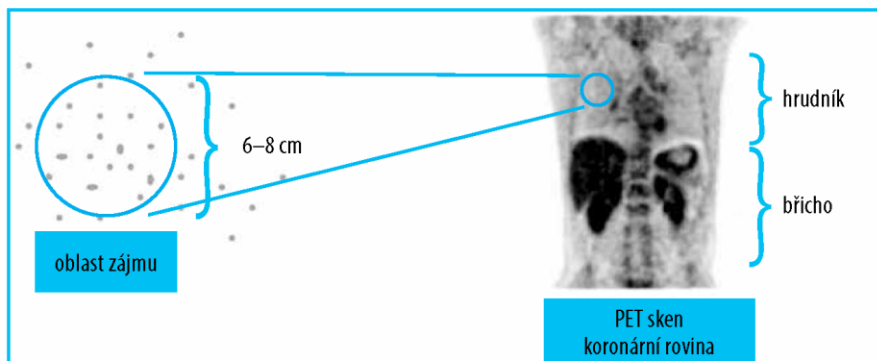
Obr. 10.4 Pacient s izolovanou plicní LCH narozený v roce 1963. Patrné jsou tlustostěnné cysty v horním plicním laloku a drobná nodulace

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit centrilobulární emfyzém, lymfangiomyomatózu, bronchiektazie, dále různé infekce včetně mykobakterióz a pneumocystové pneumonie, sarkoidózu, Wegenerovu granulomatózu, kavitované nádory a septické emboly.

Hybridní zobrazení pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s počítačovou tomografií (PET/CT)

PET/CT vyšetření se osvědčilo při hodnocení aktivity kostních či jiných infiltrátů LCH. Pro tyto ložiskové formy LCH je PET/CT standardně doporučovanou metodou. Plicní formy jsou však charakterizovány difúzním procesem. Četné drobné nodularity v plicním parenchymu dosahují velikosti několika milimetrů, a jsou tak pod rozlišovací schopností PET komponenty, která se udává obvykle kolem 7 mm. Obdobně u cystických lézí je aktivita jen ve stěně tloušťky cca 1–2 mm, tedy hluboce pod rozlišením. Současným PET/CT vyšetřením proto nelze detegovat a proměřovat aktivitu jednotlivých drobných ložisek LCH.

Proto, ve snaze měřit aktivitu nemoci v plicním parenchymu, byla na Interní hematooonkologické klinice v Brně ve spolupráci s PET centrem Masarykova onkologického Ústavu v Brně vyvinuta nová metoda k měření difúzní metabolické aktivity. Míra metabolické aktivity se stanovuje semikvantitativní analýzou pomocí hodnoty tzv. SUV (standardized uptake value). Jde o bezrozměrnou veličinu, kterou lze definovat jako naměřenou aktivitu ve sledované oblasti vztahovou k aktivitě podaného radiofarmaka (fluordeoxyglukózy), glykemii a tělesným parametrům vyšetřované osoby. Jako oblast zájmu, ve které se aktivita měří,



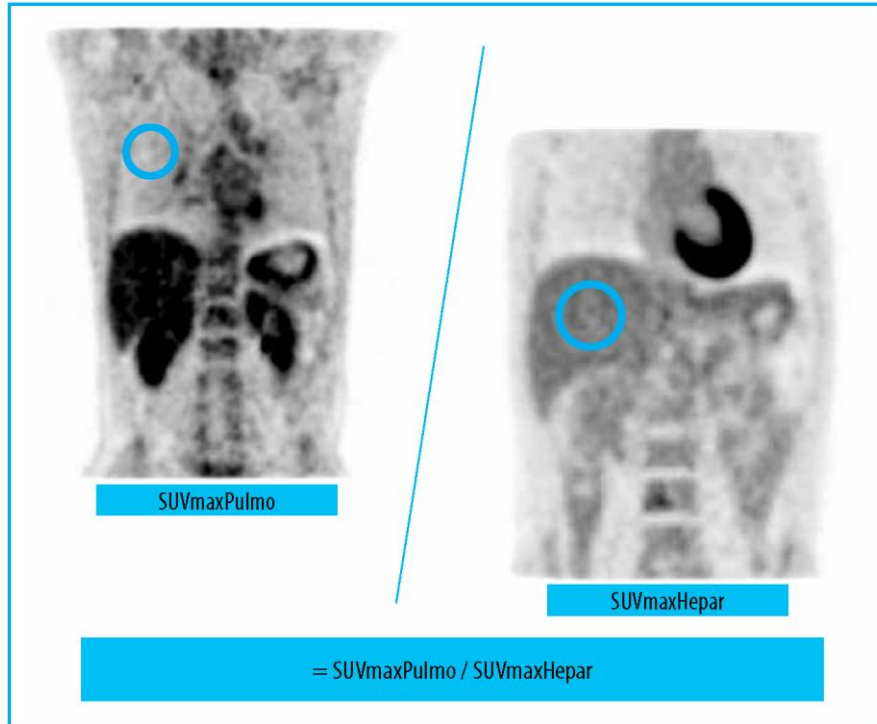
Obr. 10.5 Měření difuzní metabolické aktivity v plicí. Metabolická aktivita byla měřena na PET vyšetření v oblasti tvaru koule v pravé plicí

byl s ohledem na anatomické vztahy a známé charakteristiky postižení plicní LCH zvolen tvar koule o průměru 6–8 cm v pravém horním a středním plicním poli (obr. 10.5). Ke snížení variability mezi jednotlivými studii a pro potřebu porovnávat měření z různých přístrojů byla naměřená difuzní plicní aktivita srovnávána s aktivitou v referenčním jaterním parenchymu.

Při vyměrování oblasti zájmu v játrech byl postup analogický jako v případě plicního parenchymu, zvolen byl opět tvar koule velikosti 9–10 cm v průměru. Tímto způsobem se určil tzv. SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar index (obr. 10.6). Stanovoval se tedy SUVmax, který odpovídá aktivitě nejintenzivnějšího pixelu v obrazu zvolené oblasti zájmu. Byla nalezena korelace mezi uvedeným indexem a aktivitou plicní LCH vyjádřenou klinickými příznaky, výsledky funkčních plicních testů a radiografickými nálezy. Stoupající trend indexu SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar lze totiž pozorovat při progresi plicní symptomatologie, zvyšování počtu nodulů na HRCT scanech a zhoršování výsledků funkčních plicních testů, zatímco klesající trend indexu SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar je přítomen u úspěšně léčených pacientů nebo u nemocných, kteří zanechali kouření.

Při zpětné analýze vzorku 100 náhodně vybraných PET/CT studií bez známé plicní onkologické nebo i neonkologické choroby byly naměřeny hodnoty menší než 0,3 u 79 % a menší než 0,4 u 96 % případů (rozpětí: 0,14–0,43; průměr: 0,24; směrodatná odchylka: 0,07). Žádné hodnoty indexu nepřesahovaly 0,5, proto bylo toto číslo zvoleno jako arbitrární hranice, při jejímž překročení je vysoká pravděpodobnost plicního postižení u pacienta s již prokázanou LCH v jiné lokalizaci (obr. 10.7).

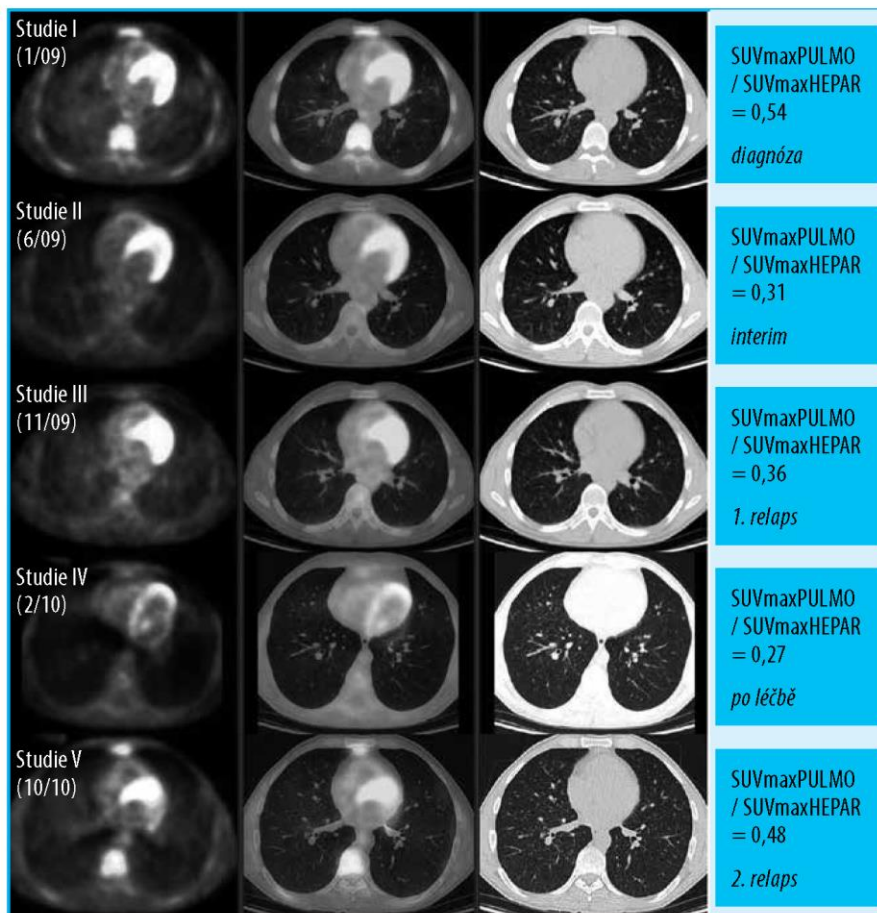
Měření SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar indexu tedy nachází uplatnění jak v monitorování efektu léčby a sledování pacientů po ukončení terapie, tak ve screeningu plicního postižení u pacientů s prokázanou LCH v jiné lokalizaci, a to za dodržení důležité podmínky absence jiné plicní nebo jaterní choroby, která by



Obr. 10.6 Schematické znázornění výpočtu indexu pro měření aktivity plicní LCH

naměřené hodnoty SUV mohla také zvyšovat. Tato metoda má rovněž význam při rozhodování o zahájení léčby v případech izolované plicní LCH, neboť terapie je v takových případech indikována při průkazu progresu onemocnění, která je pak vyjádřena vzestupem SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar indexu.

Aktivitu plicní LCH lze sledovat i na HRCT. Přibývání nodularit signalizuje nárůst aktivity, ubývání nodularit signalizuje zastavení další progresu nemoci. Vytváření cyst znamená již jen přechod do end stage disease, zvyšování počtu cyst tedy nesignalizuje progresi nemoci, ale jen přechod již vytvořené nemoci do její terminální podoby. Přesné vyhodnocování počtu nodularit při běžném HRCT je však časově náročné a v běžné praxi se proto neprovádí. Funkční vyšetření plic je při hodnocení aktivity nemoci velmi hrubým ukazatelem a nemusí vždy rozlišit, zda jsou zachycené abnormality důsledkem terminálního cystického postižení, anebo se jedná o aktivní chorobu. Měření a dlouhodobé sledování indexu SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar v sobě proto nese významný potenciál využití při hodnocení aktivity plicní LCH a dalších diseminovaných drobnoložiskových plicních procesů.



Obr. 10.7 Série PET/CT vyšetření u pacienta s multisystémovou LCH s plicním postižením narozeného v roce 1973. Na základě vysoké vstupní hodnoty SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar indexu v kombinaci s patologickým nálezem na HRCT a klinickou symptomatologií (dušnost, kašel) byla stanovena diagnóza plicní LCH. Interim PET/CT vyšetření po 2 cyklech s kladribinem prokázalo léčebnou odpověď, která korelovala s regresí lymfadenopatie a ústupem klinických příznaků nemoci. U pacienta však šlo o agresivní formu LCH s opakovanými relapsy. Hodnota indexu těsně korelovala s průběhem nemoci. Aktivitu v zachyceném myokardu považujeme za fyziologickou

10.5 LÉČBA

Zásadní význam má ukončení kouření, které vedlo v mnoha případech k remisi onemocnění. Léčba je indikována v případech, kdy je po přerušení kouření zřetelná progresse nemoci. Pro zjišťování aktivity choroby se běžně využívá funkčních plicních testů a HRCT zobrazení. Na Interní hematoonkologické klinice v Brně byla zavedena nová metoda vyhodnocování pomocí PET/CT scanování

s využitím SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar indexu. U mnoha pacientů dochází i ke spontánní remisi nebo dlouhodobé stabilizaci, takže se k léčbě nakonec nepřistoupí.

Pro izolovanou plicní LCH ve stadiu nodularit se nejčastěji používá glukokortikoidní léčba v denní dávce 0,5–1 mg/kg, která se pomalu snižuje v průběhu 6–12 měsíců. Žádoucím efektem je zbrzdění aktivity nemoci a utlumení zánětlivé reakce v LCH granulomech, což potlačí destrukci bronchiolů vedoucí k tvorbě cyst.

Cytostatika (vinblastin, methotrexát, kladribin, méně často merkaptopurin a etoposid) jsou indikována při multisystémovém postižení, v léčbě izolované plicní LCH nalézají své uplatnění při kortikorezistenci. Transplantace plic jsou prováděny výjimečně, popsána byla totiž rekurence onemocnění v transplantovaných plicích.

10.6 PROGNÓZA

Klinický průběh plicní LCH je velmi divergentní a nelze jej u konkrétního pacienta předpovídat. Asi u 50 % nemocných má izolovaná plicní LCH příznivý průběh, k vymizení aktivity nemoci dochází spontánně, nebo při kortikoidní léčbě. Nicméně cystické poškození plic je nevratné. Navíc u pacientů s plicní LCH a zejména kuřáků je uváděno vyšší riziko rozvoje rakoviny plic a dalších maligních novotvarů.

Mezi nepříznivé prognostické faktory plicní LCH patří: nástup nemoci ve vyšším věku, delší doba aktivních příznaků, recidivující pneumotoraxy, mimohrudní projevy vyjma kostního postižení, difuzně rozložené plicní cysty a závažné poruchy ventilace.

LITERATURA

1. Adam Z, Pour L, Krejčí M, et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – nemoc s mnoha tvářemi. Zkušenosti jednoho pracoviště a přehled projevů nemoci. *Vnitř Lek.* 2008;54:1063–81.
2. Adam Z, Řehák Z, Koukalová R, et al. Plicní forma histiocytózy z Langerhansových buněk – hodnocení aktivity nemoci a léčebné odpovědi pomocí PET-CT (indexu SUVmaxPulmo/SUVmaxHepar). Popis vlastních zkušeností a přehled literatury. *Vnitř Lek.* 2010;56:1228–50.
3. Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Baltimore).* 1981;60:385–96.
4. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer.* 1999;85:2278–90.
5. Kodet R, Zitková M. Morphologic and roentgenologic pulmonary findings in disseminated histiocytosis X. *Cesk Pediatr.* 1985;40:634–8.
6. Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest.* 2009;135:1542–9.
7. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest.* 1999;115:1452–5.

8. Schönfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration*. 1993;60:38–44.
9. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest*. 2003;123:1673–83.
10. Szturz P, Adam Z, Řehák Z, et al. Lymfomu-podobný průběh agresivní multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk v dospělosti a přínos PET/CT vyšetření při hodnocení difúzní metabolické aktivity v plicním parenchymu: kazuistika. *Vnitř Lek*. 2010;56:1177–93.
11. Ščudla V, Roček V, Dušek B, et al. Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. *Vnitř Lek* 1987;33:1078–86.
12. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006;27:1272–85.
13. Tomaszewski JF, Khiyami A, Kleinerman J. Neoplasms associated with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch Pathol Lab Med*. 1991;115:499–506.
14. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1969–78.
15. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Chest Med*. 2004;25:561–71.
16. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T; Respiratory Failure Research Group of Japan. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med*. 2001;40:998–1003.

2.1.2. Příloha 4:

Szturz P, Adam Z, Nebeský T, Moulis M, Řehák Z, Koukalová R, Prášek J, Fassman A.

Histiocytóza z Langerhansových buněk v obrazech.

In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Obecná Onkologie.

Praha: Galén 2011: CD příloha.

Stěžejní body publikace:

- rozbor jednotlivých typů postižení histiocytózou z Langerhansových buněk u dospělých osob dle lokalizace (str. 56-58)
- didaktický popis 7 případů onemocnění s doprovodnými ilustracemi (str. 58-69)
- rozsáhlá sbírka 98 nálezů z různých zobrazovacích modalit a klinických vyšetření zachycujících některé typické nálezy u tohoto onemocnění (str. 56-69)

Histiocytóza z Langerhansových buněk v obrazech

Petr Szturz, Zdeněk Adam, Tomáš Nebeský, Jiří Neubauer, Mojmír Moulis, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Jiří Prášek, Antonín Fassmann

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Slovo úvodem

- ❖ Cílem této práce je seznámit studenty a kolegy lékaře s onemocněním, které sice výskytem nepatří mezi nejčastější, může však svým průběhem napodobovat onemocnění jiná a manifestovat se např. recidivujícími pneumotoraxy, generalizovanou lymfadenopatií, svědčením kůže, chronickou zevní otitidou, rozednou plic či jako diabetes insipidus.
- ❖ Takovéto projevy společně s nízkou incidencí zodpovídají za poddiagnostikování této nosologické jednotky a pacienti jsou tak často dlouho sledováni např. na plicních klinikách nebo endokrinologických ambulancích, než je stanovena správná diagnóza.
- ❖ Na následujících snímcích je proto po stručném představení Langerhansovy histiocytózy uvedeno několik kazuistik dokládajících rozmanitost této choroby a zdůrazňujících některé poznatky důležité pro klinickou praxi. Věříme, že bohatá obrazová dokumentace přiblíží tuto problematiku čtenářům a prohloubí jejich zájem o toto téma.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Základní charakteristika histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH)

- ❖ Jedná se o vzácné idiopatické onemocnění charakterizované **klonální proliferací Langerhansových dendritických buněk** s tvorbou typických granulomů. Takovéto infiltráty mohou postihnout jeden nebo více orgánů v podobě tumorózních ložisek.
- ❖ Typickou vlastností této nosologické jednotky je **pestrost**, neboť klinická manifestace sahá na jedné straně od benigních spontánně regredujících oligosymptomatických ložisek až po multisystémové chemorezistentní onemocnění s infaustní prognózou.
- ❖ Incidence u dospělých se odhaduje na **0,1 až 0,5 / 100 000** dospělých (údaje z německy mluvících zemí).
- ❖ Incidence u dospělých v ČR není známa a pro malou informovanost lékařů zůstává zřejmě mnoho případů nerozpoznáno.
- ❖ Ročně je v ČR registrováno **15 nových pediatrických případů**.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Formy postižení LCH v dospělosti

1. **Postižení skeletu** – nejčastější forma postižení
Tvorba **osteolytických ložisek** ne nepodobných osteolyze při mnohočetném myelomu.
Nejčastěji je uváděno postižení **kalvy**, následuje pak osteolytické postižení **žeber**, s menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu.
Kostní ložiska často způsobují zvýšený kostní obrát, a proto jsou znázornitelná metodou **scintigrafie** skeletu pomocí technecium pyrofosfátu.
Velmi citlivými metodami zobrazení patologického děje v kosti jsou rovněž **magnetická rezonance (MRI)** a **PET vyšetření**.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha



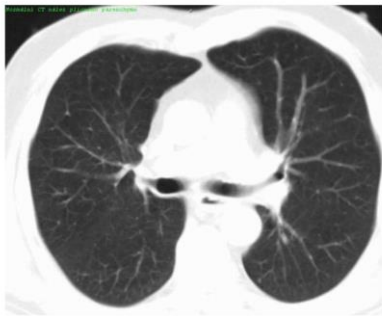
Eozinofilní kostní granulom. Osteolytické ložisko v okcipitální kosti u pacienta s LCH.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Formy postižení LCH v dospělosti

2. **Postižení dýchacího ústrojí**
Je častější u **dospělých** než u dětí.
60% až 100 % pacientů s plicní formou jsou **kuřáci**.
Incidence plicního postižení mezi všemi pacienty s LCH se udává kolem 20 %.
Pacienti přicházejí s anamnestickým údajem **dušnosti** ale i **bolesti** na hrudníku, neproduktivním **kašlem**, někdy udávají **teploty** a **úbytek hmotnosti**.
Radiografický nálezn je tvořen **cystami** a intersticiálními **nodulárními opacitami**.
Diagnózu lze stanovit pomocí **plicní biopsie** nebo **bronchoalveolární laváže**, pokud je k dispozici barvení na CD1a pozitivní makrofágy (ne každá patologie toto vyšetření provádí).

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha



Normální nález na plicním parenchymu.

Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je HRCT (high-resolution computed tomography, vyšetření počítačovou tomografií s vysokým rozlišením).

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha



Difúzní zvýšení opacity plicního parenchymu, plicní cysty a ojedinělé plicní nodularity.

S pomocí HRCT je možno rozpoznat tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha



Plicní cysta dorzálně.

Cysty mohou nabývat bizarních tvarů a v pokročilých formách onemocnění až splyvat pod obrazem **emfyzému**. Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobí **spontánní pneumotorax**.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Formy postižení LCH v dospělosti

3. Postižení kůže

Infiltrace kůže buňkami Langerhansovy histiocytózy dominuje u dospělých v oblasti **mediánní roviny** a často postihuje **intertriginózní oblasti** jako třísla, pupek, vulvu či perianální krajinu, popsány jsou však i případy postižení nehtů.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha



Makroskopický obraz však není typický, kožní projevy LCH se mohou podobat folikulitidě či seborhoickému ekzému. **Bez histologického vyšetření kůže nejsme schopni rozpoznat, že se jedná o LCH.**

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Formy postižení LCH v dospělosti

4. Postižení gastrointestinálního traktu

Játra i slezina mohou být touto chorobou postižena, což se projeví jejich zvětšením (**hepatosplenomegálii**). Velmi silná infiltrace jater pak může vyvolat příznaky **jaterního selhání**, tedy pokles albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenku bez výrazného zvýšení jaterních enzymů.

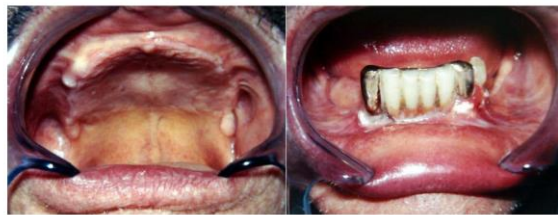
Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Formy postižení LCH v dospělosti

5. Postižení v oblasti hlavy

Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagací choroby z processus mastoideus. Infiltrace je nebolestivá a postupně vede k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu.

Diabetes insipidus je také jedním z projevů, jež může být i prvním příznakem onemocnění v dospělosti, typický je však pro dětskou formu LCH a může být provázen panhypopituitarismem.



LCH může infiltrovat i dásně a čelisti a může dojít k uvolňování zubů, proces se podobá parodontóze.

Formy postižení LCH v dospělosti

6. Postižení lymfatických uzlin

Většinou se jedná o postižení lokalizované na **jednu lymfatickou oblast**, kterou někdy může vyřešit exstirpace postižené uzliny bez další léčby.

LCH projevující se **generalizovaným** zvětšením uzliny a typickými B-příznaky, tedy LCH připomínající svým klinickým průběhem maligní lymfom (lymphoma-like průběh), je extrémně vzácná (jeden takový případ prezentujeme v následující sekci kazuistik jako případ č. 3).

Popisy případů

1. případ – muž, roč. 1972, postižení skeletu a plic
2. případ – muž, roč. 1969, postižení plic a kůže
3. případ – muž, roč. 1973, postižení lymfatických uzlin, kůže, plic a skeletu
4. případ – muž, roč. 1974, postižení hypofýzy a plic
5. případ – muž, roč. 1963, postižení plic a ucha
6. případ – muž, roč. 1973, postižení hypofýzy a kůže
7. případ – muž, roč. 1975, postižení skeletu a CNS

Popisy případů

Případ č. 1, muž narozen v r. 1972

postižení skeletu a plic

Případ č. 1, muž nar. 1972

- ❖ K první atace onemocnění u tohoto muže došlo ve věku 21 let a jednalo se o **bolesti** v pravé stehenní kosti a v obratli Th 12. Radiograficky byla v těchto místech prokázána **osteolytická ložiska**.
- ❖ **Diagnóza LCH** byla stanovena **histologickým** vyšetřením kostního resekátu při operaci těchto ložisek a pacient byl po implantaci alogenních štěpů bez další léčby pouze sledován.
- ❖ Po 10 letech se nově objevily bolesti žeber, páteře a kalvy. Zobrazovací metody (RTG, scintigrafie skeletu, CT a MR) prokázaly mnohočetné osteolytické defekty v těchto oblastech a pacient byl indikován k podání systémové **chemoterapie**. Po 5 cyklech chemoterapie (2-chlordeoxyadenosin = kladribin) byla léčba v listopadu 2003 ukončena.

Případ č. 1, muž nar. 1972

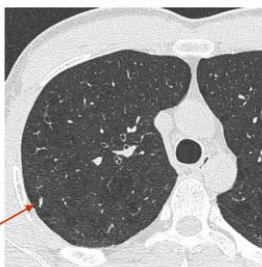
- ❖ V roce 2007 se však u muže objevil **kašel, dušnost a bolesti** v oblasti hrudního koše. Na HRCT byly popsány cystické okrsky různé velikosti, místy splývající, dále četné nodularity i fibrózní proužky. Nález byl kompatibilní s diagnózou plicní formy LCH.
- ❖ Po stanovení této diagnózy **přestal tento mladý muž kouřit**. Subjektivní potíže (kašel a dušnost) se po ukončení kouření zmírnily a dále pacient jen docházel na pravidelné kontroly.
- ❖ Na HRCT plic v roce 2009 jsou popsány diskrétní nodularity, zatímco plicní cysty přetrvávají beze změn.

Případ č. 1, muž nar. 1972



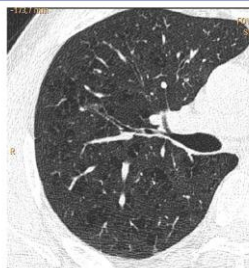
HRCT z r. 2007:
četné cystické léze s definovatelnou stěnou splývají v konglomeráty

Případ č. 1, muž nar. 1972



HRCT z r. 2007:
nepravidelná nodularita vpravo v horním laloku plicním subpleurálně

Případ č. 1, muž nar. 1972



Úbytek počtu nodularit tedy hodnotíme jako pokles aktivity plicní LCH, což je v souladu s ústupem subjektivních potíží pacienta. Cystické formace představují reziduální formu nemoci, vznikají z nodulárních opacit a po vytvoření již nemizí.

HRCT z r. 2009:
četná ložiska nižší denzity bez definovatelné stěny centrilobulárně lokalizovaná, neodlišitelná od centrilobulární formy emfyzému

Případ č. 1, muž nar. 1972

K zapamatování:

Pokud se u mladého člověka objeví kašel, dušnost či spontánní pneumotorax a pokud HRCT prokáže charakteristické změny, je nutno ověřit diagnózu a v případně prokázané LCH zahájit cílenou léčbu.

Popisy případů

Případ č. 2, muž narozen v r. 1969

postižení plic a kůže

Případ č. 2, muž nar. 1969

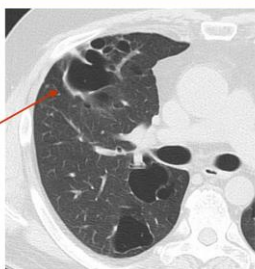
- ❖ Prvním příznakem onemocnění u tohoto muže byl spontánní **pneumotorax** v březnu 2008. Pneumotorax se u tohoto muže celkem 3x opakoval a při třetí atace byla provedena **plicní biopsie**, na jejímž základě byla stanovena diagnóza LCH.
- ❖ V červenci téhož roku byla u muže provedena kožní excize **makulopapulózní vyrážky** ze kůže a prokázána byla i kožní forma LCH.
- ❖ Následující snímky ukazují HRCT plic z roku 2008 a 2009 a jejich vzájemné srovnání dokládající progresi onemocnění.

Případ č. 2, muž nar. 1969



HRCT plic z r. 2008:
v obou plicních křídlech jsou patrné četné silnostěnné cysty se septy velikosti 2-3 cm, největší buly dosahují velikost až 5 cm

Případ č. 2, muž nar. 1969



Kontrolní HRCT z r. 2009:
kaudální poloviny plic jsou změněny v buly nebo v cysty z 80%, kranální poloviny z 20 %
na HRCT nejsou zřetelné žádné nodularity

Případ č. 2, muž nar. 1969



Porovnání obou HRCT.
patrná je progresie ve smyslu úbytku počtu nodulů a nárůstu zastoupení silnostěnných
cyst, které splyývají do konglomerátů

Případ č. 2, muž nar. 1969

K zapamatování:

LCH se může projevovat i spontánními pneumotoraxy a je tedy třeba, zejména při anamnéze nikotinismu, tuto etiologickou jednotku zahrnovat do diferenciálně diagnostických rozvah.

Popisy případů

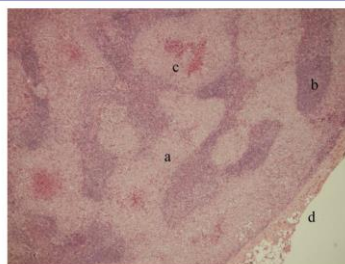
Případ č. 3, muž narozen v r. 1973

postižení lymfatických uzlin, kůže, plic a skeletu

Případ č. 3, muž nar. 1973

- ❖ První příznaky nemoci byly u tohoto pacienta **typické B-symptomy**, tedy nadměrné **noční pocení**, **horečky** a **hubnutí**.
- ❖ Klinicky byla při lékařském vyšetření zjištěna **generalizovaná periferní lymfadenopatie**. Pacient rovněž udával silné **svědění kůže** v oblasti konečnicku.
- ❖ Muž se do té doby nikdy s ničím vážnějším neléčil, v předchorobí byl nápadný pouze jeho náruživý **nikotínismus**.
- ❖ Po vyloučení infekční příčiny byl pacient s podezřením na **hematoonkologickou etiologii** potíží (lymfadenopatie, noční poty, febrilie, hubnutí) odeslán k provedení diagnostické exstirpace krční mízní uzliny a dle histologického vyšetření byl nálezn uzavřen jako LCH.

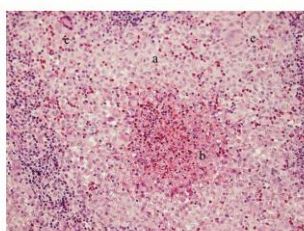
Případ č. 3, muž nar. 1973



- a - nádorový infiltrát s převažující sinusoidální distribucí
- b - lymfatická tkáň uzliny
- c - ložisko nekrózy
- d - pouzdro uzliny

Lymfatická uzlina, hematoxylin-eozin, původní zvětšení 50x; uzlina je extenzivně infiltrovaná splyvajícím nádorovými ložisky s převažující sinusoidální distribucí. Neoplastické infiltráty fokálně nekrotizují.

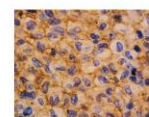
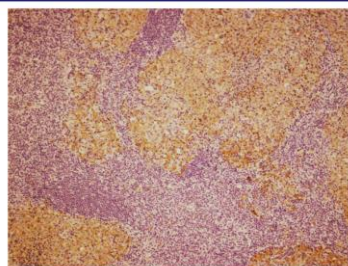
Případ č. 3, muž nar. 1973



- a - nádorové Langerhansovy buňky s reaktivní příměsí eozinofilů
- b - eozinofilní absces s nekrosou
- c - obrovské mnohojaderné buňky

Lymfatická uzlina, hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200x; nádorové buňky mají bídní lobulizovaná jádra často se zářezy, jemným chromatinem a nenápadnými nukleoly. Cytoplazma nádorových buněk je světle eozinofilní. Reaktivní příměs neoplastického infiltrátu tvoří četné eozinofily, misty nakupené do drobných abscesů. Ojedíněle jsou zastíženy obrovské mnohojaderné buňky.

Případ č. 3, muž nar. 1973



Lymfatická uzlina, imunohistochemické barvení s protilátkou proti antigenu CD1a; nádorové buňky vykazují pozitivitu CD1a, což způsobuje hnědé membránové zbarvení (viz. detail vpravo)

Případ č. 3, muž nar. 1973

- ❖ K zahájení léčby byl pacient na naše pracoviště odeslán v únoru 2009. V té době přichází muž již s anamnézou stupňujících se obtíží, kterým dominuje každodenní profúzní pocení s nutností opakovaného převlékání, horečky provázené zimnicí, třesavkou a ztíženým dýcháním a celková prostrace. Tělesná teplota prakticky neklesla pod 37°C. Postupně se přidával silný, dráždivý kašel často trávající celou noc s masivní expektorací hustého, čirého hlenu.

Případ č. 3, muž nar. 1973

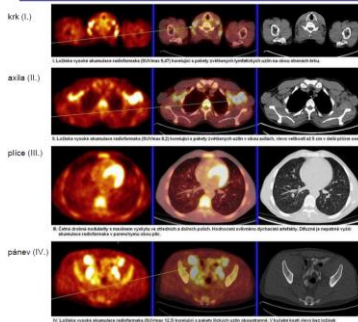


PET (1/09):

Celotělová MIP (Maximum Intensity Projections) rekonstrukce, kterou lze získat trojrozměrnou představu o distribuci radiofarmaka 2-fluorodeoxyglukózy (FDG) v těle pacienta.

Potenciál přínosné stadirové zobrazovací modality prokázalo PET/CT vyšetření (1/2009) s nálezem generalizované lymfadenopatie v oblasti krku, obou axil a třísel a také v retroperitoneální lokalizaci s patologickou akumulací radiofarmaka.

Případ č. 3, muž nar. 1973



PET/low dose CT (1/09):

Axiální řezy v různých úrovních (krk, axily, plíce, pánev) vizualizované v PET, ve fúzním a v LD CT (low dose CT) zobrazení.

Případ č. 3, muž nar. 1973

- ❖ Měli jsme tedy před sebou pacienta s **multisystémovou formou LCH** s dominantním postižením lymfatických uzlin a progresivní klinickou manifestací, tedy pacienta vyžadující neodkladné zahájení hematonekologické léčby.
- ❖ postižené lokality při diagnóze a metody jejich průkazu:
 - ❖ **lymfatické uzliny** – prokázané klinicky (palpačně), ultrasonograficky, pomocí PET/CT a především histologicky (exstirpace uzliny)
 - ❖ **perianální kůže** – symptomatologie (pruritus), palpace (hmatná indurace) a histologie (excize)
 - ❖ **plíce** – plicní symptomatologie (kašel, dušnost), charakteristický nález na HRCT (obraz drobných nodulů a cyst) a zvýšená metabolická aktivita na PET/CT

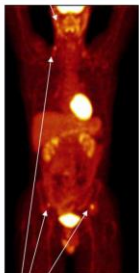
Případ č. 3, muž nar. 1973

- ❖ Po sběru periferních kmenových buněk (*který později může umožnit event. provedení autologní transplantace*) byla u pacienta zahájena plánovaná léčba.
- ❖ Léčba sestávala celkem ze tří cyklů monoterapie s kladribinem (2-chlordeoxyadenosin) následované třemi cykly kombinované **chemoterapie** (kladribin + cyklofosamid + methylprednisolon) a doplněné o kurativní **radioterapii** perianální oblasti.
- ❖ Tato léčba uvedla onemocnění do **kompletní remise**.

Případ č. 3, muž nar. 1973

- ❖ **Za dva měsíce** se však znovu objevily původní B-příznaky, plicní symptomatologie, perianální pruritus a nově i bolesti kyčlí. Suspikovaný **relaps LCH** byl histologicky ověřen biopsií lymfatické uzliny a potvrzen na restagingovém PET/CT vyšetření, které navíc ukázalo **diseminaci onemocnění do kyčelních kostí**.
- ❖ postižené lokality při relapsu onemocnění a metody jejich průkazu:
 - ❖ **lymfatické uzliny** – palpce, SONO, PET/CT
 - ❖ **perianální kůže** – symptomatologie (recidiva pruritu)
 - ❖ **plíce** – plicní symptomatologie, HRCT, PET/CT
 - ❖ **skelet** – symptomatologie (bolesti), osteolytická ložiska na CT a MR, zvýšená metabolická aktivita na PET/CT

Případ č. 3, muž nar. 1973

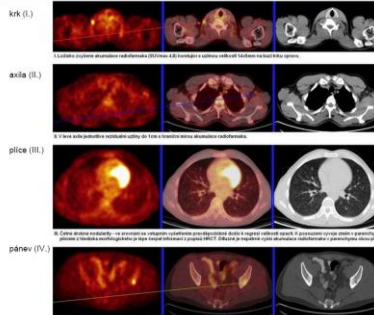


PET (11/09):

Celotělová MIP (Maximum Intensity Projections) rekonstrukce, kterou lze získat trojrozměrnou představu o distribuci radiofarmaka 2-fluorodeoxyglukózy (FDG) v těle pacienta.

Na PET/CT jsou patrná drobná ložiska patologické akumulace radiofarmaka v **uzlinách** submandibulárně vlevo i na obou stranách krku, nově ale 2 ložiska vyšší akumulace radiofarmaka v **kyčelních kostech** oboustranně.

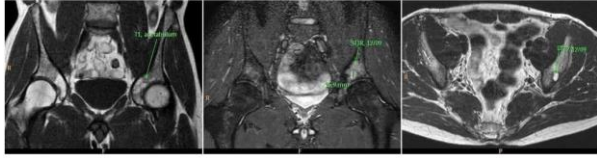
Případ č. 3, muž nar. 1973



PET/low dose CT (11/09):

Axiální řezy v různých úrovních (krk, axily, plíce, pánev) vizualizované v PET, ve fúzním a v LD CT (low dose CT) zobrazení.

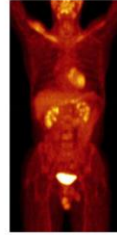
Případ č. 3, muž nar. 1973



Osteolytické defekty v kvěselních kostech se zobrazily rovněž na MRI skenech (12/09). Jsou hypersignální (tj. světlá) ve vážené sekvenci T1, S1IR1 T2, což však neodpovídá typickému nálezu lytického ložiska, které je v T1 vážené sekvenci hyposignální (tj. tmavé). Tento nález se u kostních lézí LCH vyskytuje výjimečně, eozinofilní granulomy jsou totiž v T1 vážené sekvenci většinou hypersignální.

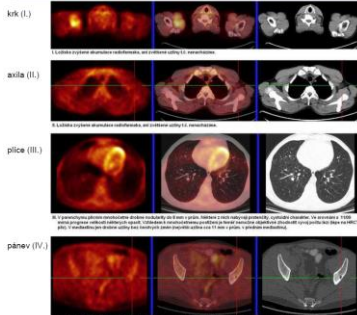
Případ č. 3, muž nar. 1973

- ❖ Relabující onemocnění bylo poté indikováno k podání 4 cyklů záchranného režimu CHOEP, které onemocnění uvedlo do 2. remise.



PET/CT vyšetření (1/2010) neprokázalo žádná ložiska patologického hypermetabolismu glukózy. Aktivitu v zachycené mozkové kůře, slinných žlázách, myokardu, žaludku, varlatech, ledvinách a močovém měchýři považujeme za fyziologickou.

Případ č. 3, muž nar. 1973



PET/low dose CT (1/10):

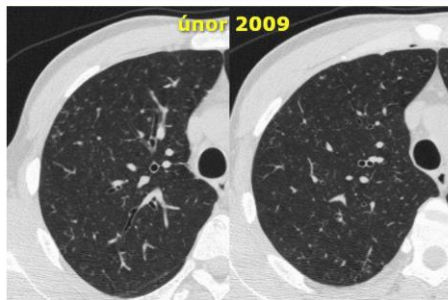
Axiální řezy v různých úrovních (krk, axily, plíce, pánev) vizualizované v PET, ve fúzním a v LD CT (low dose CT) zobrazení.

Pacient se tedy opět dostal do remise a po podání IV. cyklu záchranného režimu CHOEP byl indikován v březnu 2010 k provedení autologní transplantace periferních kmenových buněk po přípravě vysokodávkovou chemoterapií HD BEAM. Transplantace byla provedena s cílem udržení remise onemocnění, která byla navozena chemoterapií.

Případ č. 3, muž nar. 1973

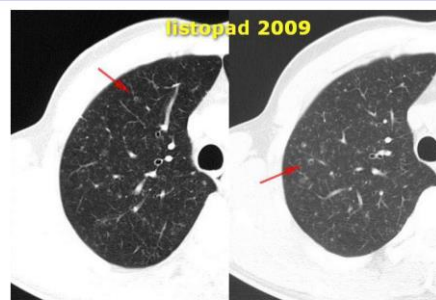
Následující 3 snímky ilustrují vývoj plicního postižení LCH u tohoto pacienta, kdy je patrný postupný vývoj z počátečního floridního stádia charakterizovaného diseminovanými nodularitami až po konečnou fázi s rozvojem cystických formací (ty označeny červenými šipkami).

Případ č. 3, muž nar. 1973



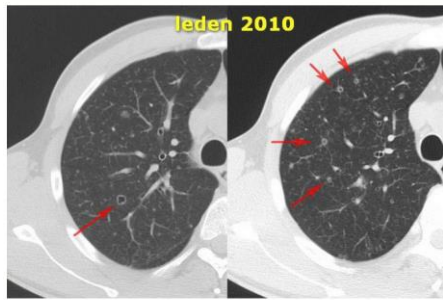
HRCT skeny, detaily na pravé plicní křídlo ve dvou rovinách

Případ č. 3, muž nar. 1973



HRCT skeny, detaily na pravé plicní křídlo ve dvou rovinách

Případ č. 3, muž nar. 1973



HRCT skeny, detaily na pravé plicní křídlo ve dvou rovinách

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Případ č. 3, muž nar. 1973

Vývoj plicního postižení při LCH můžeme sledovat i pomocí PET vyšetření. V tomto případě nehodnotíme změny morfologického obrazu, ale vývoj metabolické aktivity tkáně zvýšeně vychytávající radiofarmakum (fluorodeoxyglukózu). Následující snímek ukazuje vývoj aktivity LCH v plicním parenchymu u našeho pacienta.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

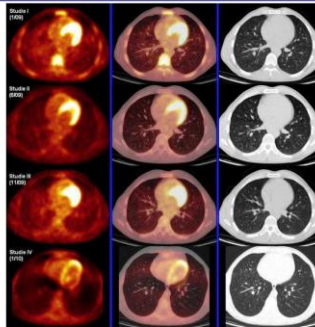
Případ č. 3, muž nar. 1973

Nevýšší aktivity onemocnění v plicním parenchymu byla před zahájením léčby.

Pokles metabolické aktivity po zahájení léčby.

Opětovný nárůst aktivity při relapsu onemocnění.

Po 2. cyklu záchranné chemoterapie CHICEP byla metabolická aktivity v plicním parenchymu nižší. Hodnotíme jako remisi onemocnění.



PET/low dose CT

Axiální řezy v úrovni plic se vidějí a PET/CT vyšetření, která pacient absolvoval. Vizualizace v PET, ve šarpatu, a v LD CT (low dose CT) zobrazení.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Případ č. 3, muž nar. 1973

K zapamatování:

Generalizované postižení uzlin nemusí být vždy jen maligní lymfom či metastatický rozsev tumoru, ale může se jednat i o LCH. Pokud jsou přítomny B-symptomy, znamená to velmi pravděpodobně agresivní průběh.

Popisy případů

Případ č. 4, muž narozen v r. 1974

postižení hypofýzy a plic

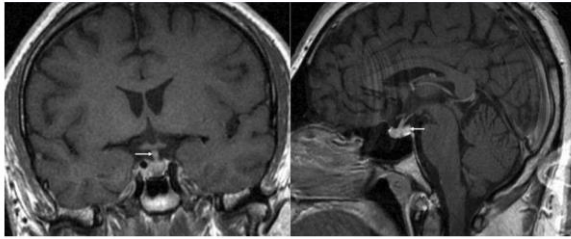
Případ č. 4, muž nar. 1974

- ❖ Pacient, **kuřák**, byl zcela zdravý až do r. 2007, kdy se u něj objevily první potíže, **žízeň** a **celková slabost**. Na endokrinologii byla stanovena diagnóza parciální centrální **diabetes insipidus** a centrální hypogonadismus.
- ❖ První MR vyšetření v březnu 2008 neprokázalo žádnou jednoznačnou patologii v oblasti infundibula hypofýzy. Až kontrolní MR za 9 měsíců ukázalo patologickou infiltraci.

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Obecná onkologie, Galén 2011, Obrazová příloha

Případ č. 4, muž nar. 1974

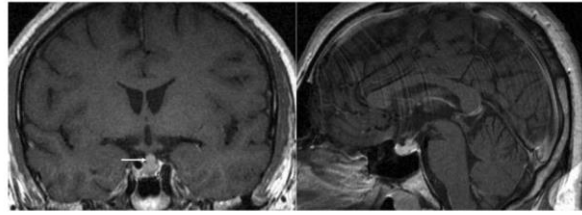


koronární rovina

sagitální rovina

První MR, T1 vážená sekvence, březen 2008:
normální hypersignální tkáň neurohypofýzy je nahrazena nejasným ložiskovým infiltrátem (obrázek vpravo), stopka hypofýzy však zůstává bez patologie, jak je vidět na obrázku vlevo

Případ č. 4, muž nar. 1974



koronární rovina

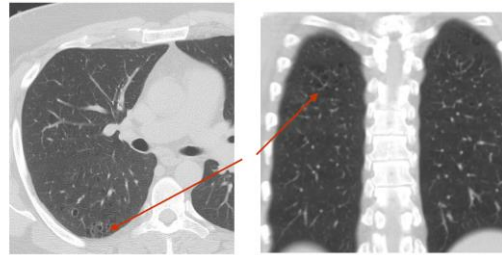
sagitální rovina

Druhé MR, T1 vážená sekvence, prosinec 2008:
patrná je ložisková infiltrace stopky hypofýzy (ukazuje šipka na obrázku vlevo)

Případ č. 4, muž nar. 1974

- ❖ V rámci diferenciální diagnostiky infiltrace stopky hypofýzy s cílem nalézt případné extrakraniální ložisko choroby jsme odeslali pacienta na PET/CT vyšetření, které v oblasti plicního parenchymu prokázalo četné cystické útvary.
- ❖ Pro potvrzení nálezů na plicích podstoupil pacient v únoru 2009 HRCT vyšetření, kde se zobrazily mnohočetné nodularity a kavitované uzly v typické lokalitě horních laloků a proximálních segmentů laloků dolních. Obraz byl typický pro plicní formu LCH.
- ❖ V dubnu 2009 byla u pacienta provedena bronchoalveolární laváž, která diagnózu nálezem CD1a a S100 pozitivních elementů definitivně potvrdila.
- ❖ HRCT plic bylo zopakováno s odstupem 8 měsíců, tedy v říjnu 2009, kdy byly popsány vícečetné drobné tenkostěnné cysty, ale již prakticky bez nodularit.

Případ č. 4, muž nar. 1974



Druhé, kontrolní, HRCT plic v říjnu 2008:
shluk cyst s definovatelnou stěnou v horním laloku plicním, nodularity nepřítomny

Případ č. 4, muž nar. 1974

K zapamatování:

LCH může infiltrovat stopku hypofýzy a být tak příčinou vzácné endokrinní poruchy charakterizované polyurií a polydipsií - centrálního diabetes insipidus.

Případ č. 4, muž nar. 1974

K zapamatování:

U nemocných s intersticiálními plicními procesy potvrzenými na HRCT je nutno myslet na plicní formu LCH a provádět odpovídající vyšetření (torakoskopie s odběrem materiálu na histologii nebo bronchoalveolární laváž) s neopomenutelným imunohistochemickým vyšetřením exprese CD1a a proteinu S100 na makrofázích.

Popisy případů

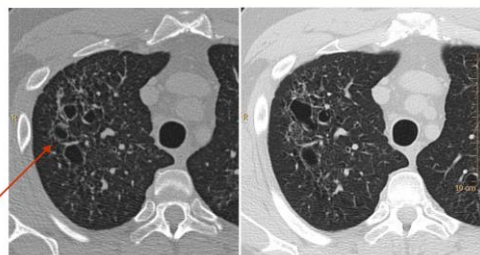
Případ č. 5, muž narozen v r. 1963

postižení plic a ucha

Případ č. 5, muž nar. 1963

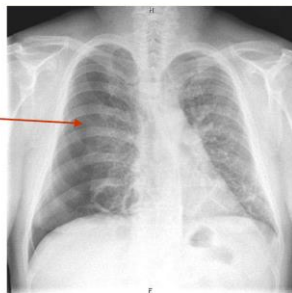
- ❖ Nemoc se u tohoto pacienta začala manifestovat **dušností**, která postupně progredovala až si vyžádala v roce 2006 hospitalizaci a následně sledování na plicní klinice, kde byl nakonec stav nesprávně uzavřen jako **plicní emfyzém**.
- ❖ Od počátku roku 2008 se však přidalo **mokvání a výtok z ucha**. CT vyšetření zobrazilo rozsáhlý destruktivní proces levé pyramidy a histologický nález z resekátu patologické tkáně potvrdil diagnózu LCH.
- ❖ V rámci pátrání po rozsahu onemocnění byl pacient s ohledem na přetrvávající plicní symptomatologii odeslán na **HRCT** vyšetření plic, které ukázalo difúzní postižení plicního parenchymu s mnohočetnými cystickými formacemi, které dorzobazálně splývaly ve voštinovou strukturu. Patrně byly i drobné nodularity.

Případ č. 5, muž nar. 1963



HRCT plic:
silnostěnné cysty v horním laloku plicním, drobná nodulace

Případ č. 5, muž nar. 1963



RTG plic:
onemocnění u tohoto muže vedlo až ke vzniku pravostranného pneumotoraxu

Případ č. 5, muž nar. 1963

K zapamatování:

Plicní forma LCH způsobuje vznik nodularit, které postupně přecházejí v kavitované noduly a cysty, a může proto někdy být pro svoji klinickou a radiografickou manifestaci mylně považována za plicní emfyzém.

Popisy případů

Případ č. 6, muž narozen v r. 1973

postižení hypofýzy a kůže

Případ č. 6, muž nar. 1973

- ❖ Tento muž byl 2 roky sledován na endokrinologii pro centrální **diabetes insipidus** a hypogonadismus až do roku 2007, kdy byla provedena excize a histologické vyšetření **verukózních morf z perianální krajiny** a stanovena diagnóza LCH.
- ❖ PET/CT vyšetření žádné další ložisko zvýšené akumulace radiofarmaka nezjistilo a pacient byl indikován k zahájení **chemoterapie** (celkem 4 cykly s kladribinem) v kombinaci s **radioterapií** perianálního ložiska.

Případ č. 6, muž nar. 1973

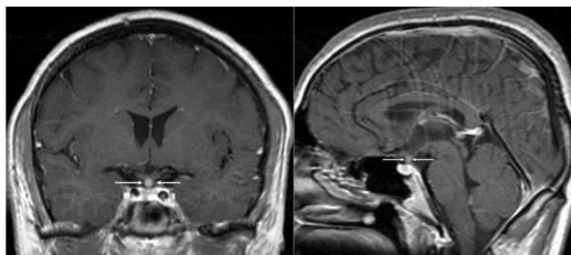


Kožní formy LCH často infiltrují anogenitální oblast. Obvyklým projevem je svědění a zarudnutí perianální oblasti, méně často může mít nemoc v této oblasti formu květákovitých výrůstků připomínajících kondylomata. **Bez histologického vyšetření kůže nejsme schopni rozpoznat, že se jedná o LCH.**

Případ č. 6, muž nar. 1973

- ❖ Po ukončení léčby v červenci 2007 ukázalo kontrolní MR vyšetření regresi infiltrátu stopky hypofýzy, sekrece vazopresinu se však znovu neobnovila, poškození této oblasti bylo u pacienta nevratné.
- ❖ Léčba uvedla onemocnění do dlouhodobé remise, která přetrvávala i v roce 2009 dle negativního nálezu na kontrolním PET/CT vyšetření.

Případ č. 6, muž nar. 1973

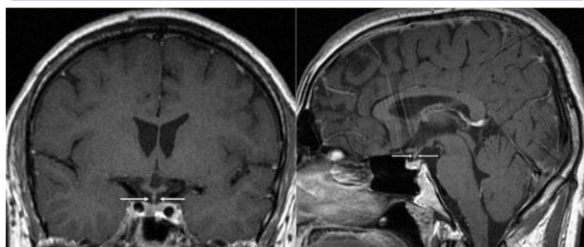


koronární rovina

sagitální rovina

MR hlavy, T1 vážená sekvence, s aplikací kontrastní látky, před léčbou: patrné je kulovité zbytnění stopky hypofýzy při infiltraci bunčkami LCH

Případ č. 6, muž nar. 1973



koronární rovina

sagitální rovina

Stejně vyšetření po ukončení léčby: normalizace nálezu na hypofýze. Při nemožnosti biptického odběru ze stopky hypofýzy byla diagnóza stanovena histologickou verifikací chirurgicky přístupného místa na kůži a následně potvrzena ex iuvantibus, když došlo k regresi infiltrátu ve stopce hypofýzy po zahájení léčby kožní léze.

Případ č. 6, muž nar. 1973

K zapamatování:

Každá nejasná patologická kožní morfa by měla být histologicky vyšetřena, zvláště je-li v intertriginózní oblasti.

Popisy případů

Případ č. 7, muž narozen v r. 1975

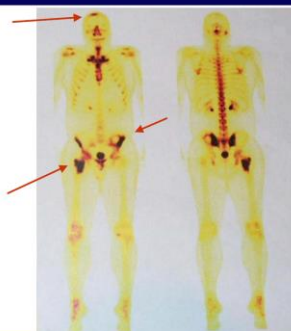
postižení skeletu a CNS

Případ č. 7, muž nar. 1975



Onemocnění na sebe poprvé upozornilo **patologickou frakturou** krčku pravého femoru, pacient byl indikován k provedení osteosyntézy a diagnóza LCH byla stanovena z kostní biopsie při ortopedické operaci.

Případ č. 7, muž nar. 1975



Celotělová scintigrafie zobrazila mnohočetná ložiska ve skeletu:

- v kosti okcipitální
- v levé kyčelní kosti
- v epifyze pravého femoru

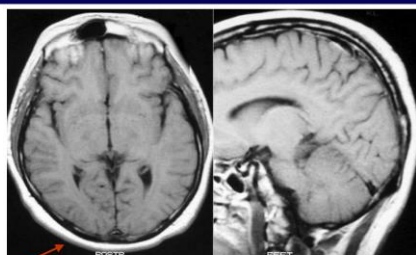
Případ č. 7, muž nar. 1975



transverzální rovina sagitální rovina

Po nálezu kostní léze v kalvě byl pacient odeslán na MR vyšetření, které bylo rovněž indikováno pro počínající poruchu zraku. MR hlavy ukázalo osteolytické ložisko s infiltrací mening v oblasti okcipitálního laloku mozku. V týlním laloku je lokalizováno zrakové centrum a jeho funkce bývá u tohoto pacienta poškozena intrakraniální propagací LCH.

Případ č. 7, muž nar. 1975



transverzální rovina sagitální rovina

Po 4 cyklech **chemoterapie** s kladribinem (= 2-chlordeoxyadenosin) došlo k regresi ložiska, která byla patrná na restagingovém MR mozku. Pacient se dostal do remise, která trvala i při kontrole po 5 letech.

K zapamatování:

Nové osteolytické ložisko mělo být podrobeno histologickému vyšetření, může to být první projev LCH.

Případ č. 7, muž nar. 1975

K zapamatování:

Vzácné choroby lze rozpoznat, pokud si na jejich existenci vzpomeneme, zahrneme je do naší diferenciálně diagnostické rozvahy a správně indikujeme nezbytné klinické a paraklinické vyšetřovací metody.

2.1.3. PŘÍLOHA 5:

Szturz P, Adam Z, Řehák Z, Koukalová R, Kodet R, Nebeský T, Neubauer J, Moulis M, Šmardová L, Mayer J.

Lymfomu podobný průběh agresivní multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk v dospělosti a přínos PET/CT vyšetření při hodnocení difúzní metabolické aktivity v plicním parenchymu.

Vnitřní lékařství 2010; 56: 1177-1193.

Stěžejní body publikace:

- podrobný popis případu opakovaně relabující formy histiocytózy z Langerhansových buněk (str. 72-79)
- nová metoda pro měření difúzní plicní aktivity pomocí FDG-PET/CT vyšetření (str. 79-81)
- publikace byla citována v oficiálních doporučeních vydaných asociací Euro-Histio-Net pro léčbu dospělých pacientů (Girschikofsky et al., 2013)

Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, Haroche J, Kaltsas GA, Makras P, Marzano AV, de Menthon M, Micke O, Passoni E, Seegenschmiedt HM, Tazi A, McClain KL. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 72.

Lymfomu podobný průběh agresivní multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk v dospělosti a přínos PET/CT vyšetření při hodnocení difuzní metabolické aktivity v plicním parenchymu

P. Szturz¹, Z. Adam¹, Z. Řehák², R. Koukalová², R. Kodet³, T. Nebeský⁴, J. Neubauer⁴, M. Moulis⁵, L. Šmardová¹, J. Mayer¹

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

² PET Centrum Oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolcák

³ Ústav patologie a molekulární medicíny 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Roman Kodet, CSc.

⁴ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁵ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

Souhrn: Tato kazuistika popisuje neobvyklý případ agresivní formy histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) u jinak zdravého 35letého muže, která zpočátku probíhala pod obrazem lymfomu s vyjádřenými B symptomy (noční poty, febrilie, hubnutí) a generalizovanou periferní lymfadenopatií. Přítomen byl rovněž produktivní kašel a svědění kůže v oblasti konečníku. Diagnóza byla stanovena z biopsie lymfatické uzliny a kůže perianální oblasti. Typickým nálezem na HRCT (zobrazení výpočetní tomografií s vysokým rozlišením) bylo dále potvrzeno plicní postižení, jehož postupný vývoj z počátečního floridního stadia charakterizovaného diseminovanými nodularitami až po konečnou fázi s poklesem aktivity a rozvojem cystických formací se nám sérií několika HRCT a PET/CT skenů podařilo zdokumentovat. Po sběru periferních kmenových buněk byla u pacienta zahájena plánovaná léčba, která sestávala celkem ze 3 cyklů monoterapie s kladribinem, následovaná 3 cykly kombinované chemoterapie (kladribin + cyklofosfamid + metylprednisolon) a doplněná o kurativní radioterapii perianální oblasti. Tato léčba uvedla onemocnění do kompletní remise. Za 2 měsíce se však znovu objevily původní B příznaky, plicní symptomatologie, perianální pruritus a nově i bolesti kyčlí. Předpokládaný relaps LCH byl histologicky ověřen biopsií lymfatické uzliny a potvrzen na restagingovém PET/CT vyšetření, které rovněž ukázalo diseminaci onemocnění do kyčelních kostí. Jednalo se tedy o agresivní, časně relabující onemocnění indikované k podání 4 cyklů záchranného režimu CHOEP (cyklofosfamid + doxorubicin + vindristin + etoposid + prednison), které byly v březnu roku 2010 zakončeny autologní transplantací periferních kmenových buněk po přípravě vysokodávkovou chemoterapií HD BEAM (karmustin + etoposid + cytarabin + melfalan). Generalizované postižení uzlin tedy nemusí být vždy jen maligní lymfom či metastatický rozsev tumoru, ale může se jednat i o LCH. Pokud jsou přítomny B symptomy, znamená to velmi pravděpodobně agresivní průběh. Histologické hodnocení proliferativní charakteristiky (dané imunohistochemicky proliferativním markerem Ki-67 i morfologicky počtem mitóz) může upozornit na agresivní formu této nemoci. Léčba kladribinem (2-chlorodeoxyadenosinem), která se osvědčuje u klasických forem LCH, však nemusí mít v případě vysoce agresivní formy LCH stejný účinek jako u LCH s nízkou proliferativní aktivitou, což je v souladu s dosavadními zkušenostmi s léčbou indolentních a vysoce agresivních lymfomů. Hybridní PET/CT zobrazení prokázalo v naší studii vysokou citlivost při hodnocení aktivity onemocnění včetně jejího časného relapsu. V této práci představujeme novou metodiku popisu a hodnocení difuzně zvýšené metabolické aktivity plicního parenchymu pomocí PET/CT vyšetření a využití této metodiky v rámci sledování léčebné odpovědi.

Klíčová slova: histiocytóza z Langerhansových buněk – lymfadenopatie – B příznaky – PET/CT – HRCT – kladribin – 2-chlorodeoxyadenosin

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je vzácné idiopatické onemocnění s tvorbou morfologicky charakteristických infiltrátů s přítomností Langerhansových dendritických buněk a dalších buněčných elementů, typicky eozinofilních leukocytů a lymfocytů. Takovéto infiltráty mohou postihnout jeden nebo více orgánů v podobě tumorálních ložisek. Ve více než 1/2 pří-

padů postihuje jedince v dětském věku. V dospělosti se incidence odhaduje na 1–5 nemocných na 1 milion obyvatel. Jedná se tedy o natolik raritní onemocnění, že zkušenosti s průběhem a léčbou přináší literatura dominantně ve formě malých souborů pacientů a popisů případů [1,2].

Typickou vlastností této nosologické jednotky je pestrost, neboť klinická manifestace sahá na jedné straně

od benigních spontánně regredujících oligosymptomatických ložisek až po multisystémové chemorezistentní onemocnění s infaustní prognózou. U dospělých osob se specifické léze s Langerhansovými buňkami nejčastěji vyskytují v kostech (tato forma se nazývá eozinofilní kostní granulom). Mezi další častá místa prvních manifestací nemoci patří kůže a plíce. Lokality jako lymfatické uzliny, hypofýza,

Lymphoma-like course in aggressive adult multisystem Langerhans cell histiocytosis and the benefit of PET/CT imaging in evaluation of diffuse metabolic activity of lung parenchyma

Summary: The case report given here describes an unusual case of a 35-year-old otherwise healthy male diagnosed with aggressive form of Langerhans cell histiocytosis initially taking course under the form of lymphoma with expressed B symptoms (night sweats, fever and weight loss) and generalized peripheral lymphadenopathy. Also present were productive cough and perianal itching. The diagnosis was determined from lymph node and perianal skin biopsies. Furthermore, by a typical finding on HRCT (high-resolution computed tomography), pulmonary involvement was confirmed the gradual development of which we succeeded to document through a series of several HRCT and PET/CT scans from its initial florid phase characterized by disseminated nodularities up to the terminal phase with the decline of activity and development of cystic formations. After the collection of peripheral blood stem cells, the planned patient's therapy started which in all consisted of three monotherapy cycles with cladribine followed by three cycles of combined chemotherapy (cladribine + cyclophosphamide + methylprednisolone) and complemented with curative radiotherapy of the perianal area. This treatment put the disease into complete remission. However, in two months the initial B-symptoms occurred again, along with the pulmonary symptomatology, perianal pruritus and newly also hip bone pains. The suspected LCH relapse was proved histologically by lymph node biopsy and confirmed at a restaging PET/CT examination which also showed disease dissemination into the hip bones. Consequently, an aggressive form of the disease with early relapse had been the case, which was indicated for administering 4 cycles of CHOEP (cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + etoposide + prednisone) as salvage regimen completed in March 2010 with autologous peripheral blood stem cell transplantation after high-dose BEAM (carmustine + etoposide + cytarabine + melphalan) chemotherapy. Thus, the generalized involvement of nodes doesn't always need to be malignant lymphoma or metastatic dissemination of a tumour but also LCH may be the case. The presence of B symptoms may very likely stand for an aggressive form of the disease course. Histological evaluation of the proliferative characteristic (given by Ki-67 immunohistochemical proliferative index marker and also morphologically by the number of mitosis) may draw attention to an aggressive form of this disease. However, therapy with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) which proves beneficial in classic forms of LCH, in cases of highly aggressive forms of LCH doesn't need to have the same effect as in LCH with low proliferative activity, which conforms to the present experience in the treatment of indolent and aggressive lymphomas. In our study, the hybrid PET/CT imaging proved high sensitivity in evaluating the activity of the disease, including its early relapse. We are presenting here a new method for description and evaluation of diffuse increased activity of pulmonary parenchyma by means of PET/CT examination and for using this method within the framework of monitoring the curative response.

Key words: Langerhans cell histiocytosis – lymphadenopathy – B symptoms – PET/CT – HRCT – cladribine – 2-chlorodeoxyadenosine

játra, slezina, orbita, kostní dřev jsou méně frekventní, ale je s nimi, zejména u multisystémového postižení, třeba počítat [1–8].

Tato kazuistika popisuje případ LCH u dospělého muže, jehož průběh je neobvyklý svou agresivitou, časným relapsem a generalizovanou lymfadenopatií s nápadnými B příznaky, klinicky se tedy zpočátku chovající jako lymfom. Agresivita tohoto onemocnění byla patologie správně predikována, když z biptovaného vzorku stanovili vysokou proliferativní aktivitu, která s sebou přinášela potenciál rychle progredující choroby.

V článku uvádíme celou historii onemocnění od prvních příznaků přes jeho diagnostiku a léčbu až k relapsu, po němž byl pacient indikován k provedení autologní transplantace periferních kmenových buněk. Rovněž se nám podařilo popsat význam PET/CT vyšetření (hybridní zobrazení pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií) při hodnocení difúzní metabolické aktivity plicního parenchymu, která dobře odráží

vývoj onemocnění v této lokalizaci. Cílem této práce je tedy poukázat na velmi neobvyklý průběh LCH podobný lymfomu, zdůraznit význam stanovení proliferativního indexu a demonstrovat přínos HRCT a PET/CT zobrazení pro sledování aktivity této nemoci.

Popis případu Od příznaků k diagnóze

První příznaky nemoci se u našeho pacienta, 35letého muže, začaly objevovat asi od poloviny léta roku 2008 a jednalo se již od počátku o typické B příznaky, tedy nadměrné noční pocení a neinfekční zvýšení tělesné teploty. Klinicky byla při lékařském vyšetření zjištěna generalizovaná periferní lymfadenopatie s postižením cervikálních, supraklavikulárních, axilárních a inguinálních lymfatických uzlin, které submandibulárně vlevo a v pravém tříse srůstaly v tuhé pakety velikosti 3 × 2 cm, játra a slezina hmatné nebyly. Pacient rovněž udával silné svědění kůže v oblasti konečníku. Anamnesticky byl zjištěn úbytek tělesné hmotnosti, který postupně dosáhl až ztráty 12 kg za 1/2 roku. Ve výsledcích

krevních odběrů byla kromě zvýšené sedimentace erytrocytů (31 mm/hod) a lehké elevace CRP (24 mg/l) patrná pouze mírná normochromní normocytární anémie (Hb 127 g/l) a leukocytóza ($13,6 \times 10^9/l$) s neutrofilii ($11,2 \times 10^9/l$). Na ultrasonografickém vyšetření břicha byly popsány ojedinělé drobné uzliny nad bifurkací abdominální aorty a v mezenteriu benigního vzhledu, bez hepato- i splenomegalie. Muž se do té doby nikdy s ničím vážnějším neléčil, netrpěl ani žádnými chronickými chorobami, v předchorobí byl nápadný pouze jeho náruživý nikotinismus s průměrnou spotřebou 15 cigaret denně od 18 let.

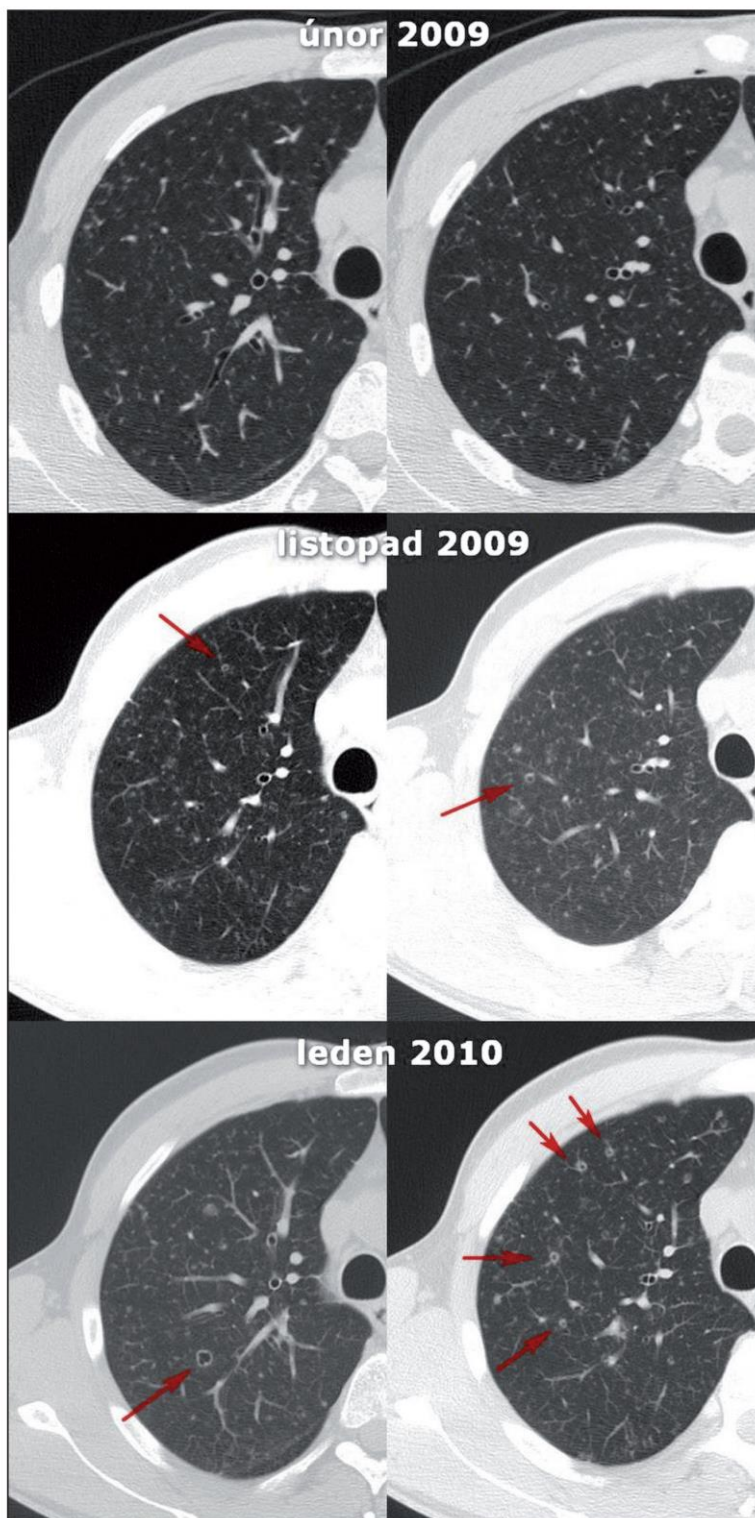
Po vyloučení infekční příčiny (negativní základní screening fokusů i sérologické vyšetření) byl pacient s podezřením na hematologickou etiologii potíží (lymfadenopatie, noční poty, febrilie, hubnutí) odeslán k provedení diagnostické exstirpace krční mízní uzliny a dle histomorfologické a imunohistochemické analýzy (prosinec roku 2008) byl nález uzavřen jako histiocytóza z Langerhansových buněk.

K zahájení léčby byl pacient na naše pracoviště odeslán v únoru roku 2009. V té době přichází muž již s anamnézou stupňujících se obtíží, kterým dominuje každonoční profuzní pocení s nutností opakovaného převlékání, horečky provázené zimnicí, třesavkou a ztíženým dýcháním a celková prostrace. Tělesná teplota prakticky neklesla pod 37 °C. Postupně se přidával silný dráždivý kašel, často trvající celou noc s masivní expektorací hustého, čírého hlenu.

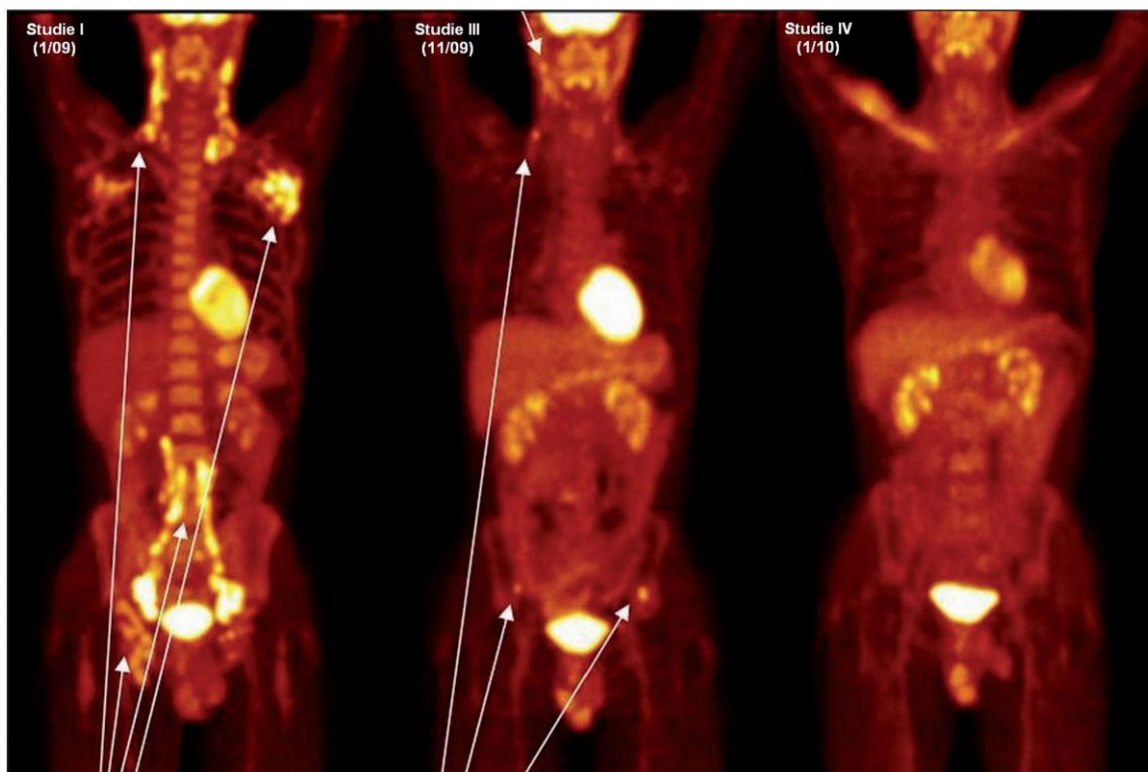
Staging onemocnění

Před zahájením cílené léčby podstoupil pacient pro nezvyklou manifestaci vzácně se vyskytujícího onemocnění opakovaná histologická vyšetření (únor roku 2009) jednak mizní uzliny extirpované tentokrát z pravého třísla, jednak také biptického vzorku kůže z oblasti konečníku. Oba nálezy vzácnou hematologickou diagnózu s následujícím výsledkem potvrzují (dle druhého čtení z pražského pracoviště): „Lymfatická uzlina je prostoupena patologickým infiltrátem z kompaktně uspořádaných středně velkých a velkých histiocytárních buněk s příměsí buněk mnohояaderných. Jádra četných histiocytů jsou cerebriformní se zářezy, cytoplazma je eozinofilní. Běžná je mitotická aktivita. Příměsí jsou eozinofilní leukocyty, místy s masivní akumulací a tvorbou eozinofilních abscesů.“

Doplňen je imunohistochemický rozbor verifikující histiocytární buňky: CD1a povšechně membránově 3+; S100 protein povšechně jaderně a cytoplazmaticky 3+ a 2+; Ki-67 intenzitou kolísavě 1+ až 2+, ojediněle až 3+, frakce od 10% ke 30% fokálně. Proliferační marker Ki-67 je tedy silně pozitivní ve významné proporcii buněk. V porovnání s výsledkem předcházejícího, 2 měsíce starého histologického čtení první vyšetřované uzliny je nápadný výrazný růstový potenciál a progresi onemocnění rovněž dokládá i morfoloické vyšetření tkáně s velkým množstvím mitóz.



Obr. 1. Přehled HRCT skenů, detaily na pravé plicní křídlo ve dvou různých rovinách. Patrný je vývoj plicního postižení LCH, kdy z nodulárních opacit postupně vznikají cysty (označeny červenými šipkami).



Obr. 2. Přehled sumovaných obrazů (MIP) rozložení ^{18}F -FDG v trupu. Aktivitu v zachycené mozkové kůře, slinných žlázách, myokardu, žaludku, varlatech, ledvinách a močovém měchýři považujeme za fyziologickou.

Studie I (leden roku 2009): jsou patrná četná ložiska patologické akumulace radiofarmaka v krčních uzlinách i periklavikulárně oboustranně, v uzlinách obou axil (více vlevo) a dále i v retroperitoneálních, ilických i tříselných uzlinách oboustranně. Maximální aktivitu detekujeme v ilických uzlinách vpravo (SUV_{max} 12,3). Relativně je lehce difúzně vyšší akumulace radiofarmaka v celém zachyceném skeletu.

Studie III (listopad roku 2009): jsou patrná drobná ložiska patologické akumulace radiofarmaka v uzlinách submandibulárně vlevo i na obou stranách krku, nově ale 2 ložiska vyšší akumulace radiofarmaka v kyčelních kostech oboustranně.

Studie IV (leden roku 2010): ložiska patologického hypermetabolizmu glukózy tě. nenacházíme, a to ani ve skeletu, v uzlinách krku nebo plicích.

V kožní excizi perianálně je frustní nález téhož. Není sice patrný souvislý histiocytární infiltrát, ale přítomen je jasný epidermotropismus s účastí jednotlivých histiocytárních buněk i ve vyšších vrstvách akantotické a výrazně proliferující epidermis. V horním korigu jsou zastíženy lymfocytární infiltráty, novotvořené cévy a ojedinělé roztroušené histiocytární elementy. Je tedy velmi pravděpodobné, že kožní projev je součástí celkového systémového onemocnění, multiorgánové LCH. Věk na progresivní LCH je však velmi neobvyklý. Multiorgánové akutní onemocnění se dost blíží sarkomu z Langerhansových buněk.“

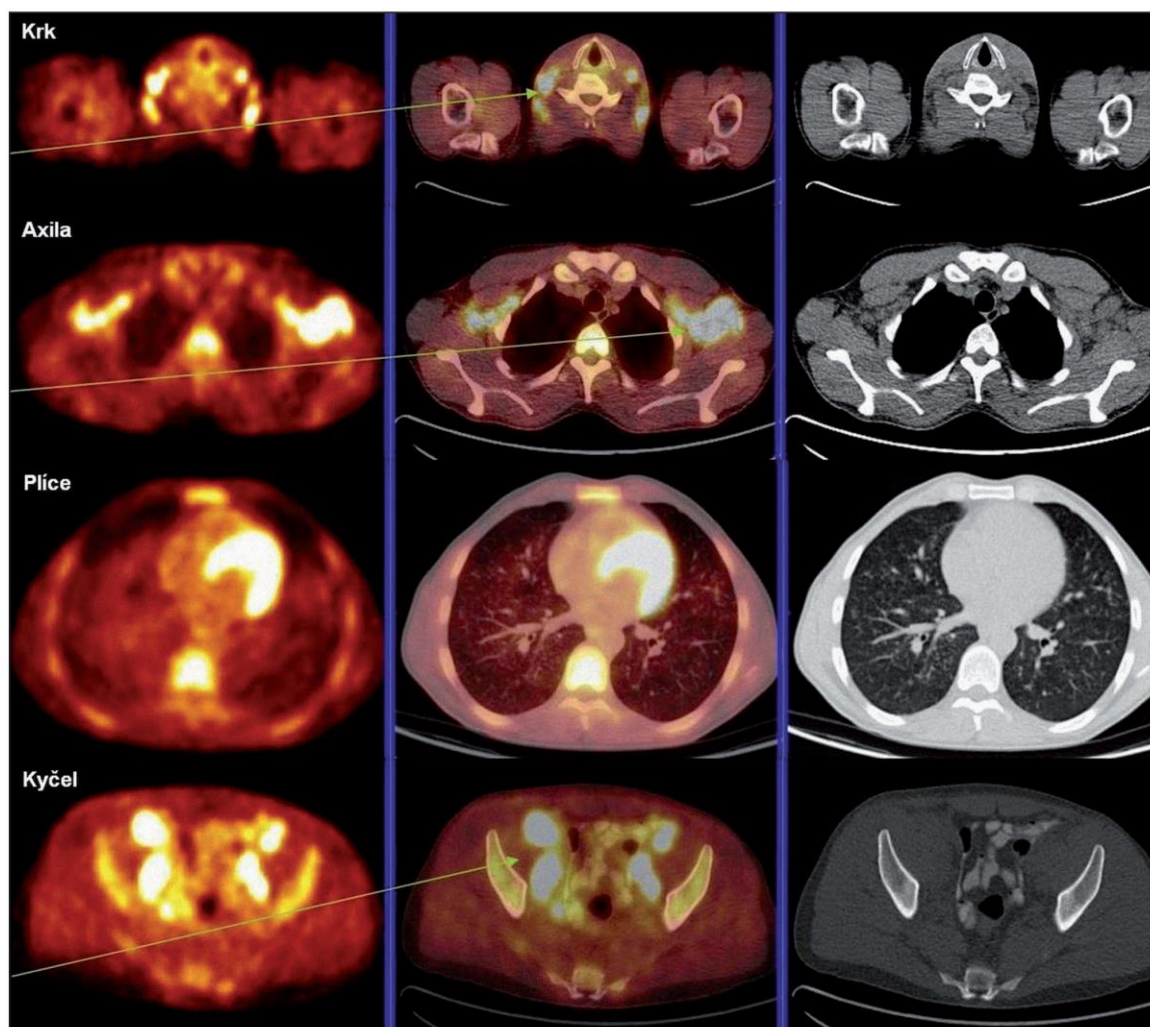
HRCT plic (únor roku 2009), indikované pro neustupující plicní symptomatologii s podezřením na progresi choroby do této lokalizace, ukázalo obraz drobných nodulů a cyst, typický pro maligní histiocytózu [9] (obr. 1). Potenciál přínosné stagingové zobrazovací modality prokázalo PET/CT vyšetření (leden roku 2009) s nálezem generalizované lymfadenopatie v oblasti krku, obou axil a třísel a také v retroperitoneální lokalizaci s patologickou akumulací radiofarmaka (obr. 2 a 3). Vstupní vyšetření doplnila celotělová scintigrafie (leden roku 2009) s normálními scintigramy skeletu a dále pak i trepanobiopsie (leden roku 2009) s popsanou fyziologickou trili-

neární krvetvorbou bez přesvědčivých dysplastických změn.

Měli jsme před sebou pacienta s multisystémovou formou LCH s dominantním postižením lymfatických uzlin, histologicky prokázanou vysokou mitotickou aktivitou, s takřka patognomickým nálezem na HRCT plic a progresivní klinickou manifestací, tedy pacienta vyžadujícího neodkladné zahájení hematologické léčby.

Primoléčba a remise choroby

V březnu roku 2009 byl u pacienta proveden sběr periferních kmenových buněk (celková výtěžnost $37,29 \times 10^6 / \text{l}$ CD34+ bb/kg) po přípravné stimulační che-



Obr. 3. PET/low dose CT (leden roku 2009).

Krk: ložiska vysoké akumulace radiofarmaka (SUV_{max} 9,47) korelující s pakety zvětšených lymfatických uzlin na obou stranách krku.

Axila: ložiska vysoké akumulace radiofarmaka (SUV_{max} 8,2) korelující s pakety zvětšených uzlin v obou axilách, vlevo dosahující velikosti až 5 cm v delší příčné ose.

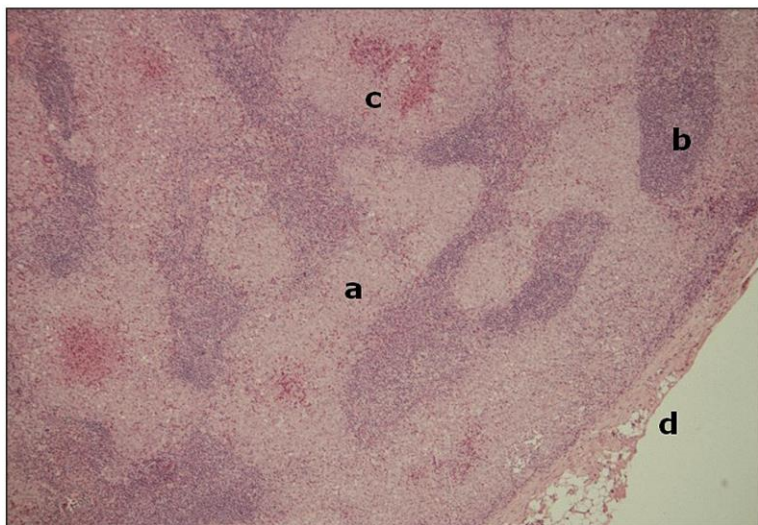
Plice: četné drobné nodularity s maximem výskytu ve středních a dolních polích. Hodnocení ovlivněno dýchacími artefakty. Difúzně je nepatrně vyšší akumulace radiofarmaka v parenchymu obou plic.

Kyčel: ložiska vysoké akumulace radiofarmaka (SUV_{max} 12,3) korelující s pakety ilických uzlin oboustranně. V kyčelní kosti vlevo bez ložisek hypermetabolizmu glukózy i ložiskových změn na CT.

moterapii (cyklofosfamid 2 g/m² i.v. 1. den a vepesid 200 mg/m² i.v. 1. až 3. den). Již na tento režim zareagoval nemocný subjektivně zlepšením celkového stavu s postupným odezníváním nočního pocení, horečnatých stavů, plicní symptomatologie a perianálního pruritu. Následovala plánovaná léčba s kladribinem (2-chlorodeoxya-

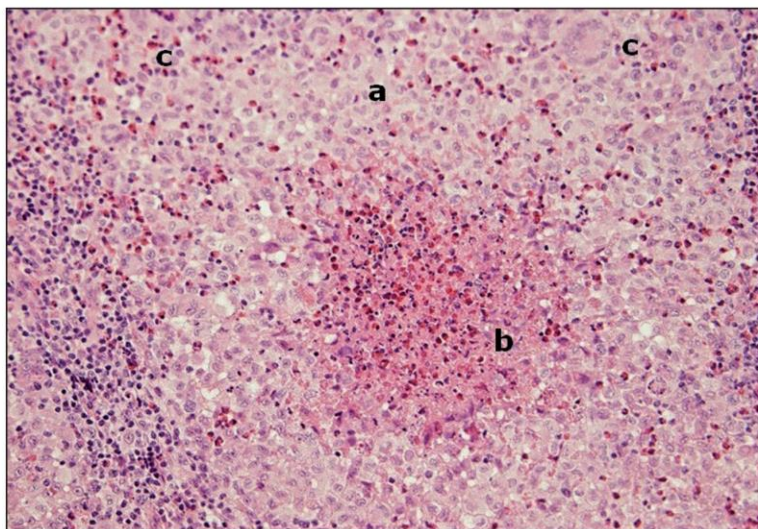
denosin) v pulzní monoterapii v dávce 0,14 mg/kg (Litac 10 mg s.c. inj., 5 dnů po sobě, opakování po 28 dnech), při které byla klinicky patrná regrese zduřených mízních uzlin. Po absolvování 2 cyklů, v květnu roku 2009, se však u pacienta znovu objevilo pálení konečníku s hmatným perianálním infiltrátem a ultrasonografie prokázala

přetrvávající periferní lymfadenopatii bilaterálně v tříslech a v pravé axile. Na interim PET/CT z června roku 2009 jednoznačná ložiska patologického hypermetabolizmu glukózy prokázána sice nebyla, ale četná drobná ložiska s vyšší akumulací radiofarmaka na krku, šíji, periklavikulárně, v axilách a bilaterálně paravertebrálně od-



Obr. 4. Lymfatická uzlina, hematoxylin-eozin, původní zvětšení 50krát. Uzlina je extenzivně infiltrovaná splyvajícími nádorovými ložisky s převážující sinusoidální distribucí. Neoplastické infiltráty fokálně nekrotizují.

a – nádorový infiltrát s převážující sinusoidální distribucí, b – lymfatická tkáň uzliny, c – ložisko nekrózy, d – pouzdro uzliny.



Obr. 5. Lymfatická uzlina, hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200krát. Nádorové buňky mají blandní lobulizovaná jádra často se zářezy, jemným chromatinem a nenápadnými nukleoly. Cytoplazma nádorových buněk je poměrně abundanční, světle eozinofilní. Reaktivní příměs neoplastického infiltrátu tvoří četné eozinofily, místy nakupené do drobných eozinofilních abscesů. Ojedinelé jsou zastíženy také obrovské mnohojaderné buňky.

a – nádorové Langerhansovy buňky s reaktivní příměsí eozinofilů, b – eozinofilní absces s nekrózou, c – obrovské mnohojaderné buňky.

povídající tzv. aktivaci hnědého tuku (varianta fyziologického zobrazení), stejně tak jako artefakty v lymfatických cévách na pravé paži a v pravé

axile (v důsledku paravenózní extravazace při aplikaci radiofarmaka do fragilní žíly pravé horní končetiny) značně ztěžují interpretaci celého vyšetření,

zejména hodnocení případné maligní lymfadenopatie v pravé axile.

Účinnost zavedeného režimu chemoterapie byla pro přítomnost perianálního pruritu s indurací a suspektní histiocytární infiltrace lymfatických uzlin pravé axily zhodnocena jako nedostatečná a léčba se od 4. cyklu rozšířila o přidání cyklofosfamidu (300 mg i.v., 1.–5. den) a metylprednisolonu (250 mg i.v., 1.–5. den) k výše uvedené dávce kladribinu 5 mg/m² a dále o kurativní radioterapii na oblast kožního ložiska (10 × 2,0 Gy). Po ukončení chemoterapie v srpnu roku 2009, která sestávala celkem ze 3 cyklů monoterapie s kladribinem následované 3 cykly kombinované chemoterapie (kladribin + cyklofosfamid + metylprednisolon) a doplněně o kurativní radioterapii perianální oblasti, po níž tento infiltrát téměř úplně vymizel, byl pacient více než 2 měsíce zcela bez obtíží, klinicky a ultrasonograficky bez patologické periferní lymfadenopatie. Primoléčba tedy uvedla onemocnění do kompletní remise.

Relaps onemocnění

Začátkem října roku 2009 se však objevily příznaky respirační infekce s kašlem, subfebriliemi, postupně až febriliemi, silná únava, rekurence nočních potů a perianálního pruritu a nově i tupé, lokalizované pobolívání levé kyčle dosahující na vizuálně analogové škále intenzity až 5/10. S anamnézou asi 4 týdnů trvajících obtíží se pacient dostavil v rámci pravidelné dispenzarizace po ukončení onkologické léčby na naši ambulanci, kde jsme mu doporučili dovyšetření za hospitalizace pro podezření na oportunní infekci (předcházející vysoce imunokompromitující léčba cytostatiky), ale i pro důvodné podezření na relaps základního onemocnění (svědění v oblasti konečníku, noční poty, palpační nálezy dvou drobných, tuhých uzlinek vpravo supraklavikulárně a plicní symptomatologie, která se podobala vstupním obtížím před zahájením léčby).

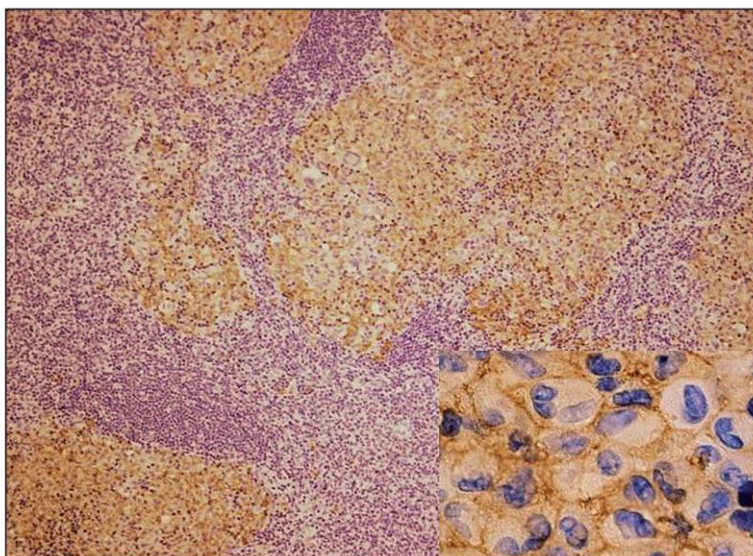
Pacient byl odeslán na HRCT vyšetření plic (listopad roku 2009) s nálezem difúzního postižení intersticia

s mnohočetnými nodularitami a místy s tvorbou drobných cystických formací (obr. 1). Obraz tedy při srovnání s prvním HRCT mohl odpovídat progresi plicního postižení LCH, stav však nebylo možné jasně oddiferencovat od případné konkomitanti infekce (např. pneumocystové nebo atypické pneumonie), která by se rovněž projevila jako intersticiální proces. Fibrobronchoskopické vyšetření s provedením bronchoalveolární laváže a odesláním získaných vzorků na mikrobiologickou a cytologickou analýzu ani laboratorní parametry (CRP 24,4 mg/l, prokalcitonin méně než 0,02 ng/ml) však přesvědčivé známky vlivu infekčního agens neukázaly, slabě pozitivní byly pouze sérové IgA protilátky proti antigenům *Chlamydia pneumoniae*. Vzhledem k rizikosti pacienta a s ohledem na případnou falešnou negativitu provedených vyšetřovacích modalit byla u pacienta zahájena léčba klaritromycinem s částečným klinickým (snížení četnosti teplotních špiček) a laboratorním (pokles CRP) efektem.

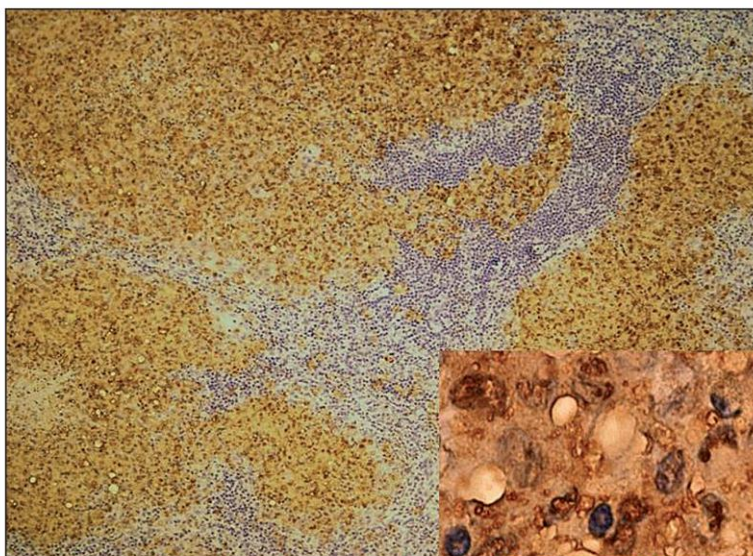
Po antibiotickém přeléčení se však i nadále občas vyskytly zvýšené teploty a noční pocení, přetrvával perianální pruritus a bolesti v levé kyčli a pravděpodobný relaps LCH byl histologicky ověřen (listopad roku 2009) nálezem nádorové infiltrace v drobných pravostřanných supraklavikulárních uzlinách (obr. 4–7) a potvrzen na restagingovém PET/CT vyšetření (listopad roku 2009) s popsanými patologickými ložisky v krčních mízních uzlinách a téměř symetricky v obou kyčelních kostech (obr. 2, 8). Osteolytické defekty v kyčelních kostech se zobrazily rovněž na MRI skenech (prosinec roku 2009) (obr. 9) a pacient byl indikován k pravidelné léčbě perorálními bisfosfonáty (klodronát 1 600 mg denně).

Cesta k autologní transplantaci periferních kmenových buněk

Systémová léčba relapsu LCH byla zahájena v prosinci roku 2009 režimem CHOEP (cyklofosamid 750 mg/m²,



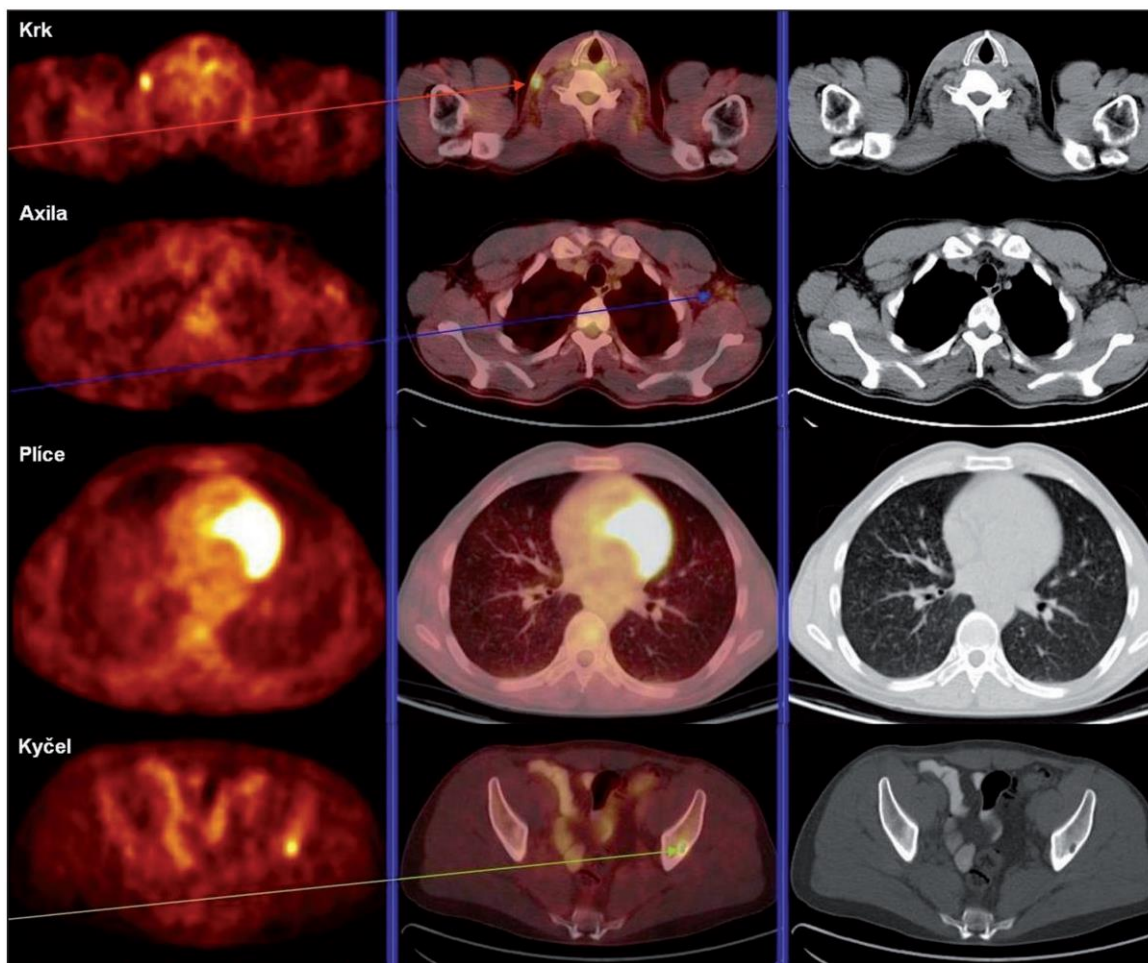
Obr. 6. Lymfatická uzlina, imunohistochemické barvení s protilátkou proti antigenu CD1a: nádorové buňky vykazují pozitivitu CD1a, což způsobuje hnědé membránové zbarvení (viz detail vpravo).



Obr. 7. Lymfatická uzlina, imunohistochemické barvení s protilátkou proti S100 proteinu: nádorové buňky vykazují rovněž pozitivitu S100 proteinu, což způsobuje hnědé nukleární i cytoplazmatické zbarvení (viz detail vpravo).

doxorubicin 50 mg/m² a vinkristin 1,4 mg/m² i.v. 1. den, etoposid 100 mg/m² i.v. 1.–3. den, prednison 100 mg p.o. 1.–5. den, opakování po 4 týdnech) s podporou růstovými faktory v dávce 5 µg filgrastimu/kg a s nutností redukce dávek cytostatik v dalších cyklech pro hluboký dře-

ňový útlum, takže ve 3. a 4. cyklu chemoterapie byl podán pouze etoposid a prednison. Po 1. cyklu udával pacient ještě přechodný výskyt nočního pocení, produktivního kašle, svědění v oblasti konečnicku a zhoršených kostních bolestí, které nově postihovaly i pravou kyčel. Tyto obtíže však po 2. cyklu vy-



Obr. 8. PET/low dose CT (listopad roku 2009).

Krk: ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka (SUV_{max} 4,8) korelující s uzlinou velikosti 14 × 5 mm na bazi krku vpravo.

Axila: v levé axile jednotlivé reziduální uzliny do 1 cm s hraniční mírou akumulace radiofarmaka.

Plíce: četné drobné nodularity – ve srovnání se vstupním vyšetřením pravděpodobně došlo k regresi velikosti opacit. Difúzně je nepatrně vyšší akumulace radiofarmaka v parenchymu obou plic.

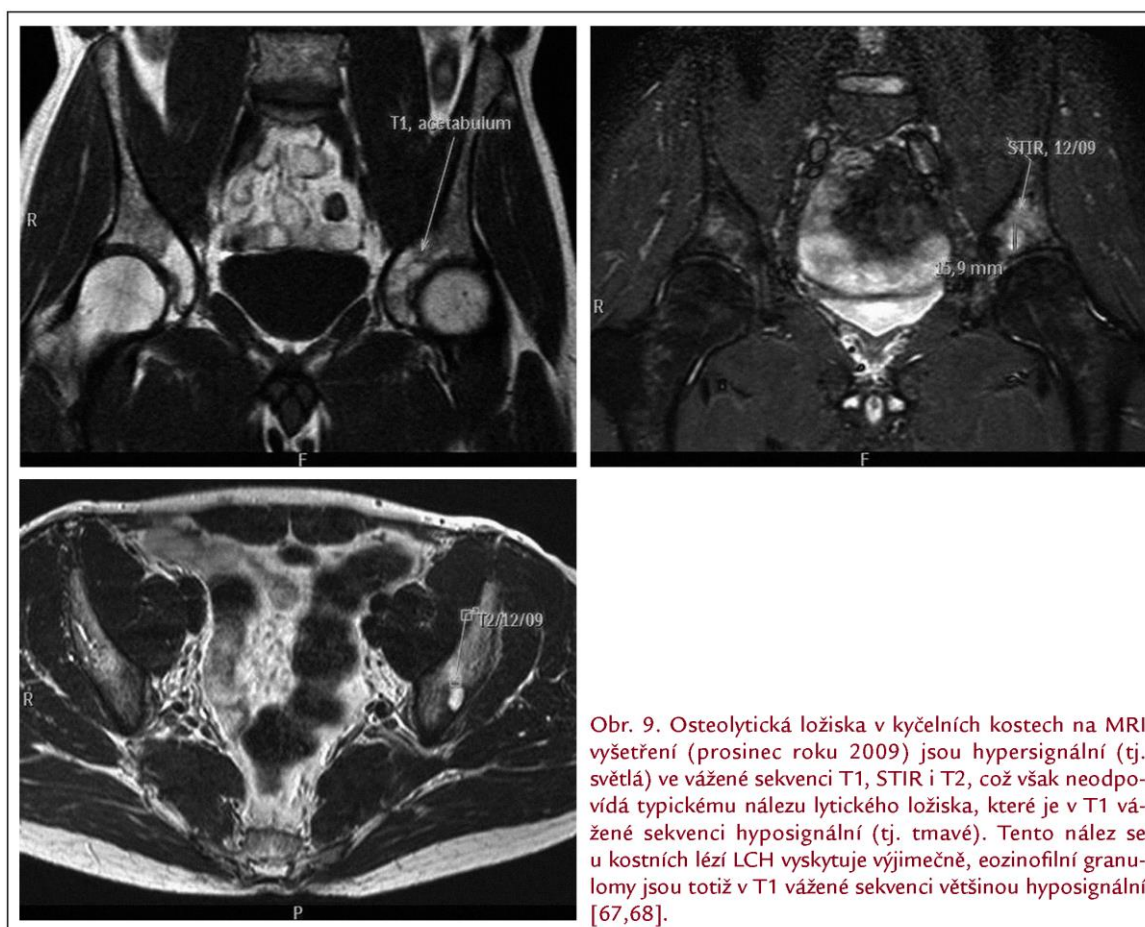
Kyčel: ložisko zvýšené akumulace radiofarmaka (SUV_{max} 9,8) korelující s drobným osteolytickým defektem asi 12 mm v delší ose.

mizely a nadále přetrvávalo pouze lehké pobolívání v obou kyčelních kostech, dobře tolerované na zavedené analgeterapii.

Před podáním 3. cyklu byla radiodiagnosticky zhodnocena účinnost dosavadní chemoterapie. PET/CT vyšetření (leden roku 2010) neprokázala žádná ložiska patologického hypermetabolizmu glukózy a popsáno bylo i snížení difúzní aktivity plicního parenchymu oproti předcházejícím vyšetřením (obr. 2, 10). HRCT plic (leden roku 2010) ukázalo sice úbytek no-

dulů, ale patrná byla progresse plicního postižení ve smyslu pokročilého zastoupení cystických formací (obr. 1). Nejednalo se však o aktivitu onemocnění, kterou negativní nález na PET/CT vyšetření vyloučil, ale o přirozený vývoj plicního postižení LCH, kdy z nodulů vznikají kavitované noduly, později cysty, až se celý útvar přemění na reziduální, metabolicky inaktivní jizvu. Celotělové MRI vyšetření (leden roku 2010) zobrazilo stacionární rozsah osteolytických ložisek bilaterálně v obou kyčelních kostech.

Nyní, po 4 cyklech záchranné chemoterapie CHOEP, byl pacient objednan na termín vysokodávkového přípravného režimu HD BEAM (karmustin + etoposid + cytarabin + melfalan) před plánovanou autologní transplantací periferních kmenových buněk. Pacient je toho času bez subjektivních obtíží (vyjma lehkého pobolívání v kyčlích intenzity na vizuálně analogové škále asi 2/10), klinicky není periferní lymfadenopatie hmatná a ani PET nezobrazuje žádná patologická ložiska hypermetabolizmu. S ohledem na vzácný výskyt tohoto one-



Obr. 9. Osteolytická ložiska v kyčelních kostech na MRI vyšetření (prosinec roku 2009) jsou hypersignální (tj. světlá) ve vážené sekvenci T1, STIR i T2, což však neodpovídá typickému nálezu lytického ložiska, které je v T1 vážené sekvenci hyposignální (tj. tmavé). Tento nález se u kostních lézí LCH vyskytuje výjimečně, eozinofilní granulomy jsou totiž v T1 vážené sekvenci většinou hyposignální [67,68].

mocnění lze jen těžko odhadovat terapeutický přínos autotransplantace. Léčba relapsu však dosud probíhá uspokojivě, o čemž svědčí především ústup subjektivních obtíží a negativní nález na interim PET/CT vyšetření. Pacient má bratra, dvojče, a v současnosti probíhá HLA typizace pro případnou alogenní transplantaci. Terapeutické možnosti tedy vyčerpány ještě nejsou, věříme však, že aktuální léčebný plán uvede onemocnění do dlouhodobé remise a pacient se bude moci vrátit ke svým dřívějším aktivitám.

Nová metoda hodnocení difúzní metabolické aktivity LCH v plicním parenchymu

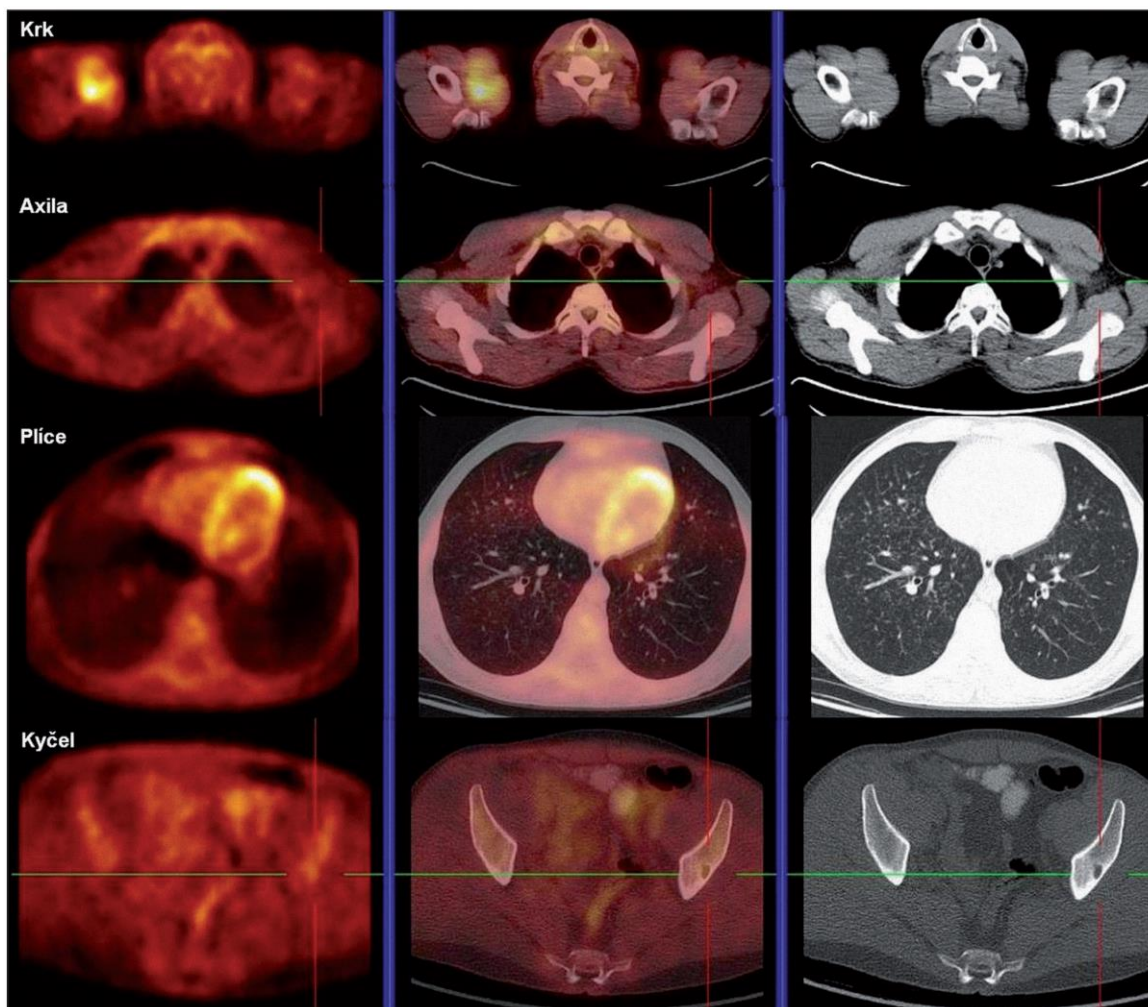
Popis metodiky

Vyhodnocování difúzní metabolické aktivity LCH v plicním parenchymu

se opíralo o výsledky získané pomocí PET/CT vyšetření, tedy hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografií (CT). Obrázky získané touto zobrazovací modalitou předkládáme čtenářům jak ve formě celotělových MIP (Maximum Intensity Projections) rekonstrukcí, kterými lze získat trojrozměrnou představu o distribuci radiofarmaka 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukózy (¹⁸F-FDG) v těle pacienta, tak i jako axiální řezy v různých úrovních (krk, axily, plíce, pánve) vizualizované v PET, ve fúzním a v LD CT (low dose CT) zobrazení. Míra hromadění radiofarmaka je stanovena pomocí parametru SUV (Standardized Uptake Value), který určuje naměřenou aktivitu v cílové tkáni

vztaženou k podané aktivitě, glykémii a tělesným parametřům vyšetřované osoby, jedná se o poměrný, nikoliv absolutní údaj.

PET/CT vyšetření byla prováděna po 6hodinovém lačnění v euglykémii. Aplikovaná aktivita byla v rozmezí 312–409 MBq ¹⁸F-FDG i.v. Akumulační fáze byla 60 min. Akvizice byla prováděna na hybridním PET/CT skeneru True Point PET/CT Biograph 64 SIEMENS, a to vždy v rozsahu proximální stehna – baze lební. Snímána byla emisní i transmisní data s korekcí absorpce a iterativní rekonstrukcí dat. Při akvizici na PET/CT skeneru byl použit režim low dose CT (LD CT), díky kterému jsme výrazně zredukovali radiční zátěž. CT data byla rekonstruována v poli o šíři 500 mm. Parametry



Obr. 10. PET/low dose CT (leden roku 2010).

Krk: ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka ani zvětšené uzliny tč. nenacházíme.

Axila: ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka ani zvětšené uzliny tč. nenacházíme.

Plíce: v parenchymu plicním mnohočetné drobné nodularity do 8 mm v průměru. Některé z nich nabývají prstenčité, cystoidní charakter. Ve srovnání s vyšetřením z listopadu roku 2009 mírná progresse velikosti některých opacit. Vzhledem k mnohočetnému postižení je téměř nemožné objektivně zhodnotit vývoj počtu lézí (lépe patrně na HRCT plic). V mediastinu jen drobné uzliny bez čerstvých změn (největší uzlina asi 11 mm v průměru v předním mediastinu).

Kyčel: osteolytický defekt v levé kyčelní kosti v CT obrazu bez podstatných změn, nově ale již nevykazuje hypermetabolismus glukózy.

LD CT protokolu byly tyto: slice 5 mm, kolimace $24 \times 1,2$ mm, faktor stoupání (pitch) 0,8 mm. Pro zvýraznění struktur plicního parenchymu byl použit rekonstrukční algoritmus: slice 1,5–2,0 mm, kernel B 80 f (ultra sharp), reconstruction increment 2 mm, window – lung.

Míru metabolické aktivity jsme stanovovali semikvantitativní analýzou

SUV_{max} (maximum Standardized Uptake Value) v měřitelné lézi (např. lymfatické uzlině, ložisku). Vzhledem k tomu, že drobné plicní noduly byly pod rozlišovacími možnostmi PET komponenty hybridního PET/CT skeneru, která se obvykle udává kolem 6–8 mm, a nejedná se tedy o měření aktivity v jednotlivých dobře zobrazí-

telných lézích (tak jak je tomu např. u zvětšených uzlin, osteolytických kostních defektů v kyčelní kosti apod.), stanovovali jsme difúzní metabolickou aktivitu v plíci jako orgánu a tuto jsme vztahovali vždy k aktuální metabolické aktivitě referenčního jaterního parenchymu, tedy poměr $SUV_{max} PULM/SUV_{max} HEP$. Obvyklým přípa-

Tab. 1. Vývoj změn poměrné aktivity $SUV_{max} PULM/SUV_{max} HEP$, která dokládá aktivitu LCH v plicním parenchymu, a příslušná rozhodovací analýza.

Fáze onemocnění	Datum vyšetření	$SUV_{max} PULM$	$SUV_{max} HEP$	Poměr $SUV_{max} PULM/HEP$		
diagnóza	leden roku 2009	1,34	2,49			0,538
primoléčba	červen roku 2009	0,68	2,23	0,305		
relaps	listopad roku 2009	1,18	3,24	0,364		
záchranná léčba	leden roku 2010	0,88	3,3	0,267		
rozhodovací analýza				negativní 0,2–0,4	slabě pozitivní 0,4–0,5	pozitivní 0,5 a výše

dem u nás byly rovněž cystické léze velikosti 5–8 mm, u nichž je aktivita jen ve stěně tloušťky asi 1–2 mm, tedy hluboce pod rozlišením.

Metabolickou aktivitu jsme měřili v horním a středním plicním poli vpravo. V horním i středním plicním poli jsme předpokládali maximum změn u dané diagnózy, navíc v dolním poli dochází k četným pohybovým artefaktům (PET snímání během dýchání, CT v zadržném středním nádechu), vpravo proto, že se zde oblasti zájmu lépe vymezují (vzhledem k absenci perikardu a srdce) jen s vyloučením hilových struktur a pleury (kde aktivita může být vyšší i fyziologicky). S přihlédnutím k anatomickým poměrům jsme volili objem zájmu VOI (Volume of Interest) tvaru koule o průměru 6–8 cm, v játrech pak 8–10 cm. Při stanovení poměru aktivity plicní/jaterní dochází i ke snížení variability mezi jednotlivými studii a navíc jen tak lze porovnat i měření z různých přístrojů.

Rozhodovací analýza

V tab. 1 jsou uvedena rozmezí poměrných hodnot $SUV_{max} PULM/SUV_{max} HEP$, která jsme označili za negativní, slabě pozitivní a pozitivní. Hodnoty v rozmezí 0,2–0,4 zpravidla běžně vídáme u vyšetření bez onkologických i neonkologických plicních chorob, mohli bychom je považovat za fyziologické, ale žádná normálová databáze takto stanovena dosud nebyla. Při zpětné analýze vzorku 100 náhodně vybraných PET/CT studií bez známé plicní onkologické nebo i neon-

kologické choroby jsme zjistili hodnoty menší než 0,3 u 79% a menší než 0,4 u 96% studií.

U sledovaného pacienta je difuzní metabolická aktivita plicního parenchymu při 1. vyšetření z ledna roku 2009 (před zahájením léčby) více než dvojnásobná ve srovnání s posledním PET/CT, provedeném v odstupu jednoho roku u lednu roku 2010 (po 2 cyklech záchranné chemoterapie CHOEP), kdy je aktivita ze všech 4 měření nejnižší a odpovídá absenci jakékoli plicní symptomatologie. Rovněž je patrný pokles aktivity v průběhu primoléčby v červnu roku 2009 a opětovný nárůst po relapsu choroby v listopadu roku 2010. Tato hodnocení by však mohla být zkreslena případnou infekční noxou vyvolávající zánětlivý plicní infiltrát s hypermetabolizmem glukózy. Plicní symptomatologie přítomná vstupně na začátku roku 2009 s největší pravděpodobností infekční etiologie nebyla, a to pro promptní zlepšení po stimulační chemoterapii před sběrem periferních kmenových buněk. Vstupní PET vyšetření z ledna roku 2009 proto odráží pouze aktivitu choroby. Infekční komplikace však mohly sehrát jistou roli při 3. vyšetření v listopadu roku 2009. Pro negativní nález při bronchoskopickém vyšetření, přetrvávání kašle i po antibiotickém zaléčení a takřka patologický vývoj na HRCT plic, ale i při tomto měření připadá maximum změn na vrub plicnímu postižení při LCH. Vývoj změn poměrné aktivity $SUV_{max} PULM/SUV_{max} HEP$, která dokládá ak-

tivitu LCH v plicním parenchymu, ilustruje tab. 1 a obr. 11.

Diskuze

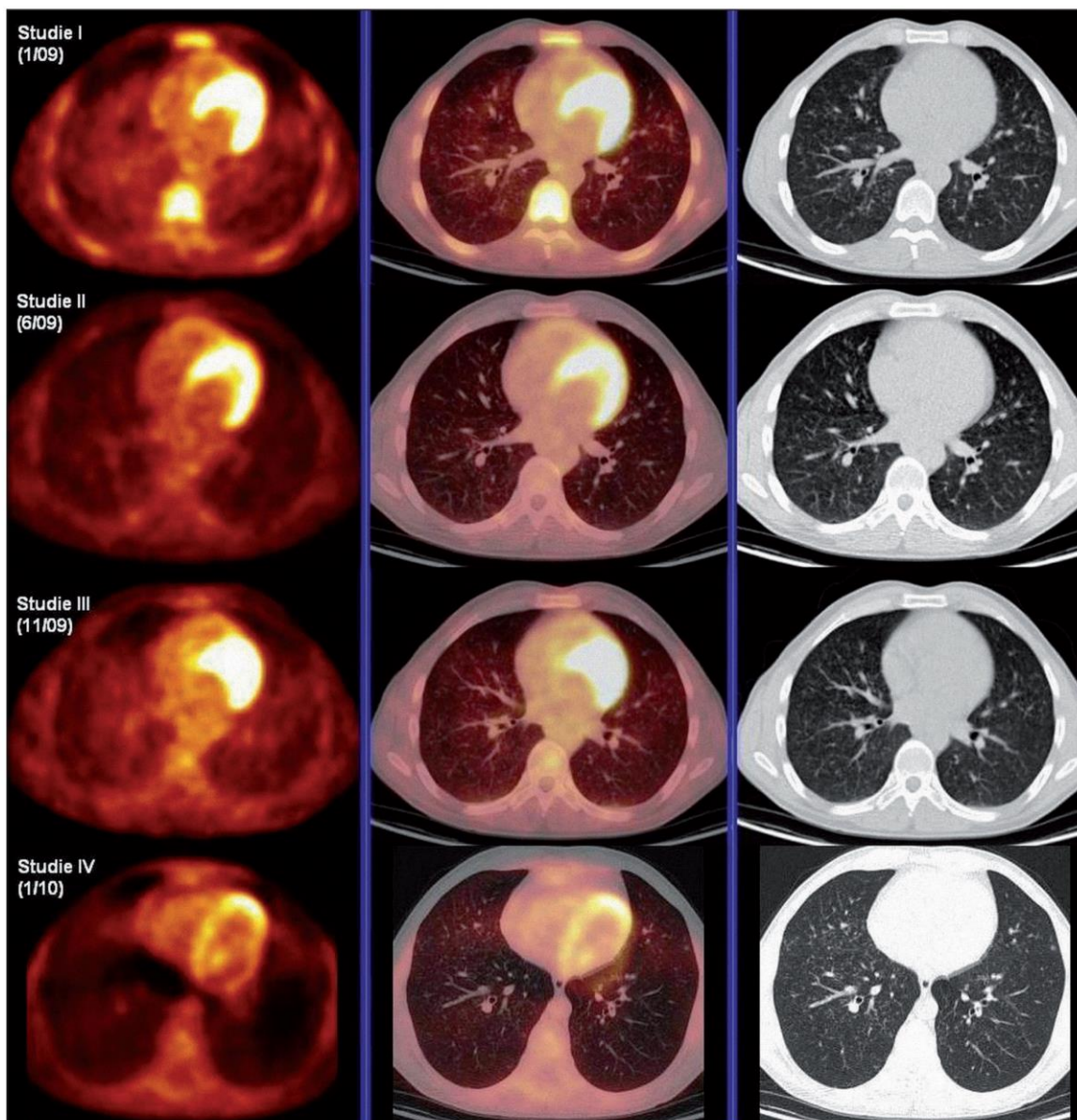
Překvapující pestrost klinických projevů

Postižení skeletu

Histiocytóza z Langerhansových buněk v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska ne podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy, následuje pak osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu [10–12]. Kostní ložiska často způsobují zvýšený metabolický kostní obrat, a proto jsou znázornitelná metodou scintigrafie skeletu pomocí technecium pyrofosfátu [13]. Velmi citlivou metodou zobrazení patologického děje v kosti je rovněž magnetická rezonance (MRI) [14], která je optimální pro plánování rozsahu radioterapie [15]. Novou metodou, která detekuje ložiska LCH v kostech i jinde, představuje PET vyšetření [16]. Tato metoda vypovídá o aktivitě či neaktivitě ložiska a může pomoci při plánování radioterapie a vyhodnocování léčebné odpovědi [17,18].

Postižení dýchacího ústrojí

Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí, 60–100% pacientů s plicní formou jsou kuřáci [19,20]. Incidence plicního postižení mezi všemi pacienty s uvedenou chorobou se udává kolem 20% a popsána byla i rekurence onemocnění v transplantovaných plicích [21]. Pacienti přicházejí



Obr. 11. Semikvantitativní hodnocení $SUV_{max} \text{ PULM} / SUV_{max} \text{ HEP}$: Studie I (leden roku 2009): 0,538. Studie II (červen roku 2009): 0,305. Studie III (listopad roku 2009): 0,364. Studie IV (leden roku 2010): 0,267.

s anamnestickým údajem dušnosti, ale i bolestí na hrudníku, neproduktivním kašlem, někdy udávají teploty a úbytek hmotnosti. Infiltrace vyvolává restriční změny, které předcházejí RTG změnám. Radiografický nález je tvořen cystami a intersticiálními nodulárními opacitami obvykle blíže k hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je HRCT (zobrazení výpo-

četní tomografií s vysokým rozlišením) [9,22,23], s jehož pomocí je možno rozpoznat tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou přitom více koncentrovány v horních lalocích, méně jich je ve středních a vynechávají kostodiafragmatický úhel, mohou nabývat bizarních tvarů a v pokročilých formách onemocnění až splývat pod obrazem emfyzému.

Mikronoduly jsou miliární velikosti 0,5–4,0 mm. Někdy můžeme pozorovat typický až téměř patognomický nález cystických lézí kombinovaných s noduly, z nichž některé mohou být kavitované. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně [24,25].

Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobí spontánní pneumotorax [26,27]. Postižení plic při

Tab. 2. Mikroskopické změny v ložisku v průběhu času, k nimž nutno přihlížet při interpretaci histologického nálezu, a morfologické znaky LCH.

Histologický vývoj ložiska LCH v průběhu času	Typické morfologické znaky LCH
proliferativní stadium – převažují Langerhansovy buňky	protein S-100
granulomatózní stadium – pestrá buněčnost	Birbeckova granula v cytoplazmě detekovatelná elektronovou mikroskopií
xantomatózní stadium a tvorba jizev	D-manosidáza
	cytoplazmatická ATP-áza
	přítomnost antigenu CD1a a také CD45
	antigen CD68 se vyskytuje nepravidelně
	Diagnózu je možné ověřit také imunofenotypizací patologických buněk v histologickém preparátu, případně i v likvoru.

LCH často komplikuje nasedající oportunní infekce. Odlišit ji může být problém, neboť teplota a váhový úbytek mohou být jak prvními projevy plicní histiocytózy, tak mohou mít i jiné (infekční) příčiny [28–35]. V diferenciální diagnostice pak pomůže buď bronchoalveolární laváž, nebo torakoskopie s excízií materiálu na histologické vyšetření.

Bronchoalveolární laváž je přírodná jediná v tom případě, pokud se provedou odpovídající imunohistochemické vyšetřovací metody, samotná bronchoskopie s biopsií bronchiální sliznice je pro průkaz této nemoci zcela nepřírodná. Langerhansovy buňky lze identifikovat flowcytometricky anebo imunohistochemicky v sedimentu z laváže průkazem makrofágů s pozitivitou znaku CD1a a proteínu S100 [36,37]. Udává se, že v případě plicní formy histiocytózy bývá v laváži více než 5% CD1a+ buněk, zatímco u zdravých pacientů je počet CD1a+ menší než 1%. Dále bývá zvýšen počet buněk v aspirované tekutině nad 10⁶/ml s prevalencí alveolárních makrofágů. Makrofágová alveolitis je přítomna u kuřáků s LCH a chybí u vzácných případů plicní LCH nekuřáků [38].

Další formy postižení

Infiltrace kůže buňkami Langerhansovy histiocytózy dominuje u dospělých v oblasti mediánní roviny a často postihuje intertriginózní oblasti jako třísla, pupek, vulvu či perianální krajinu [39–46], popsány jsou i případy postižení nehtů [47].

Játra i slezina mohou být touto chorobou postiženy, což se projeví je-

ch zvětšením. Velmi silná infiltrace jater pak může vyvolat příznaky jaterního selhání, tedy pokles albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenku bez výrazného zvýšení jaterních enzymů [48–53].

Velmi vzácnou manifestací v dospělosti je postižení CNS. Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagací choroby z processus mastoideus. Infiltrace je nebolestivá a postupně vede k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu [54,55]. Diabetes insipidus je také jedním z projevů a může být i prvním příznakem onemocnění v dospělosti [56–59].

Generalizovaná lymfadenopatie

LCH však obvykle nezpůsobuje generalizovanou lymfadenopatii. Postižení uzlin je v literatuře popsáno, ale v uvedených případech šlo pouze o postižení lokalizované na jednu lymfatickou oblast. Již dříve jsme popsali pacienta s izolovaným postižením jedné uzliny, které vyřešila extirpace postižené uzliny bez další léčby [1]. Podobné případy lze nalézt v literatuře [60]. Popis LCH, která by se projevila generalizovaným zvětšením uzliny a typickými B příznaky, tedy LCH připomínající svým klinickým průběhem maligní lymfom, jsme v literatuře nenašli.

Histologické vyšetření a hodnocení proliferace

Zásadním vyšetřením nutným pro stanovení diagnózy je samozřejmě biotická

excize. Pro nepatologa je vhodné jen vědět, že v době akutní choroby jsou v ložisku přítomny četné Langerhansovy buňky, exprimující v různé míře proliferativní markery, a eozinofily. Později v ložisku ubývá Langerhansových buněk, přibývá makrofágů a fibrocytů a nakonec obraz odpovídá postnekrotické fibróze. Někdy může být obtížné rozlišení osteomyelitidy od kostních ložisek histiocytózy, stejně tak jako odlišení plicní formy histiocytózy od jiných fibrózujících či granulomatózních plicních procesů.

Diagnózu je možné ověřit také imunofenotypizací. Pro Langerhansovu histiocytózu je patognomický nálezn antigenů HLA třídy II, přítomnost CD1a antigenu a často i přítomnost antigenů fyziologicky se nacházejících na fagocytujících histiocytech: CD11c a CD14. Dále jsou uváděny následující znaky CD1a++, CD11c++, CD44++, CD54++, CD58++. Znaky CD2, CD11a, CD11b jsou na těchto patologických buňkách výjimečně a ve slabé intenzitě [2,60,61].

WHO klasifikace uvádí dále termín *Langerhans cell sarkoma*, který je vyhrazen pro maligní proliferaci Langerhansových buněk, které dle své morfologie mají známky dediferenciace a obvykle také agresivnější sarkomatózní růst a přítom imunofenotyp Langerhansových buněk.

Mikroskopické změny v ložisku v průběhu času, k nimž nutno přihlížet při interpretaci histologického nálezu, a morfologické znaky LCH shrnuje tab. 2.

U dospělých nemocných má nemoc ve většině případů neagresivní prů-

běh a proliferační charakteristiky (Ki 67 a počet mitóz) nebývají vysoké.

U popisovaného nemocného je morfologický a imunofenotypický obraz charakteristický pro LCH. Důvod vysoké proliferační frakce a progresu však z dostupných diagnostických modalit není možné objektivně doložit. Nepochybně jde o vykojení buněčného cyklu postupnou deregulací. Proto současný nálezkódujeme jako maligní formu LCH. Proces je výrazně proliferačně aktivní a tím vybočuje z běžných nálezů LCH u starších dětí a dospělých nemocných [4,5,60].

Korelace intenzivní proliferace detekované v histologickém vzorku s dalšími známkami agresivity nemoci
U maligních lymfomů signalizují B symptomy vždy nepříznivou prognózu, agresivnější průběh nemoci. V tomto případě LCH měly B symptomy stejný význam, korelovaly také s velmi agresivní formou nemoci.

Agresivita nemoci se projevila malou léčebnou odpovědí na jinak účinnou monoterapii 2-chlorodeoxyadenosinem [62,63]. Léčebná odpověď se dostavila až po kombinaci 2-chlorodeoxyadenosinu s cyklofosfamidem a metylprednisolonem. Agresivitu onemocnění potvrdil časný relaps nemoci.

Nemoc postihovala v době diagnózy 3 systémy (lymfatické uzliny, plíce a kůži perianální oblasti), při recidivě se přidalo i kostní postižení.

Hodnocení léčebné odpovědi

Při každé léčbě je důležité průběžně vyhodnocovat její efekt. Obvykle po 2–3 cyklech je nutné vyhodnotit léčebnou účinnost, a pokud se nedostavuje, tak se pokusit najít jinou účinnější léčbu. Sledování léčebné odpovědi se u našeho pacienta opíralo o subjektivní vnímání potíží pacientem, fyzikální vyšetření, radiodiagnostiku (RTG, ultrasonografie, CT, HRCT a MRI) a metody nukleární medicíny (scintigrafie, PET).

Hodnocení lymfatických uzlin

Vyhodnocovat vývoj lymfadenopatie je možné jak palpačně, tak zobrazovacími

metodami (sonografie, CT a PET/CT). Výhodou PET/CT vyšetření je to, že informuje nejen o velikosti, ale také o metabolické aktivitě. Při hodnocení metabolické aktivity je však nutno brát v úvahu, že odvisí jak od metabolické aktivity maligního procesu (od rychlosti proliferace maligních buněk), tak od velikosti ložiska. Zcela malá ložiska, byť vysoce maligní, nemusí být při PET zobrazení zřetelná, u většiny dnešních PET skenerů se totiž dolní mez rozlišení ložisek pohybuje kolem 6–8 mm.

Všechna tato zobrazovací vyšetření byla použita k vyhodnocování vlivu chemoterapie na lymfadenopatii. Přínos PET/CT pro hodnocení účinnosti léčby ložiskových LCH procesů je doložen několika studiemi [64,65].

Vyhodnocování účinnosti na kůži

Dále můžeme říci, že aktivitu nemoci a větší či menší účinnost léčby odrážela subjektivně vnímaná měnící se intenzita svědění perianální kůže a její makroskopické změny, tedy zarudnutí a indurace. Ústup svědění po stimulační intenzivní chemoterapii s cyklofosfamidem a etoposidem, recidiva svědění v průběhu monoterapie 2-chlorodeoxyadenosinem a zmenšení svědění po doplnění cyklofosfamidu a metylprednisolonu do kombinace odpovídalo i změnám velikosti uzlin.

V případě, že pacient má infiltraci kůže a zřetelné morfy, je vysoce pravděpodobné, že účinnost léčby v této oblasti bude obdobná jako účinnost v jiných tkáních a změny kožního postižení nám tak dávají velmi levnou a poměrně přesnou informaci o účinnosti léčby.

Vyhodnocování plicní aktivity

Metodicky obtížným problémem je vyhodnocování aktivity nemoci v plicní tkáni. Obecně víme, že nemoc začíná proliferací Langerhansových buněk v terminálních bronchiolích, kde vytvoří uzlík – nodulus. A jakmile se tento nodulus vytvoří, dochází v něm ke změnám, které vedou k destrukci stěny bronchiolu a k vytvoření cysty. To je v první fázi zřetelné jako přechod do

kavitovaného nodulu, dále do silnostěnné a posléze tenkostěnné cysty.

Tento proces je sledovatelný na HCRT plic. Přibývání nodularit signalizuje přibývání aktivity, ubývání nodularit signalizuje zastavení další progresu nemoci. Vytváření cyst znamená již jen přechod do *end stage disease*, zvyšování počtu cyst nesignalizuje tedy progresi nemoci, ale jen přechod již vytvořené nemoci do její terminální podoby. Přesné vyhodnocování počtu nodularit však při běžném HRCT hodnocení není proveditelné. Proto hledali specialisté na PET/CT možnost hodnotit plicní aktivitu nemoci pomocí měření difúzní aktivity plicního parenchymu.

Na PET/CT skenech bylo možné diferencovat patologická ložiska s hypermetabolizmem glukózy, která se u našeho pacienta soustředila do oblasti lymfatických uzlin a skeletu. S ohledem na přítomnost plicního postižení LCH, prokázaného charakteristickým vývojem změn na HRCT plic, nás zajímalo, zdali má plicní patologie korelát v PET obrazu. V případě plicní LCH jde často téměř o difúzní proces, o četné drobné opacity, je tedy ve srovnání s normou difúzně zvýšená aktivita v plicním parenchymu, ale jasná ložiska patologického hypermetabolizmu na PET skutečně nelze najít. Toto platí obecně pro léze menší než 8 mm (ty však na CT patrně být mohou).

Přínos PET/CT pro hodnocení ložiskové infiltrace orgánů je popsán asi ve 22 publikacích, ale doposud se pouze studie autorské skupiny Krajicek et al [65] věnuje možnosti hodnotit aktivitu LCH nemoci v plicích. Jako pozitivní označili její autoři nálezků zvýšeného metabolismu radiofarmaka (¹⁸F-FDG) v místech výskytu jednotlivých solidních nodulů, silnostěnných cyst a extrapulmonálních ložisek, ale také v oblastech hustého nahromadění drobných nodularit o průměru méně než 8 mm s difúzně mírně zvýšenou metabolickou aktivitou. V našich studiích byla v oblasti plicního parenchymu veškerá patologie pod rozlišením PET komponenty přístroje, velké

aktivní léze jsme nenacházeli. Nezávisle na pozorování autorů Krajicek et al rozvádí námi popsaná nová metodika hodnocení difúzní metabolické aktivity plicního parenchymu dále jejich pozorování, představuje čtenářům možnost objektivizace výsledků porovnáním se současně měřenou aktivitou jaterního parenchymu a definuje jasná kritéria pro rozhodovací analýzu získaných dat (tab. 1). Jsme si vědomi, že námi zvolený způsob hodnocení není obvyklý a je při tak malých ložiscích i negativně zatížen tzv. „partial-volume“ efektem, při kterém se větší ložisko zobrazí lépe než ložisko drobné se stejnou objemovou aktivitou.

Takto popsaná metodika hodnocení difúzní metabolické aktivity v plicích pomocí PET/CT zobrazení s přesně definovanou rozhodovací analýzou je dle bibliografické databáze MEDLINE v českém i zahraničním odborném písemnictví zatím ojedinělá a nese v sobě velký potenciál pro další rozvoj a využití zejména v hodnocení diseminovaných drobnoložiskových plicních procesů.

Role kladribinu (2-chlorodeoxyadenosinu) v léčbě LCH

Účinnost kladribinu u této nemoci byla potvrzena mnoha popisy případů i menšími soubory pacientů a také dle našich předchozích zkušeností dosáhl tento lék vždy dlouhodobé léčebné odpovědi. První větší analýzu přínosu kladribinu pro tyto nemocné přinesla až první multicentrická studie, která analyzovala přínos kladribinu v souboru 92 pacientů. V případech, kdy pacienti měli nemocí postižené takzvané „rizikové orgány“ (plíce, játra, slezinu a krvetvorný systém), bylo léčebné odpovědi pomocí kladribinu (5 mg/m² i.v. 5 dní po sobě v 21denních intervalech) dosaženo u 22%, zatímco 44% pacientů při léčbě progredovalo. Dvouleté přežití bylo v této rizikové skupině dosaženo jen u 48%.

Oproti tomu pacienti druhé skupiny, bez postižení rizikových orgánů, ale s opakovanými recidivami této nemoci

v jiných orgánech, dosáhli léčebné odpovědi ve 62% případech a pouze 11% pacientů při léčbě progredovalo. Dvouleté přežití bylo dosaženo v této níže rizikové skupině v 97% případů. Vysoký počet léčebných odpovědí byl dosažen u pacientů s recidivujícím kostním postižením [66].

Námi popisovaný pacient měl dle výše uvedené definice multisystémové onemocnění s postižením jednoho rizikového orgánu – plic – a mimoto měla nemoc klinicky agresivní projevy a známky vyšší malignity při hodnocení proliferačních parametrů. Kladribin měl u této nemoci při monoterapii nedostatečný efekt, výraznějšího efektu bylo dosaženo při kombinaci kladribinu s cyklofosfamidem a kortikoidy. Ale i tak byl léčebný efekt velmi krátkodobý, do 2 měsíců od ukončení léčby nemoc progredovala. Proto jsme zvolili režim obsahující etoposid, režim, který se používá u agresivních lymfomů – CHOEP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid a prednison). Po druhém podání tohoto režimu příznaky vymizely a při hodnocení léčebné odpovědi po 2 cyklech byla dle PET/CT zřetelná výraznější odpověď, než byla dosažena po kladribinu. Také perianální pruritus, velmi citlivý indikátor aktivity nemoci, po druhém cyklu CHOEP vymizel. V průběhu zcela odpovídajícím výše citované studii u pacienta s agresivní formou LCH a s postižením nejméně jednoho z výše jmenovaných rizikových orgánů měl kladribin nedostatečný efekt.

Je to obdobné jako u maligních ne Hodgkinských lymfomů, u nichž kladribin dosahuje ve skupině níže agresivních (indolentních) lymfomů (vlastobuněčná leukemie, lymfoplazmocytní lymfom, lymfocytární lymfom) vysokého počtu léčebných odpovědí, zatímco u agresivních lymfomů (difúzní velkobuněčný B lymfom) není dostatečně účinný.

Závěry pro praxi

1. Generalizované postižení uzlin nemusí být vždy jen maligní lymfom či metastatický rozsev tumoru, ale

může se jednat i o histiocytózu z Langerhansových buněk. Pokud jsou přítomny B symptomy, znamená to velmi pravděpodobně agresivní průběh.

2. Histologické hodnocení proliferační charakteristiky může upozornit na agresivní formu této nemoci.
3. Práce popisuje novou metodiku PET/CT vyhodnocování, které přináší sumární informaci o aktivitě této nemoci v plicích. Tato metoda je velmi vítaným přínosem, neboť v praxi nemáme jinou metodu, která by tímto způsobem dokumentovala vývoj plicní aktivity LCH.
4. Léčba kladribinem (2-chlorodeoxyadenosinem) se osvědčuje u pacientů s LCH s nízkým rizikem, tj. např. při recidivujícím postižení skeletu, případně dalších tkání, ale bez prokazatelného postižení rizikových orgánů (plíce, játra, slezina, hemopoetická tkáň) [66]. V našem případě s postižením alespoň jednoho z výše jmenovaných rizikových orgánů a dále při vyšším proliferačním indexu a přítomných B symptomech měla léčba kladribinem nedostatečný efekt.

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. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – nemoc s mnoha tvářemi. Zkušenosti jednoho pracoviště a přehled projevů nemoci. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1063–1081.
2. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí. Praha: Grada Publishing 2008.
3. Ščudla V, Roček V, Dušek B et al. Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. *Vnitř Lék* 1987; 33: 1078–1086.
4. Kodet R, Elleder M, Smelhaus V et al. Disseminated histiocytosis X. *Česk Patol* 1984; 20: 19–26.
5. Kodet R, Zitková M. Morphologic and roentgenologic pulmonary findings in dis-

- seminated histiocytosis X. *Česk Pediatr* 1985; 40: 634–638.
6. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP et al. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278–2290.
 7. Liu YH, Fan XH, Fang K. Langerhans' cell histiocytosis with multisystem involvement in an adult. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 765–768.
 8. Takahashi T, Yoshimoto M, Kondoh N. Spontaneously regressed Langerhans cell histiocytosis of lymph nodes in an elderly patient. *Intern Med* 2007; 46: 1757–1760.
 9. Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 561–571.
 10. Cheung N, Selva D, McNab AA. Orbital Langerhans cell histiocytosis in adults. *Ophthalmology* 2007; 114: 1569–1573.
 11. Smilek P, Krejčová B, Čada K et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk, případ postižení spánkové kosti. *Otorinolaryng Foniatri* 1994; 43: 263–265.
 12. 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.
 13. Dogan AS, Conway JJ, Miller JH et al. Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis: complementary roles of scintigraphy and conventional radiography. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 51–58.
 14. Goo HW, Yang DH, Ra YS et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 1019–1031.
 15. Olschewski T, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy for bony manifestations of Langerhans cell histiocytosis. Review and proposal for an international registry. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 72–79.
 16. Blum R, Seymour JF, Hicks RJ. Role of 18FDG-positron emission tomography scanning in the management of histiocytosis. *Leukem Lymphoma* 2002; 43: 2155–2157.
 17. Weiss SE, O'Connor L, Welsh JS. Refinement of radiation therapy based on PET data in an adult with Langerhans cell histiocytosis of soft tissues. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 290–294.
 18. Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, McCarville ME et al. PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 615–622.
 19. Hance AJ, Basset F, Saumon G et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 643–656.
 20. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999; 115: 1452–1455.
 21. Habib SB, Congleton J, Carr D et al. Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung transplantation. *Thorax* 1998; 53: 323–325.
 22. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM et al. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 255–258.
 23. Soler P, Bergeron A, Kambouchner M et al. Is high-resolution computed tomography a reliable tool to predict the histopathological activity of pulmonary Langerhans cell histiocytosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 264–270.
 24. Canuet M, Kessler R, Jeung MY et al. Correlation between high-resolution computed tomography findings and lung function in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respiration* 2007; 74: 640–646.
 25. Leatherwood DL, Heitkamp DE, Emerson RE. Best cases from the AFIP: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics* 2007; 27: 265–268.
 26. Kim CK, Park CB, Jin U et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis presented with recurrent pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 512–513.
 27. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R et al. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004; 125: 1028–1032.
 28. Adams EP, Saucedo D, Oliver J et al. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a 17-year-old male. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 121–124.
 29. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL et al. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2'-deoxyadenosine in a non-smoker. *Respir Med* 2008; 102: 316–319.
 30. Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B et al. Pulmonary abnormalities at long term follow up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 459–468.
 31. Bittenglova R, Pešek M, Mukenšabl P et al. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Stud Pneumol Phtiseol* 2002; 62: 196–202.
 32. Green MB, Allen JN. Cough, dyspnea, and reticulonodular opacities in a 58-year-old smoker. *Chest* 2007; 132: 700–703.
 33. Rožánek P, Molnar V, Rešl M. Tři případy plicní granulomatózy z Langerhansových buněk. *Lék Zpr Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 1998; 43: 127–132.
 34. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology and clinical evolution of the disease. *Chest* 2003; 123: 1673–1683.
 35. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 1272–1285.
 36. Zeppa P, Cozzolino I, Russo M et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) on bronchoalveolar lavage: a report of 2 cases. *Acta Cytol* 2007; 51: 480–482.
 37. Auerswald U, Barth J, Magnussen H. Value of CD-1-positive cells in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary histiocytosis X. *Lung* 1991; 169: 305–309.
 38. Tötsch M, Guzman J, Theegarten D et al. Bronchoalveolar lavage. *Pathologe* 2007; 28: 346–353.
 39. Fernandez Flores A, Mallo S. Langerhans cell histiocytosis of vulva. *Dermatol Online J* 2006; 12: 15.
 40. Ferreli C, Aste N, Pinna LA et al. Langerhans cell histiocytosis in an adult. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 9: 253–255.
 41. Ferringer T, Banks PM, Metcalf JS. Langerhans cell sarcoma. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 36–39.
 42. Hagiuda J, Ueno M, Ashimine S et al. Langerhans cell histiocytosis on the penis: a case report. *BMC Urol* 2006; 6: 28.
 43. Mlynček M, Uharček P, Durčanský D. Vulvar Langerhans' cell histiocytosis: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 753–755.
 44. Tzung TY, Wu JC. Nonhealing perianal ulcers. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1161–1166.
 45. Venizelos ID, Mandala E, Tatsiou ZA et al. Primary langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 48–51.
 46. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 269–286.
 47. Ashena Z, Alavi S, Arzanian MT et al. Nail involvement in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24: 45–51.
 48. Dina I, Copaesu C, Herlea V et al. Liver involvement in Langerhans' cell histiocytosis. Case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 57–59.
 49. Griffiths W, Davies S, Gibbs P et al. Liver transplantation in an adult with sclerosing cholangitis due to Langerhans cell histiocytosis. *J Hepatol* 2006; 44: 829–831.
 50. Guthery SL, Heubi JE. Liver involvement in childhood histiocytic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 474–478.
 51. Hait E, Liang M, Degar B et al. Gastrointestinal tract involvement in Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. *Pediatrics* 2006; 118: 1593–1599.

52. Choi SW, Bangaru BS, Wu CD et al. Gastrointestinal involvement in disseminated Langerhans cell histiocytosis (LCH) with durable complete response to 2-chlorodeoxyadenosine and high-dose cytarabine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 503–506.
53. Konno S, Hizawa N, Betsuyaku T et al. Adult Langerhans cell histiocytosis with independently relapsing lung and liver lesions that was successfully treated with etoposide. *Intern Med* 2007; 46: 1231–1235.
54. Baumann C, Reschke K, Jungehülsing M et al. Destruction of the vestibular organ by Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2006; 16: 1177–1178.
55. Kürten T, Groeger M, Angerstein W. Frequency of hearing disorders in children with Langerhans' cell histiocytosis. *Laryngorhinootologie* 2008; 87: 96–99.
56. Amato MC, Elias LL, Elias J et al. Endocrine disorders in pediatric – onset Langerhans Cell Histiocytosis. *Horm Metab Res* 2006; 38: 746–751.
57. Donadieu J, Rolon MA, Pion I et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 604–609.
58. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP et al. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 252–257.
59. Ottaviano F, Finlay JL. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: a case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 575–577.
60. Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S et al. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2007; 38: 1463–1469.
61. Ornvold K, Ralfkiaer E, Carstensen H. Immunohistochemical study of the abnormal cells in Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis x). *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 416: 403–410.
62. Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP et al. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology* 2003; 8: 91–94.
63. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C et al. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009; 64: 274–275.
64. Büchler T, Cervinek L, Belohlavek O et al. Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement: follow-up by FDG-PET during treatment with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 286–288.
65. Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE et al. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2009; 135: 1542–1549.
66. Weitzman S, Braier J, Donadieu J et al. 2'-chlorodeoxyadenosine (2-Cda) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Result of LCH-S-98 protocol of the histiocyte society. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 1271–1276.
67. George JC, Buckwalter KA, Cohen MD et al. Langerhans cell histiocytosis of bone: MR imaging. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 29–32.
68. Bruno MC, Del Basso De Caro ML, Panagiotopoulos K et al. Aggressive eosinophilic granuloma of the parietal bone. An immunohistochemical study of Ki-67 expression. *J Neurosurg Sci* 2006; 50: 111–117.

MUDr. Petr Szturz

www.fnbrno.cz

e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 8. 4. 2010

Přijato po recenzi: 30. 5. 2010

www.eOnkologie.cz

2.1.4. PŘÍLOHA 6:

Szturz P, Řehák Z, Koukalová R, Adam Z, Krejčí M, Pour L, Zahradová L, Vaníček J, Nebeský T, Hájek R, Mayer J.

Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma.

Nuclear Medicine and Biology. 2012; 39: 429-436.

Impakt faktor v roce 2012 = 2,517

Stěžejní body publikace:

- statistická analýza souboru 7 pacientů s plicní formou histiocytózy z Langerhansových buněk (str. 90-93)
- ověření platnosti nové diagnostické metody pro měření difúzní plicní aktivity pomocí FDG-PET/CT (str. 92-96)
- publikace získala 1. místo v soutěži o nejlepší publikaci v roce 2012 v kategorii nejlepší původní časopisecké práce v oboru vnitřní lékařství (Česká internistická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, ČIS ČLS JEP)



Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma[☆]

Petr Szturz^{a,*}, Zdeněk Řehák^b, Renata Koukalová^b, Zdeněk Adam^a, Marta Krejčí^a,
Luděk Pour^a, Lenka Zahradová^a, Jiří Vaníček^c, Tomáš Nebeský^d, Roman Hájek^a, Jiří Mayer^a

^aDepartment of Internal Medicine–Hematology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

^bDepartment of Nuclear Medicine, PET Centre at the Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

^cDepartment of Imaging Methods, Faculty of Medicine of Masaryk University and St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

^dDepartment of Radiology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

Received 6 June 2011; received in revised form 23 August 2011; accepted 4 October 2011

Abstract

Introduction: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare cause of interstitial lung disease characterized by formation of nodules in the active phase of the disease that evolve into nonactive cystic lesions later on. To evaluate PLCH activity in patients, we developed a new method for measuring diffuse metabolic activity on fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) using a lung-to-liver activity ratio.

Material and Methods: We retrospectively studied a series of 4 FDG-PET and 23 FDG-PET/CT scans from 7 patients with PLCH and analyzed a sample of 100 randomly chosen FDG-PET/CT studies free from any known lung or hepatic diseases. Maximum standardized uptake value (SUVmax) in a spherical volume (6–8 cm in diameter) in the right lung was put into relation with SUVmax in a spherical volume (9–10 cm in diameter) in the reference liver parenchyma to set up the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index. The index values were compared to the disease course in each patient.

Results: In patients with PLCH, a close correlation between the index value and the disease course was found in all seven subjects, where the increasing index values indicated disease activity, while decreasing index values were observed after therapy administration. In the group of 100 healthy control subjects, we found index values lower than 0.3 in 80% and lower than 0.4 in 96% [range: 0.14–0.43; 0.24±0.07 (100)].

Conclusion: Measuring SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR values and their time-trend monitoring represent simple, noninvasive screening tools allowing an early diagnosis and treatment response follow-up assessment in patients with PLCH.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis; Interstitial lung disease; Positron emission tomography; Pulmonary function tests; High-resolution computed tomography (HRCT)

1. Introduction

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare condition, the symptoms of which are nonspecific and

include cough, chest pains and dyspnea, and sometimes, even pneumothorax may be its first manifestation. In the early stages of the disease, small nodules, evolving through cavitated forms into thick-walled, later thin-walled and eventually confluent cysts, start to build up in pulmonary parenchyma. These changes predominantly affect upper lung zones with relative sparing of the lung bases [1]. Radiological appearance of advanced PLCH on conventional radiographs or even high-resolution computed tomography (HRCT) scans may be difficult to distinguish from emphysema, which often leads to delays in getting the

[☆] Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

* Corresponding author. Department of Internal Medicine–Hematology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel.: +42 0532233064; fax: +42 0532233603.

E-mail address: petr.szturz@fnbrno.cz (P. Szturz).

right diagnosis and initiating proper treatment. In addition, X-ray findings are sometimes inconclusive without any correlation to serious clinical symptoms (Fig. 1).

Langerhans cell histiocytosis limited only to pulmonary parenchyma is a smoke-related interstitial lung disease referred to as isolated PLCH, and it has a better prognosis than Langerhans cell histiocytosis with multisystemic involvement including lungs. Although having different prognoses and therapeutic approaches, these two entities present the same clinical, radiological and histopathological manifestations [2,3]. PLCH is responsible for 3%–5.5% of interstitial lung diseases [4–6]. Larger epidemiologic data are available from Japan [7], where the estimated crude prevalences in males and females are 0.27 and 0.07 per 100,000 population, respectively. Most patients with PLCH are young cigarette smokers between 20 and 40 years of age [1].

Diagnostics include surgical lung biopsy and bronchoalveolar lavage with CD1a+ elements (Langerhans cells) analysis [8]. Additionally, in the setting of multisystemic Langerhans cell histiocytosis, characteristic HRCT scan findings in the lungs may be sufficient for the diagnosis. Treatment is indicated in patients with multisystemic involvement or when a progression of pulmonary lesions

has been confirmed. The progression is characterized by increasing numbers of nodules, whereas formation and enlargement of cysts are only a natural disease development into its terminal, end-stage phase. HRCT scans and pulmonary function tests are routinely applied in the follow-up; however, determining the number of nodules on HRCT scans is extremely difficult and time consuming, and pulmonary function tests cannot always distinguish between end-stage cystic disease and active PLCH [6,9].

To facilitate the PLCH activity assessment, we developed and verified a new method for measuring diffuse metabolic activity on fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scan imaging using the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index. In this paper, we describe this methodology and verify its validity on a retrospective study of a PLCH patient cohort.

2. Materials and methods

2.1. Patients

During a 21-year period from November 1, 1989, to January 1, 2011, 23 patients were diagnosed with Langerhans

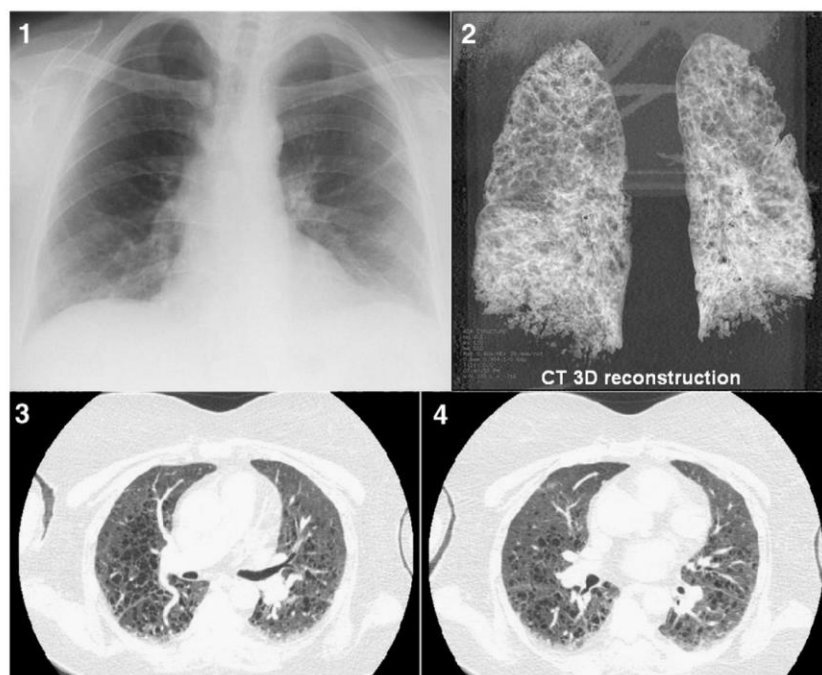


Fig. 1. Different radiological imaging modalities of the chest in a patient with multisystemic Langerhans cell histiocytosis with pulmonary involvement (female, born 1955). The patient presenting with fevers and dyspnea was admitted to hospital with suspected pneumonia in July 2010. There were no abnormalities seen on conventional radiography (1), in contrast to HRCT imaging (3 and 4) showing apart from hypostatic pneumonia also diffuse small cysts (4–15 mm in size) in both lung fields resembling emphysema, which was visualized using 3D reconstruction (2). Cystic lung disease, complicated by bacterial infection, was an accidental finding in this patient. However, retrospective analysis of the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index in preceding four PET examinations (2004–2010) shows a high probability of a previous history of PLCH (Table 2).

cell histiocytosis and followed up at our department. Out of them, 15 patients had either single-systemic (nine patients) or multisystemic (six patients) disease without pulmonary involvement. The remaining eight patients were diagnosed with PLCH, of whom seven underwent FDG-PET scan imaging. In total, 4 FDG-PET and 23 FDG-PET/CT studies were performed between the years 2004 and 2010. The study follow-up period started with the first FDG-PET examination in March 2004.

The indications for FDG-PET or FDG-PET/CT scanning included: (a) searching for multiorgan involvement of an extrapulmonary (verified by bone, lymph node or skin biopsies) Langerhans cell histiocytosis (four scans) as well as (b) of known PLCH (two scans), (c) differential diagnosis of pituitary stalk infiltration (one scan) and (d) follow-up of patients (20 scans). The patients were free from any other active lung or liver disease at the time of PET scanning. The diagnosis of PLCH was based on pathological examinations (three patients) or pathognomonic HRCT scan findings (four patients). Patients who did not agree to the use of their medical records for research were not included in this study.

2.2. FDG-PET/CT scan imaging

In the PLCH patient cohort, we performed FDG-PET and FDG-PET/CT scanning in euglycemia after fasting for 6 h. FDG-PET scan images of the body, at the extent from the proximal thirds of femurs to the cranial base (with the head

included in four scans), were obtained 60 min after intravenous injection of fluorodeoxyglucose (range of applied activity: 312–409 MBq). Until 2008, data acquisition was performed on a PET scanner (ECAT ACCEL SIEMENS) in a three-dimensional (3D) mode and, later, from 2008, on a hybrid PET/CT scanner (True Point PET-CT Biograph 64 SIEMENS). Emission and transmission scans were reconstructed by using an iterative reconstruction algorithm. On acquired data, attenuation correction was applied. Due to repeated follow-up FDG-PET/CT scanning, in most studies, low-dose CT protocol reducing radiation load significantly was used. With the remaining studies, high-dose CT mode was applied. The scan field of view was 50 or 70 cm according to a patient's body habitus. The acquisition parameters for CT were as follows: slice 5 mm, collimation 24×1.2 mm, pitch 0.8 mm. To optimize lung parenchyma imaging, the following reconstruction algorithm was used: slice 1.5–2.0 mm, kernel B 80 f (ultra sharp), reconstruction increment 0.4 mm, window–lung. Maximum standardized uptake values (SUVmax) were measured for semiquantitative analysis.

2.3. SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index

Nodules in PLCH often measure several millimeters (4–6 mm) and are below detectable levels of used PET scanners (about 7 mm), which precludes direct measurement of their activity. Therefore, we tried to find these active lesions in a

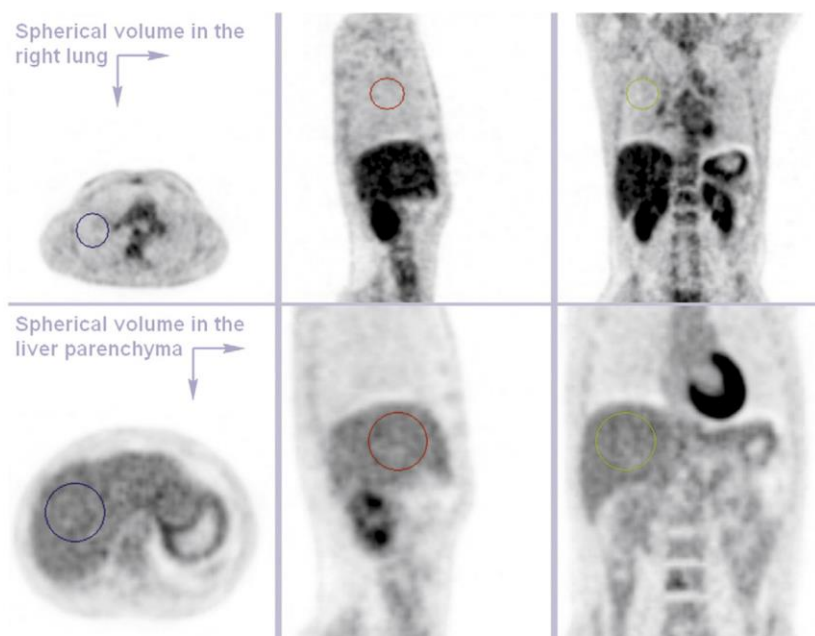


Fig. 2. SUVmax in a spherical volume (6–8 cm in diameter) in the right lung was put into relation with SUVmax in a spherical volume (9–10 cm in diameter) in the reference liver parenchyma to set up the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index. Considering the topographical differences between the lungs and the liver, we were more limited in demarcating the volume of interest in the lung parenchyma, which therefore has smaller diameter.

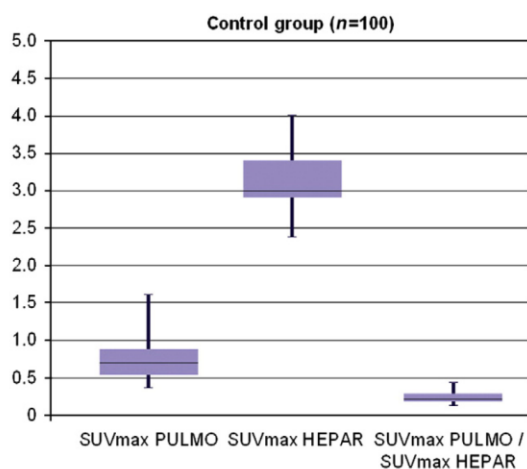


Fig. 3. Box plot of SUV data of control group: median SUVmaxPULMO=0.70 [range: 0.380–1.600; 0.74 ± 0.26 (100)], median SUVmaxHEPAR=3.00 [range: 2.40–4.00; 3.11 ± 0.35 (100)], median SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR=0.22 [range: 0.14–0.43; 0.24 ± 0.07 (100)].

larger area. Considering the anatomical conditions, we chose the volume of interest shaped into spheres of 6–8 cm in diameter in the right lung. The metabolic activity was measured in the right upper and middle lung fields. These are the regions of predominant PLCH involvement. The right side without heart and pericardium is more suitable for demarcating the volume of interest and requires only the exclusion of the hilar structures and pleura, where the activity can be increased physiologically. Moreover, in the lower lung fields, numerous motion artifacts are common. This selection of size and location of the volume of interest strives to maximize the probability of occurrence of the majority of active lesions in the most anatomically suitable region while preserving an easy way of determination in a daily routine.

To decrease the variability between single examinations as well as to compare examinations from different scanners, lung-to-liver activity ratio was assessed. In the liver parenchyma, we chose volume of interest shaped into spheres of 9–10 cm in diameter following analogous principles as in the lungs (Fig. 2). Consequently, SUVmax in the right lung and SUVmax in the reference hepatic

parenchyma were measured, and their relationship expressed as the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index was determined and used for PLCH activity evaluation.

In our analysis of a sample of 100 randomly chosen FDG-PET/CT studies free from any known lung or hepatic diseases, either oncological or nononcological, we found index values lower than 0.3 in 80% and lower than 0.4 in 96% [range: 0.14–0.43; 0.24 ± 0.07 (100)]. No index values higher than 0.5 were identified in the healthy population. The range of applied activity was 302–425 MBq [354.51 ± 32.12 (100)], and that of blood glucose levels was 3.1–8.1 mmol/L [5.00 ± 1.09 (100)]. Further SUV data are summarized in Fig. 3.

3. Results

Six males, all with a history of smoking, and one female, 31 to 48 years of age at the time of first FDG-PET scanning [39.7 ± 6.5 (7)], were included in this study. The mean follow-up period was 17 months [range: 9–79 months; 30.4 ± 29.0 (7)]. Six patients had a multisystemic Langerhans cell histiocytosis with pulmonary involvement and received at least one line of therapy. One patient had isolated PLCH, and this patient has not been treated yet. In patients with multisystemic disease, the following organs were affected: lungs (100%), skin (65%), bones (50%), brain (30%), ear (30%) and lymph nodes (15%). Respiratory symptoms (dyspnea, cough) were present in five patients (71%), of whom one patient suffered from recurrent pneumothorax. Demographic and clinical data are shown in Tables 1 and 2.

All patients underwent FDG-PET scan imaging (4 PET scans and 23 PET/CT scans). The acquired data, summarized in Table 3, were correlated to the clinical course of the disease, HRCT findings, pulmonary function tests and pathological examinations. In total, 18 HRCT studies [2.6 ± 1.3 (7)] and 13 pulmonary function tests [1.9 ± 1.5 (7)] were performed in seven patients. We have found a close correlation between the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index values and the above-mentioned disease activity parameters (Table 2). Consequently, we worked with two variables, the index value and the metabolic tumor activity, and found a relationship with positive slope, i.e., increasing index value corresponds with increasing metabolic tumor

Table 1
Main demographic and clinical characteristics of seven patients with PLCH

Date of birth, sex	Smoking habitus	Disease onset (years)	Extrapulmonary involvement	Diagnosis of pulmonary involvement (years)
1972, M	Smoker	21	Bones	34
1974, M	Smoker	33	Skin, brain (pituitary stalk), ear	34
1969, M	Ex-smoker	39	Skin	40
1963, M	Active and passive smoker	43	Ear	45
1973, M	Smoker	34	Skin, bones, lymph nodes	35
1963, M	Smoker	45	Isolated PLCH	45
1955, F	Nonsmoker	22	Skin, bones, brain, ear	54

Table 2
Correlation between the SUV_{max}PULMO/SUV_{max}HEPAR index and disease course in seven patients with PLCH

Date of birth, sex	Date of PET/CT ^a	SUV _{max} PULMO/SUV _{max} HEPAR	Disease course and symptoms of pulmonary involvement	Interpretation of SUV _{max} PULMO/SUV _{max} HEPAR index in relation to disease course
1972, M	Mar 04	0.44	After 5 cycles of cladribine therapy, remission of bone lesions	High index value due to active smoking
	Jan 05	0.45	Lasting remission of bone lesions	
	Feb 07	0.51	Dyspnea, cough	Progression of PLCH
	Jun 08	0.47	Smoking cessation leading to relief of symptoms	Gradual remission of PLCH in accordance with relief of symptoms after cessation of smoking
	Jan 09	0.29		
1974, M	Feb 10	0.27		
	Mar 09	0.21	Screening admission PET/CT	
	Feb 10	0.27	Progression of pituitary stalk infiltration on brain MRI; therapy initiation	Increased index value suggests progression in lungs
1969, M	Jun 10	0.22	Regression of pituitary stalk infiltration after 3 cycles with cladribine	Therapy effective also in PLCH as suggested by decreasing index value
	May 09	0.57	Disease activity (recurrent pneumothorax, 3 times); therapy initiation	High index value confirms PLCH
1963, M	Mar 10	0.22	After 6 cycles of cladribine therapy, partial remission of skin lesions	Therapy effective in PLCH as suggested by decreasing index value
	Mar 09	0.57	Screening admission PET/CT	High index value confirms PLCH
1973, M	Aug 09	0.53	After 4 cycles of cladribine therapy	Gradual remission of PLCH after successful cladribine therapy
	Mar 10	0.38	Follow-up PET/CT	
	Jan 09	0.54	Screening admission PET/CT; dyspnea, cough	High index value confirms PLCH
	Jun 09	0.31	After 4 cycles with cladribine therapy	Therapy effective also in PLCH
	Nov 09	0.36	1st relapse (confirmed by lymph node and skin biopsies); cough	Increased index value suggests relapse in lungs
1963, M	Jan 10	0.27	After 2 cycles of salvage chemotherapy CHOEP; relief of symptoms	Remission of PLCH after chemotherapy
	Jul 10	0.28	4 months after autologous transplantation	Lasting remission of PLCH after autologous transplantation
	Oct 10	0.48	2nd relapse (confirmed by lymph node biopsy)	Increased index value suggests 2nd relapse in lungs
	Jul 08	0.21	Screening admission PET/CT; intermittent cough	
1955, F	Feb 10	0.24	Stable disease not requiring therapy; lasting intermittent cough	Slightly increased index value in patient with stable clinical manifestation, but still continuing his smoking habitus
	Mar 04	0.42	Screening admission PET/CT; slight effort dyspnea	High index value suggests pulmonary involvement
	Jan 09	0.31	After several cycles with vinblastine, prednisone and etoposide	Therapy effective also in PLCH
	Mar 10	0.14	Progression in brain; therapy initiation	Further remission of PLCH
	May 10	0.17	After 2 cycles with cladribine	Lasting remission of PLCH
	Oct 10	0.38	Further progression in brain, chemoresistant disease	Increased index suggests progression of PLCH

CHOEP, cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine+etoposide+prednisone.

^a Between 2004 and 2007, only PET scans were made.

activity and vice versa. The increasing trends of index values were seen in five patients, where they indicated PLCH activity (i.e., pulmonary symptoms, formation of nodules on HRCT or abnormal pulmonary function tests), whereas decreasing trends of index values were observed in six patients after therapy administration, signaling reduced metabolic tumor activity. Furthermore, in four patients, SUV_{max}PULMO/SUV_{max}HEPAR index values higher than 0.5 proved to be diagnostic for pulmonary involvement, demonstrating its role as a strong positive predictive marker. Fig. 4 shows the disease course with corresponding index values in one patient (male, born 1973).

Quantitative analysis of HRCT findings in patients with PLCH, consisting of assessment of the exact count of

nodules and cystic formations, is almost impossible to be obtained. Therefore, the PET/CT findings were correlated to a semiquantitative radiological evaluation of HRCT scans, and neither sensitivity, specificity, accuracy nor predictive values can be exactly calculated in our study.

4. Discussion

The clinical course of PLCH is very divergent and impossible to be predicted for an individual patient [2,3]. About 50% of patients with isolated PLCH have a favorable prognosis with total disease remission, i.e., reduction of pulmonary nodules either spontaneously or after corticoid

Table 3
An overview of PET/CT data in 7 patients with PLCH

Date of birth, Sex	Date of PET/CT ^a	Applied activity (MBq)	Blood glucose levels (mmol/L)	SUVmax PULMO	SUVmax HEPAR	SUVmax PULMO / SUVmax HEPAR
1972, M	Mar-04	327	4.4	0.80	1.83	0.44
	Jan-05	321	5.8	0.81	1.79	0.45
	Feb-07	335	4.1	1.02	2.01	0.51
	Jun-08	337	4.8	1.06	2.24	0.47
	Jan-09	315	5.2	0.92	3.22	0.29
	Feb-10	352	4.7	0.89	3.25	0.27
1974, M	Mar-09	414	4.6	0.93	4.39	0.21
	Feb-10	431	4.8	0.89	3.25	0.27
	Jun-10	466	5.4	0.78	3.53	0.22
1969, M	May-09	377	4.7	1.88	3.30	0.57
	Mar-10	393	5.2	0.78	3.53	0.22
1963, M	Mar-09	372	4.7	1.78	3.11	0.57
	Aug-09	421	4.9	1.79	3.36	0.53
	Mar-10	401	4.7	1.03	2.71	0.38
1973, M	Jan-09	330	6.3	1.34	2.49	0.54
	Jun-09	336	5.6	0.68	2.23	0.31
	Nov-09	330	5.3	1.18	3.24	0.36
	Jan-10	338	5.7	0.88	3.30	0.27
	Jul-10	317	5.5	0.75	2.72	0.28
	Oct-10	292	6.4	1.40	2.98	0.48
1963, M	Jul-08	338	4.7	0.69	3.30	0.21
	Feb-10	354	5.1	0.95	3.96	0.24
1955, F	Mar-04	344	4.4	1.02	2.45	0.42
	Jan-09	337	5.8	1.00	3.19	0.31
	Mar-10	357	6.7	0.48	3.49	0.14
	May-10	351	5.4	0.53	3.15	0.17
	Oct-10	386	7.0	1.45	3.80	0.38

^a Between 2004 and 2007, only PET scans were made.

therapy. Cessation of smoking proved to be essential in therapy management, leading to remission in many cases described [6,10,11]. Nevertheless, cystic lung damage is irreversible. Moreover, PLCH implies a higher risk of lung cancer, especially in smokers, and a higher risk of other malignancies as well [12].

The greatest challenge is the evaluation of PLCH disease activity and, consequently, therapy effectiveness. In recent years, based on a contrasting rate of glucose utilization between rapidly proliferating tumor cells and surrounding normal tissue, much attention has been devoted to the benefit of FDG-PET and FDG-PET/CT scan imaging for determining the extent of Langerhans cell histiocytosis and therapy response evaluation.

Derenzini et al. [13] used FDG-PET for evaluating the effectiveness of MACOP-B (methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bleomycin) chemotherapy in four patients. The FDG-PET scan was able to detect additional lesions missed by other modalities in two patients. A negative interim FDG-PET predicted a long-lasting remission in three of four patients. Phillips et al. [14] published the same experience as they compared the benefit of FDG-PET/CT to bone scans, CT, magnetic resonance imaging (MRI) and conventional radiography for determining the extent of Langerhans cell histiocytosis and evaluation

of therapy response in 44 patients (41 children and 3 adults). They concluded that whole-body FDG-PET scans can detect disease activity and early response to therapy with greater accuracy than other imaging modalities in patients with Langerhans cell histiocytosis affecting bones and soft tissues. Furthermore, FDG-PET is also beneficial for an early diagnosis of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis [15].

However, a MEDLINE literature search revealed only one paper evaluating FDG-PET scan imaging in PLCH, the work from authors Krajicek et al. [16], who described their cohort study with 11 patients. PET-scan-positive patients had predominantly nodular lung disease with more than 100 nodules usually under 8 mm in size, whereas PET-scan-negative patients had predominantly cystic lung disease with nodules numbering less than 25 in a field of examination.

In our study, all pathology in the lung parenchyma was below detectable levels of the PET scanner (less than 7 mm), and we did not find large active lesions. Notwithstanding the observations of Krajicek et al., we describe a new methodology for diffuse metabolic activity evaluation of the lung parenchyma and present the possibility to objectify the results by comparing them with the simultaneously measured activity of the reference liver parenchyma. The evaluation of pulmonary activity based on the index, the ratio

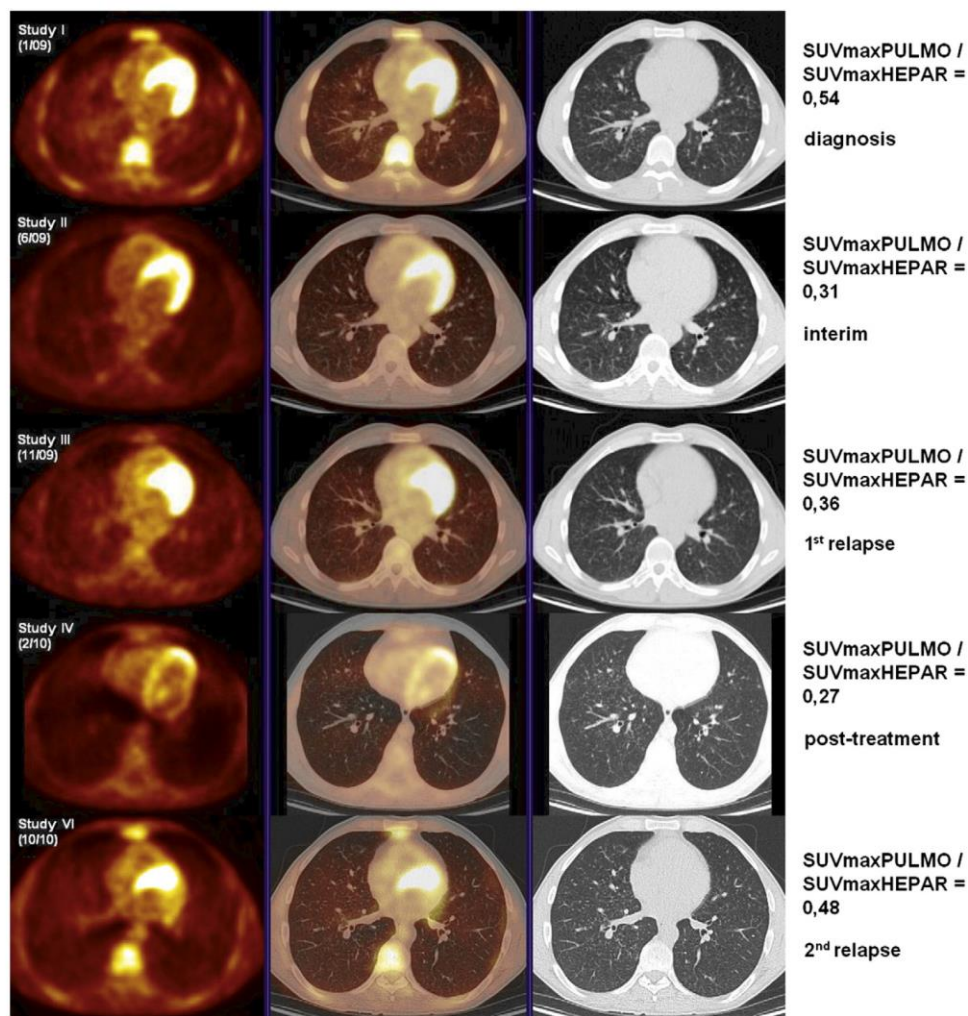


Fig. 4. Series of FDG-PET/CT images of a patient with multisystemic Langerhans cell histiocytosis with pulmonary involvement (male, born 1973). High index value on admission PET/CT together with pathognomonic HRCT finding (multiple small nodules with sporadic cysts) and clinical symptoms (dyspnea, cough) was diagnostic for PLCH. Interim PET/CT after two cycles with cladribine shows a therapy response which correlated with regression of lymphadenopathy and relief of the symptoms, including perianal pruritus and B-symptoms (night sweats, fever and weight loss). However, an aggressive form of Langerhans cell histiocytosis with recurrent relapses was the case. The index value corresponded closely with the disease course. We consider myocardial FDG uptake to be physiological.

of the measured SUVmax value in a spherical volume of the right lung to the measured SUVmax value in a spherical volume of the liver — the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index — which we propose and which we have verified, has not been published so far. We are aware of the fact that the method we used is not common and, with such small lesions, it is negatively biased by the partial-volume effect characterized by increasing underestimation of SUV with decreasing lesion sizes [17]. The index may be influenced by concomitant factors affecting either lungs or liver (e.g., other interstitial lung diseases, benign tumors, active infections or noninfectious inflammations, cholesta-

sis, cirrhosis). Moreover, hyperinsulinemia [18], higher glucose level [19] and advanced age [20] were found to be related to increased FDG uptake by liver.

Currently, except for HRCT of the lungs and pulmonary function tests, there is no other modality that informs more accurately on PLCH activity. Traditional FDG-PET scan imaging is not possible due to the small size of nodules which cannot be reliably resolved by the PET scanner. Therefore, we consider the measuring and long-term monitoring of the index SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR to be very useful additional tools for PLCH activity evaluation. Based on our analysis of a sample of 100

randomly chosen PET/CT scans, as mentioned above, and on this retrospective study, we found that SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index values higher than 0.5 bear high probability of pulmonary involvement in patients with Langerhans cell histiocytosis.

In conclusion, measuring the SUVmaxPULMO/SUVmaxHEPAR index and its time-trend monitoring represent simple noninvasive screening tools for PLCH, allowing us to optimize the therapeutic management in the patients. An early diagnosis of pulmonary involvement with a prompt initiation of therapy may prevent progressive cystic damage to the lungs. The index measurement also enables an effective monitoring of therapy response and follow-up of patients with PLCH.

Acknowledgment

This work was supported in part by the IGA of The Ministry of Health (NT11154, NS10387, NS9671-4, FUNDIN MZ0MOU2005); The Ministry of Education, Youth and Sports (LC06027, MSM0021622434).

References

- [1] Vassallo R, Ryu JH. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Chest Med* 2004;25(3):561–71.
- [2] Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;27(6):1272–85.
- [3] Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: emerging concepts in pathobiology, radiology, and clinical evolution of disease. *Chest* 2003;123(5):1673–83.
- [4] Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, VRGT Working Group on Interstitial Lung Diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg* 2001;56(3):163–72.
- [5] Gaensler EA, Carrington CB. Open biopsy for chronic diffuse infiltrative lung disease: clinical, roentgenographic, and physiological correlations in 502 patients. *Ann Thorac Surg* 1980;30(5):411–26.
- [6] Colby TV, Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum Pathol* 1983;14(10):847–56.
- [7] Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T, Respiratory Failure Research Group of Japan. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001;40(10):998–1003.
- [8] Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2000;342(26):1969–78.
- [9] Schönfeld N, Frank W, Wenig S, Uhrmeister P, Allica E, Preussler H, et al. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 1993;60(1):38–44.
- [10] Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest* 1999;115(5):1452–5.
- [11] Friedman PJ, Liebow AA, Sokoloff J. Eosinophilic granuloma of lung. Clinical aspects of primary histiocytosis in the adult. *Medicine (Baltimore)* 1981;60(6):385–96.
- [12] Tomashefski JF, Khayami A, Kleinerman J. Neoplasms associated with pulmonary eosinophilic granuloma. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(5):499–506.
- [13] Derenzini E, Fina MP, Stefoni V, Pellegrini C, Venturini F, Broccoli A, et al. MACOP-B regimen in the treatment of adult Langerhans cell histiocytosis: experience on seven patients. *Ann Oncol* 2010;21(6):1173–8.
- [14] Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):97–101.
- [15] Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C, Remy P, Martin-Duverneuil N, Samson Y, et al. 18F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol* 2008;255(4):575–80.
- [16] Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2009;135(6):1542–9.
- [17] Hoetjes NJ, van Velden FH, Hoekstra OS, Hoekstra CJ, Krak NC, Lammertsma AA, et al. Partial volume correction strategies for quantitative FDG PET in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(9):1679–87.
- [18] Iozzo P, Geisler F, Oikonen V, Mäki M, Takala T, Solin O, et al. 18F-FDG PET Study. Insulin stimulates liver glucose uptake in humans: an 18F-FDG PET Study. *J Nucl Med* 2003;44(5):682–9.
- [19] Kubota K, Watanabe H, Murata Y, Yukihiko M, Ito K, Morooka M, et al. Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study. *Nucl Med Biol* 2011;38(3):347–51.
- [20] Lin CY, Ding HJ, Lin CC, Chen CC, Sun SS, Kao CH. Impact of age on FDG uptake in the liver on PET scan. *Clin Imaging* 2010;34(5):348–50.

2.1.5. PŘÍLOHA 7:

Szturz P, Řehák Z, Koukalová R, Adam Z, Mayer J.

FDG-PET positive pilomatrixoma - reconsidering multicentricity in Langerhans cell histiocytosis.

Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe. 2014; 17: 94-96.

Stěžejní body publikace:

- popis případu eozinofilního granulomu v oblasti horní čelisti (str. 98-99)
- role FDG-PET/CT v rámci vstupního vyšetření u pacientů s nově zjištěnou unifokální histiocytózou z Langerhansových buněk (str. 99-100)
- pilomatrixom zvýšeně akumulující radiofarmakum fluorodeoxyglukózu může napodobovat vzdálená ložiska Langerhansovy histiocytózy a je proto vždy nutné provést histopatologické ověření (str. 100)

FDG-PET positive pilomatrixoma — reconsidering multicentricity in Langerhans cell histiocytosis

Petr Szturz¹, Zdeněk Řehák², Renata Koukalová², Zdeněk Adam¹, Jiří Mayer¹

¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Czech Republic

²Department of Nuclear Medicine, PET Center, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

[Received 22 XI 2013; Accepted 7 VII 2014]

Abstract

We report a case of a woman who underwent a curative resection of an upper jaw tumor histologically verified as eosinophilic granuloma. To exclude possible multiorgan involvement, PET/CT imaging was performed and revealed a metabolically active, partially calcified lesion located on the chest wall surface and clinically corresponding to a gradually developing, round, subcutaneous infiltrate with erythematous overlying skin. After complete extirpation, the pathological finding was consistent with pilomatrixoma surprisingly, thus dismissing the suspected diagnosis of multi-system Langerhans cell histiocytosis.

KEY words: Langerhans cell histiocytosis, pilomatrixoma, positron emission tomography

Nuclear Med Rev 2014; 17, 2: 94–96

Introduction

Defined either as single-system or multi-system form, Langerhans cell histiocytosis encompasses diverse clinical manifestations with various treatment approaches and a wide prognostic spectrum; hence the name sometimes used to characterize the disease — chameleon-like. Virtually any part of the body may be affected, though most commonly involved are the skeletal system, skin and lungs [1]. We report a case of a woman with Langerhans cell histiocytosis demonstrating a diagnostic pitfall in fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scan imaging when searching for potential multicentric disease involvement.

Case report

A 67-year-old female, born in 1946, was referred to our department for further evaluation after resection of an upper jaw tumor at a dentistry clinic. Histopathological examination showed eosinophilic granuloma, a localized bone form of Langerhans cell histiocytosis. In order to exclude possible multifocal bone affection or involvement of other organs, the patient underwent PET/CT scan

imaging revealing no residual hypermetabolism in the postresection area. However, a metabolically active (Maximum Standardized Uptake Value = 3.86, Figure 1 and 2, see red arrows), partially calcified lesion (14 mm in diameter, Figure 3, see blue arrow for the calcification) was identified located on the chest wall surface ventrolaterally at the level of the 7th rib-cartilage junction. Clinically, the infiltrate corresponded to a round subcutaneous lump with erythematous overlying skin, which had been slowly developing over a period of the past 3 years (Figure 4, see yellow arrow). After complete extirpation, the pathological finding was consistent with benign pilomatrixoma surprisingly, thus dismissing the suspected diagnosis of multi-system form of Langerhans cell histiocytosis. At 6 months after the surgical procedures, follow-up examinations (clinical, dental panoramic radiograph) showed a sustained complete remission.

The PET/CT scanning was performed in euglycemia (blood glucose level = 5.2 mmol/l) after fasting for 6 hours and an adequate oral pre-hydration with 500 mL of water. The scans were obtained after 60 min accumulation phase following intravenous application of FDG (UJV Rez, Czech Republic) in the dose of 314 MBq. Data acquisition on a hybrid PET/CT scanner (Biograph 64 True Point HR, Siemens, Erlangen, Germany) was carried out in two phases: (i) at the extent from the cranial base to the upper thighs with a high-dose contrast enhanced CT using 70 ml of intravenous iodine radiocontrast (Iomeron 400, Bracco, Milano, Italy), (ii) examination of the remaining lower extremities with a low dose non-contrast CT. Emission and transmission scans were reconstructed by using an iterative reconstruction algorithm. We evaluated PET scans, CT scans as well as fused PET/CT images. For semiquantitative analysis, SUVmax values were measured. The PET reconstruction

Correspondence to: Petr Szturz, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology
University Hospital Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic
Phone: +420532232934
Fax: +420532233603
E-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

parameters were as follows: iterative reconstruction algorithm, OSEM, 4 iterations, 8 subsets, image size 168, zoom 1, Filter Gaussian, FWHM 6mm. The acquisition parameters for CT were as follows: slice 3 mm, Kernel B30f, Filter "PET medium smooth", FoV 500 mm, reconstruction increment 3 mm.

Discussion

Being an uncommon idiopathic disorder, Langerhans cell histiocytosis is characterized by proliferation and accumulation of clonal



Figure 1. PET imaging, Maximum Intensity Projection. See red arrow for the metabolically active infiltration

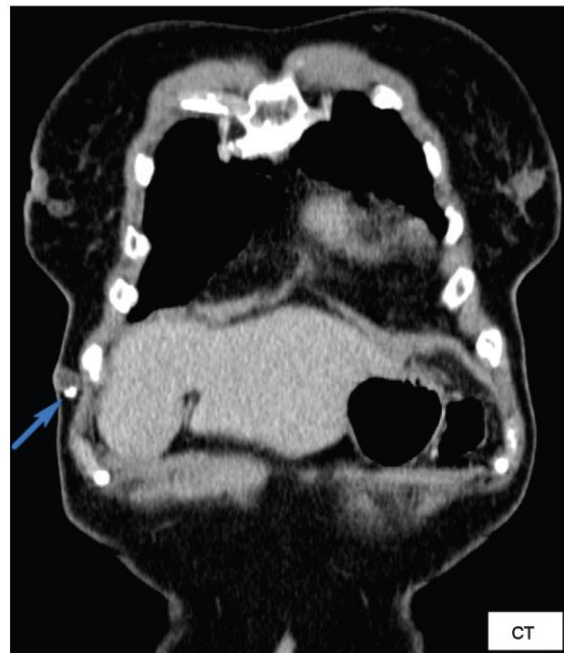


Figure 3. CT imaging, coronal scan. See blue arrow for the calcification



Figure 4. See yellow arrow for the clinical correlate



Figure 2. PET/CT imaging, axial scans. See red arrow for the metabolically active infiltration

Langerhans cells in various tissues and organs resulting in abundant clinical manifestations ranging from a single osteolytic lesion (eosinophilic granuloma) to widespread disease with multiorgan involvement. A recent observation of a high frequency of activating BRAF^{V600E} mutations in lesional cells supports its classification as a neoplastic histiocytic condition [1]. Pilomatrixoma or calcifying epithelioma of Malherbe represents a rare benign skin appendageal tumor usually affecting the head and neck regions in children with a female predominance. Complete surgical excision as a potentially curative modality may fail in cases of a far less common malignant variant [2]. A differential diagnosis comprises varieties of benign (e.g. sebaceous cyst, giant cell tumor, foreign body reaction) as well as malignant (e.g. basal cell carcinoma) conditions. These are not always possible to be reliably distinguished by fine needle aspiration biopsy or imaging methods [3]. Therefore, a histopathological evaluation is imperative.

A June 2013 MEDLINE literature search using the keywords pilomatrixoma and positron emission tomography retrieved two articles reporting on three adult patients with a solitary, metabolically active mass located in the head and neck area and initially mistaken for a carcinoma according to fine needle biopsy [4, 5]. The herein presented case of unicentric Langerhans cell histiocytosis coinciding with FDG-PET positive pilomatrixoma demonstrates a possible

oncologic pitfall for the clinicians underlined by the rarity of both these entities.

Acknowledgement

This work was supported in part by project MUNI/A/0723/2012, by MH CZ — DRO (MMCI, 00209805), MH CZ — DRO (FNBr, 65269705) and OP VaVpl — RECAMO.

References

1. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 72.
2. Pirouzmanesh A, Reinisch JF, Gonzalez-Gomez I, Smith EM, Meara JG. Pilomatrixoma: a review of 346 cases. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1784–1789.
3. Kumar N, Verma K. Fine needle aspiration (FNA) cytology of pilomatrixoma. *Cytopathology* 1996; 7: 125–131.
4. Jung YS, Kang JG, Park WS, Ryu J. Pilomatrixoma: diagnostic pitfalls in PET/CT and fine-needle aspiration biopsy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 845–846.
5. Bhatt MK, Sommerville R, Ravi Kumar AS. FDG PET/CT appearance of benign pilomatrixoma. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 684–686.

2.1.6. PŘÍLOHA 8:

Adam Z, Szturz P (Corresponding Author), Vaníček J, Moulis M, Pour L, Krejčí M, Hájek R, Mayer J.

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center study of seven cases.

Acta Oncologica. 2013; 52: 994-1001.

Impakt faktor v roce 2013 = 3,710

Stěžejní body publikace:

- statistická analýza souboru 7 pacientů s multisystémovou nebo multifokální formou histiocytózy z Langerhansových buněk (str. 103-106)
- v době publikace největší retrospektivně analyzovaný soubor pacientů léčených kladribinem v rámci první linie (str. 103)
- série snímků z vyšetření magnetickou rezonancí dokládá terapeutickou účinnost kladribinu také v případech postižení centrálního nervového systému (str. 105 a 107)

ORIGINAL ARTICLE

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center study of seven cases

ZDENĚK ADAM¹, PETR SZTURZ¹, JIŘÍ VANÍČEK^{2,3}, MOJMÍR MOULIS⁴,
LUDEK POUR¹, MARTA KREJČÍ¹, ROMAN HÁJEK¹ & JIŘÍ MAYER¹

¹Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic, ²Department of Imaging Methods, Faculty of Medicine of Masaryk University, Czech Republic, ³International Clinical Research Center – Department of Imaging Methods, St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic and ⁴Institute of Pathology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

Abstract

Background. Adult Langerhans cell histiocytosis is a rare disorder with diverse clinical manifestations and inconsistent treatment outcomes to conventional therapeutic regimens. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) repeatedly proved effective in cases of relapsed multifocal and multisystem disease forms. In this retrospective study we present an analysis of cladribine in frontline systemic therapy. **Material and methods.** A cohort of seven male patients with biopsy proved multisystem (six cases) and multifocal (one case) Langerhans cell histiocytosis received cladribine at a dose of 5 mg/m² subcutaneously (five cases) or by two-hour intravenous infusion (two cases) over five consecutive days, every four weeks for a median of four courses (range 4–6). The treatment was enhanced with cyclophosphamide (300 mg intravenously on days 1–5 in cycles 4–6) and corticoids (dexamethasone 24 mg orally or methylprednisolone 250 mg intravenously on days 1–5 in cycles 4–6) in two patients, with radiotherapy (20 Gy on skin or bone lesions) in three patients and with photochemotherapy (psoralen plus ultraviolet A light, PUVA) on skin lesions in one patient. **Results.** All patients achieved clinically relevant treatment response confirmed by positron emission tomography (PET). Durable complete remissions were maintained in six patients (86%), including two patients with hypophysis involvement, with the median follow-up of 37 months (range 15–94; 49.8 ± 35.2 [6]). One patient had an aggressive, early relapsing disease requiring further treatment lines. The treatment-related toxicities consisted of transient bone marrow suppression affecting the leukocytes predominantly. Grade 3 lymphopenia occurred in five patients (71%) and grade 3 neutropenia in one patient (14%). **Conclusion.** Cladribine, both as a single agent as well as in combination with an alkylating cytostatic and corticoids, represents an effective treatment option with favorable toxicity profile for adult patients with multisystem or aggressive multifocal form of Langerhans cell histiocytosis.

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare idiopathic disorder characterized by dysregulated proliferation and accumulation of pathological Langerhans cells in various tissues and organs [1]. Though occurring at all ages, it mostly arises in children aged one to three years. The clinical manifestation is diverse ranging from a single osteolytic lesion (eosinophilic granuloma) to widespread disease with multiorgan involvement. Equally variable is the natural history of the disease with cases

of spontaneous remission on one side and rapid progression or multiple recurrences on the other [2].

According to the Histiocyte Society Treatment Protocol for LCH, the disease is classified into two main groups, i.e. single system disease further divided into unifocal and multifocal forms, and multisystem disease. This differentiation is reflected in the therapeutic approach, where local therapies are applied in unifocal LCH, while systemic treatment is required in multifocal and multisystem diseases. Moreover,

Correspondence: P. Szturz, Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel: + 420 532233064. Fax: + 420 532233603. E-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

(Received 22 April 2012; accepted 19 July 2012)

ISSN 0284-186X print/ISSN 1651-226X online © 2013 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/0284186X.2012.716164

pediatric patients with organ dysfunctions in the multisystem LCH category are subclassified into low-risk (skin, bone, lymph node, pituitary) and high-risk (lung, liver, spleen, bone marrow) groups [3,4]. In adults however, no risk organs associated with poor prognosis have been defined so far. This is due to low incidence of LCH in adults, which is estimated at one to two cases per million per year [5,6]. Nevertheless, similarly to children, multisystem involvement and early disease relapse after therapy signalize less favorable outcome [6].

For multisystem disease various treatment regimens including glucocorticoids, immunomodulation, chemotherapy, radiotherapy and peripheral blood stem cell transplantation have been proposed but the lack of controlled clinical trials for adult patients proved to be limiting in making firm therapy recommendations [7]. Therefore, therapeutic protocols are often derived from experience with pediatric LCH. However, vinblastine that is still considered gold standard in the management of LCH in children, may exhibit severe neurotoxic effects in adults [8] and concomitant prednisone administration may increase risk for diabetes mellitus [9]. Long therapy duration [10] and potential soft tissue toxicity of vinblastine in case of extravasation [11] further contribute to reconsideration of its role in management of LCH in adults.

Triggered by the first successful treatment in 1993 [12], cladribine gained popularity in management of relapsed multifocal and multisystem LCH. Published single case reports and small series studies demonstrated encouraging response rates with a favorable toxicity profile in both pediatric and adult LCH [13–18]. An April 2012 MEDLINE literature search, using the keywords Langerhans cell histiocytosis, adult, cladribine, 2-chlorodeoxyadenosine, revealed three adult studies with at least five patients included, all of which dealing with relapsed or refractory cases [15–17]. In this work we retrospectively studied a group of seven patients with biopsy proved LCH and we present here excellent results of the largest analysis of cladribine treatment in adult LCH patients as the initial systemic therapy.

Materials and methods

Patients

During a 22-year period from November 1, 1989, to January 1, 2012, 23 patients were diagnosed with Langerhans cell histiocytosis and followed up at our department. Of those, nine patients (eight males and one female) were treated with cladribine. A cohort of seven male patients, who had received cladribine as frontline therapy (between 2003 and 2010), was

retrospectively analyzed and included in our study. The diagnosis of LCH was established based on histological and immunophenotypic examinations of lesional cells (Figure 1). Patients who did not agree to the use of their medical records for research were not included in the study.

Chemotherapy

Cladribine was administered as subcutaneous injection (five patients) or by two-hour intravenous infusion (two patients) at a dose of 5 mg/m² over five consecutive days in four week intervals for a median of four cycles (range 4–6 cycles; 4.9 ± 1.1 [7]). In two patients, aggressive disease courses (rapid progression, excessive disease extent or presence of B-symptoms) were observed making them potential candidates for high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation. Therefore, they underwent peripheral blood stem cell mobilization after stimulation regimens with cyclophosphamide (2 g/m² intravenous on day 1) and etoposide (200 mg/m² intravenous on days 1–3) followed by filgrastim application (10 µg/kg per day subcutaneously) prior to cladribine application. The first patient (Case 2) was successfully treated with cladribine and did not require any further chemotherapy, in the second male (Case 6) a refractory LCH was the case that indicated the patient for two more treatment lines including autologous as well as allogeneic blood stem cell transplantations. The latter case had been published previously [19].

Cladribine treatment response evaluation was performed after the 2nd or 3rd cycle. In two cases (4 and 6) with insufficient therapy results, cladribine monotherapy was enhanced by corticoids (dexamethasone 24 mg orally or methylprednisolone 250 mg intravenously on days 1–5 in cycles 4–6) and cyclophosphamide (300 mg intravenously on days 1–5 in cycles 4–6).

Other treatment modalities

All patients were administered cladribine as frontline chemotherapy. Concomitant radiotherapy was applied in Cases 3, 5 and 6. PUVA photochemotherapy (psoralen plus ultraviolet A light) on residual dermal lesions was used in Case 4. In Case 1, osteolytic lesions in the 12th thoracic vertebrae and right femoral bone had initially been treated surgically using allografts and after 10 years, when the disease relapsed with multiple bone and newly also lung involvements, the patient was indicated for systemic chemotherapy with cladribine.

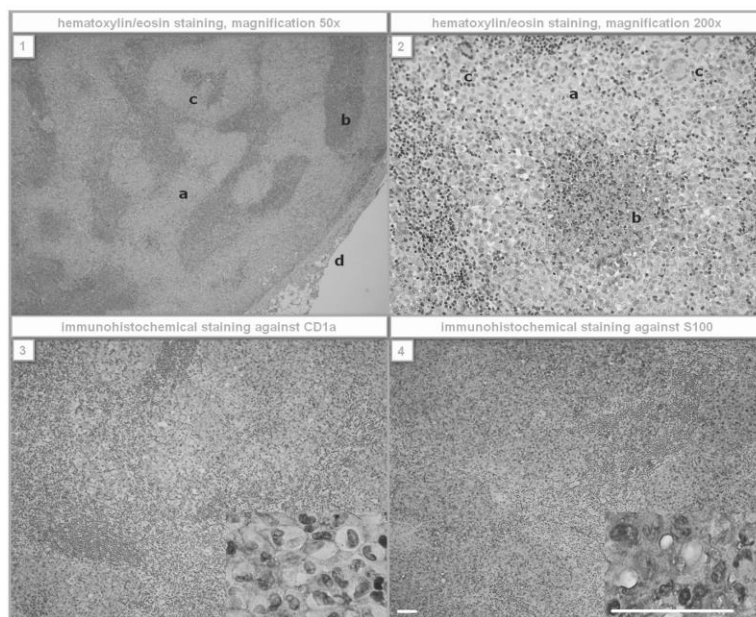


Figure 1. Histological findings of LCH in the right supraclavicular lymph node of Case 6. (1) The node is extensively infiltrated by coalescent, focally necrotized infiltrates with prevailing sinusoidal distribution (a – LCH infiltrates, b – lymph node tissue, c – necrotic foci, d – lymph node capsule). (2) The lesional cells have bland lobular nuclei frequently with indentations and abundant cytoplasm (a – Langerhans cells with reactive eosinophils, b – eosinophilic abscess with necrosis, c – giant multinucleated cells). The immunohistochemical staining causes brown membrane (3) and brown nuclear and cytoplasmic (4) colorings. White scale line = 50 μ m.

Treatment response evaluation

In selected patients, apart from clinical investigations and laboratory (endocrinological) testing, radiological [bone x-ray, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)] and nuclear medicine modalities [traditional bone scintigraphy, positron emission tomography (PET)] as well as pulmonary function tests were carried out. PET alone or especially in combination with CT imaging were the main decisive examinations applied in all patients. In our study, complete remission represents total retreat of disease activity confirmed by a negative finding on PET/CT.

In two patients with central diabetes insipidus, pituitary stalk infiltrations were detected on MRI. To disclose potential extracranial manifestations of an unknown disease, PET/CT examinations were performed showing increased tracer uptake in the perianal area (SUV_{max} = 8.6) in Case 3 and cystic pulmonary lesions in combination with nodularities in Case 7. Based on a perianal skin biopsy and a bronchoalveolar lavage, respectively, LCH was diagnosed in both patients. Subsequently, regressions of the hypophyseal infiltrates on restaging MRI during cladribine treatments confirmed the

presumed central form of LCH, thus avoiding unnecessary pituitary biopsies.

Results

Seven males, from 21 to 46 years of age at the time of LCH diagnosis (35 ± 8.5 [7]), were included in this study. Six patients had multisystem disease and one patient (Case 2) was diagnosed with multifocal bone LCH (Table I, Figure 2). In the cohort, the following organs were affected: the lungs (71%), bones (43%), ear (29%), gingiva (29%), hypophysis (29%), skin (29%) and lymph nodes (14%).

In several weeks after the diagnosis of LCH had been confirmed, the patients were started on cladribine except for Case 1 which had initially been treated surgically. In two patients, longer times to cladribine start were due to initial radiotherapy preceding chemotherapy (Case 5 delayed for three months) and a wish to ground a family (Case 7 delayed for nine months). All patients achieved clinically relevant treatment response confirmed by PET/CT examination (Table II). Durable complete remissions were maintained in six of seven patients

Table I. Main demographic and clinical characteristics of seven patients treated with cladribine.

Case	Sex	Age at diagnosis (years)	Age at cladribine initiation (years)	Disease extent		Main disease symptoms
				multifocal (MF)/multisystem (MS)	Sites involved	
1	M	21	31	MS	bones, lungs	bone pains
2	M	25	25	MF	bones	eyesight deterioration (Figure 2)
3	M	33	33	MS	gingiva, hypophysis, skin	diabetes insipidus, painful skin lesions, loss of teeth
4	M	40	40	MS	lungs, skin	recurrent pneumothorax (3 times), skin pruritus
5	M	46	46	MS	bones, ear, gingiva, lungs	left-sided deafness, loss of teeth, dyspnea
6	M	35	35	MS	lungs, lymph nodes, skin	cough, dyspnea, B-symptoms (fever, night sweats, weight loss), pruritus
7	M	34	35	MS	ear, hypophysis, lungs	chronic otitis externa, diabetes insipidus

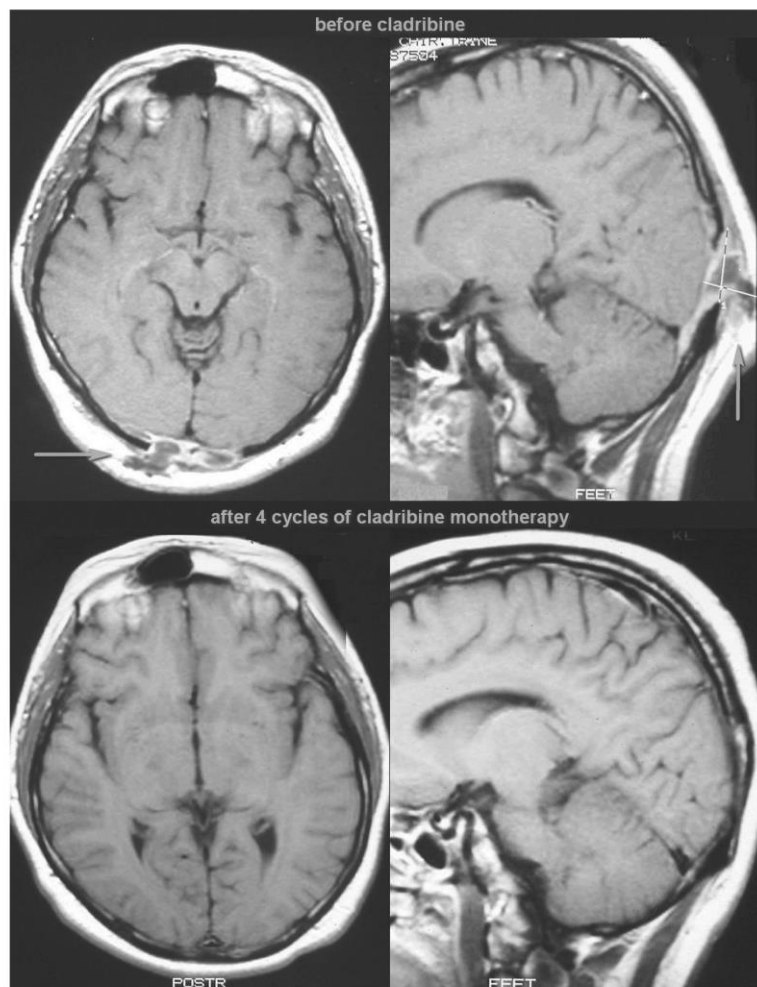


Figure 2. T1 weighted MRI scans of the brain in transverse (left) and sagittal (right) planes after application of contrast agent in Case 2. Due to incipient eyesight deterioration and increased tracer uptake in the occipital region on bone scintigraphy, the patient was sent to MRI which revealed an osteolytic lesion infiltrating the meningeal membranes near the occipital lobe. The function of the centre of vision which is located in the occipital lobe was deteriorated in this patient by intracranial propagation of LCH. After cladribine treatment the infiltration receded, which was followed by a complete vision recovery.

Table II. An overview of cladribine-based treatment and therapy responses in seven adult patients with LCH.

Case	Peripheral blood stem cell collection* prior to cladribine	Number of cladribine courses		Concomitant treatment	Treatment response	Response duration (months)
		Initial monotherapy	Following combination with cyclophosphamide and dexamethasone			
1	–	4	–	–	durable CR	92+
2	yes	4	–	–	durable CR	94+
3	–	4	–	radiotherapy of the perianal skin (20 Gy in 10 fr)	durable CR	48+
4	–	3	3	photochemotherapy of the skin	durable CR	24+
5	–	4	–	radiotherapy of the temporal bone (20 Gy in 10 fr)	durable CR	26+
6	yes	3	3	radiotherapy of the perianal skin (20 Gy in 10 fr)	CR with early relapse	2
7	–	6	–	–	durable CR	15+

*In case of an initially aggressive disease; fr, fractions; CR, complete remission; +, continuation of complete remission.

(86%) with the median follow-up of 37 months (range 15–94; 49.8 ± 35.2 [6]). In Case 6, the disease relapsed in two months after the last course of cladribine.

Disappearance of pituitary infiltrate was observed in both patients with LCH affecting the hypophyseal infundibulum. In Case 3, restaging MRI after the 4th cycle revealed complete remission of the pituitary infiltration (Figure 3). In Case 7, the MRI after the 4th cycle showed partial regression in size of the infiltrate which disappeared fully after the 6th cycle. However, both patients continue in their hormone replacement therapies.

Two patients (Cases 4 and 6) required treatment intensification after three courses of cladribine monotherapy. In Case 4 with pulmonary and cutaneous involvements, three cycles of cladribine monotherapy only led to a partial reduction of the skin lesions but not to remission. Therefore, cyclophosphamide and dexamethasone were added from the 4th cycle on. Since residual dermal affection was still visible after two cycles of the combination regimen, PUVA photochemotherapy was used. The skin symptoms then remitted completely after completion of chemotherapy and PUVA treatment. In Case 6 with pulmonary, cutaneous and lymph node involvements, perianal skin pruritus with local induration and right axillary lymph node enlargement persisted after three courses of cladribine monotherapy. Consequently, from the 4th cycle on the patient was administered three cycles of combined chemotherapy (cladribine, cyclophosphamide and dexamethasone) completed with curative radiotherapy of the perianal area.

Treatment toxicities

Hematological toxicities are summarized in Table III. The median leukocyte count, hemoglobin level and

thrombocyte count at the time of therapy initiation were 7.4×10^9 cells/l (range 4.7–8.4; 6.9 ± 1.4 [7]), 147 g/l (range 125–160; 143.9 ± 12.8 [7]) and 247×10^9 cells/l (range 217–589; 313.6 ± 131.3 [7]), respectively. The median leukocyte count, hemoglobin level and thrombocyte count at the beginning of the last therapy cycle were 5.7×10^9 cells/l (range 3.8–6.7; 5.6 ± 1.0 [7]), 142 g/l (range 129–166; 144.6 ± 15.4 [7]) and 204×10^9 cells/l (range 134–346; 211.3 ± 65.7 [7]), respectively. The median lowest leukocyte count, hemoglobin level and thrombocyte count during the treatment were 3.8×10^9 cells/l (range 1.6–5.7; 3.9 ± 1.4 [7]), 129 g/l (range 125–153; 134.4 ± 11.4 [7]) and 167×10^9 cells/l (range 134–276; 178.4 ± 46.3 [7]), respectively.

No significant anemia or thrombocytopenia was observed in any of the patients. In Case 2 transient leukopenia grade 3 (1.6×10^9 cells/l) with neutropenia grade 3 (0.5×10^9 cells/l) and lymphopenia grade 3 (0.4×10^9 cells/l) were complicated by shingles eruption resulting in one-week hospitalization. In Case 4, mild tonsillitis required peroral antibiotics due to ongoing chemotherapy. Cases 3, 6 and 7 experienced transient isolated lymphopenias grade 3 with asymptomatic courses. Despite the well known immunosuppressive effect of cladribine, no other infectious intercurrents were documented in our cohort. Radiation dermatitis grade 3 or 4 was not reported likewise.

Discussion

Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) entered clinical practice in the early 1990s. It is an adenosine derivative with hydrogen substituted for chlorine in the second carbon of the purine ring. This change is sufficient to prevent deamination of 2-chloroadenosine triphosphate, i.e. the effective

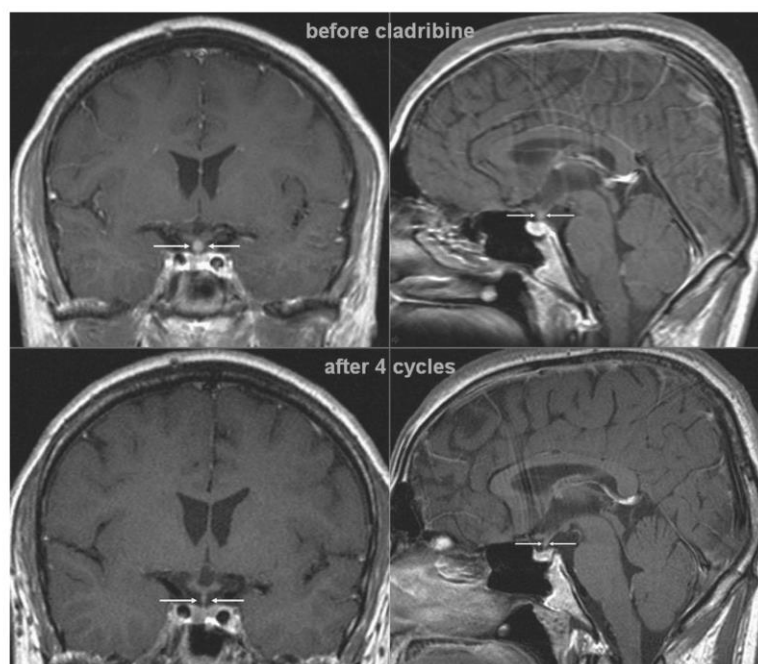


Figure 3. T1 weighted MRI scans of the brain in coronary (left) and sagittal (right) planes after application of contrast agent in Case 3. The ball-shaped enlargement (infiltration of the hypophysis infundibulum by LCH) fully retreated after cladribine monotherapy.

compound itself. 2-chloroadenosine triphosphate tends to accumulate in the cells whose activating (phosphorylation) enzyme, deoxycytidine kinase, is the most active, while the inactivating (dephosphorylation) enzyme, cytoplasmic 5'-nucleotidase, is the least active. In resting and proliferating lymphocytes, monocytes, histiocytes and also Langerhans cells, a very favorable ratio of these two enzymes for the effectiveness of cladribine can be observed. In these cells intracellular concentrations of 2-chloroadenosine triphosphate are several hundred times above plasmatic concentrations [20,21].

Thanks to the aforementioned characteristics, cladribine is a highly selective cytostatic agent with

intense cytotoxic effects on slowly progressing lymphoid malignancies (chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia, Waldenström's macroglobulinemia) as well as histiocytic disorders (LCH, Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease). In contrast to vinblastine, cladribine penetrates into the intrathecal space in effective amounts and thus possesses a treatment potential in patients with central nervous system involvement [22]. Bioavailability of cladribine in the central nervous system and spinal fluid after subcutaneous administration is 100% and thus both intravenous and subcutaneous administration is possible. Pharmacological properties of cladribine (100% absorption

Table III. Hematological treatment-related toxicities during the cladribine-based treatment.

Case	Beginning of the 1 st cycle				Lowest values during the treatment				Beginning of the last cycle			
	Leu	Hb	Thrombo	Lympho	Leu	Hb	Thrombo	Lympho	Leu	Hb	Thrombo	Lympho
1	6.75	145	247	1.68	3.81	129	134	0.56	3.81	129	134	0.56
2	4.68	128	296	0.95	1.60	128	155	0.43	5.93	162	204	1.45
3	7.92	149	242	2.52	3.01	125	167	0.23	5.57	132	206	0.76
4	7.84	160	366	1.11	3.30	148	276	0.37	4.75	151	346	0.90
5	5.32	153	238	1.42	4.64	153	188	0.67	6.68	166	194	0.67
6	8.39	125	589	1.14	5.65	125	175	0.38	5.65	130	175	0.69
7	7.40	147	217	1.76	5.26	133	154	0.25	6.69	142	220	0.25

Leu, leukocytes (normal range: $4-10 \times 10^9$ cells/l); Hb, hemoglobin (normal range: 130–176 g/l); Thrombo, thrombocytes (normal range: $150-350 \times 10^9$ cells/l); Lympho, lymphocytes (normal range: $0.8-4 \times 10^9$ cells/l).

from subcutaneous tissue, several hundred-fold higher accumulation in the target sensitive cells and 15–30 hour intracellular half-life) enable administration via subcutaneous injection [22,23]. Reported toxicities mainly consist of transient bone marrow suppression predominantly affecting monocytes and neutrophil granulocytes [14–17].

The first phase II trial of cladribine in adult LCH was evaluated in 1999 [15]. Thirteen mostly pretreated patients received cladribine (with a median of three courses) at 0.1–0.14 mg/kg by two-hour intravenous infusion over five or seven consecutive days, every four weeks for a median of three courses. Of 12 valuable patients, seven and two achieved complete and partial responses, respectively. Overall response rate was 75%. In seven patients, grade 3 and 4 neutropenia occurred. Grau et al. [16] analyzed a sample of nine, mostly adult patients with relapsed LCH. Most frequently, cladribine was administered at 0.1 mg/kg by two-hour or continuous intravenous infusion over five or seven consecutive days, every four weeks for a median of five courses. The overall response rate was 66% with two and four patients achieving complete and partial responses, respectively. One patient developed grade 4 neutropenia and in two cases grade 3 thrombocytopenia was observed. Retrospectively reviewed by Pardanani et al. [17], all five, mostly pretreated patients with LCH attained an objective response (complete in three and partial in two cases). The treatment consisted of cladribine mostly at 0.1 mg/kg by two-hour or continuous intravenous infusion over seven consecutive days, for a median of four courses. Two patients developed grade 3 lymphopenia.

In this retrospective study we demonstrated excellent treatment results of cladribine in seven patients with newly diagnosed LCH or LCH without a history of systemic therapy. In six patients (86%) a durable complete remission has been achieved. One patient developed an aggressive disease early relapsing after two months. Patients with LCH resistant to cladribine may require intensive combination chemotherapy with additional agents or some of the novel experimental approaches. In Case 6, however, second-line treatment with CHOEP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, prednisone) and high-dose BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) chemotherapies resulted in a short-lasting remission and it was not until third-line treatment with lenalidomide regimen consolidated by allogeneic blood stem cell transplantation was administered that durable complete remission has been achieved. Based on several case-reports, other new promising drugs include tyrosine kinase inhibitors, imatinib [24] and sorafenib [25].

In our cohort, cladribine proved effective both as a single agent as well as in combination with alkylating cytostatic and corticoids. This finding is in agreement with observations in slowly progressing lymphoid malignancies, where combination of adenosine analogues with cyclophosphamide and dexamethasone yields higher response rates than cladribine or fludarabine alone [26]. Additionally, Robak and co-workers successfully used cladribine and cyclophosphamide in a patient with aggressive multisystem LCH refractory to vincristine [27]. Hence, such combination regimens should be considered in LCH non-responding or slowly responding to cladribine monotherapy, while keeping in mind the dose-dependent leukemogenicity of alkylators [28].

Treatment-related toxicities, including transient bone marrow suppression, were mild and did not require any dosage adjustments or changes in the therapy plan. Grade 3 lymphopenia was observed in five patients (71%) and grade 3 neutropenia in one case (14%). It is generally accepted that diabetes insipidus is a life-long complication despite LCH remission, which is in accordance with our observations in two patients with pituitary infiltrations. Reports on reversibility of endocrinological functions are scarce [29].

In conclusion, multisystem adult LCH is a rare disease with potentially life-threatening complications. The treatment outcomes to conventional therapeutic regimens have been inconsistent with the optimal therapeutic strategy yet to be defined. Cladribine given at a dose of 5 mg/m² subcutaneously for five consecutive days represents an attractive alternative agent to vinblastine with favorable toxicity profile, considerable efficacy and convenient administration. Based on our observation, cladribine may become a leading drug in management of multisystem and aggressive multifocal adult LCH. Therefore, a randomized prospective clinical trial is a priority necessary for reaching definitive conclusions.

Acknowledgements

This work was supported in part by research project of The Ministry of Education, Youth and Sports: MSM0021622434; IGA grants of The Ministry of Health: NT12130, NT12215; grant of The Czech Science Foundation GAP304/10/1395; MUNI/A/0784/2011 and European Regional Development Fund-Project FNUSA-ICRC (No.CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- [1] Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1–11.
- [2] Weitzman S, Wayne AS, Arceci R, Lipton JM, Whitlock JA. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: A survey of members of the histiocyte society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:476–81.
- [3] Ladisch S, Gardner H. Treatment of Langerhans cell histiocytosis – evolution and current approaches. *Br J Cancer Suppl* 1994;23:S41–6.
- [4] Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: A review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008;25:291–5.
- [5] Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:9–14.
- [6] Aricó M, Girschikofsky M, Génereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341–8.
- [7] Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006;76:363–8.
- [8] McClain K, Allen C, Ebrahim S. Review of histiocytosis treatment and neurotoxicity in adult patients (abstract). *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:696.
- [9] Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29:2728–9.
- [10] Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. Available from: <http://www.hematologie-amc.nl/odijk/bijlage/nietinDBS/SocietyLCHTreatmentGuidelines.pdf>. [cited 2012 April 3]
- [11] Kassner E. Evaluation and treatment of chemotherapy extravasation injuries. *J Pediatr Oncol Nurs* 2000;17:135–48.
- [12] Saven A, Figueroa ML, Piro LD, Rosenblatt JD. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. *N Engl J Med* 1993;329:734–5.
- [13] Dimopoulos MA, Theodorakis M, Kostis E, Papadimitris C, Mouloupos LA, Anastasiou-Nana M. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2 chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 1997;25:187–9.
- [14] Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1271–6.
- [15] Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;93:4125–30.
- [16] Grau J, Ribera JM, Tormo M, Indiano JM, Vercher J, Sandoval V, et al. Results of treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in refractory or relapsed Langerhans cell histiocytosis. Study of 9 patients. *Med Clin (Barc)* 2001;116:339–42. [Spanish].
- [17] Pardanani A, Phyliky RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:301–6.
- [18] Stine KC, Saylor RL, Williams LL, Becton DL. 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CDA) for the treatment of refractory or recurrent Langerhans cell histiocytosis (LCH) in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:288–92.
- [19] Szturz P, Adam Z, Reháč Z, Koukalová R, Slaisová R, Stehlíková O, et al. Lenalidomide proved effective in multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Acta Oncol* 2012;51:412–5.
- [20] Carrera CJ, Terai C, Lotz M, Curd JG, Piro LD, Beutler E, et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes in vitro and in vivo. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest* 1990;86:1480–8.
- [21] Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:120–31.
- [22] Bryson HM, Sorkin EM. Cladribine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in haematological malignancies. *Drugs* 1993;46:872–94.
- [23] Liliemark J, Albertioni F, Hassan M, Juliusson G. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine in humans: Alternative routes of administration. *J Clin Oncol* 1992;10:1514–8.
- [24] Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2004;351:1034–5.
- [25] Baumann M, Cerny T, Sommacal A, Koeberle D. Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement-complete response to 2-chlorodeoxyadenosine after failure of tyrosine kinase inhibitor therapies with sorafenib and imatinib. *Hematol Oncol* 2012;30:101–4.
- [26] Cheson BD. New prospects in the treatment of indolent lymphomas with purine analogues. *Cancer J Sci Am* 1998;4(Suppl 2):S27–36.
- [27] Robak T, Kordek R, Robak E, Bartkowiak J, Biernat W, Liberski P, et al. Langerhans cell histiocytosis in a patient with systemic lupus erythematosus: A clonal disease responding to treatment with cladribine, and cyclophosphamide. *Leuk Lymph* 2002;43:2041–6.
- [28] Felix CA. Chemotherapy-related second cancers. In: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E, editors. *Multiple primary cancers*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
- [29] Ottaviano F, Finlay JL. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: A case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:575–7.

Notice of Correction

The version of this article published online ahead of print on 31 Aug 2012 contained an error on page 1, line 37 and on page 7, line 76.

The sentences on page 1 and 7, both which included the line “four patients (57%)” should have read “five patients (71%)”. The error has been corrected for this version.

2.1.7. PŘÍLOHA 9:

Szturz P, Adam Z, Řehák Z, Koukalová R, Šlaisová R, Stehlíková O, Chovancová J, Klabusay M, Krejčí M, Pour L, Hájek R, Mayer J.

Lenalidomide proved effective in multisystem Langerhans cell histiocytosis.

Acta Oncologica. 2012; 51: 412-415.

Impakt faktor v roce 2012 = 2,867

Stěžejní body publikace:

- první literární popis léčebného účinku lenalidomidu u pacienta s histiocytózou z Langerhansových buněk (str. 111-113)
- pacient byl předlčený kladribinem v rámci první linie (zařazen rovněž do předcházející publikace, PŘÍLOHY 8) a vysokodávkovanou cytotoxickou chemoterapií v rámci druhé linie (str. 111-112)
- objektivní monitorování léčebného efektu zobrazovacími (ultrasonografie, FDG-PET/CT) a laboratorními (sedimentace erytrocytů a C-reaktivní protein) metodami (str. 112-113)

Lenalidomide proved effective in multisystem Langerhans cell histiocytosis

PETR SZTURZ¹, ZDENĚK ADAM¹, ZDENĚK ŘEHÁK², RENATA KOUKALOVÁ²,
RADKA ŠLAISOVÁ³, OLGA STEHLÍKOVÁ¹, JANA CHOVANCOVÁ⁴,
MARTIN KLABUSAY¹, MARTA KREJČÍ¹, LUDEK POUR¹, ROMAN HÁJEK¹ & JIŘÍ MAYER¹

¹Department of Internal Medicine – Hematooncology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic, ²Department of Nuclear Medicine, PET Centre at the Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic, ³Department of Radiology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic and ⁴Faculty of Medicine of Masaryk University, Brno, Czech Republic

To the Editor,

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare idiopathic disease with diverse clinical manifestations ranging from a single osteolytic lesion to generalized disease. Various treatment regimens have been proposed for the multisystem type, however, with inconsistent outcomes. Herein we are the first to report on a therapy effect of a lenalidomide-based regimen in a patient with repeatedly relapsed aggressive form of multisystem LCH.

Case report

A male, born 1973, was diagnosed with multisystem LCH affecting the lymph nodes, skin and lungs at the age of 35. The initial manifestation resembled a lymphoma with expressed B-symptoms (night sweats, fever, weight loss, fatigue) and generalized lymphadenopathy involving the cervical, periclavicular, axillary, retroperitoneal and inguinal lymph nodes. His other medical history was unremarkable, except for a smoking addiction.

Laboratory results included signs of inflammation (erythrocyte sedimentation rate = 31 mm/h, C-reactive protein = 24 mg/l, leukocyte count = 13.6×10^9 cells/l) and a mild normocytic anemia (hemoglobin = 127 g/l). Renal and hepatic profiles were normal. The diagnosis was determined from lymph node and perianal skin biopsies and by a typical finding on high-resolution computed tomography (CT) imaging, pulmonary involvement was confirmed.

In March 2009, the patient underwent a peripheral blood stem cells mobilization (37.29×10^6 CD34+ cells/kg collected) after stimulation regimen with cyclophosphamide (2 g/m² intravenous on Day 1) and etoposide (200 mg/m² intravenous on Days 1–3) followed by filgrastim application (5 µg/kg sub-

cutaneous). First line treatment then consisted of cladribine monotherapy (10 mg subcutaneous on Days 1–5 of a 28-day cycle, six cycles in total) enhanced by cyclophosphamide (300 mg intravenous on Days 1–5, cycles 4–6), methylprednisolone (250 mg intravenous on Days 1–5, cycles 4–6) and radiotherapy of the perianal area, achieving complete disease remission. However, after two months the initial B-symptoms occurred again, with hip bone pains as well. The disease relapse was proved by lymph node biopsy and confirmed on a restaging positron emission tomography (PET)/CT examination which also showed disease dissemination into the hip bones.

Therefore, an aggressive form of the disease with an early relapse was diagnosed. The patient underwent a salvage regimen consisting of four cycles of CHOEP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vincristine 1.4 mg/m² intravenous on Day 1; etoposide 100 mg/m² intravenous on Days 1–3, prednisone 100 mg perorally on Days 1–5 of a 28-day cycle). Because of severe neutropenia, we had to reduce the intensity of this regimen, so that only etoposide with prednisone were administered in the third and fourth cycle. This treatment was completed in March 2010 with autologous peripheral blood stem cell transplantation after high-dose BEAM chemotherapy (carmustine 300 mg/m² intravenous on Day -7, etoposide 200 mg/m² intravenous on Days -6 to -3, cytarabine 200 mg/m² intravenous twice a day on Days -6 to -3, melphalan 140 mg/m² on Day -2).

Restaging PET/CT examinations after two cycles of CHOEP chemotherapy, as well as three months after the transplantation showed no pathological tracer uptake. However, the complete remission had only been maintained for five months following the

Correspondence: Dr. Petr Szturz, Department of Internal Medicine – Hematooncology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel: +42 0532233064. Fax: +42 0532233603. E-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

(Received 21 September 2011; accepted 1 October 2011)

ISSN 0284-186X print/ISSN 1651-226X online © 2012 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/0284186X.2011.631581

transplantation, when the second disease relapse was diagnosed from a lymph node biopsy in September 2010. PET/CT scanning revealed generalized lymphadenopathy with cervical, supraclavicular, axillary, mediastinal, retroperitoneal and inguinal involvements. By that time, our clinic had enrolled in the Celgene's Compassionate Use Program and received lenalidomide treatment for our patient. Based on our experience, we opted for a dosing scheme used in multiple myeloma, i.e. 25 mg on Days 1–21 in a 28-day cycle. The treatment was enhanced with dexamethasone (40 mg perorally once a week, cycles 1–11) and etoposide (100 mg intravenous on Days 22–24, cycles 6–10), which was stopped in the 11th cycle due to the planned patient's high dose chemotherapy before allogeneic blood stem cell transplantation. Antithrombotic prophylaxis with low-molecular weight heparin was implemented.

Within several doses of lenalidomide, night sweats, fevers and back pain receded gradually, which was followed by a decrease of blood inflammatory markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate). After the second cycle, fatigue diminished and the patient began to feel well. The clinical and laboratory therapy responses were followed by radiologically proved regression of all enlarged lymph nodes. A series of 10 ultrasound and four PET/CT examinations were performed at two to four-week intervals and three-month intervals, respectively. The acquired data, including a focus on two selected lymph nodes, are summarized in Table I showing that a major treatment response took place in the first month of the lenalidomide-based regimen. Moreover, we observed a significant increase in the immunoregulatory index (CD4 + / CD8 + ratio) after eight cycles of lenalidomide treatment (0.156 in September 2010, 0.462 in May 2011). In addition, plasma levels of free circulating interleukin-1beta (IL-1β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) were assessed using ELISA kits before and throughout the treatment but these were below detection limits (limits of detection for IL-1β and TNF-α were 0.7 pg/ml and 1.65 pg/ml, respectively).

A restaging PET/CT examination during the fourth cycle showed reduction in the size of the affected lymph nodes and their glucose uptake with physiological findings in the right axilla, right lung hilus and right inguina. Finally, pathological glucose hypermetabolism was detected only in one left cervical lymph node on a PET/CT scan at the end of the 11th cycle (Figure 1). Though the treatment response was slower than in previous regimens, nearly complete remission has been achieved. Further therapeutic approach in this patient will be targeted to fully eradicate the disease by means of allogeneic blood stem cell transplantation. The overall tolerance of the lenalidomide-based regimen was excellent with no

Table I. Paraclinical findings during the lenalidomide-based treatment.

Lenalidomide-based treatment	Ultrasound evaluation			PET/CT examination		Biochemical markers	
	Left cervical lymph node, diameter [mm]	Left axillary lymph node, diameter [mm]	Left cervical lymph node, SUVmax*	Left axillary lymph node, SUVmax*	CRP [mg/l]	ESR [mm per 1 and 2 hours]	
Lenalidomide monotherapy	1 st cycle	N/A	N/A	12.29 (10/18/2010)	9.17 (10/18/2010)	40.3	72/100
		29×14	28×10			25.2	58/85
		23×12	20×8			8.6	54/90
		18×10	18×8			0	25/56
		17×10	19×9			5.1	36/66
Lenalidomide + Dexamethasone (dexamethasone started on 11/3/2010)	2 nd cycle	19×7	16×4			6.5	24/54
	3 rd cycle	16×8	17×7	6.53 (1/26/2011)	6.26 (1/26/2011)	1.4	28/48
	4 th cycle	15×8	16×5			2.6	41/60
	5 th cycle	15×9	18×4			1.2	20/45
	6 th cycle	19×9	13×5	6.15 (4/26/2011)	1.47** (4/26/2011)	2.8	25/55
Lenalidomide + Dexamethasone + Etoposide (etoposide started on 3/29/2011)	7 th cycle	16×9	10×3			1.9	N/A
	8 th cycle	N/A	N/A			2.5	N/A
	9 th cycle	N/A	N/A			2	22/48
Lenalidomide + Dexamethasone	10 th cycle	N/A	N/A	4.16 (8/15/2011)	1.42** (8/15/2011)	N/A	17/36 (7/21/2011)
	11 th cycle	N/A	N/A				

*Maximum Standardized Uptake Value; **non-pathological

myelotoxic or thromboembolic side effects. Before and after the treatment, leukocyte counts were 12.5×10^9 cells/l and 10.5×10^9 cells/l, hemoglobin levels were 122 g/l and 128 g/l, and thrombocyte counts were 539×10^9 cells/l and 160×10^9 cells/l, respectively.

Discussion

LCH is an uncommon entity characterized by dysregulated proliferation and accumulation of pathological Langerhans cells in various tissues and organs [1]. Although it may occur at all ages, it mostly arises in children aged 1–3 years [2]. In adults the incidence is estimated to be 1–2 cases per million per year [3]. LCH has a broad spectrum of clinical presentations ranging from an indolent single osteolytic lesion to generalized disease with poor prognosis. Any part of the body may be affected, though most commonly involved are the skeletal system, skin and lungs [4,5]. The diagnosis is based on histological and immunophenotypic examinations of lesional cells which typically exhibit positive staining with proteins S-100, CD1a and langerin. According to the Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines, vinblastine, prednisone and 6-mercaptopurine are indicated in the first line treatment of multisystem disease, while cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and stem cell transplantation are proposed in the second line therapy thereof [6]. However, to our knowledge, there are no recommendations on how to proceed in case of a refractory disease.

Thalidomide has proved effective in low-risk, mucocutaneous and/or bone forms of Langerhans

cell histiocytosis, but it causes neurological adverse reactions of sedation and neuropathy [7,8]. Possessing improved potency and reduced side effects, lenalidomide is a functional and structural analog of thalidomide. Lenalidomide has been shown to exhibit anti-inflammatory, anti-angiogenic and immunomodulatory effects. Approved for treatments of multiple myeloma and myelodysplastic syndrome, its potential in resistant chronic lymphatic leukemia, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and even solid tumor malignancies has also been described. But in contrast to thalidomide, myelotoxicity is the major dose-limiting side effect [9,10]. To the date, a MEDLINE literature search using key words lenalidomide and Langerhans cell histiocytosis has not revealed any reports on the application of this therapy in patients with LCH.

In conclusion, we are the first to report on a therapy effect of lenalidomide-based regimen in an adult patient with a repeatedly relapsed aggressive form of multisystem LCH with lymph node involvement. This new drug demonstrated a therapeutic potential in LCH resistant to some of the conventional treatments, while maintaining a high safety profile. Consequently, the patient has been controlled with lenalidomide for 11 months with a good quality of life free from any significant treatment related morbidity.

Acknowledgements

This work was supported in part by the IGA of The Ministry of Health (NT11154, NS10387, NS9671-4, FUNDIN MZ0MOU2005) and The

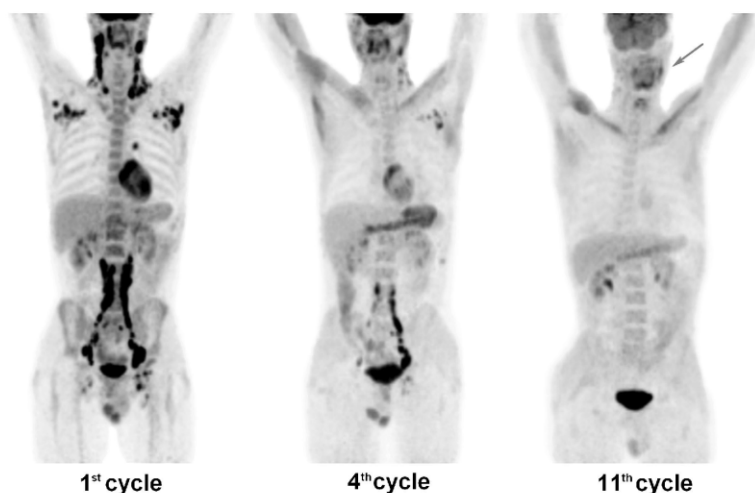


Figure 1. Treatment response of lenalidomide-based regimen documented on PET scans.

Ministry of Education, Youth and Sports (LC06027, MSM0021622434).

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- [1] Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1995;127:1–11.
- [2] Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, Parker L, Lynn R, Windebank KP. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2009;94:376–80.
- [3] Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:9–14.
- [4] Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: Diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278–90.
- [5] Gotz G, Fichter J. Langerhans'- cell histiocytosis in 58 adults. *Eur J Med Res* 2004;9:510–4.
- [6] Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: A review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008;25:291–5.
- [7] McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:44–9.
- [8] Misery L, Larbre B, Lyonnet S, Faure M, Thivolet J. Remission of Langerhans cell histiocytosis with thalidomide treatment. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:487.
- [9] Palumbo A, Rajkumar SV. Multiple myeloma: Chemotherapy or transplantation in the era of new drugs. *Eur J Haematol* 2010;84:379–90.
- [10] Vallet S, Palumbo A, Rajje N, Boccadoro M, Anderson KC. Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1238–45.

2.2. Erdheimova-Chesterova choroba

Difúzní, symetrické, osteosklerotické postižení dlouhých kostí končetin představuje typický znak této velmi vzácné formy non-Langerhansovy histiocytózy, která se histopatologicky vyznačuje dysregulovanou proliferací pěníých histiocyťů v různých orgánech a tkáních. Histiocyty obsahující tukové inkluze vykazují imunofenotyp CD1a-CD68+ s variabilní expresí antigenu S-100. Proliferace těchto patologických, pěníých histiocyťů v dlouhých kostech dolních končetin vede k typickému obrazu zbytnění trabekul a kortikalis v tibiích a femorech. Mohou však infiltrovat i oblasti retroperitonea, mediastina, plic, srdce, sleziny a jater, kůže či orbity a centrální nervové soustavy se vznikem zánětlivých a fibrotických změn.

V odborné literatuře se první zmínky o onemocnění objevily před více než 80 lety. V roce 1930 popsal americký kardiolog William Chester spolu se svým vídeňským kolegou, patologem Jakobem Erdheimem, případy dvou nemocných s "lipoidní granulomatózou" (lipoid granulomatosis). Pojem Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease, ECD) však poprvé zmiňuje až o 42 let později Henry Jeff, který publikoval zprávu o třetím a čtvrtém případě tohoto onemocnění. Dlouho se vedly spory o tom, zdali se ve své podstatě jedná o onemocnění inflamatorní, nebo klonální. Čerstvé poznatky molekulární biologie o přítomnosti genetické mutace BRAF V600E však významně posilují teorii neoplastické etiopatogeneze tohoto enigmatického onemocnění (kapitola 2.1).

Podobně jako histiocytóza z Langerhansových buněk může i tato nemoc nabývat různých podob. Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. U některých pacientů je tak infiltrováno retroperitoneum, hypofýza či kůže v podobě xantomů a xantelazmat, někdy se onemocnění projevuje nespecificky horečnatými epizodami, hubnutím a patologickou únavou. Téměř vždy jsou však přítomny bolesti dolních končetin způsobené osteosklerotickým procesem. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou pak nejčastějšími příčinami úmrtí.

V oblasti hlavy je nejčastěji popisována infiltrace orbity vedoucí k exoftalmu a dále xantogranulomatózní kožní projevy kolem očí. Chorobným procesem však mohou být postiženy také paranazální dutiny. Projevy nitrolební hypertenze s přítomností měštnavé papily bývají způsobeny ložisky v centrální nervové soustavě. Triáda příznaků diabetes insipidus, exoftalmus a kostní změny připomíná jednu z klinických forem histiocytózy z

Langerhansových buněk dříve označovanou jako Handova - Schüllerova - Christianova choroba.

V oblasti hrudníku může nemoc infiltrovat plíce, vést k již zmíněné plicní fibróze a způsobit respirační insuficienci. Při zobrazovacích vyšetřeních jsou popisovány intersticiální změny. Perikardiální výpotek je pak nejčastějším kardiálním projevem této nemoci. Dále byla popsána infiltrace myokardu, chlopní, koronárních artérií. Specifickým projevem je periaortální fibróza, takzvaná coated aorta.

V oblasti břicha se nemoc nejčastěji projevuje retroperitoneálními infiltráty a fibrotizací. Tyto projevy vedou k obstrukční nefropatii. Zobrazovacími vyšetřeními je prokazatelná retroperitoneální a perirenální infiltrace a fibrotické změny. Pokud dominuje aktivita nemoci v oblasti retroperitonea, je možná záměna s Ormondovou chorobou (idiopatická retroperitoneální fibróza). Literatura popisuje případy, kdy byly provedeny biopsie této zdánlivě maligní infiltrace retroperitonea a histologické hodnocení odebraného materiálu vyznělo nespecificky: „pojivová fibrózní tkáň s fokálními známkami zánětu“. Fibrotizace tedy byla první známkou nemoci, která může vést až k hydronefróze či akutnímu renálnímu selhání. Zcela výjimečně je přítomna infiltrace jater a dalších parenchymatózních orgánů.

Radiografické abnormality kostí končetin jsou typické, pravidelně se vyskytují symetricky na dolních, méně často na horních končetinách. Proces postihuje hlavně diafýzy a metafýzy s minimálními změnami v epifýzách. Nejvíce patologických změn bývá patrných na kostech stehenních, a to ve formě oboustranně zvýšené opacity kostí, zesílení kompakty, která zužuje projasnění nitrodřeňové dutiny, jak je zřetelné z klasického rentgenového snímku a dále z CT zobrazení.

Diagnostika

Osteosklerotické postižení dolních končetin vykazuje zvýšenou metabolickou aktivitu, kterou lze zachytit pomocí scintigrafických zobrazovacích metod. Jak bylo podrobně rozebráno v předcházející kapitole, FDG-PET/CT je velmi přesným vyšetřením pro stanovení rozsahu onemocnění u histiocytózy z Langerhansových buněk. Lze tedy předpokládat, že podobný bude jeho význam také u pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou. Standardní provedení FDG-

PET/CT v rozsahu od lební báze po proximální třetinu stehen však nemusí dostatečně zřetelně zachytit charakteristický nález Erdheimovy-Chesterovy choroby na dlouhých kostech.

Toto nabývá praktického významu u pacientů, u nichž bylo FDG-PET/CT indikováno z důvodu diferenciální diagnostiky hypofyzární infiltrace či horečnatých stavů. Erdheimova-Chesterova choroba totiž nezřídka postihuje centrální nervový systém včetně podvěsku mozkového a celkové neurčité příznaky, horečky a zvýšené laboratorní parametry zánětu (sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein) se rovněž řadí mezi její běžné projevy. V takových případech proto doporučujeme při vyšetření současné snímání celých dolních končetin, významně se tak zvýší pravděpodobnost záchytu tohoto často poddiagnostikovaného onemocnění. Uvedené problematice byla na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno věnována značná pozornost a na souhrnné publikaci s rozsáhlou sbírkou obrazové dokumentace spolupracovali rovněž odborníci z oboru radiodiagnostiky a nukleární medicíny (PŘÍLOHA 10).

Jeden z nejpozoruhodnějších aspektů práce v oblasti velmi vzácných diagnóz je hledání souvislostí, a to jako mezi etiopatogeneticky spřízněnými jednotkami, tak i napříč širokým diagnostickým spektrem mezi entitami na první pohled navzájem odlišnými. Základní charakteristika Erdheimovy-Chesterovy choroby zde již vysvětlena byla, znaky Schnitzler-syndromu budou objasněny v jedné z následujících kapitol. Již nyní je však možné předeslat, že se jedná o onemocnění charakterizované monoklonální gamapatií a chronicky recidivující kopřivkou, tedy jevy, které navedou výzkumné bádání směrem lymfoidních neoplazií, zejména mnohočetného myelomu, anebo směrem dermatologických abnormalit. Spojitost mezi Erdheimovou-Chesterovou chorobou a Schnitzler-syndromem jistě není při prvním seznámení zjevná. Zřetelně si vzpomínám na moment, který mě přivedl na myšlenku o překryvu těchto dvou rozdílných chorobných stavů. Stalo se tak v okamžiku, kdy jsem studoval výsledky vstupní techneciové scintigrafie skeletu u pacienta, který byl odeslán na naše pracoviště s podezřením na Schnitzler-syndrom. Obraz symetrického zvýšení akumulace radiofarmaka v dlouhých kostech dolních končetin mně byl dobře znám z vyšetření u pacientů s diskutovanou histiocytózou, u Schnitzler-syndromu však pro mě představoval nález překvapivý. Neméně zajímavé pak bylo zjištění, že mezi těmito dvěma v podstatě rozdílnými jednotkami není jen překryv scintigrafický, ale také klinický, laboratorní a dokonce terapeutický (PŘÍLOHA 11).

Léčba a sledování

Kladribin v rámci první linie léčby

Oba pacienti sledovaní na naší klinice byli v rámci první linie léčení kladribinem. U prvního pacienta, muže narozeného v roce 1965, se onemocnění vyznačovalo přítomností patologických ložisek v mozku. Poslední cyklus s kladribinem byl podán v srpnu 2009 a dle kontrolního vyšetření magnetickou rezonancí provedeného s odstupem 1 měsíce bylo dosaženo parciální regrese ložisek supra- i infratentoriálně. Výsledky FDG-PET z října 2009 však ukázaly vzestup akumulace radiofarmaka v dlouhých kostech končetin. Navíc u pacienta přetrvávala patologická únava a neurologická symptomatologie, i když došlo k ústupu kostních bolestí. V některých oblastech tedy byly známky remise onemocnění, v jiných známky progresu. Léčebnou odpověď lze tedy označit za smíšenou. Klinicky byl pacient stabilní, ale přetrvávající příznaky nemoci byly důvodem k hledání další léčebné strategie. Léčebný efekt kladribinu u tohoto pacienta trval 7 měsíců.

U druhého pacienta, muže narozeného v roce 1953, bylo léčebným režimem s kladribinem, jehož poslední cyklus byl podán v červnu 2010, dosaženo setrvalé léčebné odpovědi charakterizované poklesem akumulace radiofarmaka na FDG-PET vyšetření, kdy další regrese byla patrná i v září 2010, tedy po více než roce od zahájení léčby. Při kontrole v září 2015, více než 5 let po ukončení léčby, byl pacient v celkově dobrém klinickém stavu, bez známek aktivity Erdheimovy-Chesterovy choroby. Lze tedy usuzovat, že léčebná odpověď po kladribinu se rozvíjí pozvolna a rovněž u prvního pacienta má jistě spolupodíl na dalším příznivém průběhu onemocnění, tedy zřejmě i po podání dalších linií terapie.

Další terapeutické alternativy

Erdheimova-Chesterova choroba je tedy typickým příkladem, který dokládá, jak náročná a frustrující může být snaha o terapeutické ovlivnění onemocnění, u něhož neznáme elementární poruchu vedoucí k jeho rozvoji. V průběhu posledních několika desítek let byla u Erdheimovy-Chesterovy choroby vyzkoušena řada různých terapeutických možností včetně glukokortikoidů, cytostatik, radioterapie a bisfosfonátů, ovšem výsledky nebyly zdaleka ve všech případech uspokojivé. Postupem času se zdálo, že pro použití v rámci první linie bude doporučován interferon-alfa, který sice u některých pacientů dosahuje příznivých odpovědí, nicméně jeho použití je limitováno nežádoucími reakcemi a omezenou účinností při postižení centrální nervové soustavy. Radikální obrat nastal v okamžiku, kdy se objevily první zprávy o

nálezu aktivující mutace BRAF V600E u histiocytózy z Langerhansových buněk v roce 2010 a o 2 roky později také u pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou. První zpráva o úspěšné aplikaci cílené léčby inhibující tuto aberantní tyrozinkinázu na sebe nenechala dlouho čekat a již v roce 2013 byly publikovány pilotní zkušenosti s vemurafenibem, preparátem jinak určeným pro pacienty s metastazujícím maligním melanomem vyznačujícím se stejnou genetickou odchylkou (Badalian-Very et al., 2010, Haroche et al., 2012, Haroche et al., 2013).

Podávání vemurafenibu však značně zvyšuje ekonomické náklady léčby a v indikaci Erdheimovy-Chesterovy choroby dosud nebyly zveřejněny žádné výsledky dlouhodobého sledování pacientů. Jistou alternativu u vybrané skupiny pacientů mohou představovat imunomodulancia a cílené léky namířené proti účinku hlavního prozánětlivého cytokinu, interleukinu-1. Oběma zmíněnými inovativními terapeutickými přístupy byl efektivně léčen náš první pacient (muž narozený v roce 1965), kterému byl nejprve podáván kladribin, ten pak ale pro neúspěch musel být zaměněn právě za lenalidomid, zástupce imunomodulancií, a posléze pro progresi choroby za anakinru, receptorového antagonistu interleukinu-1. Důležité bylo především zjištění o dlouhodobé účinnosti a toleranci anakinry, jejíž příznivý dopad se projevil v laboratorních testech poklesem zánětlivých parametrů (zejména C-reaktivního proteinu), na zobrazovacích modalitách (FDG-PET/CT) a rovněž při klinickém vyšetření setrvalým ústupem xantelazmat (PŘÍLOHY 12, 28).

Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, Kuo FC, Ligon AH, Stevenson KE, Kehoe SM, Garraway LA, Hahn WC, Meyerson M, Fleming MD, Rollins BJ. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010; 116: 1919-1923.

Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, Cohen-Aubart F, Launay D, Lesot A, Mokhtari K, Canioni D, Galmiche L, Rose C, Schmalzing M, Croockewit S, Kambouchner M, Copin MC, Fraïtag S, Sahm F, Brousse N, Amoura Z, Donadieu J, Emile JF. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012; 120: 2700-2703.

Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, Cluzel P, Drier A, Hervier B, Benameur N, Besnard S, Donadieu J, Amoura Z. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2013; 121: 1495-1500.

2.2.1. PŘÍLOHA 10:

Szturz P, Adam Z, Koukalová R, Řehák Z, Neubauer J, Prášek J, Doubek M, Hájek R, Mayer J.

Erdheimova-Chesterova nemoc v obrazech.

Vnitřní lékařství. 2010; 56: 2S170-178.

Stěžejní body publikace:

- základní charakteristika Erdheimovy-Chesterovy choroby (str. 121-122)
- sbírka 83 nálezů uspořádaných do 17 obrazů a koláží z různých zobrazovacích modalit zachycujících některé typické nálezy u tohoto onemocnění (str. 122-128)
- význam celotělového FDG-PET/CT včetně snímání dolních končetin v časně diagnostice (str. 126-127)

Erdheimova-Chesterova nemoc v obrazech

P. Szturz¹, Z. Adam¹, R. Koukalová², Z. Řehák², J. Neubauer³, J. Prášek⁴, M. Doubek¹, R. Hájek¹, J. Mayer¹

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

² Oddělení nukleární medicíny, PET centrum Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

³ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁴ Klinika nukleární medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.

Souhrn: Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) je vzácné onemocnění ze skupiny „non-Langerhans cell“ histiocytóz charakterizované proliferací pěnitých histiocytů (foamy histiocytes) a jejich infiltrací do různých tkání a orgánů, typicky dlouhých kostí dolních končetin. U pacientů s ECD bývají při vyšetření zobrazovacími metodami popisovány různé patologické změny včetně přítomnosti osteosklerózy, infiltrace hypofýzy, periaortální fibrózy (coated aorta) či fibrózy retroperitoneální, která připomíná Ormondovu chorobu. V této práci prezentujeme naši sbírku 83 snímků těchto a mnoha dalších zajímavých nálezů uspořádaných do 17 obrazů. Jsou zde publikována zobrazení získaná konvenční radiografií (RTG), výpočetní tomografií (CT), magnetickou rezonancí (MR), klasickou scintigrafií skeletu, jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT) i pomocí hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET), případně v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografie (CT), tzv. PET/CT vyšetření. Závěrem zdůrazňujeme význam celotělového PET/CT vyšetření, které při současném snímání celých dolních končetin zobrazí typickou oboustrannou symetrickou osteosklerózu dlouhých kostí s difúzně zvýšenou aktivitou radiofarmaka (fluorodeoxyglukózy – FDG).

Klíčová slova: Erdheimova-Chesterova choroba – osteoskleróza – diabetes insipidus centralis – periaortální fibróza – retroperitoneální fibróza – konvenční radiografie – CT – MR – scintigrafie skeletu – SPECT – PET/CT

Erdheim-Chester disease in pictures

Summary: Erdheim-Chester disease (ECD) characterized by proliferation of foamy histiocytes and their infiltration into various tissues and organs, typically the long bones of the lower extremities, is a rare disease of the non-Langerhans cell histiocytosis group. In the patients with ECD during examinations by imaging methods various pathologic changes are described, including osteosclerosis, infiltration of the hypophysis, periaortic fibrosis (coated aorta) as well as retroperitoneal fibrosis reminding of Ormond's disease. In this work we are presenting our collection of 83 images depicting these and many other interesting findings arranged into 17 pictures. Published here are images obtained by conventional radiography (CR), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), traditional bone scintigraphy, single photon emission computed tomography (SPECT) and also by means of positron emission tomography (PET) or hybrid PET/CT imaging if need be. In conclusion, we underline the importance of whole-body PET/CT acquisition, including lower limbs, which depicts typical bilateral symmetric osteosclerosis of the long bones with diffusely increased radiopharmakon (fluorodeoxyglucose) uptake.

Key words: Erdheim-Chester disease – osteosclerosis – diabetes insipidus centralis – periaortic fibrosis – retroperitoneal fibrosis – conventional radiography – CT – MR – skeletal scintigraphy – SPECT – PET/CT

Úvod

V roce 1930 popsal americký kardiolog William Chester spolu se svým vídeňským kolegou, patologem Jakobem Erdheimem, případy 2 nemocných s „lipoidní granulomatózou“ (lipoid granulomatosis) [1]. Pojem Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) však poprvé zmiňuje až o 42 let později Henry Jeff, který publikoval zprávu o 3. a 4. případu tohoto onemocnění [2].

ECD je vzácné idiopatické onemocnění charakterizované proliferací histiocytů obsahujících tukové inkluze. Histiocyty pak mají pěnitý charakter

(foamy histiocytes). Tyto patologické, pěníte histiocyty pravidelně proliferují v dlouhých kostech dolních končetin, což vede k typickému obrazu zbytnění trabekul a kortikalis v tibiích a femorech. Mohou však infiltrovat i oblasti retroperitonea, mediastina, plic, srdce, sleziny a jater, kůže či orbity a CNS se vznikem zánětlivých a fibrotických změn. Imunohistochemické vyšetření prokazuje typický imunofenotyp (CD68⁺, CD1a⁺, S100⁺, u minoritního počtu pacientů S-100⁺) [3].

Dle WHO klasifikace maligních krevních chorob patří ECD do kategorie diseminovaného juvenilního xantogra-

nulomu, který tvoří samostatnou jednotku ve skupině histiocytárních nemocí. Maligní histiocytární nemoci tvoří nepatrný zlomek všech krevních chorob. Nejčastější z této skupiny nemocí je histiocytóza z Langerhansových buněk, ale i ta je velmi vzácná a v dospělosti se její incidence odhaduje na 1–5 nemocných na 1 milion obyvatel [4]. ECD je podstatně vzácnější, počet popsanych případů ve světě se v roce 2004 pohyboval kolem 100, v roce 2008 jich v lékařské literatuře bylo napočítáno přes 300 [5,6].

Onemocnění se vyskytuje až v dospělém věku s věkovým průměrem 54 let,



Obr. 1. RTG hlavy. Mírné zneostření architektury spongiozy levého rámu dolní čelisti a ve srovnání i levé maxily, jinak bez strukturálních změn kalvy.

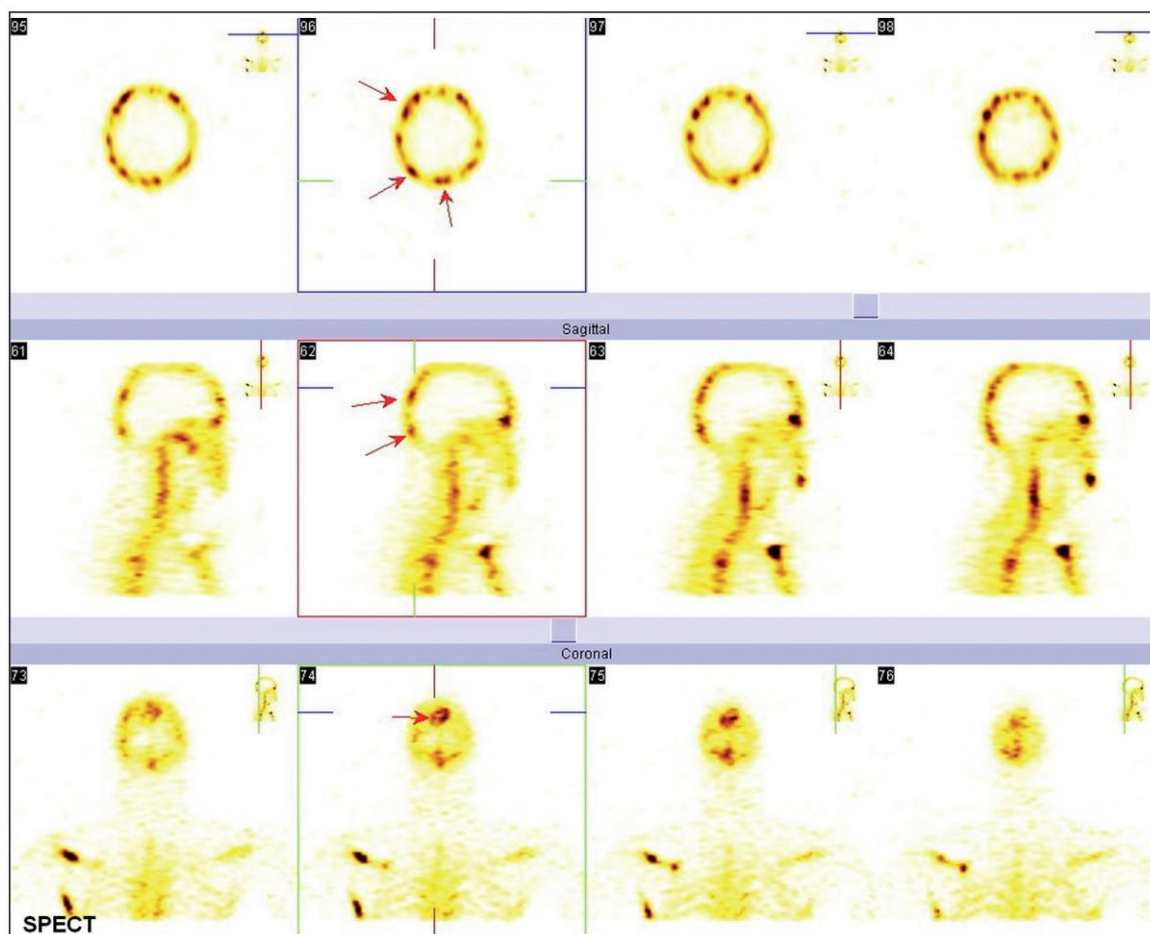
má velmi variabilní příznaky, a je proto obtížně rozpoznatelné. Klinická manifestace sahá od benigních asymptomatických ložisek až po multisystémové chemorezistentní onemocnění s infaustní prognózou. Klasickým a téměř vždy přítomným projevem je osteoskleróza tibí a femorů, která může působit bolesti, ale také vést až k patologické fraktuře. Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50% případů. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou nejčastější příčiny úmrtí [6–8].

V této práci prezentujeme naši sbírku 83 snímků z různých zobrazovacích modalit získaných při několikaletém sledování 2 pacientů s ECD na naší klinice. Tyto snímky jsme tematicky uspo-

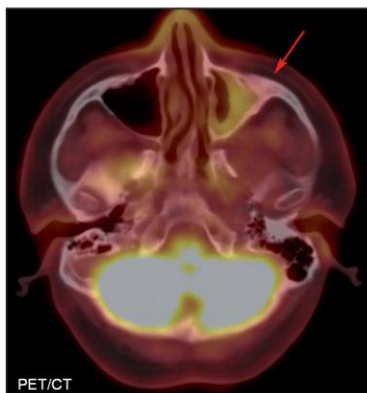
řádali do 17 obrazů. Čtenáři tak mají možnost seznámit se s nálezy typickými pro ECD na konvenční radiografii (RTG), výpočetní tomografii (CT), magnetické rezonanci (MR), klasické scintigrafii skeletu, jednofotonové emisní výpočetní tomografii (SPECT) i na hybridním zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET), případně v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografií (CT), tzv. PET/CT vyšetření.

Hlava (obr. 1–4 a 16)

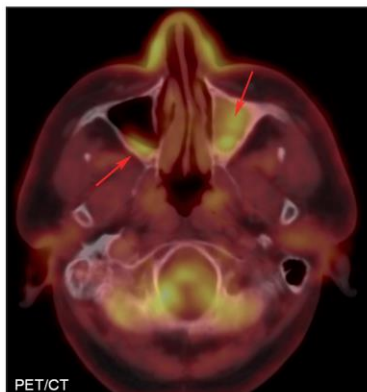
V oblasti hlavy je nejčastěji popisována infiltrace orbity vedoucí k exoftalmu a dále xantogranulomatózní kožní projevy kolem očníce. Byly popsány projevy nitrolební hypertenze a přítom-



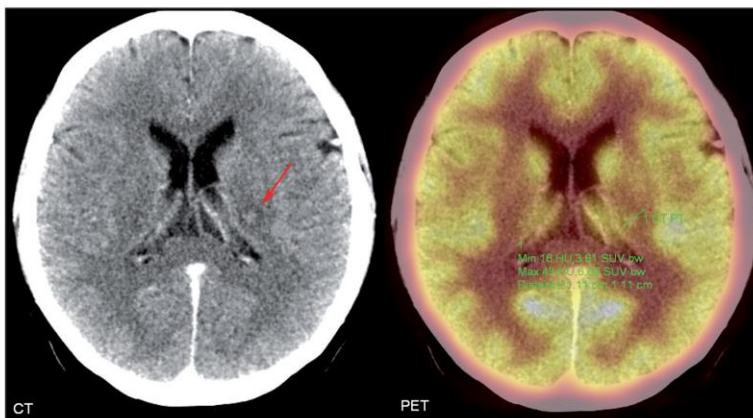
Obr. 2. Podrobné zobrazení kalvy metodou SPECT. Šipkami jsou označena některá ložiska zvýšeného vychytávání radiofarmaka.



Obr. 3. PET/CT hlavy. Sklerotizace mediální části levé jářmové kosti. PET komponenta zachycuje difúzně zvýšenou aktivitu radiofarmaka 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glukózy (¹⁸F-FDG) v místech strukturálních změn popisovaných na CT.



Obr. 4. PET/CT hlavy. Nevýrazný měkkotkáňový lem na zadní stěně pravého maxilárního sinu. Měkkotkáňové struktury v levém maxilárním sinu, maximum změn laterálně a bazálně. PET komponenta zachycuje difúzně zvýšenou aktivitu FDG v místech strukturálních změn popisovaných na CT. K verifikaci nálezu v levém antru podstoupil pacient supratubinální antrostomii, při níž byla popsána dutina vyplněná tuhou jizevnatou tkáně bělavého zbarvení. Po subtotální exenteraci maxilární dutiny byl vzorek tkáně odeslán k histologickému vyšetření. Imunohistochemická analýza prokázala CD68 pozitivní buňky a stav byl následně, i s ohledem na nález sklerotických změn okolního skeletu na PET/CT vyšetření, uzavřen jako infiltrace levé čelistní dutiny při postižení Erdheimovou-Chesterovou chorobou.



Obr. 5. CT a PET mozku. Vlevo v oblasti talamu je patrné drobné ložisko smíšených denzit asi 1 cm v průměru (centrum izodenzní s jádrem talamu, lehce hypodenzní okraj). Dále pak ani v zadní jámě, ani supratentoriálně neprokazujeme případné patologické ložiskové změny. Útvary střední čáry bez dislokace. Komorový systém není rozšířený. Ložisko mozku je na PET komponentě pro přítomnost fyziologicky vysoké aktivity pozadí nehodnotitelné.

nost měštnavé papily. Chorobným procesem však mohou být postiženy i paranazální dutiny [5,9].

Triáda příznaků diabetes insipidus, exoftalmus a kostní změny připomíná Handovu-Schüllerovu-Christianovu chorobu neboli jednu z klinických forem histiocytózy z Langerhansových buněk [4].

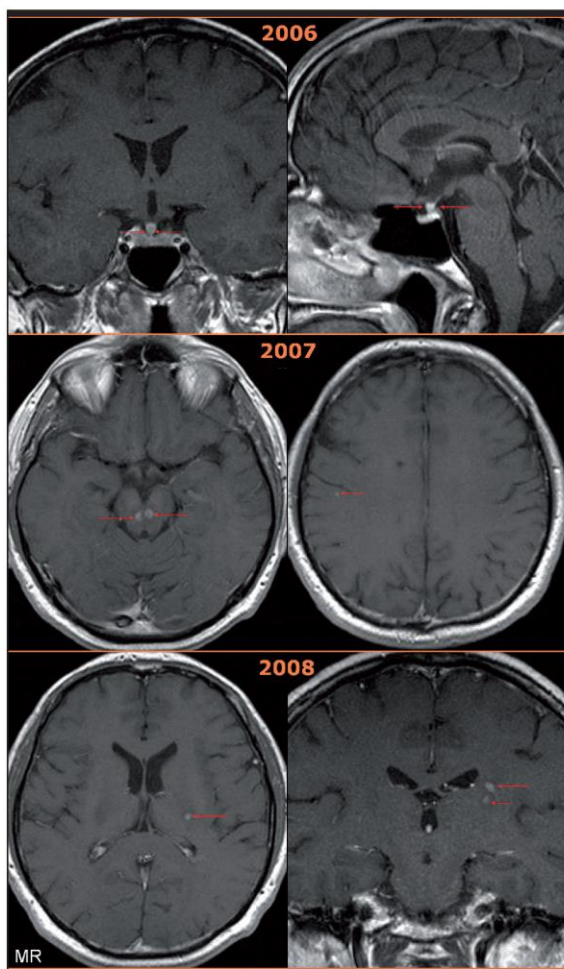
Centrální nervový systém (obr. 5, 6)

Postižení centrálního nervového systému (CNS) je možno rozdělit do 3 typů. Pro 1. typ jsou charakteristické infiltráty v oblasti kmene, mozečku a mozku. Vyskytuje se u 44% pacientů. Druhým typem (37%) je meningeální postižení s tumory, které tvarem odpovídají meningeomům, a s nodulárním zduřením dura mater. Třetí typ (19%) je spojením předchozích, tedy infiltrativního a meningeálního postižení CNS. Optimálním způsobem jejich znázornění je MR. Ložiska jsou hypersignální v T2 váženém obraze a sytí se po aplikaci gadolinia v T1 váženém obraze. Byla popsána prolongovaná retence kontrastní látky.

Diabetes insipidus bývá přítomen asi u 25% případů. Změny vedou k atrofii zadního laloku hypofýzy. Tito nemocní mívají na MR vyšetření ztrátu hyperintenzního signálu z posterior-

ního laloku hypofýzy a zesílení infundibula, případně infiltraci stopky hypofýzy. MR nálezy jsou však nespecifické a diagnózu může ověřit pouze histologický rozbor tohoto infiltrátu. Získat reprezentativní histologický vzorek ze stopky hypofýzy však není snadné ani bez rizika, a tak se v praxi doporučuje provést celkové vyšetření s cílem odhalit extrakraniální projevy nemoci infiltrující stopku hypofýzy [7]. Na základě našich zkušeností považujeme PET/CT vyšetření za nejvhodnější modalitu v této indikaci.

Diabetes insipidus bývá v některých případech prvním projevem nemoci a infiltrace v oblasti stopky hypofýzy může být na MR patrná až při kontrolním vyšetření po určitém čase od prvních příznaků. Někdy bývá v době stanovení diagnózy zjištěna i snížená hladina gonadotropinů a dalších hormonů [10]. Nález infiltrace v oblasti stopky hypofýzy je velký diferenciálně diagnostický problém. Je sice možné provedení biopsie tohoto infiltrátu, ale ne vždy biopsie infiltrátu vede k diagnóze. Sheu popisuje punkci infiltrátů s nálezem pseudoinflamatorní infiltrace, kdy se až sekčně potvrdila souvislost s Erdheimovou-Chesterovou nemocí [11]. V diferenciální diagnostice infiltrátů v oblasti infundibula

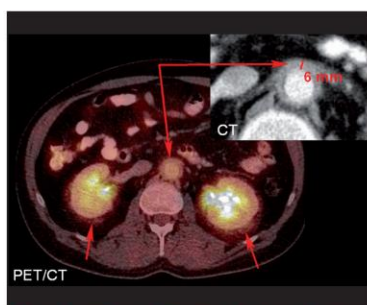


Obr. 6. Postižení CNS u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou chorobou zobrazené na MR mozku v T1 vážené sekvenci po aplikaci kontrastní látky.

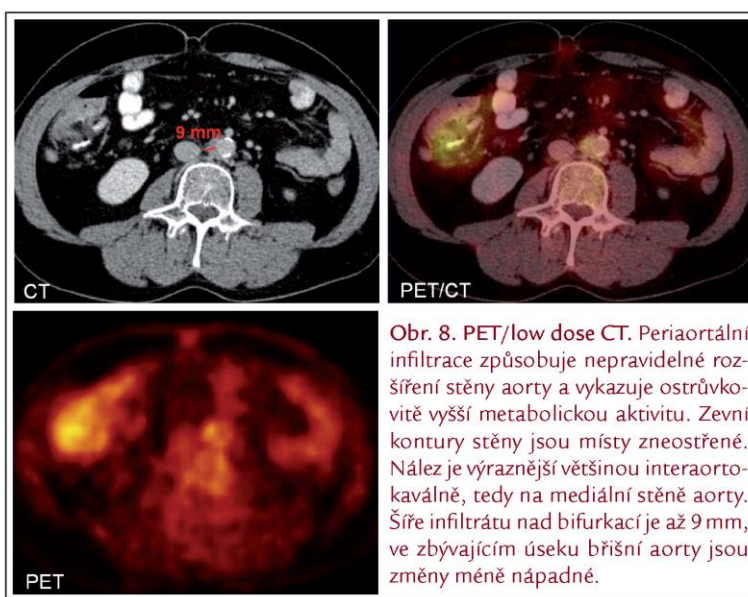
2006: koronární (vlevo) a sagitální (vpravo) rovina. Postkontrastně se sytící ložiskové zbytnění stopky hypofýzy na 4–5 mm u pacienta s příznaky diabetu insipidu. (Normální stopka hypofýzy se nálevkovitě zužuje, v úrovni chiasma opticum měří kolem 3 mm a při vyústění do hypofýzy jen 1–2 mm [3].) Byla provedena endoskopická stereotakticky navigovaná parciální resekce stopky hypofýzy, dle histologického vyšetření byl však nález nespecifický a odpovídal lymfoidní zánětlivé infiltraci v oblasti hypofýzy. Absenci morfologie typické pro Erdheimovu-Chesterovu chorobu (pěnitě makrofágy, mnohojaderné obrovské buňky Toutonovy, fibroblastické pozadí) popisují i jiní autoři a její příčina není dosud objasněna. Analogii lze hledat u pacientů s neurodegenerativními projevy histiocytózy z Langerhansových buněk, u nichž byly i sekčně nalezeny pouze lymfocytární infiltráty. Bylo spekulováno, že celé neurodegenerativní poškození může mít podklad maligní chorobou indukované degenerativní změny. Je tedy možné, že infiltrace CNS pěnitými histiocyty provází natolik intenzivní zánětlivá reakce, že cílené biopsie nemusí diagnózu Erdheimovy-Chesterovy choroby odhalit, a někteří autoři proto doporučují při diferenciální diagnostice infiltrace stopky hypofýzy vždy vyšetření dolních končetin, zda nejsou přítomny znaky charakteristické pro ECD [3,11,12].

2007: transversální roviny. Vlevo patrná nová ložiska v mesencephalu s postkontrastně se sytícím centrem a cirkulárním jemným lemem kolaterálního edému, vpravo pak tečkovitě ložisko subkortikálně.

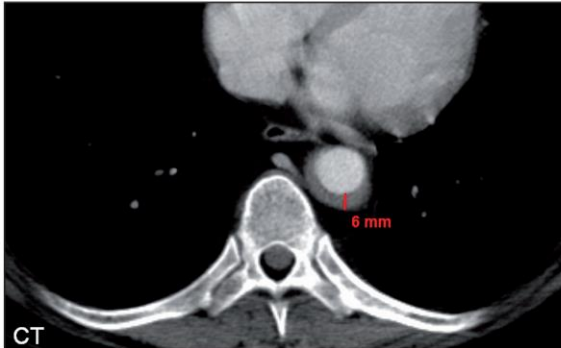
2008: transversální (vlevo) a koronární (vpravo) rovina. Nová ložiska v oblasti levého zadního raménka kapsuly interny. U pacienta se projeví nová neurologická symptomatika ve formě dysartrie středního stupně, reflexologická převaha na pravé dolní končetině a porucha alternujících pohybů levé ruky.



Obr. 7. CT a PET/CT břicha. Zvýšení denzity perirenálního tuku, zneostření kontur obou ledvin, více vlevo. Nanačeno cirkulární zesílení stěny břišní aorty místy až na 6 mm v průměru (méně výrazný je nález též na hrudní aortě a na společných ilických tepnách těsně pod bifurkací aorty, více vpravo). PET komponenta zachycuje difúzně zvýšenou aktivitu FDG v místech perirenálních a periaortálních změn.



Obr. 8. PET/low dose CT. Periaortální infiltrace způsobuje nepravidelné rozšíření stěny aorty a vykazuje ostrůvkovitě vyšší metabolickou aktivitu. Zevní kontury stěny jsou místy zneostřené. Nález je výraznější většinou interaortokaválně, tedy na mediální stěně aorty. Šíře infiltrátu nad bifurkací je až 9 mm, ve zbývajícím úseku břišní aorty jsou změny méně nápadné.



Obr. 9. CT hrudníku. Dorzální stěna sestupné aorty je zesílena nepravidelně až na 6 mm.

Obr. 10. ▼ Charakteristická patologie v oblasti pánevního pletence z pohledu různých zobrazovacích modalit.

CT a PET/CT (1): Nepravidelná struktura s nápadnými sklerotickými okrsky, místy v terénu prořídle struktury v oblasti obou lopat kostí kyčelních. PET komponenta zachycuje difúzně zvýšenou aktivitu FDG v místech strukturálních změn popisovaných na CT.

SPECT (2) a scintigrafie skeletu (5): Zvýšená aktivita radiofarmaka v oblasti kosti sedací a stydke vlevo, v oblasti kosti kyčelní vpravo a dále v oblasti levého sakroiliakálního skloubení.

PET/CT (3): Nepravidelná struktura s nápadnými sklerotickými okrsky, místy v terénu prořídle struktury v oblasti levé kosti stydke a levé kosti sedací. PET komponenta zachycuje difúzně zvýšenou aktivitu FDG v místech strukturálních změn popisovaných na CT.

RTG (4): Mírné zahuštění struktury spongiózy v okolí pravého acetabula, krčku lopaty kosti kyčelní.

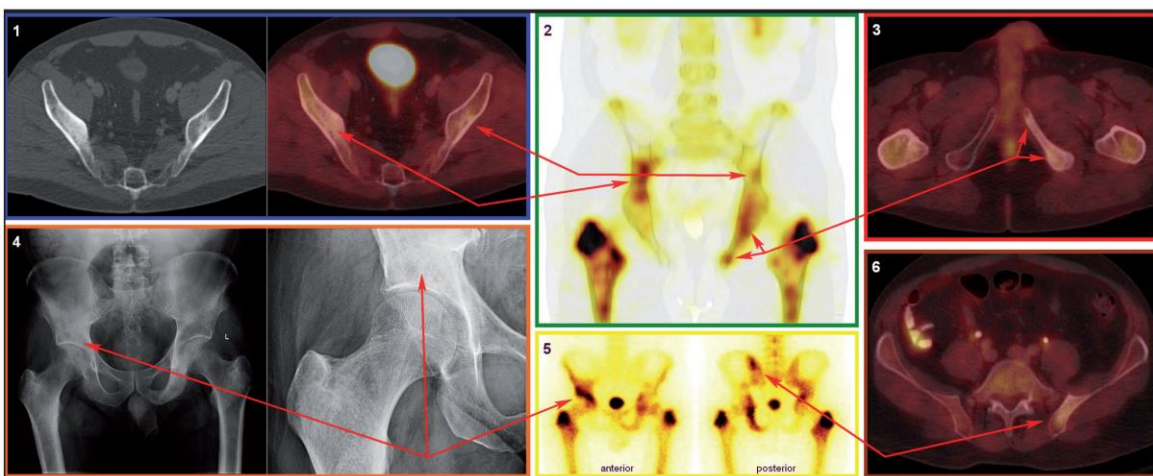
PET/CT (6): Nepravidelná struktura s nápadnými sklerotickými okrsky, místy v terénu prořídle struktury vlevo v lopatě kosti kyčelní v blízkosti sakroiliakálního skloubení. PET komponenta zachycuje difúzně zvýšenou aktivitu FDG v místech strukturálních změn popisovaných na CT.



Obr. 11. Srovnání normálního nálezu na skiagramu stehenních kostí a nálezu při postižení skeletu Erdheimova-Chesterovou chorobou.

(1) Symetrické difúzní postižení osteosklerotickým procesem s ušetřením středních diafýz a distálních epifýz femorů. Kortikalis je v proximální a distální diafýze z vnější strany ztluštělá. V detailu je znázorněno zúžení dřevěné dutiny stehenní kosti u nemocného v porovnání s normálním nálezem. Na rozdíl od řady kortikálních apozic (renální osteodystrofie, potraumatické stavy a další), které po přestavbě dřevěnou dutinu zachovávají nebo je zúžení přítomno jen v krátkém úseku, dochází u pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou k pozvolnému zužování dřevěné dutiny, aniž by byly kromě zesilování kortikalis patrné jednoznačné změny struktury skeletu.

(2) Oboustranně difúzní zvýšení opacity stehenních kostí zesílením kompakty, která zužuje projasnění nitrodřeňové dutiny.





Obr. 12. Zobrazení tibie metodou konvenční radiografie (RTG) a metodou multidetektorové výpočetní tomografie (MDCT).

(1) MDCT, MIP rekonstrukce v koronární rovině: zřetelná osteoporotická struktura s osteosklerotickými ložisky.

(2) RTG: tečkami jsou označena osteosklerotická ložiska.

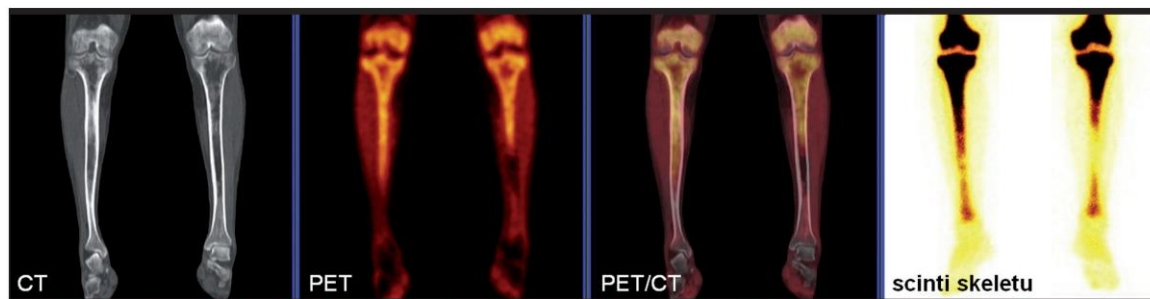
(3) MDCT, axiální rovina: patrné je zesílení hydroxyapatitových struktur kortikalis a spongiozy.

a stopky hypofýzy připadá v úvahu neurosarkoidóza, Erdheimova-Chesterova nemoc, histiocytóza z Langerhansových buněk a lymfocytární hypofyzitida [3].

Postižení CNS způsobuje kromě diabetes insipidus také ataxii a parézy, méně často jsou přítomny bolesti hlavy, neuropsychiatrické či kognitivní poruchy, senzorycké poruchy či parézy hlavových nervů, může však dojít i k úplnému výpadku hormonální aktivity hypofýzy (panhypopituitarismus). Neurologické postižení může vést k postupnému zhoršování funkce CNS [7].

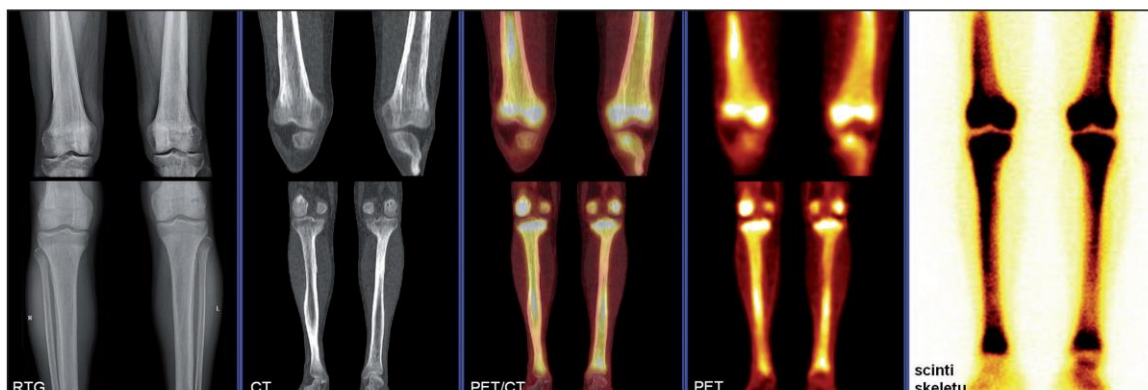
Břicho (obr. 7, 8)

V oblasti břicha se nemoc nejčastěji projevuje retroperitoneálními infiltráty a fibrotizací. Tyto projevy vedou k obstrukční nefropatii. Zobrazovacími vyšetřeními je prokazatelná retroperitoneální a perirenální infiltrace a fibrotické změny. Pokud dominuje aktivita nemoci v oblasti retroperitonea, je možná záměna s Ormondovou chorobou (idiopatická retroperitoneální fibróza) [13]. Literatura popisuje případy, kdy byly provedeny biopsie této zdánlivě maligní infiltrace retroperitonea a histologické hodnocení odebraného materiálu vyznělo nespecificky – „pojivová fibrózní tkáň s fokálními známkami zánětu“ [14]. V některých případech právě retroperitoneální infiltrace, fibrotizace byla první známkou

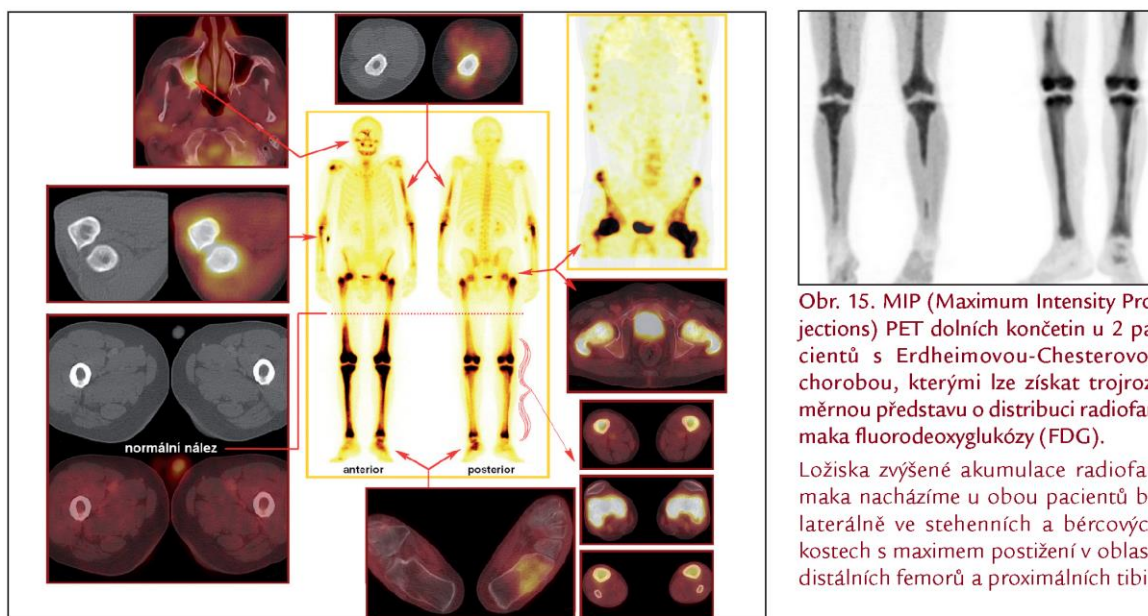


Obr. 13. Srovnání nálezů na CT, PET a klasické kostní scintigrafii u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou chorobou.

Na CT je patrná nepravidelná sklerotizace dřevné dutiny obou stehenních i holenních kostí vyjma krátkého úseku střední třetiny levé tibie. V PET obrazu se zobrazila ložiska patologického hypermetabolizmu glukózy v proximálních částech obou tibí (více vpravo), kde byla zároveň popsána patologická akumulace radiofarmaka i na celotělovém scintigramu skeletu.



Obr. 14. Postižení kostí dolních končetin u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou chorobou, zobrazení pomocí konvenční radiografie (RTG), výpočetní tomografie (CT), pozitronové emisní tomografie (PET), hybridního PET/CT vyšetření a klasické kostní scintigrafie. Na RTG i CT je patrné oboustranné osteosklerotické postižení femorů a bérčových kostí, které vykazuje patologický hypermetabolismus glukózy na PET i zvýšenou akumulaci radiofarmaka (technecium pyrofosfátu) na scintigrafii skeletu.



Obr. 15. MIP (Maximum Intensity Projections) PET dolních končetin u 2 pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou, kterými lze získat trojrozměrnou představu o distribuci radiofarmaka fluorodeoxyglukózy (FDG).

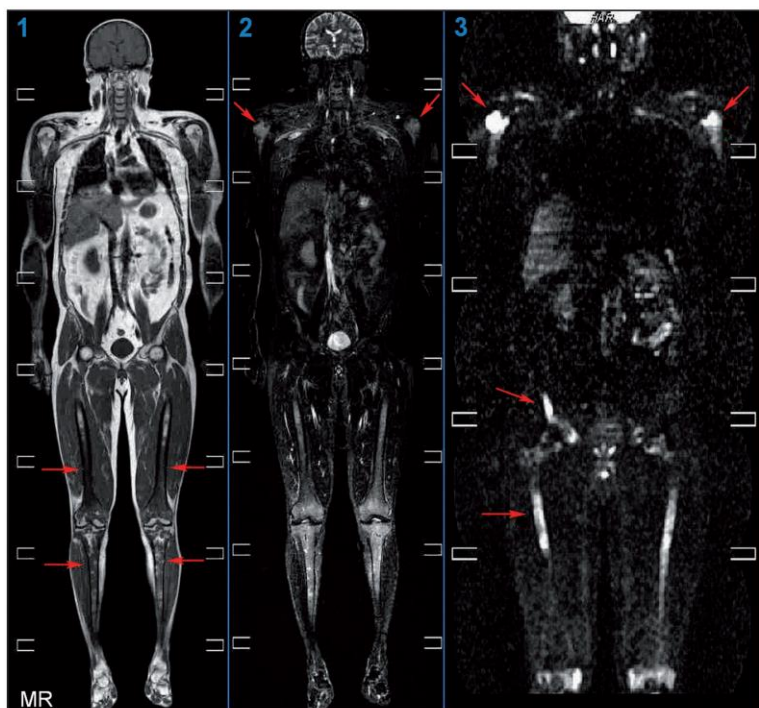
Ložiska zvýšené akumulace radiofarmaka nacházíme u obou pacientů bilaterálně ve stehenních a bérčových kostech s maximem postižení v oblasti distálních femorů a proximálních tibií.

Obr. 16. Srovnání nálezů z PET, PET/CT, klasické kostní scintigrafie a SPECT vyšetření u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou chorobou.

Celotělová scintigrafie skeletu (uprostřed) a SPECT (vpravo nahoře): Abnormální akumulace radiofarmaka v oblasti hlavy vpravo (zygomatický oblouk, frontální oblast a mandibula), v oblasti horních končetin (střední část levé pažní kosti, proximální části vřetených kostí oboustranně a v pravém ramenním kloubu) a dále i v oblasti dolních končetin (proximální třetina a distální polovina obou stehenních kostí, obě kosti holenní a kost hlezenní a patní vlevo).

PET a PET/CT: Diskrétní rozšíření a struktura s vyšší densitou dorzální části laterální stěny dolní poloviny pravého maxilárního sinu, méně nápadný nález také v dorzální části mediální stěny ve stejné etáži. Stejný charakter změn zasahuje kaudálně až do dorzální části alveolárního výběžku maxily vpravo. Výše popsané změny mají pozitivní korelát v PET obraze. Na bázi pravého maxilárního sinu je minimální měkkotkáňový lem.

Výrazně sklerotická struktura skeletu je prostoupena osteolytickými okrsky, v úsecích diafýz je patrné zesílení kompakty, rovněž se zobrazila patologická struktura dřevňové dutiny se zvýšením density tkáně v okrajích. Patologická struktura je v oblasti horních končetin (převážná část levého humeru pouze s vynecháním proximální části, v pravém humeru naopak okrsek patologické struktury v oblasti hlavičky a v blízkosti loketního kloubu, z větší části je postižena ulna a radius oboustranně s maximem změn v proximálních úsecích) a v oblasti dolních končetin (oba femory s vynecháním úseku asi střední třetiny diafýz, obě tibiae, neúplně obě fibuly, vlevo výrazně kost patní, vpravo je v kosti patní jen nevýrazný okrsek při dolním okraji).



Obr. 17. Celotělové vyšetření metodou magnetické rezonance, zobrazení v koronární rovině

(1) T1 vážená sekvence: Patrný je abnormálně snížený signál z kostní dřevě s maximem v oblasti obou femorů a tibíí oboustranně. Nehomogenity jsou přítomné i v proximálních metafýzách obou humerů. Jedná se o obraz kumulace abnormálních histiocytů, které tak nahrazují normální tukovou kostní dřevě a působí snížení signálu v T1 obrazech.

(2) STIR zobrazení (typ saturace tukové tkáně): Při saturaci signálu z tukové tkáně dobře vyniká abnormální signál ve výše popsanych oblastech, a to velmi dobře i v obou humerech. I v tomto případě se jedná o přímé zobrazení nakumulovaných histiocytů, jejichž vyšší signál je dobře diferencovatelný od normální kostní dřevě.

(3) DWIBS zobrazení (difúzně vážené zobrazení s potlačeníím tělového signálu): Prokazatelná je restrikce molekulární difúze, která svědčí pro patologickou infiltraci kostní dřevě ve výše uvedených oblastech. Restrikce difúze se projeví vyšším signálem, tedy světlými okrsky.

této nemoci, která případně způsobila hydronefrózu [15] či akutní renální selhání [16]. Zcela výjimečně je přítomna infiltrace jater a dalších parenchymatózních orgánů [17].

Hrudník (obr. 9)

V oblasti hrudníku může nemoc infiltrovat plíce, vést k plicní fibróze a způsobit respirační insuficienci. Při zobrazovacích vyšetřeních jsou popisovány intersticiální infiltráty [18]. Infiltrace perikardu způsobuje perikardiální vý-

potek, který je nejčastějším kardiálním projevem této nemoci [19]. Dále byla popsána infiltrace myokardu, chlopní, koronárních arterií. Specifickým projevem je periaortální fibróza, takzvaná coated aorta [20]. K monitorování postižení srdce byla použita scintigrafie pomocí ^{67}Ga [21].

Horní a dolní končetiny

(obr. 10–17)

Radiografické abnormality kostí končetin jsou typické, pravidelně se vysky-

tují symetricky na dolních, méně často na horních končetinách. Densita kosti je ložiskově či difúzně zvýšena, je patrné zesílení trabekul, skleróza a zesílení kortikalis. Proces postihuje hlavně diafýzy a metafýzy s minimálními změnami v epifýzách. Nejvíce patologických změn bývá patrných na kostech stehenních, a to ve formě oboustranně zvýšené opacity kostí, zesílení kompakty, která zužuje projasnění nitrodřeňové dutiny, jak je zřetelné z klasického RTG snímku a dále z CT zobrazení [22].

Odchytky metabolismu skeletu od normálu je možné zobrazit jak pomocí klasické scintigrafie skeletu, tak pomocí PET vyšetření. Scintigrafie skeletu znázorňuje změny kostního metabolismu intenzivněji než PET zobrazení, to však může prokázat i mimokostní patologii [5].

Bolesti kostí jsou nejčastějším příznakem ECD, bývají mírné, ale trvalé s juxtaartikulární lokalizací u kolen a kotníků [8].

Závěr

Oboustranná symetrická osteoskleróza dlouhých kostí zobrazená při vyšetření konvenční radiografií (RTG) či výpočetní tomografií (CT) je typickou skeletální manifestací Erdheimovy-Chesterovy choroby a při jejím nálezu je nezbytné zahrnout tuto jednotku do diferenciálně diagnostické rozvahy.

Celotělové PET/CT vyšetření včetně zobrazení dolních končetin (tedy nikoliv běžné snímání od proximálních třetin stehen k bázi lební) považujeme za optimální diagnostickou modalitu při hledání extrakraniálních projevů patologické infiltrace v oblasti stopky hypofýzy.

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. Chester W. Über Lipoidgranulomatose. Virchows Arch 1930; 279: 561–602.
2. Jaffe HL. Metabolic, degenerative and inflammatory disease of bones and joints. Philadelphia: PA Lea and Febiger 1972: 531–541.
3. Adam Z, Balšíková K, Pour L et al. Diabetes insipidus, následovaný po 4 letech dysartrií a lehkou pravostrannou hemiparézou – první klinické příznaky Erdheimovy-Chesterovy nemoci. Popis a zobrazení případu s přehledem informací o této nemoci. Vnitř Lék 2009; 55: 1173–1188.
4. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí. Praha: Grada Publishing 2008.
5. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in follow up than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. Arthritis Rheum 2009; 60: 3128–3138.
6. Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial involvement in Erdheim-Chester disease. Arch Pathol Lab Med 2004; 128: 682–685.
7. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. J Neurol 2006; 253: 1267–1277.
8. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. Medicine (Baltimore) 1996; 75: 157–169.
9. Karcioğlu ZA, Sharara N, Boles TL et al. Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2003; 19: 372–381.
10. Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB. Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). J Intern Med 1998; 244: 529–535.
11. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C et al. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. J Clin Pathol 2004; 57: 1225–1228.
12. Sheen KC, Chang CC, Chang TC et al. Thickened pituitary stalk with central diabetes insipidus: report of three cases. J Formos Med Assoc 2001; 100: 198–204.
13. Bangard C, Lotz J, Rosenthal H et al. Erdheim-Chester disease versus multifocal fibrosis and Ormond's disease: a diagnostic dilemma. Clin Radiol 2004; 59: 1136–1141.
14. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2007–2012.
15. Droupy S, Attias D, Eschwege P et al. Bilateral hydronephrosis in a patient with Erdheim-Chester disease. J Urol 1999; 162: 2084–2085.
16. O'Rourke R, Wong DC, Fleming S et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of acute renal failure. Australas Radiol. 2007; 51: B48–B51.
17. Gupta A, Aman K, Al-Babtain M et al. Multisystem Erdheim-Chester disease; a unique presentation with liver and axial skeletal involvement. Br J Haematol 2007; 138: 280.
18. Krüger S, Krop C, Wibmer T et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of interstitial lung disease. Med Klin (Munich) 2006; 101: 573–576.
19. Vaglio A, Corradi D, Maestri R et al. Pericarditis heralding Erdheim-Chester disease. Circulation 2008; 118: e511–e512.
20. Serratrice J, Granel B, De Roux C et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. J Rheumatol 2000; 27: 1550–1553.
21. Kudo Y, Iguchi N, Sumiyoshi T et al. Dramatic change of Ga-67 citrate uptake before and after corticosteroid therapy in a case of cardiac histiocytosis (Erdheim-Chester disease). J Nucl Cardiol 2006; 13: 867–869.
22. Dion E, Graef C, Miquel A et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. Radiology 2006; 238: 632–639.

MUDr. Petr Szturz

www.fnbrno.cz

e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 9. 9. 2010

2.2.2. PŘÍLOHA 11:

Szturz P, Hlavatý L, Prášek J, Dvořáková D.

Erdheim-Chester disease and Schnitzler syndrome: so near, and yet so far.

International Journal of Hematology. 2013; 98: 379-381.

Impakt faktor v roce 2013 = 1,679

Stěžejní body publikace:

- popis případu Erdheimovy-Chesterovy choroby (str. 131)
- srovnání dvou odlišných nozologických jednotek na základě klinického, laboratorního, scintigrafického a dokonce i terapeutického překryvu (str. 131-132)
- mutační analýza s nálezem BRAF V600E pozitivita dokládající neoplastický původ onemocnění (str. 132)

Erdheim–Chester disease and Schnitzler syndrome: so near, and yet so far

Petr Szturz · Libor Hlavatý · Jiří Prášek ·
Dana Dvořáková

Received: 16 April 2013/Revised: 5 September 2013/Accepted: 5 September 2013/Published online: 18 September 2013
© The Japanese Society of Hematology 2013

A 56-year-old male presented with diabetes insipidus, non-infectious fever, night sweats, and pain in both lower legs and pelvis. Developing gradually over a period of 9 years, these symptoms were accompanied by increased acute phase markers (C-reactive protein = 63 mg/L, erythrocyte sedimentation rate = 52 mm/h and 72 mm/2 h, fibrinogen = 6.5 g/L). Technetium-99m pyrophosphate bone scintigraphy showed abnormal tracer uptake predominantly in the long bones of the lower extremities, with additional hot spots in the skull, right shoulder, left humerus, and both radial bones (Fig. 1). Positron emission tomography (PET) identified a similar pattern of 18F-fluorodeoxyglucose uptake correlating with osteosclerotic lesions on conventional radiography (X-ray) and computed tomography (CT). Subsequently, histological findings of CD68- and S100-positive, CD1a-negative foamy histiocytes from a bone biopsy were compatible with Erdheim–Chester disease. Moreover, the obtained tissue samples were positive for BRAF V600E mutation on CE-IVD validated BRAF 600/601 StripAssay (ViennaLab Diagnostics GmbH, Austria) (Fig. 2).

In the second case of a 63-year-old male, it took more than 3 years to reveal the etiology underlying non-pruritic

urticarial skin rash, fever, night sweats and pain in the lower legs. Laboratory tests showed monoclonal immunoglobulin M kappa in the serum (6.6 g/L) with signs of inflammation (C-reactive protein = 29.5 mg/L, erythrocyte sedimentation rate = 30 mm/h and 60 mm/2 h, fibrinogen = 5.5 g/L). Conventional bone scintigraphy detected increased bilateral activity in the tibia (Fig. 3) contrasting with unremarkable appearances on PET, CT and X-ray imaging modalities. After excluding bone marrow infiltration and other possible etiologies (hyper-IgD syndrome, adult-onset Still's disease, hypocomplementemic urticarial vasculitis, acquired C1 inhibitor deficiency, cryoglobulinemia, systemic lupus erythematoses), the patient was diagnosed with Schnitzler syndrome.

According to the recently introduced Strasbourg diagnostic criteria, Schnitzler syndrome represents a rare combination of two major criteria (chronic urticaria, monoclonal immunoglobulin M or G) together with at least two (if immunoglobulin M) or three (if immunoglobulin G) minor criteria (fever, abnormal bone structure, pro-inflammatory state, neutrophilic urticarial dermatosis on skin biopsy) [1]. Contrastingly, the hallmark of Erdheim–Chester disease, an uncommon non-Langerhans cell histiocytosis, is symmetrical osteosclerosis of the long bones with corresponding and almost pathognomonic radiological and nuclear medicine correlations, although virtually any part of the body may be affected (e.g., the pituitary gland) [2]. In our patients, technetium-99m pyrophosphate bone scintigraphy highlighted a similar uptake pattern in the long bones of the lower limbs, while Case 1 showed more advanced pathology, with skull and upper limb involvement (we consider activity in the sternum and spine physiological in both cases).

With no more than several hundred reported patients in recent decades, these two conditions remained challenging

P. Szturz (✉) · D. Dvořáková
Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology,
School of Medicine, University Hospital Brno and Masaryk
University, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

L. Hlavatý
Department of Nuclear Medicine, České Budějovice Regional
Hospital, České Budějovice, Czech Republic

J. Prášek
Clinic of Nuclear Medicine, School of Medicine, University
Hospital Brno and Masaryk University, Brno, Czech Republic

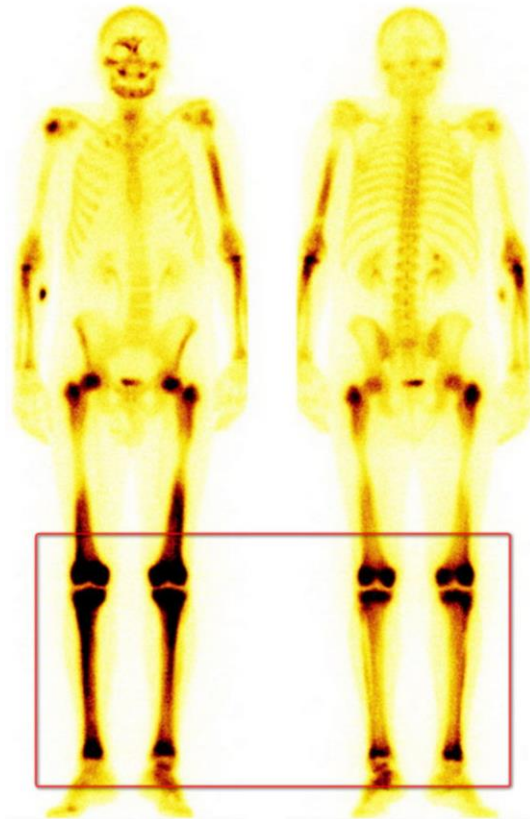


Fig. 1 Bone scintigraphy in Case 1

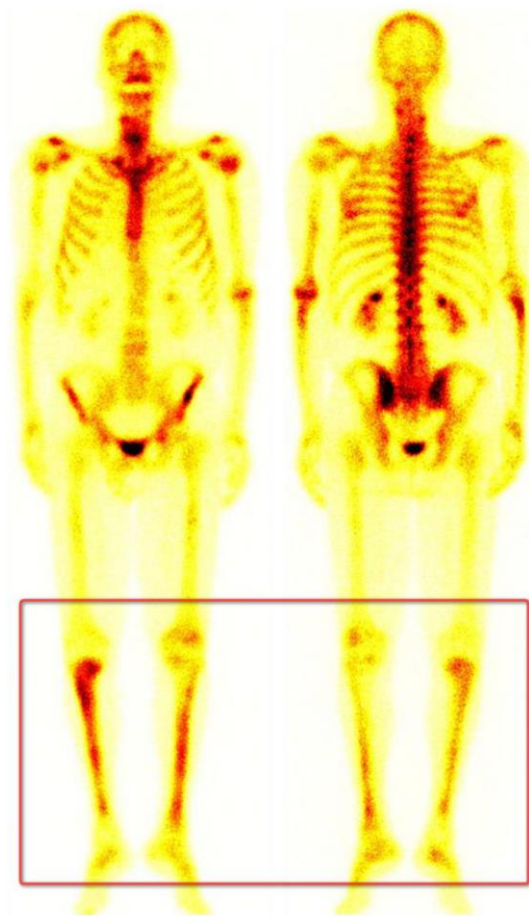


Fig. 3 Bone scintigraphy in Case 2

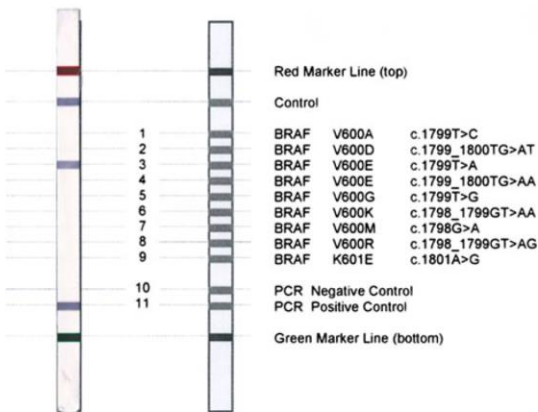


Fig. 2 Detection of BRAF V600E mutation in Case 1

to treat. At present, however, daily subcutaneous application of anakinra (interleukin-1 receptor antagonist) leads to complete symptom resolution in Schnitzler syndrome.

Interestingly, interleukin-1 blockade has proved effective also in the treatment of Erdheim–Chester disease [2], suggesting similar signal transduction pathway alterations responsible for the clinical, laboratory, and scintigraphic overlaps between these two fundamentally different disorders. In addition to the shared inflammation-mediated symptomatology, recent observations of a high frequency (54 %) of BRAF V600E mutations in patients with Erdheim–Chester disease strongly support its classification as a neoplastic histiocytic condition [3]. The etiology of Schnitzler syndrome is not fully elucidated, but it is generally considered an acquired auto-inflammatory disease [1].

In conclusion, a thorough differential diagnosis is imperative in these cases. Clinicians should screen for monoclonal immunoglobulin and, if negative, directed bone biopsy should be performed to exclude possible histiocytic infiltration.

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

References

1. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermanand JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68:562–8.
2. Aubert O, Aouba A, Deshayes S, Geogin-Lavialle S, Rieu P, Hermine O. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim–Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine*. 2013;80:206–7.
3. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim–Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012;120:2700–3.

2.2.3. PŘÍLOHA 12:

Szturz P, Adam Z, Řehák Z, Koukalová R.

Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade.

Internal Medicine Journal. 2014; 44: 617-618.

Impakt faktor v roce 2014 = 1,644

Stěžejní body publikace:

- popis případu Erdheimovy-Chesterovy choroby (str. 135-136)
- postupná regrese xantelazmat jako projev systémové léčebné odpovědi na anakinru (str. 136)
- účinnost a bezpečnost dlouhodobého podávání anakinry v této indikaci (str. 136)



dose of cyclophosphamide during the past year was 7 g, thus concomitant radiation may also contribute to the development of HC.

A variety of strategies has been advocated for the management of severe HC, including continuous bladder irrigation with saline, instillation of formalin into the bladder to stop severe haematuria, bladder irrigation with alum, instillation of E-aminocaproic acid and prostaglandins. Antiviral therapy is effective for adenovirus- or BKV-associated HC. For refractory severe HC, surgical treatment, such as embolisation or ligation of the vesical or internal iliac arteries, urinary diversion and even cystectomy have been tried.

It has been reported that corticosteroids may alleviate cyclophosphamide-induced HC during the combined therapy for systemic lupus erythematosus.² Vieira *et al.* further proved that high-dose dexamethasone (1 mg/kg) in combination with mesna, rather than dexamethasone alone was effective in preventing cyclophosphamide-induced HC.³ It was suggested that immune reactions

secondary to chemoradiotherapy may worsen HC, and corticoids may alleviate HC by inhibiting immune reactions and the synthesis of inflammatory cytokines like tumour necrosis factor alpha, interleukin 1, nitric oxide and platelet-activating factor.⁴ Oral prednisolone is suggested when conventional therapy fails.⁵ In our case, the HC was cured after high-dose corticosteroid was used.

Our case indicates that immune reactions may be involved in the pathogenesis of HC induced by radiation. Therefore, it is reasonable to attempt high-dose methylprednisolone for refractory HC before invasive procedures are performed.

Received 15 August 2013; accepted 22 March 2014.

doi:10.1111/imj.12447

J. G. Jin

Department of Hematology, PLA 251 Hospital, Zhang Jiakou, He Bei, China

References

- Ribeiro R, Lima-Junior R, Leite C, Mota JM, Macedo FY, Lima MV *et al.* Chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis: pathogenesis, pharmacological approaches and new insights. *J Exp Integr Med* 2012; **2**: 95–112.
- Stillwell TJ, Benson JR. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis a review of 100 patients. *Cancer* 1988; **61**: 451–7.
- Vieira MM, Brito GA, Belarmino-Filho JN, Macedo FY, Nery EA, Cunha FQ *et al.* Use of dexamethasone with mesna for the prevention of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 2003; **10**: 595–602.
- Han Y, Wu D, Sun A, Xie Y, Xu J, Zhou J *et al.* Selective embolization of the internal iliac arteries for the treatment of severe hemorrhagic cystitis following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; **41**: 881–6.
- Yanagi M, Nishimura T, Kurita S, Lee C, Kondo Y, Yamazaki K. A case of prednisolone therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2011; **102**: 600–2.

Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade

Darstein *et al.* presented an interesting case of a 45-year-old man diagnosed with Erdheim–Chester disease (ECD), a rare non-Langerhans cell histiocytosis characterised by proliferation and accumulation of lipid laden foamy histiocytes. Subsequently, the patient was successfully treated with combination of anakinra (interleukin-1 receptor antagonist) and glucocorticoids.¹ We draw readers' attention to xanthelasma palpebrarum as a common manifestation of ECD. In our previous work, we described favourable clinical, laboratory and partial radiological outcomes in the first 6 months after anakinra initiation.² Herein, we are the first to report on clinical evidence of successful anakinra treatment documented by diminishing xanthelasmas in the same patient. Moreover,

we provide a new insight into the pharmacodynamics of a long-term anakinra administration.

A 45-year-old man presented with bilateral yellowish plaques on the upper and lower eyelids clinically corresponding to xanthelasmas that gradually developed over the past 6 months (Fig. 1, March 2011). The fasting blood total cholesterol and triglyceride levels were 220.4 and 194.9 mg/dL respectively. Until that time, the patient had been followed up with the diagnosis of ECD for 2 years during which he underwent two subsequent treatment lines (cladribine-based regimen and lenalidomide monotherapy) achieving mixed responses (resolution on brain magnetic resonance but progression on fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET) of the lower limbs). In March 2011, he was started on daily subcutaneous anakinra administrations resulting in clinical disease remission with improvement in



Figure 1 Xanthelasma palpebrarum in a patient with Erdheim–Chester disease on anakinra monotherapy.

pathological fatigue and xanthelasma regression (Fig. 1, July 2012 and March 2013). Moreover, normalisation of blood inflammatory markers was evident, when C-reactive protein decreased from 19.7 to 3.6 mg/L within the first 3 days after treatment initiation. For further therapy response monitoring, the patient underwent a series of PET/computed tomography (CT) studies showing a reduction of tracer uptake in the left iliac bone according to a semiquantitative measurement using maximum standardised uptake values (from 4.99 in February 2011 to 2.42 in June 2013). Furthermore, the CT

component depicted shrinkage of peri-aortic fibrosis (the so-called coated aorta, from 9 mm in February 2011 to 6 mm in June 2013). Until December 2013, when a restaging PET/CT showed progressive disease in the lower limbs and newly also in the lungs, the patient had been controlled with anakinra monotherapy for almost 3 years.

Xanthelasma palpebrarum represents a typical manifestation of cutaneous xanthoma being frequently attributed to hyperlipidaemia. In ECD, 19–28% of cases are affected with such periorbital infiltrates.³ In our patient, the development of xanthelasma corresponded with increasing activity of the underlying histiocytosis, while their improvement, signalling a causative relationship, occurred during anakinra therapy. However, the diminishing in size of xanthelasma occurred rather slowly over a period of 2 years, thus corresponding with gradual radiological and scintigraphic responses and contrasting with a prompt relief from severe fatigue and rapid normalisation of blood inflammatory markers. Additionally, anakinra proved effective in a pretreated patient with ECD resistant to other treatment regimens.

Acknowledgements

This work was supported in part by project MUNI/A/0723/2012, by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805), MH CZ – DRO (FNBr, 65269705) and OP VaVpI – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Received 30 January 2014; accepted 4 February 2014.

doi:10.1111/imj.12441

P. Szturz,¹ Z. Adam,¹ Z. Řehák² and R. Koukalová²
¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, and ²Department of Nuclear Medicine, PET Centre, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

References

- Darstein F, Kirschey S, Heckl S, Rahman F, Schwarting A, Schuchmann M *et al.* Successful treatment of Erdheim–Chester disease with combination of interleukin-1-targeting drugs and high-dose glucocorticoids. *Intern Med J* 2014; **44**: 90–2.
- Adam Z, Szturz P, Bučková P, Cervinková I, Koukalová R, Řehák Z *et al.* [Interleukin-1 receptor blockade with anakinra provided cessation of fatigue, reduction in inflammation markers and regression of retroperitoneal fibrosis in a patient with Erdheim–Chester disease – case study and a review of literature]. *Vnitř Lek* 2012; **58**: 313–18.
- Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF *et al.* Erdheim–Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; **39**: 299–311.

Editor's note:

Anakinra has not been subsidised under the Pharmaceutical Benefits Scheme in Australia since 2010. (Jeff Szer, Editor-in-Chief)

2.3. Kikuchiho-Fujimotova choroba

Na základě nálezu splývajících ložisek nekrózy, agregátů histiocytů a aktivovaných lymfocytů v postižených uzlinách je tento idiopatický chorobný stav označován rovněž synonymy subakutní nekrotizující lymfadenitida či histiocytární nekrotizující lymfadenitida. Diagnóza musí být stanovena na základě histologického vyšetření exstirpované lymfatické uzliny nebo excidovaného okrsku kůže, tenkojehlová biopsie není pro diagnostiku onemocnění dostačující. Zvýšený výskyt byl popsán u mladých asijských žen nejčastěji mezi 25 a 29 lety, onemocnět ale mohou příslušníci obou pohlaví všech věkových kategorií a etnických skupin. Klinickému obrazu dominuje bolestivá krční lymfadenopatie doprovázená horečnatými stavy. Opakovaně navrhované etiologické souvislosti s různými infekčními agens v podobě postvirální hyperimunní reakce se nepotvrdily a příčina onemocnění tak zůstává nadále neobjasněna. Ve většině případů nemoc sice spontánně ustupuje, podle některých autorů však může progredovat do systémového lupusu, který je nutné rovněž zahrnout vždy do vstupní diferenciální diagnostiky. Kromě vyšetření cílených na případný průkaz systémového onemocnění pojiva je proto doporučována rovněž dlouhodobá dispenzarizace těchto pacientů.

Diagnostika, léčba a sledování

Na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno jsou v době přípravy této habilitační práce ve sledování tři pacienti, dvě ženy a jeden muž. U jedné z žen a u muže mělo onemocnění typický benigní průběh, druhá žena však prodělala opakované ataky onemocnění, které vyžadovaly důkladnou diferenciální diagnostiku včetně mikrobiologické analýzy pomocí rozsáhlého sérologického panelu na prokázání případného infekčního původu obtíží (Epsteinův-Barrové virus, cytomegalovirus, viry hepatitidy A, B, C, dále tularémie, toxoplazmóza, yersinióza, brucelóza, listerióza, chlamydióza, bartonelóza a rubeola) a obdobně podrobného panelu autoprotilátek. S ohledem na velmi těžký průběh onemocnění při první atace (paraparéza dolních končetin, bolesti celého těla, kožní příznaky charakteru erythema multiforme, febrilní špičky dosahující až 40 °C, lymfadenopatie) bylo rozhodnuto o podání systémové léčby glukokortikoidy. Zahájení kortikoterapie znamenalo rychlé zlepšení

celkového stavu, ústup febrilií a bolestí, regresi lymfadenopatie a pokles zánětlivých sérových ukazatelů (C-reaktivního proteinu).

V průběhu druhého relapsu onemocnění byla u této pacientky provedena zevrubná analýza cytokinového profilu organismu v období exacerbace, při léčbě a v době remise nemoci s cílem nalézt sérový cytokin, který by velmi dobře koreloval s průběhem Kikuchiho-Fujimotovy lymfadenitidy a bylo jej tak možné využít pro případnou cílenou léčbu rezistentních forem, a dále s cílem pomoci objasnit některé prvky etiopatogeneze onemocnění. Naše výsledky ukázaly elevaci interleukinů 6, 7 a 8 a dále cytokinů MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β) a tumor nekrotizujícího faktoru alfa v akutní fázi a jejich pokles v období kortikoterapie, který koreloval s ústupem klinických projevů. Na základě porovnání výsledků z našeho pozorování s dostupnou literaturou jsme dospěli k závěru, který hovoří ve prospěch možného vztahu této chorobné jednotky se systémovým lupusem. Výstupní publikace se širokým záběrem na 16 stanovovaných cytokinů zároveň přináší nezbytné informace o dlouhodobém sledování pacientky, která prodělala tři relapsy této velmi vzácné nemoci (PŘÍLOHA 13).

Role apoptózy v patofyziologii onemocnění

Morfologicky je Kikuchiho-Fujimotova charakterizována, vyjma bohatého zastoupení histiocytárních elementů, rovněž přítomností apoptotických buněk. Apoptóza v lézích je indukována dvěma mechanismy T-buněčné cytotoxicity. Jednak je to exocytóza granulí obsahujících perforiny, tedy proteiny, které po polymeraci vytvoří póry perforující buněčnou membránu. A druhým mechanismem je tzv. Fas-Fas ligand cesta, kdy po navázání proteinu Fas-ligand na apoptotický receptor Fas (CD95) dochází k apoptotické smrti buňky nesoucí tento receptor.

Kubota se spolupracovníky popsal elevaci sérové hladiny proapoptického interferonu-gama u 4 pacientů s nekrotizující lymfadenitidou a její normalizaci během rekonvalescence. O šest let později publikovali Ohshima et al. práci, kde za použití metod imunohistochemie a PCR (polymerase chain reaction) našli v nekrotické tkáni interferon-gama pozitivní lymfocyty a dále zjistili ve fagocytujících histiocytech zvýšenou expresi interleukinu-18, který rovněž stimuluje apoptózu.

V naší studii jsme vyšetřili celkem 16 různých cytokinů ze série odběrů periferní krve. Hodnoty interferonu-gama byly ve všech měřeních pod limitem detekce použitých kitů, s

průběhem nemoci u pacientky tedy nekorelovaly. Interleukin-18 jsme z důvodu omezených finančních zdrojů do naší analýzy nezahrnuli.

Světová literatura je v tématice cytokinových analýz u nekrotizující lymfadenitidy značně skoupá a vyjma dvou výše uvedených publikací medicínská databáze MEDLINE neposkytla žádné další výsledky týkající se úlohy interferonu-gama a interleukinu-18 u této diagnózy. Naše práce tedy představuje doplnění do nevelké skupiny kazuistik a popisů malých souborů pacientů. Bude úkolem nadcházejících podobných analýz, aby ověřily validitu našich výsledků.

Zároveň je třeba zdůraznit, že ačkoliv jsme v naší práci neprokázali signifikantní elevaci interferonu-gama, jeho úlohu v patogenezi onemocnění nezpochybňujeme. T-buňky a NK-buňky exprimují interferon-gama a Fas-ligand jako odpověď na stimulaci interleukinem-18. Ve studii pracovní skupiny Kato et al. však byla korelace mezi sérovými hladinami solubního Fas-ligandu a aktivitou onemocnění nalezena pouze u 9 z 30 pacientů s prokázanou nekrotizující lymfadenitidou. Lze se tedy domnívat, že v patofyziologii této enigmatické choroby mohou vystupovat další, dosud nepoznané mechanismy.

Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K, Imai T, Furusho K. Elevated serum interferon gamma and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol.* 1996; 95: 613-615.

Ohshima K, Haraoka S, Takahata Y, Takada H, Tsutiya K, Suzuk K, Suzumiya J, Kikuchi M. Interferon-gamma, interleukin-18, monokine induced by interferon-gamma and interferon-gamma-inducible protein-10 in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43: 1115-1120.

Kato K, Ohshima K, Anzai K, Suzumiya J, Kikuchi M. Elevated serum-soluble Fas ligand in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Int J Hematol.* 2001; 73: 84-86.

2.3.1. PŘÍLOHA 13:

Szturz P, Adam Z, Chovancová J, Stehlíková O, Klabusay M, Feit J, Křen L, Fojtík Z, Krejčí M, Pour L, Hájek R, Mayer J.

Cytokine analysis in a patient with relapsing Kikuchi-Fujimoto disease.

Leukemia & Lymphoma. 2012; 53: 743-745.

Impakt faktor v roce 2012 = 2,301

Stěžejní body publikace:

- popis případu opakovaně relabující formy Kikuchiho-Fujimotovy choroby (str. 141)
- výsledky rozsáhlé cytokinové analýzy ze série odběrů periferní krve (str. 141-142)
- podobnost s cytokinovým profilem systémového lupusu podporuje hypotézu o možné etiopatogenetické souvislosti mezi těmito dvěma nozologickými jednotkami (str. 143)

LETTER TO THE EDITOR

Cytokine analysis in a patient with relapsing Kikuchi–Fujimoto disease

Petr Szturz¹, Zdeněk Adam¹, Jana Chovancová², Olga Stehlíková¹, Martin Klabusay¹, Josef Feit³, Leoš Křen³, Zdeněk Fojtík¹, Marta Krejčí¹, Luděk Pour¹, Roman Hájek¹ & Jiří Mayer¹

¹Department of Internal Medicine – Hematooncology and ³Institute of Pathology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic, and ²Faculty of Medicine of Masaryk University, Brno, Czech Republic

In 2006, a 26-year-old woman presented with tender cervical and retroauricular lymphadenopathy accompanied by fever, lower limb paraparesis, skin rash and generalized myalgia. Her past medical history was unremarkable. Full blood count and renal and hepatic profiles were within normal ranges, with the exception of mild lactate dehydrogenase elevation (237 U/L). Microbiological and radiological screening revealed no infectious etiology, and immunological findings were negative or normal. In contrast to increased C-reactive protein levels (140 mg/L), the serum procalcitonin level was low. Brain magnetic resonance and lumbar puncture showed no pathology.

Based on nuchal lymph node biopsy, after excluding a rheumatologic disease, the patient was diagnosed with Kikuchi–Fujimoto disease (KFD). Histologically, the follicular architecture of the lymph node was partially preserved (with parafollicular hyperplasia) and partially effaced by necrotic foci with numerous nuclear fragments (Figure 1). The necrotic tissue was surrounded by highly mitotic and proliferative active CD3-positive plasmacytoid lymphocytes and immunoblasts. These reactive cells were negative for many lymphoid markers including CD79a, CD20, CD10, terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) and cyclin D1.

Because of a gradual worsening of health status with neurological symptomatology, the patient was started on corticoid therapy, which was followed by a rapid clinical and laboratory improvement. The achieved complete remission was maintained for 8 months. In June 2007, cervical lymphadenopathy, skin rash and fevers occurred again. The disease exacerbation was preceded by acute diarrhea and was well controlled by corticosteroid pulse therapy. Except for mild lactate dehydrogenase and C-reactive protein elevation (224 U/L and 20.6 mg/L, respectively), a laboratory test showed no pathology. The complete remission then lasted until January 2011, when the disease relapsed once more.

The second and third relapses had the same symptomatology, with no infectious etiology of diarrhea found in either. Antibody testing to screen for rheumatic diseases was repeatedly negative. In the third relapse, increased transaminases (alanine

aminotransferase [ALT] = 78 U/L, aspartate aminotransferase [AST] = 52 U/L), lactate dehydrogenase (301 U/L), C-reactive protein (9.3 mg/L) and erythrocyte sedimentation rate (16 and 40 mm in 1 and 2 h, respectively) were evident, but the test results normalized quickly after corticotherapy initiation. The dermal lesions were pruritic. Small papular eruptions with a tendency toward a linear configuration affected the face, neck and cranial part of the trunk. Histopathological evaluation of the skin biopsy revealed features of eczematous dermatitis with marked epidermal spongiosis, roughly compatible with KFD.

Moreover, a cytokine profile of the patient, including the time of corticotherapy, was obtained. Initially, corticotherapy was applied intravenously (methylprednisolone 60–120 mg, 5 days), followed by 6 weeks of peroral administration in gradually decreasing doses (methylprednisolone 24–2 mg). In our study, serum levels of interleukin-1 β [IL-1 β], IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, interferon- γ [IFN- γ], monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1 β and tumor necrosis factor- α were assessed using the Multiplex Suspension Array System. Measurements were made on frozen serum samples.

The levels of free circulating serum IL-1 β , IL-4, IL-17, granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte macrophage colony-stimulating factor and IFN- γ were below detection limits. The levels of free circulating IL-2, IL-5, IL-12 and IL-13 were elevated in some measurements, but did not correlate with the clinical course of the disease. Elevations of three groups of serum factors, which correlated to the clinical course of the disease, were observed (Table 1): lymphocyte growth factors (IL-7), chemotactic factors (IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1], macrophage inflammatory protein-1 β [MIP-1 β]) and inflammatory cytokines (IL-6, tumor necrosis factor- α [TNF- α]).

Originally described by Japanese pathologists Kikuchi [1] and Fujimoto *et al.* [2] in 1972, Kikuchi–Fujimoto necrotizing histiocytic lymphadenitis is a rare idiopathic

Correspondence: Dr. Petr Szturz, Department of Internal Medicine – Hematooncology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel: +420532233064. Fax: +420532233603. E-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Received 30 July 2011; revised 18 September 2011; accepted 21 September 2011

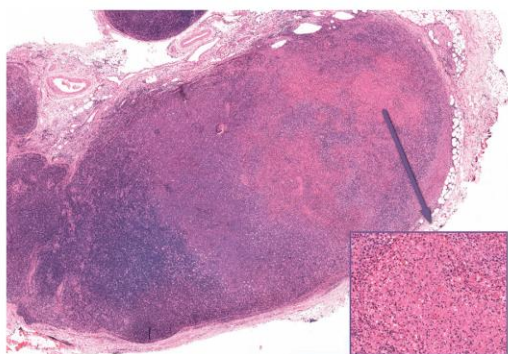


Figure 1. Left nuchal lymph node, hematoxylin-eosin staining. Necrotic foci in detail.

disease commonly presenting with flu-like symptoms (fever, sore throat, non-productive cough, cutaneous rash, myalgia, arthralgia) and painful adenopathy (typically posterior cervical). Although having a high prevalence in young Asian females, it occurs in both genders, affecting patients of any age and ethnic group [3,4]. Leukopenia, neutropenia, lymphocytosis, anemia, abnormal liver enzymes, elevated lactate dehydrogenase, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels, hepatosplenomegaly, parotid gland enlargement, aseptic meningitis and interstitial lung disease have been reported in patients with KFD. However, there are no specific laboratory, radiological or clinical findings, and definitive diagnosis of KFD is made by histological examination of a lymph node biopsy [5-7].

Various theories of the pathophysiology of KFD have been proposed, including autoimmune and infectious mechanisms, but without finding a consensus. Relationships between KFD and Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, parvovirus B19, varicellazoster virus, human herpesvirus-6, human immunodeficiency virus, and *Yersinia* or *Toxoplasma* infection have been described. Furthermore, KFD shares similar laboratory and clinical manifestations with systemic lupus erythematosus (SLE), and some authors suggest the long-term follow-up of patients with KFD for early detection of a transformation. KFD usually has a benign, self-limiting course, with spontaneous resolution within 6 months in most cases. Therefore, symptomatic treatment using non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is recommended, and glucocorticoids are reserved for severe cases [4,5]. In our patient, we opted for corticoids each time the disease relapsed, to prevent the potential recurrence of neurological symptoms (paraparesis).

Reports of cytokine analysis in patients with KFD are exceptional. Therefore, we searched for further data in studies concerning rheumatic diseases. Kubota *et al.* described elevations of serum IFN- γ and IL-6 in four male patients with KFD during the acute phase and their normalization in the convalescent phase, which contrasted with physiological serum levels of IFN- α , TNF- α and IL-2 [8]. Felgar *et al.* analyzed acute-phase serum cytokines in one patient with KFD, finding increased IL-2 and IL-6, while concentrations of IL-10, soluble IL-2 receptor and soluble tumor necrosis factor receptor remained within the normal ranges [9]. Our findings conform to the reported correlation of IL-6 with the disease course. In addition, we found further cytokines (IL-7, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , TNF- α) to be elevated in the

Table I. Correlation between systemic cytokine response and disease course.

Time of sampling	Therapy	Clinical presentation	Cytokine analysis						
			IL-6 (pg/mL) DL 0.18	IL-7 (pg/mL) DL 0.26	IL-8 (pg/mL) DL 0.18	MCP-1 (pg/mL) DL 0.76	MIP-1 β (pg/mL) DL 2.48	TNF- α (pg/mL) DL 0.46	
1/7/2011	Disease relapse, no therapy	Subfebrile temperature, skin rash, tender cervical lymphadenopathy	1.12	1.84	1.11	7.76	13.06	2.33	
1/10/2011	Corticoid therapy, day 3	No temperature, lymphadenopathy became non-tender	0.69	3.40	1.08	3.56	15.5	1.22	
1/11/2011	Corticoid therapy, day 4	Gradual regression of lymphadenopathy and remission of skin rash	0.28	0.77	0.33	1.39	3.39	0.45	
1/12/2011	Corticoid therapy, day 5		0.30	0.53	0.32	0.78	4.91	0.73	
1/13/2011	Corticoid therapy, day 6		0.35	0.63	0.43	1.43	4.63	1.12	
1/14/2011	Corticoid therapy, day 7		0.23	0.39	0.30	1.58	2.94	BDL	
1/27/2011	Corticoid therapy, day 20	Infectious intercurrent (slight cold)	1.14	2.09	1.31	22.43	29.23	0.64	
3/3/2011	Disease remission, no therapy	No temperature, skin rash or enlarged lymph nodes	0.54	0.82	0.49	2.59	3.99	0.93	

DL, detection limit; IL, interleukin; BDL, below detection limit; TNF, tumor necrosis factor; MCP, monocyte chemoattractant protein; MIP, macrophage inflammatory protein.

acute phase and to decrease during corticotherapy, along with recession of the symptomatology.

IL-6 and TNF- α belong to a group of inflammatory cytokines. IL-6 is involved in the regulation of hematologic, immunologic, hepatic, neurologic, cardiac and endocrine functions. This pleiotropic cytokine is responsible for some of the manifestations of inflammation such as fever, cachexia and increased acute-phase proteins. Elevated serum IL-6 was found in autoimmune and inflammatory diseases including SLE [10]. IL-7 regulates T-cell homeostasis with growth and anti-apoptotic functions. In responding patients with rheumatoid arthritis, an effective anti-TNF- α treatment led to a significant decrease in circulating IL-7 [11]. IL-8 acts as a chemoattractant for neutrophils and lymphocytes with a tumor-promoting role. Lit *et al.* showed a positive correlation between plasma levels of chemokines (IL-8, MCP-1) and SLE disease activity [12]. The family of chemotactic cytokines also includes MIP-1 β , the serum levels of which were higher in patients with SLE compared to healthy controls [13].

Some patients with KFD exhibit a correlation between disease activity and serum levels of soluble Fas ligand, which is responsible for inducing cell apoptosis via a Fas-based pathway [14]. Moreover, using immunohistochemical staining and reverse transcriptase-polymerase chain reaction on the affected lymphoid tissue, IFN- γ , IL-18, IFN- γ -inducible protein-10 and monokine induced by IFN- γ were shown to participate in the pathogenesis of apoptosis related to KFD [15]. However, we did not perform these tests.

In conclusion, KFD should be included in differential diagnosis of lymphadenopathy and fever of unknown origin. The clinical and laboratory findings often resemble malign lymphoma, tuberculosis and SLE. In accordance with the published literature, our results support a hypothesis of IL-6 playing a significant role in the pathogenesis of KFD. Moreover, the acquired cytokine profile shows several similarities to SLE, thus confirming a possible connection between these two entities. We suggest further investigation of cytokine profiles in patients with KFD, which could cast more light on the etiopathogenesis and substantiate a targeted therapy based on signal transduction pathway alterations.

Acknowledgements

This work was supported in part by the IGA of The Ministry of Health (NT12215-4, NT11154, NT12130, NT12215, NS10408,

NS9671-4), The Ministry of Education, Youth and Sports (LC06027, MSM0021622434).

Potential conflict of interest: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at www.informahealthcare.com/lal.

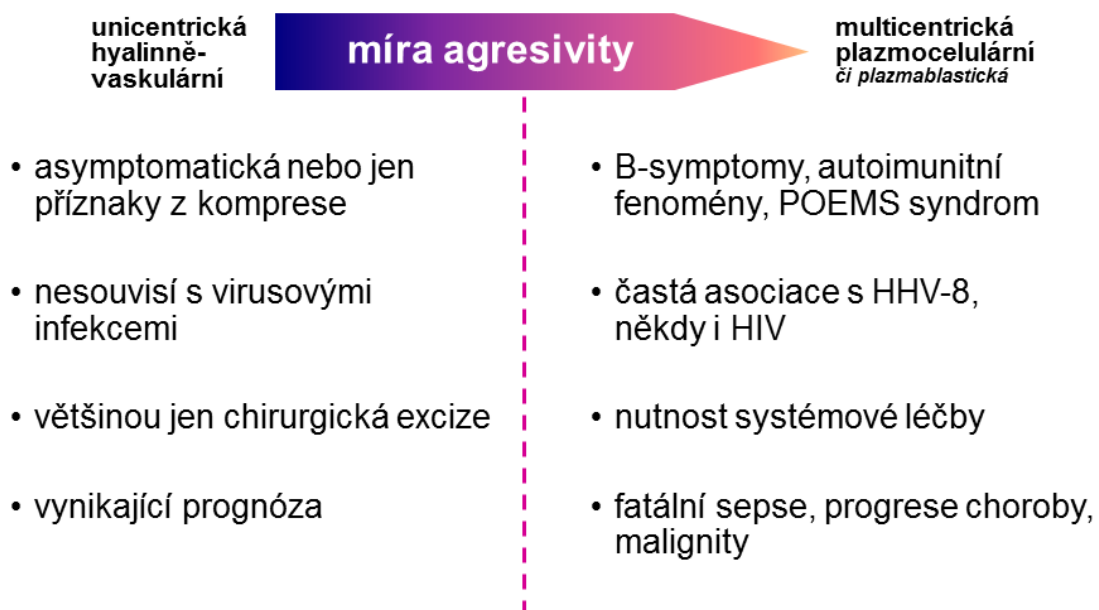
References

- [1] Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytes: a clinicopathological study. *Acta Hematol Jpn* 1972;35:379-380.
- [2] Fujimoto Y, Kojima Y, Yamaguchi K. Cervical subacute necrotizing lymphadenitis. *Naika* 1972;30:920-927.
- [3] Park HS, Sung MJ, Park SE, et al. Kikuchi-Fujimoto disease of 16 children in a single center of Korea. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:174-178.
- [4] Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:50-54.
- [5] Dorfman RE, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:329-345.
- [6] Tong TR, Chan OW, Lee KC. Diagnosing Kikuchi disease on fine needle aspiration biopsy: a retrospective study of 44 cases diagnosed by cytology and 8 by histopathology. *Acta Cytol* 2001;45:953-957.
- [7] Yu HL, Lee SS, Tsai HC, et al. Clinical manifestations of Kikuchi's disease in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:35-40.
- [8] Kubota M, Tsukamoto R, Kurokawa K, et al. Elevated serum interferon gamma and interleukin-(IL-6) in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1996;95:613-615.
- [9] Felgar RE, Furth EE, Wasik MA, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): in situ end-labeling, immunohistochemical, and serologic evidence supporting cytotoxic lymphocyte-mediated apoptotic cell death. *Mod Pathol* 1997;10:231-241.
- [10] Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, et al. The pathophysiologic roles of interleukin-(IL-6) in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-137.
- [11] van Roon JA, Jacobs K, Verstappen S, et al. Reduction of serum interleukin (IL-7) levels upon methotrexate therapy in early rheumatoid arthritis correlates with disease suppression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1054-1055.
- [12] Lit LC, Wong CK, Tam LS, et al. Raised plasma concentration and ex vivo production of inflammatory chemokines in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:209-215.
- [13] Vilá LM, Molina MJ, Mayor AM, et al. Association of serum MIP-1 α , MIP-1 β , and RANTES with clinical manifestations, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2007;26:718-722.
- [14] Kato K, Ohshima K, Anzai K, et al. Elevated serum-soluble Fas ligand in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Int J Hematol* 2001;73:84-86.
- [15] Ohshima K, Haraoka S, Takahata Y, et al. Interferon-gamma, interleukin-(IL-18), monokine induced by interferon-gamma and interferon-gamma-inducible protein-10 in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1115-1120.

3. Castlemanova choroba

3.1. Představení nozologické jednotky

Castlemanova choroba, kterou zastupuje několik klinicko-patologických stavů charakterizovaných uzlinovou hyperplazií, je pojmenována podle amerického patologa Benjaminu Castlemana. Ten v roce 1954 jako první popsal formou kazuistiky příznačný histologický nález v oblasti mediastinální uzlinové hyperplazie. Postupem času se prokázalo, že u Castlemanovy choroby můžeme rozlišovat 2 klinické typy (unicentrický, multicentrický) a 4 varianty histomorfologické (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšenou, která kombinuje hyalinně-vaskulární s plazmocelulární, a plazmablastickou). Mezi klinickými a histomorfologickými typy jsou možné různé kombinace, kterých je tedy minimálně 8 a které se navzájem liší svým biologickým chováním a odpovědí na léčbu (viz schéma níže).



POEMS: polyneuropatie, organomegálie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní změny (skin); HHV-8: lidský herpesvirus 8 (human herpes virus type 8); HIV: virus lidského imunodeficitu (human immunodeficiency virus).

Na pomyslné škále agresivity se na straně benigních, často asymptomatických lézí s velmi dobrou léčebnou rezponzivitou nachází unicentrická hyalinně-vaskulární forma a na straně opačné, tvořené torpidním diseminovaným procesem, pak leží multicentrická plazmocelulární či ještě agresivnější plazmablastická varianta se systémovými příznaky a abnormálními laboratorními nálezy (PŘÍLOHY 14, 15).

Šedesát let poznatků o Castlemanově chorobě

První zmínka o onemocnění, později nazvaném Castlemanova choroba, se objevila v roce 1954 na stránkách renomovaného časopisu „The New England Journal of Medicine“. Jako případ číslo 40011 tam v pravidelné rubrice kazuistik z nemocnice Massachusetts („Case records of the Massachusetts General Hospital“) zveřejnil patolog Dr. Benjamin Castleman se spolupracovnicí Virginií W. Townovou zprávu o 40letém muži, který byl přijat do nemocnice pro nález mediastinální expanze. V diferenciální diagnostice se zvažovala možnost dermoidní cysty nebo teratomu, thymomu, mediastinální tuberkulózy, hodgkinského lymfomu a bronchogenní cysty. Po úvodním týdenním terapeutickém testu streptomycinem byl pacient šestnáctý den hospitalizace operován. Kromě sledované expanze byla vyjmuta i přiléhající velká skupina satelitních, hypertrofických lymfatických uzlin. Zajímavé výsledky poskytlo histopatologické vyšetření. Dr. Castleman popsal hyperplastickou lymfoidní tkáň s mnoha germinálními centry obklopenými zralými lymfocyty. Mnoho z těchto germinálních center obsahovalo hyalinizované oblasti, které však nebyly Hassallovými tělísky nalézány v brzlíku. V lymfatické tkáni bylo také roztroušeno mnoho plazmatických buněk. Dr. Castleman uzavírá svůj histologický popis zmínkou o 5 dalších podobných případech, z nichž některé konzultoval se svými kolegy, kdy se všichni shodli na nálezu hyperplastických lymfatických uzlin s reaktivními germinálními centry, přičemž se nejednalo o thymomy. Patologicko-anatomická diagnóza tedy zněla: hyperplázie mediastinálních lymfatických uzlin. A jak je v článku uvedeno, jeden z odborníků, který se na diferenciálně diagnostické rozvaze podílel, poznamenal: „This is a new disease syndrome that you are presenting to us!“ (Popisujete nám tu nové onemocnění!). Samotný závěr článku pak uvádí, že pacient se 10 měsíců po operaci cítí výborně, hraje golf a tvrdě pracuje.

Zanedlouho poté, v roce 1956, shrnul Castleman se spolupracovníky podobné histologické nálezy celkem u 13 pacientů. V roce 1972 pak Keller, Hochholzer a Castleman klinicky a histopatologicky definovali hyalinně-vaskulární a méně častý plazmocelulární typ, který však jako variantu bohatou na plazmatické buňky popsali již v roce 1969 Flendrig a Schillings. První případ mutlicentrické formy byl uveřejněn až v roce 1978 autorským týmem Gaba et al. Postupně se objevovaly zprávy o vztahu Castlemanovy choroby k infekci HIV a HHV-8 viry a o úloze interleukinu-6 v patogenezi onemocnění. Z 80. let rovněž pocházejí první zprávy o možné souvislosti Castlemanovy choroby a tzv. POEMS syndromu, což je akronym označující polyneuropatii, organomegálii, endokrinopatii, monoklonální gamapatii a kožní změny (3,4,10). Zcela recentní je pak zpráva z asijského kontinentu o nové variantě

Castlemanovy choroby, tzv. Castleman-Kojimově chorobě (TAFRO syndromu). Jedná se o systémové zánětlivé onemocnění charakterizované následujícími znaky: trombocytopenie, ascites (anasarka), mikrocytární anémie, myelofibróza, renální insuficience a organomegálie. Uzliny bývají mírně, ale generalizovaně zvětšeny (do 1,5 cm) s histologickým korelátem v podobě smíšené nebo hyalinně-vaskulární Castlemanovy choroby.

3.1.1. PŘÍLOHA 14:

Szturz P, Moulis M, Adam Z, Šlaisová R, Koukalová R, Řehák Z, Volfová P, Hájek R, Mayer J.

Castlemanova choroba.

Klinická onkologie. 2011; 24: 424-434.

Stěžejní body publikace:

- obecný úvod do problematiky Castlemanovy choroby (str. 150-154)
- přehled diagnostiky a léčby tohoto onemocnění (str. 154-157)
- jedná se o dosud nejčastěji citovanou tuzemskou publikaci v zahraničí (5 citace v zahraničních periodikách dle služby Google Scholar)

Castlemanova choroba

Castleman Disease

Szturz P.¹, Moulis M.², Adam Z.¹, Šlaisová R.³, Koukalová R.⁴, Řehák Z.⁴, Volfová P.¹, Hájek R.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Ústav patologie, LF MU a FN Brno

³ Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴ Oddělení nukleární medicíny, PET centrum Masarykova onkologického ústavu, Brno

Souhrn

Východiska: Castlemanova choroba je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění s dosud ne zcela jasnou etiopatogenezí. Klinicky rozlišujeme unicentrickou (lokalizovanou) a multicentrickou (generalizovanou) formu, histopatologicky pak hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšenou variantu nemoci. Tyto typy se navzájem liší nejen klinickým průběhem onemocnění, ale především způsobem léčebného ovlivnění. Zatímco unicentrická hyalinně-vaskulární forma se obvykle manifestuje ve formě benigního zvětšování lymfatické uzliny a kompletní chirurgická excize dosahuje 100 % léčebných odpovědí, tak multicentrická plazmocelulární varianta je agresivní choroba s celkovými příznaky, laboratorními odchylkami a nutností systémové léčby. **Cíl:** Tato práce přináší přehled informací o Castlemanově chorobě od klinických a histopatologických znaků nemoci až po možnosti diagnostiky a léčby. Věnuje se úloze cytokinů a infekce HHV-8 virem v patofyziologii nemoci a je doplněna bohatou obrazovou dokumentací radiografických nálezů, zahrnujících zobrazení pomocí ultrasonografie, výpočetní tomografie a hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografie (CT), tzv. PET/CT vyšetření. Prezentujeme zde i fotografie histologických preparátů HIV a HHV-8 negativního pacienta s plazmocelulární multicentrickou formou. **Závěr:** Vzhledem k nízké incidenci bývá Castlemanova choroba špatně nebo opožděně diagnostikována. Je třeba ji proto vždy zahrnout do diferenciální diagnostiky lymfadenopatie, mikrocytární anémie, ale i B-symptomů (noční poty, febrilie, hubnutí). Závěrem rovněž zdůrazňujeme význam celotělového PET/CT skenování při stážovacích vyšetřeních a hodnocení léčebné odpovědi u pacientů.

Klíčová slova

Castlemanova choroba – lymfadenopatie – tocilizumab – interleukin – HHV-8 – ultrasonografie – výpočetní tomografie – PET skener

Tato publikace byla připravena v rámci aktivity následujících grantů: grantu IGA ČR NT 12215-4 a dále pak grantů MŠMT MSM0021622434, LC06027 a grantů IGA MZd NT11154, NT12130, NT12215 a NS10408.

This publication was prepared as part of the Internal Grant Agency of the Czech Republic grants NT 12215-4, the Ministry of Education, Youth and Sports of the CR grants MSM0021622434, LC06027 and the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants IGA MZd NT11154, NT12130, NT12215 and NS10408.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicinských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Petr Szturz
Interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 5. 2011

Přijato/Accepted: 27. 5. 2011

Summary

Backgrounds: Castleman disease is a rare non-clonal lymphoproliferative disorder with the etiopathogenesis not yet thoroughly clarified. Clinically, either unicentric (localized) or multicentric (generalized) forms are recognized while, histopathologically, hyaline-vascular, plasma-cell and mixed variants of the disease exist. These types vary one from another in their clinical courses and, importantly, in methods of therapeutic management. While the unicentric hyaline-vascular form usually manifests as benign growth of a single lymph node and treatment response to complete surgical excision reaches up to 100%, the multicentric plasmocellular variant is an aggressive disease with generalized symptoms, laboratory abnormalities and the need for systemic therapy. **Aim:** The paper provides an overview of information on Castleman disease from its clinical and histopathological signs to diagnostic and therapeutic options. It deals with the role of cytokines and HHV-8 virus infection in the disease pathophysiology and is supplied with ample pictorial documentation of radiographic findings including ultrasonography, computed tomography and hybrid imaging by positron emission tomography (PET) in combination with simultaneously taken full-body computed tomography (CT) scans, the so called PET/CT. We also present photographs of histological specimens taken from an HIV and HHV-8 negative patient with the plasmocellular multicentric form. **Conclusions:** Consequent to its low incidence, Castleman disease is often misdiagnosed or diagnosed with a delay. Therefore, it is always necessary to include this rare condition in differential diagnostics of lymphadenopathy, microcytic anemia as well as B-symptoms (night sweats, fevers and weight loss). In conclusion, we also stress the significance of full-body PET/CT scanning during staging and treatment response evaluation.

Key words

Castleman disease – lymphadenopathy – tocilizumab – interleukin – HHV-8 – ultrasonography – computed tomography – PET scan

Úvod

V roce 1956 popsal dr. Benjamin Castleman soubor pacientů s hyperplazií mediastinálních lymfatických uzlin připomínající thymom [1]. Během dalších 50 let se v anglické literatuře objevily pojmy jako angiofollicular (mediastinal) lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia [2], lymph node or lymphoid hamartoma [3], angiomatous lymphoid hyperplasia, benign (giant) lymphoma [3,4] či follicular lymphoreticuloma [5]. Zastřešující se pro ně stalo eponymum Castlemanova choroba (Castleman disease – CD).

V roce 1972 byl klinicky a histopatologicky vymezen hyalinně-vaskulární a méně častý plazmocelulární typ. Nemoc navíc může postihovat pouze jednu uzlinovou lokalitu anebo se může šířit dále pod obrazem generalizované lymfadenomegalie. U pacientů s CD se tedy můžeme setkat se 3 histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšený) a 2 klinickými (unicentrický a multicentrický) typy [5]. Tyto typy se navzájem liší nejen klinickým průběhem onemocnění, ale i prognózou a především pak způsobem léčebného ovlivnění. Zatímco unicentrická lokalizovaná forma CD je vyléčitelná excizí postižených lymfatických uzlin, multicentrický typ je často refrakterní k léčbě, a to i přes použití kortikoidů nebo chemoterapie [6].

Nemoc většinou postihuje oblast krku (42 %), mediastina (31 %) a břicha (23 %), častý je však výskyt i v ob-

lasti axil [7,8]. Prevalence tohoto onemocnění není známa, odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 k 100 000 [9]. Popsána byla vyšší incidence CD u mužů [10]. Stěžejní roli v patofyziologii Castlemanovy choroby hraje dysregulace cytokinové sítě, ale jak uvádíme dále v textu, je tato problematika složitější a souvisí i s herpesvirovými infekcemi. Cytokiny jsou solubilní proteiny a peptidy regulující prostřednictvím receptorů různé procesy svého mikroprostředí [11]. Jako klíčový cytokin u tohoto chorobného stavu byl označen interleukin-6 [12], což, jak uvádíme dále v textu, má praktický dopad na léčbu CD.

CD je v české literatuře opomíjeným tématem, pomocí databáze Bibliographia medica Čechoslava jsme v české literatuře našli pouze 11 článků zabývajících se touto tematikou. Tato přehledná práce předkládá čtenářům souhrnný pohled na tuto chorobu, zabývá se jak klinickými a histopatologickými znaky, tak i diagnostikou a léčbou CD. Text je doplněn bohatou obrazovou dokumentací zahrnující nálezy z výpočetní tomografie a ultrasonografie a dále i fotografie histologických preparátů. Uvedeny jsou rovněž výsledky získané pomocí PET/CT vyšetření, tedy hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny pomocí výpočetní tomografie (CT), které byly u jednoho pacienta korelovány s nálezem in vivo.

Klinické rozdělení

CD může být limitována na jednu uzlinovou oblast, nebo ji může onemocnění přesahovat. Na základě toho pak rozlišujeme unicentrickou (lokalizovanou) a multicentrickou (generalizovanou) formu CD.

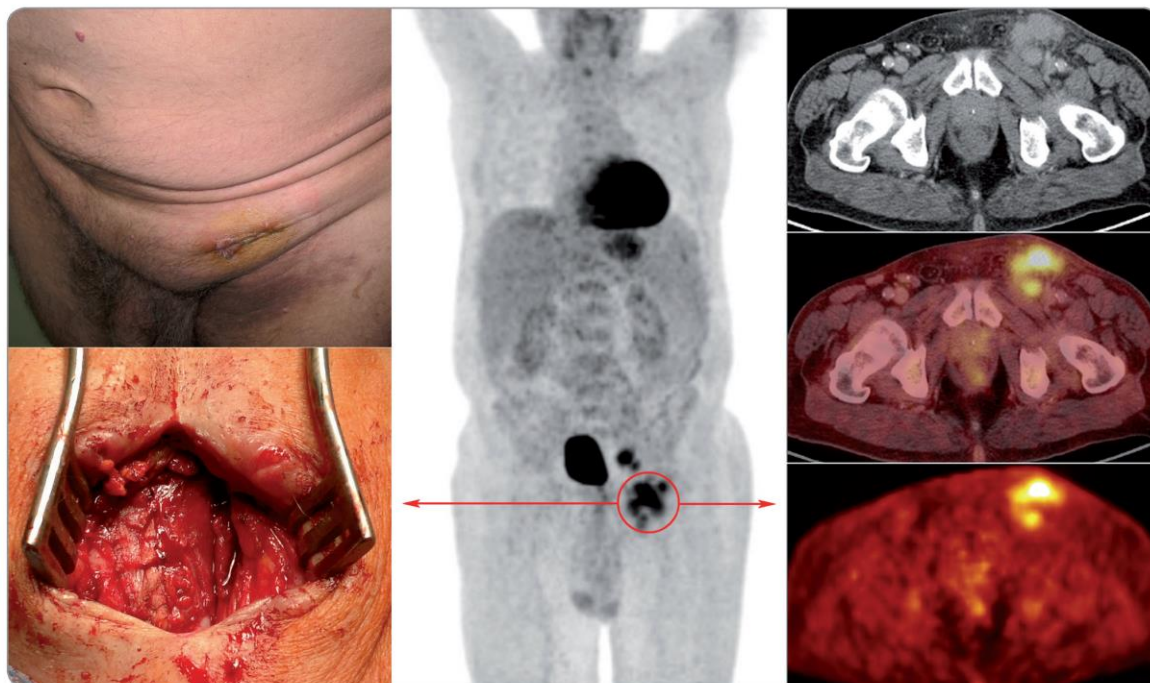
Unicentrická forma

Lokalizovaná forma se klinicky manifestuje ve formě benigního, nebolesativního, pomalého zvětšování lymfatické uzliny. Příznaky však může působit při kompresi přilehlých struktur nebo je její nález náhodný při rutinní lékařské prohlídce [13]. Podle různých studií mělo 31–50 % pacientů asymptomatickou masu, u 33–69 % se vyskytly příznaky [13–15].

Unicentrická forma CD postihuje v 46–70 % případů mediastinum, v 3–39 % břicho a v 10–15 % periferní uzlinové oblasti [13,16–19]. Úplné chirurgické odstranění má kurativní potenciál [13]. Medián nejčastějšího výskytu nemoci leží mezi 20 a 35 lety věku [17,20], muži i ženy jsou postiženi rovnoměrně [21]. Podle jedné studie 23 nemocných (48 %) byly ženy a 25 (52 %) byli muži [13]. U této formy onemocnění nebyla popsána zvýšená smrtnost [21].

Multicentrická forma

Generalizovaná forma CD byla jako multicentrická označena v roce 1985 [22]. Poprvé však byla popsána již v roce 1978



Obr. 1. Levostranná tříselná lymfadenopatie u pacienta se smíšenou formou multicentrické Castlemanovy choroby z pohledu internisty, chirurga a radiologa.

Pacient byl vyšetřen na PET/CT (uprostřed nále z celotělové rekonstrukce, vpravo shora dolů high-dose CT, fúze PET/high-dose CT a PET) s nálezem zvětšených a zmnožených lymfatických uzlin na krku, v mediastinu, axilách a retroperitoneu s hraniční aktivitou, v ilických uzlinách a levém třísele pak s jasným hypermetabolismem glukózy ($SUV_{max} = 6,15$).

s charakteristickými znaky v podobě lymfadenopatie, systémových příznaků, organomegalie, progresivního klinického průběhu s maligním potenciálem [15]. Jedná se tedy o atypické lymfoproliferativní onemocnění charakterizované systémovou lymfadenopatií a celkovými zánětlivými příznaky [23] (obr. 1).

Multicentrická forma je zastoupena pouze v 10 % případů CD, nemocní jsou většinou starší než v případě uniceentrické formy, pohlaví jsou zastoupena stejně [21]. Medián věku pacientů leží podle různých autorů mezi 48 a 57 lety [13,17,20]. Ve 13 % je asociovaná s Kaposiho sarkomem [24].

Histopatologické rozdělení

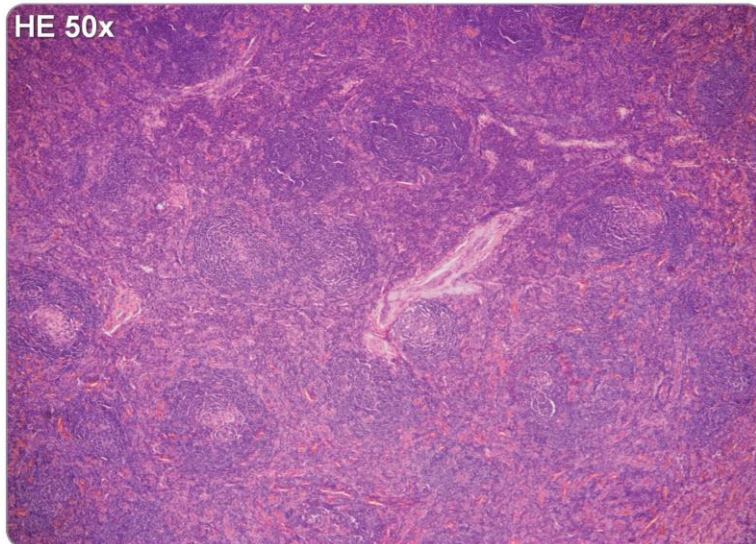
Na základě histopatologického nálezu lze Castlemanovu chorobu rozdělit na hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšený typ. Uvážíme-li navíc existenci 2 klinických forem onemocnění, můžeme se setkat minimálně s 6 typy onemocnění s více či méně podobnými

projevy. Na pomyslné škále agresivity onemocnění by se na straně benigních lézí nacházela hyalinně-vaskulární uniceentrická CD a na protilehlé straně torpidní plazmocelulární multicentrická varianta s typickými systémovými příznaky. Hyalinně-vaskulární varianta zodpovídá za většinu, tedy 80–90 % všech případů CD, u zbývajících pacientů se jedná o plazmocelulární nebo smíšenou formu [3,4].

Hyalinně-vaskulární varianta

Hyalinně-vaskulární, v typických případech asymptomatická varianta CD bývá nalézána u 74–91 % pacientů s lokalizovanou formou CD, vzácný je výskyt u multicentrické choroby [8,13,16,25,26]. Klinicky se hyalinně-vaskulární varianta projevuje jako pomalu rostoucí masa. Muži a ženy jsou postiženi rovnoměrně. Medián výskytu leží ve 4. dekádě [8,16,21,26–28]. Postižené uzliny dosahují velikosti asi 6–7 cm (rozptyl 1–25 cm) [21].

Hyalinně-vaskulární typ, někdy také označovaný jako angiofolikulární typ, je morfologicky charakterizován folikuly a malými hyalinizovanými germinálními centry s intrafolikulární proliferací kapilár [29]. Při histologickém vyšetření nalézáme v uzlině zmnožené folikuly, které jsou rozloženy v kůře i ve dřeni uzliny. Folikuly mohou být velké nebo malé, v jednotlivých případech však mají přibližně stejnou velikost a často obsahují dvě i více germinálních center. Hyalinně změněná germinální centra vykazují depleci malých lymfocytů a zmnožení folikulárních dentritických buněk. Plášťová zóna těchto folikulů je rozšířená a je tvořena typicky koncentricky uspořádanými prstny malých lymfocytů (toto uspořádání připomíná slupku cibule). Nápadná je radiálně penetrující vaskularizace germinálních center, často s jednou prominující sklerotickou cévou. Koncentricky uspořádaná plášťová zóna společně s prominující sklerotickou cévou připomíná vzhledem lízátko. Další důležitou



Obr. 2. Castlemanova choroba, plazmocelulární typ, hematoxylin-eozin, zvětšení 50x. Struktura lymfatické uzliny je zachována, ale interfolikulární oblasti jsou expandované. Lymfatické folikuly mají přibližně stejnou velikost, ojediněle jsou jejich zárodečná centra regresivně změněná.

známkou je vaskulární proliferace mezi folikuly, často s perivaskulární hyalinizací [2,13,30].

Plazmocelulární varianta

Agresivnější, plazmocelulární forma CD se vyskytuje nejčastěji ve 3. dekádě, muži a ženy jsou postiženi rovnoměrně [21]. Tento subtyp bývá nalézán asi u 9–33 % pacientů s lokalizovanou formou CD, dominantní je totiž výskyt u multicentrické CD [3,4,8,13,16,21,25,26,29]. U lokalizované formy se tvoří agregát lymfatických uzlin, na rozdíl od hyalinně-vaskulární lokalizované varianty se solitární zvětšenou uzlinou [16].

V literatuře je uváděno, že plazmocelulární varianta je často doprovázena imunodeficiencí, infekcemi, Kaposiho sarkomem (13 %), non-Hodgkinskými lymfomy (18 %), hemangiomy, plazmocytomy, karcinomy kolon, ledvin, štítné žlázy, dále i smíšenou chorobou pojiva, ale i POEMS syndromem [31–35]. Plazmocelulární a smíšená varianta je častěji sdružena se systémovými příznaky a abnormálními laboratorními nálezy než varianta hyalinně-vaskulární [8,16,27]. Pacienti mají často systémové projevy, jako je horečka, únavnost, nechutenství, hub-

nutí a noční poty, hepatomegálii, splenomegálii, kožní vyrážku [23,24,36].

U plazmocelulární varianty, unicentrické i multicentrické, byla nalezena zvýšená sérová hladina interleukinu-6 zodpovídající za průvodní systémové příznaky [37–42]. Na rozdíl od multicentrické formy vyžadující systémovou léčbu má chirurgická excize u unicentrické plazmocelulární varianty kurativní potenciál [2].

Na rozdíl od hyalinně-vaskulární varianty má plazmocelulární CD méně charakteristické rozlišovací histologické znaky. Pro plazmocelulární variantu CD je typické rozšíření interfolikulárních oblastí, ve kterých jsou velmi četné polyklonální plazmatické buňky tvořící souvislá pole. Plazmatické buňky bývají obvykle zralé a lze je identifikovat podle jejich excentricky uloženého jádra s lokoťovitě uspořádaným chromatinem a podle perinukleárního projasnění. V některých případech, zejména u pacientů HHV-8 pozitivních, jsou přítomny i nezralé a atypické plazmatické buňky, včetně plazmablastů. Plazmatické buňky se v hojně míře nalézají také ve dřeni uzliny. Folikuly mohou být hyperplastické, se zvětšenými polarizovanými germi-

nálními centry a rozšířenou plášťovou zónou, ve které se obvykle nachází populace větších plazmablastů (plazmocytoidních imunoblastů). Dále bývají interfolikulárně zmnožené drobné epitelioidní venuly. Hyalinně-vaskulární změny, pokud jsou přítomny, bývají vyjádřeny v malé míře [2,13,30].

Jelikož tyto znaky nejsou specifické, je nezbytné vyloučení dalších jednotek, které mohou napodobit plazmocelulární CD, tedy B-lymfomy, vzácné plazmocytomy, reaktivní lymfadenopatie asociované s infekcí, autoimunitní choroby, jako je revmatoidní artritida, nebo reaktivní lymfadenopatie asociované s jinými imunodeficity [2,25,43]. Histologické nálezy plazmocelulární varianty u HIV a HHV-8 negativního pacienta jsou zachyceny na obr. 2 a 3.

Příznaky onemocnění

Pacient, kterého popsal před více než 50 lety dr. Castleman, trpěl dlouhou dobu horečkami a slabostí a až s odstupem mnoha let mu byla zjištěna mediastinální expanze na skiagramu [44]. Příznaky CD vyplývají jednak z místního růstu patologické rezistence projevujícího se různými kompresivními syndromy a jednak z aktivace cytokinových signalizačních drah vedoucích k projevům systémovým. Zatímco unicentrické formy s nejčastějším histopatologickým korelátém ve formě hyalinně-vaskulárních lézí bývají často asymptomatické či oligosymptomatické s příznaky komprese okolních struktur (bolest, dušnost, kašel, chrapt, porucha polykání, průjmy a další), tak u plazmocelulární varianty multicentrického CD jsou celkové příznaky téměř konstantním jevem. Hyalinně-vaskulární varianta je asociována s celkovými příznaky pouze v méně než 10 % případů [21].

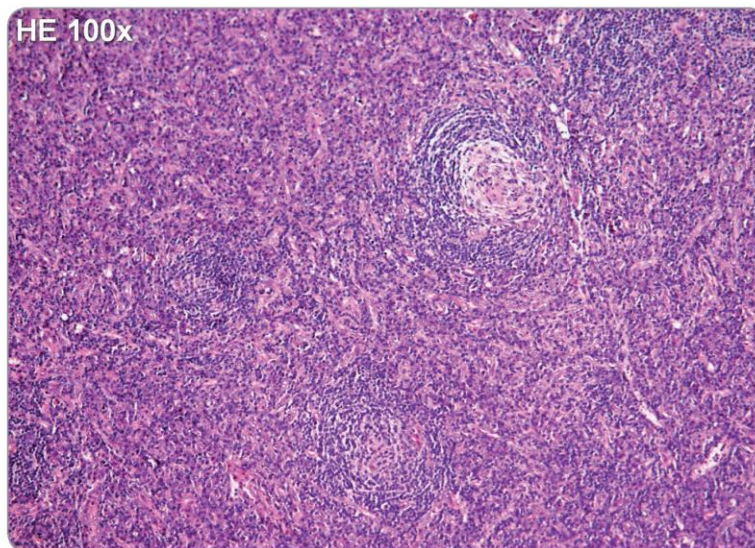
U multicentrické CD je nejčastějším příznakem horečka a asi polovina nemocných si stěžuje na hubnutí a noční poty [24,45]. Za klinické projevy je zodpovědná dysregulovaná trvalá nadprodukce interleukinu-6 B-buňkami zárodečných center hyperplastických lymfatických uzlin [23,39]. Bylo zjištěno, že hladina interleukinu-6 nejvíce koreluje právě s aktivitou multicentrické CD [29]. Nadprodukce interleukinu-6 je

zřejmě rovněž zodpovědná za špatný nutriční stav pacientů s multicentrickou CD [23] a má snad význam i při rozvoji kachexie a chronického zánětu [23,46]. Splenomegalie je u multicentrické CD vyjádřena asi u 33–79 %, hepatomegalie se vyskytuje téměř výlučně se splenomegalií a pozorujeme ji asi u 63 % pacientů [21]. Popsán však byl i případ unicentrické hyalinní varianty CD, která se klinicky chovala jako multicentrická se systémovými příznaky (anémie, hubnutí, elevace CRP, zvýšená sedimentace erytrocytů, POEMS syndrom, plasmocytóza ve dřeni) [29]. V retrospektivní studii 52 pacientů s CD však Ye et al popsali 4 pacienty s multicentrickou CD (1 hyalinně-vaskulární a 3 plazmocelulární varianty), z nichž žádný netrpěl systémovými příznaky [13].

Laboratorní nálezy

U pacientů s plazmocelulární nebo smíšenou formou CD bývají přítomny abnormální laboratorní výsledky zahrnující anémii, hypoalbuminemii, hypocholesterolemii, hypergamaglobulinemii a elevaci proteinů akutní fáze [23,24,36]. U všech nemocných s multicentrickou CD byla zjištěna zvýšená sedimentace, v 90 % anémie, trombocytopenie nebo elevace transamináz u 2/3 vyšetřených pacientů [24]. V případě unicentrické plazmocelulární varianty se anémie vyskytuje asi v 90 % případů a zvýšená sedimentace asi u 80 % nemocných [21].

Mikrocytární anémie zřejmě souvisí s interleukinem-6 a hepcidinem, tedy stejně jako u ostatních anémií typu chronických chorob, a má vztah k probíhajícímu chronickému zánětu v organizmu [3]. Interleukin-6 (ale ne interleukin-1 nebo tumor necrosis factor alpha) přímo zvyšuje jaterní produkci hepcidinu, klíčového regulátoru v metabolismu železa [47,48]. Hepcidin blokuje uvolňování železa z jaterních makrofágů a snižuje absorpci železa ve střevě, čímž omezuje dodávku železa do vyvíjejících se erytrocytů v kostní dřeni [3,49]. Nadměrná produkce hepcidinu je zřejmě zodpovědná za mikrocytární anémii u pacientů s CD a tato produkce může být tlumena blokováním signalizační cesty interleukinu-6 pomocí tocilizumabu [50]. U mul-



Obr. 3. Castlemanova choroba, plazmocelulární typ, hematoxylin-eozin, zvětšení 100x. Výrazně rozšířené interfolikulární oblasti jsou hustě infiltrované převážně zralými plazmatickými buňkami. V ojedinělých regresivně změněných zárodečných centrech jsou patrné mírné vaskulární hyalinní změny s deplecí lymfocytů. Plášťové zóny mají typické koncentrické cibulovité uspořádání.

ticentrické plazmocelulární varianty se může objevit i autoimunitní hemolytická anémie [3].

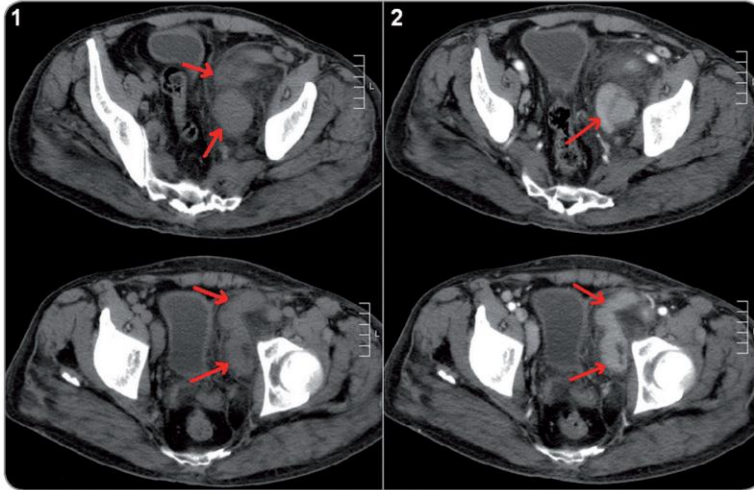
Patogeneze

CD se vyznačuje hyperproliferaací specifických B-buněk produkujících cytokin interleukin-6. Ačkoliv bylo navrhováno několik imunologických mechanismů zahrnujících nadprodukcí interleukinu-6 a infekci virem HHV-8, zůstává etiopatogeneze onemocnění neznámá [45]. Nalezena byla dokonce i spojitost mezi CD a infekcí HIV a virem hepatitidy C [51–53]. Jiní autoři považují hyalinně-vaskulární CD za reaktivní folikulární hyperplazii, která se vyvinula jako odpověď na neznámý antigenní stimulus [54].

Vztah mezi systémovými příznaky plazmocelulární varianty CD a faktorem secernovaným postiženými uzlinami byl rozpoznán v roce 1989 [42]. Tento B-buňky stimulující cytokin dostal později označení interleukin-6 a jeho role v systémové manifestaci CD se opakovaně potvrdila [35,37,39,41]. Interleukin-6 je cytokin s širokým rozsahem biologických účinků. Reguluje imunologické reakce, zánětlivé odpovědi a hematopoézu. Dysregulovaná nad-

produkce interleukinu-6 B-buňkami zárodečných center je zahrnuta do patogeneze plazmocelulární CD [6,39,55]. Ukázalo se, že interleukin-6 indukuje u myši stav podobný CD [38]. Má stimulační účinek v procesu vyžívání B-buněk a rovněž je dáván do souvislosti s maligními lymfoproliferacemi, jako je mnohočetný myelom a jiné lymfomy [29,56].

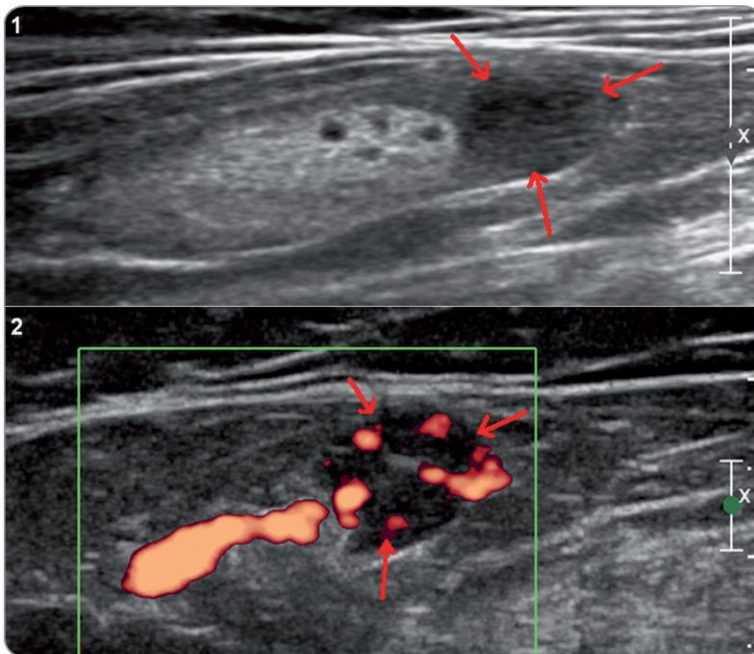
Virus HHV-8 má úzký vztah k CD, zejména k multicentrické CD u HIV pozitivních pacientů [21]. HHV-8 produkuje virusový analog interleukinu-6 (50% podobnost genu), který má přímý efekt, ale také zvyšuje hladinu lidského interleukinu-6 u infikovaného hostitele [57,58]. Virusový interleukin-6 sdílí funkční vlastnosti s lidským korelátém, a aniž by tvořil komplex s receptorem, může se vázat s glykoproteinem gp130, což je vlastní přenašeč receptorového signálu interleukinu-6. Tocilizumab (monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6, viz dále) není schopen blokovat tuto formu nereceptorové aktivační gp130. Přesto léčba s tocilizumabem byla s to zlepšit příznaky a laboratorní parametry HHV-8 pozitivních pacientů s CD. Lze tedy usuzovat, že i když virusový interleukin-6 může být u těchto



Obr. 4. CT břicha u pacienta s plazmocelulární multicentrickou Castlemanovou chorobou. Paket uzlin parailecky vlevo (šípky), nativní vyšetření (1) a po aplikaci kontrastní látky (2), kde je patrné homogenní syčení uzlin kontrastní látkou.

pacientů exprimován, je to stále lidský interleukin-6, který je dominantně zodpovědný za systémové příznaky u HHV-8

pozitivních pacientů s multicentrickou CD [23]. Virusový interleukin-6 má hematopoetický i angiogenní efekt [59],



Obr. 5. Ultrazvukové vyšetření tříselné uzliny u pacienta s plazmocelulární multicentrickou chorobou.

Nativně (1) je patrná uzlina s normálním LT indexem, zachovaným hyperechogenním centrem a lokálně rozšířenou korovou vrstvou (šípky), která je při zobrazení dopplerovské energie hypervaskularizovaná (2).

přesto je ještě třeba přesnou roli virusového interleukinu-6 v patogenezi HHV-8 příbuzných nemocí objasnit [60].

V patogenezi hyalinně-vaskulárního typu hraje důležitou roli vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), který přispívá k výrazné vaskulární proliferaci tohoto subtypu onemocnění [43].

Diagnostika

Pro diagnostiku onemocnění je rozhodující histologický náález [4]. Na CD by se mělo myslet vždy u pacientů s Kaposiho sarkomem a POEMS syndromem, tedy ještě před biopsií uzlin, které jinak bývají tím prvním, co nás navede ke správné diagnóze [21].

Pro odlišení unicentrické CD od multicentrické CD je nutné vyšetření krevního obrazu, CRP a jaterních testů a dále radiologické metody pro zjištění případné krční, hrudní, břišní a pánevní lymfadenopatie [21,61] (obr. 4 a 5). Testování interleukinu-6 a případné pozitivity viru HHV-8 sice nejsou rutinně prováděna ve všech laboratořích, jejich stanovení má však význam u pacientů se systémovými projevy, aby mohlo být rozhodnuto o optimální léčbě [21].

Vychytávání galium citrátu na scintigrafii je nekonzistentní, jeho využití je proto omezeno [21,62,63]. Objevily se zprávy o použití galiové scintigrafie k odlišení CD od lymfomu, kdy akumulace radiofarmaka byla v lézích CD menší než v případech lymfomových infiltrátů [64]. Dnes je však od tohoto vyšetření upuštěno a je nahrazeno zobrazováním pozitronovou emisní tomografií (PET), případně v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografie (CT), tzv. PET/CT vyšetřením. Aplikováno radiofarmakum 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukóza (¹⁸F-FDG).

¹⁸F-FDG-PET a ¹⁸F-FDG-PET/CT přes svou vysokou senzitivitu pro diagnostiku neoplazií nejsou vhodné k odlišení CD od jiných benigních nebo maligních lymfoproliferací [65]. CD jakožto benigní choroba vykazuje mírnou až střední akumulaci radiofarmaka nad lymfatickými uzlinami [65,66]. Lymfomy s nižším stupněm malignity však mohou někdy také vykazovat nízké vy-

chytávání značené glukózy na PET skelech [67]. PET/CT je cenné vyšetření při rozlišování unicentrické CD od multicentrické CD [65] a pro sledování léčebné odpovědi, jak rovněž ukazují naše výsledky (obr. 6).

CD je důležitou součástí diferenciální diagnostiky příčiny nenádorové lymfadenopatie [2] a mikrocytární anémie, kdy je po negativní endoskopii doporučováno provedení screeningového CT hrudníku a břicha [2,3].

Terapie

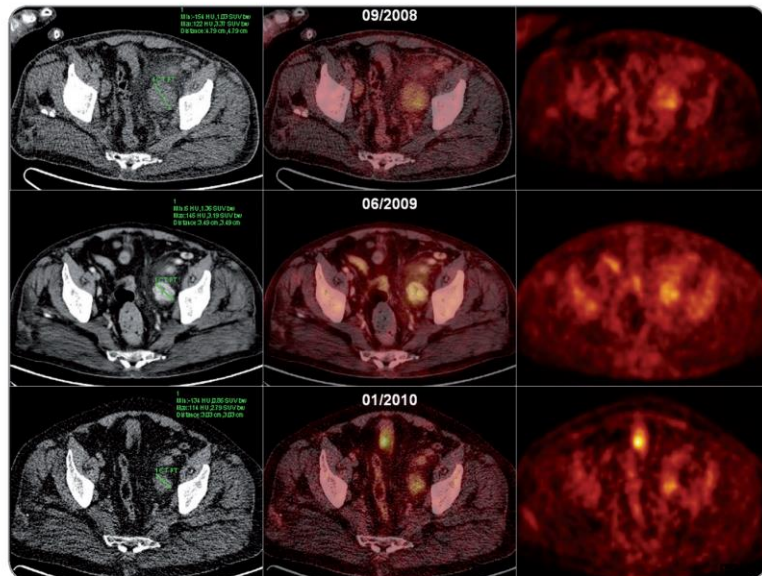
Doporučení k léčbě CD lze jen obtížně formulovat, neboť neexistuje žádná standardní terapie. Literatura je tvořena popisy jednotlivých případů a malých souborů a až na výjimky (viz níže) nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií [6,13,40,68–72].

Chirurgická léčba

Kompletní chirurgická excize patologické masy je v případě unicentrické choroby téměř vždy kurativní, a to jak u hyalinně-vaskulární, tak plazmocelulární varianty [36,73–79]. Pětiletého přežití pak dosahuje 100 % pacientů [16,80]. K recidivě však může dojít po subtotální nebo parciální resekci. V jedné studii podstoupilo všech 48 pacientů s lokalizovanou CD kompletní chirurgickou resekci a všichni přežili s excellentní prognózou; po dobu sledování (22–115 měsíců) se neobjevily žádné příznaky nemoci [13].

Yoshizaki et al představili ve své práci 2 pacienty se smíšenou formou CD, jednoho s unicentrickou a druhého s multicentrickou variantou. U obou pacientů byla zvýšená sérová hladina interleukinu-6. Zatímco chirurgická resekce lokalizované formy vedla k úpravě klinického stavu pacienta a k normalizaci hladiny interleukinu-6, v případě multicentrické choroby neměl invazivní výkon na největší lymfatické uzlině žádný terapeutický efekt s přetrvávající elevací interleukinu-6 [39].

Výsledky chirurgického debulkingu u multicentrické CD nedosáhly ani dle další dostupné literatury významnějších léčebných odpovědí [20]. Jeden pacient s hyalinně-vaskulární formou multicentrické CD však přežil dlouhodobě (sledo-



Obr. 6. CT, fúzní PET/CT a PET axiální řezy nad úrovní stropu levého acetabula u pacienta s plazmocelulární multicentrickou Castlemanovou chorobou ukazující léčebný efekt režimu s thalidomidem.

09/2008, PET/low dose CT, vstupní vyšetření: zvětšená uzlina dorzálně od a. et v. iliaca externa vlevo (48 mm v maximálním příčném průměru) se zvýšenou akumulací radiofarmaka ($SUV_{max} = 4,21$)

06/2009, PET/high dose CT, po 3 cyklech léčby: zvětšená uzlina dorzálně od a. et v. iliaca externa vlevo (35 mm v maximálním příčném průměru, postkontrastní denzita uzliny 180 HU) se zvýšenou akumulací radiofarmaka ($SUV_{max} = 4,16$).

01/2010, PET/low dose CT, po 9 cyklech léčby: zvětšená uzlina dorzálně od a. et v. iliaca externa vlevo (30 mm v maximálním příčném průměru) se zvýšenou akumulací FDG ($SUV_{max} = 3,76$).

vání 82 měsíců) po cervikální a axilární disekci lymfatických uzlin [13]. U operativy hyalinně-vaskulární CD je navíc třeba velké opatrnosti pro přítomnost rozvinuté vaskularizace tumoru, kdy resekce bývá často spojena s velkými perioperačními ztrátami krve [73].

Radioterapie

Radioterapie byla použita s různou mírou úspěchu u neresekabilních nádorů [45,81]. Může být rovněž alternativou u unicentrické CD pro pacienty, kteří nejsou schopni podstoupit chirurgický výkon [21]. Chronowski et al uvádí soubor 18 případů s CD, kteří byli léčeni radioterapií. U 13 pacientů (72 %) bylo dosaženo kompletní nebo parciální remise. Pouze 3 z těchto 13 pacientů (23 %) měli multicentrickou CD, účinnost u těchto pacientů však mohla být ovlivněna současně podanou adjuvantní chemoterapií nebo steroidy [45].

Chemoterapie

Vzorem pro cytoredukční léčbu u multicentrické choroby se staly režimy určené pro terapii non-Hodgkinských lymfomů [21]. Mezi nejčastěji používanými režimy se řadí CHOP (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison) a CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), oba využívané se smíšenými úspěchy. Publikované malé studie udávají počet léčebných odpovědí mezi 50 a 67 % [20,45]. Formou kazuistik bylo popsáno i použití dalších režimů, nejednalo se však o kontrolované studie, a je tedy obtížné z těchto popisů dělat širší závěry [82].

Glukokortikoidy

Dle publikovaných popisů případů mají kortikosteroidy potenciál navodit u některých nemocných remise onemocnění [82]. 6 z 15 pacientů (40 %) bylo v jedné studii léčeno glukokortikoidy, u 2 došlo

3.1.2. PŘÍLOHA 15:

Szturz P, Adam Z, Řehák Z, Koukalová R, Šprláková-Puková A, Michalka J, Šmardová L, Volfová P, Lengerová M, Mayer J.

Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra.

Klinická onkologie. 2013; 26: 124-134.

Stěžejní body publikace:

- statistická analýza souboru 3 pacientů s unicentrickou a 7 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby (str. 163-167)
- největší dosud popsany soubor případů v České republice (str. 163)
- didaktické srovnání obou základních typů onemocnění formou schématu, tabulky a obrázku (str. 162-164)

Castlemanova choroba: retrospektivní studie léčebných výsledků u 10 pacientů z jednoho centra

Castleman Disease: Retrospective Single-Center Study of Therapeutic Results in 10 Patients

Szturz P.¹, Adam Z.¹, Řehák Z.², Koukalová R.², Šprláková-Puková A.³, Michalka J.¹, Šmardová L.¹, Volfová P.¹, Lengerová M.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Oddělení nukleární medicíny, PET centrum Masarykova onkologického ústavu v Brně

³ Radiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Castlemanova choroba je neklonální lymfoproliferativní onemocnění se 2 klinickými (unicentrická, multicentrická) a 4 histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšená, plazmablastická) formami, které se mohou navzájem různě kombinovat, vytvářejíce tak pleomorfní obraz této vzácné jednotky. V naší práci analyzujeme dosud největší popsaný soubor pacientů v České republice se zaměřením na diagnostiku a zejména terapii. **Soubor pacientů a metody:** Do retrospektivní studie (1998–2013) bylo zařazeno 10 pacientů, 6 mužů a 4 ženy. Pacienti s unicentrickou formou (3) podstoupili chirurgickou sanaci. Pacienti s multicentrickou formou (7) byli jen sledováni (2), nebo byla provedena exstirpace největší masy (1), nebo podána systémová léčba (4), která sestávala z následujících režimů: R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, adriamycin, vinkristin, prednison), CTD/CAD/CVD (cyklofosamid, thalidomid/adriamycin/bortezomib, dexametazon), dále zahrnovala monoterapie tocilizumabem, thalidomidem a lenalidomidem a v jednom případě (asociovaný POEMS syndrom = polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamopatie, kožní změny) byla provedena autologní transplantace periferních kmenových buněk po přípravném režimu s melfalanem. Všichni pacienti podstoupili v rámci sledování léčebné odpovědi vyšetření PET/CT (pozitronová emisní tomografie s 18F-fluorodeoxyglukózou/výpočetní tomografie). **Výsledky:** Bylo dosaženo 50 % remisí (3 pacienti s unicentrickou formou s remisí 51, 8 a 9 měsíců; 2 s multicentrickou formou s remisí 3 měsíce při léčbě s thalidomidem a 12 měsíců po léčbě lenalidomidem), ve 40 % případů bylo onemocnění stabilní (multicentrické formy, 2 zcela bez léčby, sledování 171 a 24 měsíců; 1 po systémové léčbě, sledování 23 měsíců; 1 po dvou exstirpacích se stabilním rozsahem lymfadenopatie 15 let, přičemž od první operace uplynulo 27 let), u jedné pacientky (10 %) došlo k rychlé progresi asociovaného POEMS syndromu s úmrtím (sledována 4 měsíce). **Závěr:** Na rozdíl od unicentrické formy vyléčitelné pouhou excízi bývá multicentrický typ často refrakterní k léčbě. Z důvodu vysoké nákladové efektivity, dobré snášenlivosti a popsaného efektu i v rituximab-rezistentních případech upřednostňujeme na našem pracovišti při léčbě multicentrické Castlemanovy choroby imunomodulační léky (především thalidomid).

Klíčová slova

Castlemanova choroba – monoklonální protilátka – rituximab – tocilizumab – thalidomid – lenalidomid – pozitronová emisní tomografie – výpočetní tomografie

Práce byla podpořena granty IGA MZD NT12215, NT12130, NT13190, grantem MUNI/A/0723/2012, podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a MZ ČR – MZ RVO (FNBr, 65269705).

This study was supported by grants of Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic NT12215, NT12130, NT13190, project MUNI/A/0723/2012, by MH CZ – DRO (MMCL, 00209805) and MH CZ – DRO (FNBr, 65269705).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasláné do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Petr Szturz, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 2. 2013

Přijato/Accepted: 19. 2. 2013

Summary

Background: Castleman disease is a non-clonal lymphoproliferative disorder with 2 clinical (unicentric, multicentric) and 4 histomorphological (hyaline vascular, plasma cell, mixed, plasmablastic) forms which combine creating a pleomorphic picture of this rare entity. In our work, the largest documented cohort in the Czech Republic was analyzed focusing on diagnostics and particularly on therapy. **Patients and Methods:** The retrospective study (1998–2013) included 10 patients, 6 males, 4 females. Patients with unicentric form (3) underwent surgical sanation. Patients with multicentric form (7) were followed-up only (2) or extirpation of the largest mass was carried out (1) or a systemic therapy was administered (4) which comprised the following regimens: R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone), CTD/CAD/CVD (cyclophosphamide, thalidomide/adriamycin/bortezomib, dexamethasone), further including monotherapies with tocilizumab, thalidomide and lenalidomide and in one case (associated POEMS syndrome, i.e. polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes) autologous stem cell transplantation after melphalan conditioning was performed. During treatment response monitoring, all patients underwent PET/CT examination (fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography). **Results:** The remission rate was 50% (3 unicentric forms with remission lasting 51, 8 and 9 months, resp.; 2 multicentric forms with remission lasting 3 months during thalidomide therapy and 12 months after lenalidomide therapy), stable disease was observed in 40% of cases (multicentric forms, 2 without any treatment followed-up for 171 and 24 months, resp.; 1 after systemic therapy followed-up for 23 months; 1 after two extirpations with stable lymphadenopathy for 15 years, where the first operation was 27 years ago). In one patient (10%), the associated POEMS syndrome progressed rapidly with fatal consequences (4 months follow-up). **Conclusion:** Unlike unicentric forms completely curable by excision, multicentric forms are often treatment-refractory. Concerning high cost-effectiveness, good tolerability and documented efficacy also in rituximab-resistant cases, we prefer immunomodulatory drugs (particularly thalidomide) for managing multicentric Castleman disease in our center.

Key words

Castleman disease – monoclonal antibody – rituximab – tocilizumab – thalidomide – lenalidomide – positron emission tomography – computed tomography

Úvod

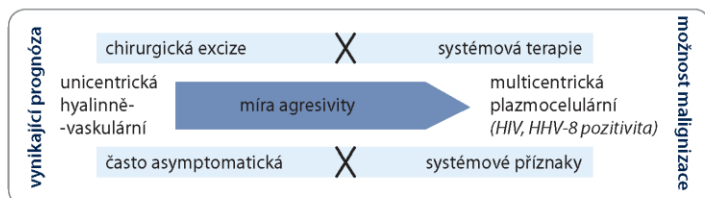
Před téměř 60 lety popsali Castleman a Towne případ pacienta s mediastinální expanzí připomínající thymom [1]. Zanedlouho poté, v roce 1956, shrnul Castleman se spolupracovníky podobné histologické nálezy celkem u 13 pacientů [2]. Jednalo se tehdy o první publikace charakterizující novou nozologickou jednotku, později pojmenovanou podle svého objevitele Castlemanova choroba (Castleman disease – CD). V dnešní době je na CD pohlíženo jako na neklonální lymfoproliferativní onemocnění se dvěma klinickými (unicentrická a multicentrická) a čtyřmi histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšená a plazmablastická) formami, které se mohou navzájem různě kombinovat, a vytvářet tak pleomorfní obraz tohoto vzácného onemocnění. Na po-

myslné škále agresivity pak na straně benigní ložiskové lymfadenopatie leží unicentrická hyalinně-vaskulární varianta a na protilehlé straně multicentrická plazmocelulární či ještě agresivnější plazmablastická CD s celkovými příznaky a abnormálními laboratorními nálezy (obr. 1). Zatímco lokalizovaná forma je vyléčitelná pouhou excizí postižených lymfatických uzlin, multicentrický typ je často refrakterní k léčbě, a to i přes použití intenzivní chemoterapie [3,4]. Tab. 1 srovnává v přehledu základní rysy unicentrické a multicentrické CD.

Zvětšené lymfatické uzliny jakožto typická manifestace CD bývají nejčastěji nalézány v oblasti mediastina (70 %), krku (15 %), v dutině břišní a pánvi (15 %). Nemoc však může zasáhnout jakýkoliv orgán, napodobujíc tak některé obvyklejší benigní i maligní afekce [5]. Jelikož

je toto onemocnění často poddiagnostikované nebo špatně diagnostikované, přesné údaje o jeho výskytu v populaci nejsou známy. Často asymptomatická unicentrická forma totiž bývá nezřídka diagnostikována náhodně při rutinní lékařské prohlídce a multicentrická forma může naopak zůstat vzhledem ke své pestré klinické prezentaci dlouho diagnostickými nástroji nezachycena [6]. Odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 ke 100 000 postižených s vypočtenou roční incidencí 2,1/100 000 osob [6–8]. Diagnostika CD je sice založena na histopatologickém nálezu, ten ale v případě plazmocelulární varianty není zcela specifický. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit B lymfomy, vzácné plazmocytomy, reaktivní lymfadenopatie asociované s infekcí, autoimunitní choroby, jako je revmatoidní artritida, nebo reaktivní lymfadenopatie asociované s jinými imunodeficity [3]. Stanovení správné diagnózy CD je tak nakonec průsečíkem klinického vyšetření, laboratorních dat, nálezu ze zobrazovacích modalit a histopatologického vyšetření.

Stěžejní roli v patofyziologii CD hraje dysregulace cytokinové sítě. Jako klíčový byl v této souvislosti označen interleukin-6, který stimuluje proliferaci



Obr. 1. Schéma pomyslné škály agresivity onemocnění.

Tab. 1. Základní charakteristiky obou klinických forem CD [13,19,46–49].

Ukazatel	Unicentrická forma	Multicentrická forma
poměrné zastoupení	90 %	10 %
medián výskytu	3. (plazmocelulární varianta) a 4. (hyalinně-vaskulární varianta) dekáda	5. a 6. dekáda, ale i mladší HIV-pozitivní pacienti
příznaky	asymptomatická nebo příznaky z komprese, výjimečně systémové příznaky	B symptomy (horečka, noční pocení, hubnutí, únava), autoimunitní příznaky, asociace s POEMS syndromem
organomegalie	vzácná	častá
výskyt lymfadenopatie	zejména centrální (mediastinální, břišní)	periferní i centrální
laboratorní abnormality	vzácné (anémie, hypergamaglobulinemie, zvýšené reaktanty akutní fáze)	časté (anémie, trombocytopenie, hypergamaglobulinemie, zvýšené jaterní testy a reaktanty akutní fáze, snížený albumin, poruchy renálních funkcí)
histomorfologický typ	hyalinně-vaskulární (až 90 %), vzácně smíšený nebo plazmocelulární	plazmocelulární nebo smíšený, vzácně hyalinně-vaskulární nebo plazmablastický, který je asociován s HHV-8 infekcí
asociace s HIV	ne	třetina případů, ale jen 2 % biopsií lymfatických uzlin u HIV+
asociace s HHV-8	zcela výjimečně	ano (až 100 % u HIV+, 50 % u HIV–)
léčba	chirurgická exstirpace, iradiace neresekabilních lézí, rituximab v neoadjuvantní indikaci	systémová léčba (podrobně rozebráno v textu)
klinický průběh	benigní	4 možnosti: (1) stabilní, (2) chronicky relabující, (3) agresivní, (4) rozvoj maligní lymfoproliferace
prognóza (3leté přežití)	92,5 % u hyalinně-vaskulární varianty	27,8 % u HIV+ a 45,7 % u HIV– plazmocelulární varianty

a vyžívání B buněk a dále podněcuje novotvorbu cév cestou vaskulárního endoteliálního růstového faktoru [5,9]. Jak bude dále rozvedeno v diskuzní části, na signalizační dráhu interleukinu-6 je zacílena moderní biologická léčba monoklonálními protilátkami. Úzký vztah k rozvoji multicentrické CD, a to zejména u HIV (human immunodeficiency virus – virus lidského imunodeficitu) pozitivních pacientů, má rovněž lidský herpesvirus 8 (human herpes virus type 8 – HHV-8, někdy označovaný jako herpesvirus Kaposiho sarkomu). Infekce oběma těmito viry se mohou u pacientů s multicentrickou CD vyskytovat nezávisle na sobě a jejich přítomnost je spojována s obzvláště agresivním průběhem nemoci, který má svůj histopatologický korelát v podobě plazmablastické varianty [4,10].

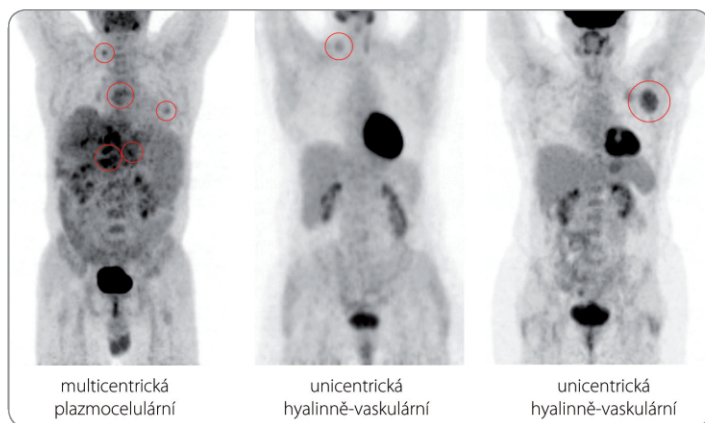
V posledních letech lze ve světové literatuře pozorovat zvýšený zájem o tuto chorobnou jednotku, což souvisí nejen s prohlubováním znalostí o její patofyziologii zasahující v mnoha směrech do principů neoplastického růstu, ale především s úspěšnou aplikací nových lé-

čebních preparátů a schémat. V tuzemských publikacích je však tematika CD stále opomíjena a omezena jen na několik sporadických popisů případů [11]. Motivováni snahou zvýšit všeobecné povědomí o CD, s důrazem na diagnostiku a léčbu, rozhodli jsme se zde prezentovat naše dlouholeté zkušenosti s péčí o tyto pacienty. Výsledná retrospektivní analýza léčebných výsledků u kohorty deseti pacientů je dosud největší studií svého druhu v české literatuře. Ačkoliv je hlavní důraz kladen na představení našich zkušeností s terapeutickými modalitami v této indikaci, nemalý prostor věnujeme rovněž možnostem paraklinického zobrazování, a to zejména s využitím hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (PET) v kombinaci s výpočetní tomografií (CT), tzv. PET/CT, které podstoupili všichni zařazení pacienti.

Soubor pacientů a metody Pacienti

V průběhu 15 let od 1. ledna 1998 do 1. ledna 2013 bylo na naší klinice sledo-

váno celkem 10 pacientů s diagnostikovanou CD. U 7 z nich se jednalo o multicentrickou CD, zbývající 3 případy tvořila forma unicentrická. Diagnóza onemocnění byla založena na histopatologickém rozboru resekované tkáně, který byl korelován s klinickým průběhem onemocnění (zejména tzv. B symptomy, tedy neinfekční zvýšení tělesné teploty, hubnutí, noční poty, patologická únava), laboratorními výsledky (hodnoty krevního obrazu, známky pro-inflamatorního stavu organismu, polyklonální či monoklonální zmnožení imunoglobulinů, testování na HIV a HHV-8 pozitivitu) a nálezy ze zobrazovacích modalit, které byly, kromě standardního došetřování pomocí ultrasonografie, skiografie a výpočetní tomografie, rozšířeny o PET/CT. Stanovení diagnózy CD předcházelo u většiny pacientů období různě dlouhého pátrání po příčině některých nespecifických celkových příznaků nebo klinického nálezu lymfadenopatie. Výjimku představují případy 8 (náhodný nálezy zvýšené sedimentace před operací varixů vedl k dalšímu došetřování s nálezem tumoru ledviny na ultrasonografii



Obr. 2. Přehled sumovaných obrazů (MIP) rozložení radiofarmaka fluorodeoxyglukózy v trupu u případů 5, 9 a 10 (zleva doprava). U pacienta s multicentrickou CD se hodnoty SUV_{max} pohybovaly mezi 2,52 a 5,47. U pacientů s unicentrickou CD jsme se setkali jak s případy nižšího SUV_{max} (případ 9, $SUV_{max} = 2,20$), tak s případy vyššího SUV_{max} (případ 10, $SUV_{max} = 4,91$). Aktivitu v zachycené mozkové kůře, slinných žlázách, myokardu, žaludku, varlatech, ledvinách a močovém měchýři považujeme za fyziologickou.

břicha) a 10 (záchyt lymfadenopatie při screeningové mamografii).

Léčba

Spektrum léčebných modalit použitých ve sledované kohortě tvořila operativa, radioterapie, chemoterapie, léčba monoklonálními protilátkami (rituximab, protilátka proti antigenu CD 20 a tocilizumab, protilátka proti receptoru pro interleukin-6) a imunomodulačními léky (thalidomid, lenalidomid). Jejich poměrné zastoupení se však lišilo v závislosti na klinickém typu onemocnění a jeho agresivitě. Zatímco u všech pacientů s unicentrickou CD (případy 8, 9, 10) byla kompletní chirurgická extirpace jedinou aplikovanou terapeutickou modalitou, u multicentrické formy to byl pouze případ 2, kdy odstranění největší uzlinové masy z retroperitonea bylo dostačujícím, i když ne definitivním řešením. Případy 1 a 4 s multicentrickou CD byly pouze pečlivě sledovány a ponechány bez cílené terapeutické intervence. V ostatních případech byla podána systémová léčba, a to i v několika liniích. Důvody jejího podání zahrnovaly: útlak okolních struktur (případy 3, 6), prozánětlivý stav organismu (případy 3, 5, 6, 7), celkové příznaky (případy 5, 7) a asociované projevy (případy 3, 7). Tito

pacienti budou detailněji rozebráni v následujících částech kapitoly. Iradiace největší uzlinové masy byla provedena jen v případě 6. Všichni pacienti podstoupili v rámci sledování léčebné odpovědi PET/CT vyšetření.

Případ 3. Tento pacient absolvoval pět léčebných linií: léčba první linie režimem R-CHOP (rituximab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m², adriamycin 50 mg/m² a vinkristin 2 mg intravenózně [i.v.] den 1; prednizon 100 mg perorálně [p.o.] den 1–5; opakování po 21 dnech, celkem 3 cykly), léčba druhé linie režimem CTD (cyklofosfamid 50 mg a thalidomid 100–200 mg p.o. denně; dexametazon 20 mg p.o. den 1–4 a 15–18; opakování po 28 dnech, celkem 10 cyklů), léčba třetí linie monoterapií tocilizumabem (400 mg i.v. každé 2 týdny, tedy poloviční dávkování s ohledem na omezenou dostupnost léku, celkem 5 dávek), léčba čtvrté linie obnoveným režimem CTD (rozdíly: thalidomid 100 mg denně, dexametazon den 1, 2, 15, 16; celkem 2,5 cyklu), léčba páté linie monoterapií lenalidomidem (25 mg p.o. den 1–21; opakování po 28 dnech, celkem 15 cyklů).

Případ 5. Podána byla pouze jedna léčebná linie režimem CTD (cyklofosfamid 300–500 mg/m² i.v. den 1 a 15, thali-

domid 100 mg p.o. denně, dexametazon 20 mg p.o. den 1–4 a 15–18; opakování po 28 dnech, celkem 4 cykly).

Případ 6. Pacient byl léčen třemi liniemi: léčba první linie režimem CTD (cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1 a 15, thalidomid 100 mg p.o. denně, dexametazon 20 mg p.o. den 1–4; opakování po 28 dnech, celkem 1 cyklus), léčba druhé linie režimem CAD (cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1 a 15, adriamycin 36 mg/m² i.v. den 1, dexametazon 20 mg i.v. den 1 a 15; opakování po 28 dnech, celkem 6 cyklů), léčba třetí linie monoterapií thalidomidem (100 mg p.o. denně; celkem 16 týdnů).

Případ 7. Podán jeden cyklus režimu CVD (cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. den 1 a 15, bortezomib 1,3 mg/m² i.v. den 1, 8, 14, 22, dexametazon 20 mg p.o. den 1–4; opakování po 28 dnech) následovaný autologní transplantací periferních kmenových buněk krvetvorby po přípravném režimu s melfalanem (140 mg/m² i.v.).

Výsledky

V této retrospektivní jednocentrové studii pacientů s CD bylo hodnoceno celkem 6 mužů a 4 ženy. Věk se v době stanovení diagnózy pohyboval v rozmezí od 27 do 66 let [$52,4 \pm 13,5$ ($n = 10$)]. Lymfadenopatie postihovala jak centrální oblasti dostupné pouze paraklinickým zobrazovacím metodám (6 pacientů), tak periferní lokalizace přístupné i fyzikálnímu vyšetření (8 pacientů), přičemž u 5 případů se jednalo o kombinaci obou těchto typů. Četnost postižení konkrétních anatomických úseků byla následující: v 5 případech infiltrace axil, třísel, retroperitonea, ve 4 případech mediastina, ve 3 případech krku, peritoneální dutiny a pánve a ve 2 případech supraklavikulární jamky. Méně časté postižení parenchymatózních orgánů bylo histologicky verifikováno jen u případu 8, kdy se jednalo o unicentrickou CD levé ledviny. Z ostatních mimouzlinových lokalizací jsme pozorovali nejčastější asociace s hepatomegalií či splenomegalií, které se buď samostatně, anebo v kombinaci vyskytly celkem u 6 pacientů. Rozměr největšího ložiska byl v našem souboru ohraničen hodnotami 30 a 95 mm s mediánem rovným 52,5 mm [$55,7 \pm 22,0$ ($n = 10$)]. Všichni pacienti podstoupili

Tab. 2. Základní charakteristiky souboru 10 pacientů s CD se zaměřením na rozsah postižení.

Případ	Rok narození, pohlaví	Věk při stanovení diagnózy	Lymfadenopatie	Rozsah postižení		
				Mimouzlinová postižení**	Největší rozměr dominantního ložiska [mm]	SUV _{max} *
1	1971, M	27	centrální (peritoneální dutina), periferní (třísla)	hepatosplenomegalie	50	8,98
2	1935, M	61	centrální (mediastinum, retroperitoneum)	mnohočetná osteolytická ložiska	90	4,25
3	1961, M	46	centrální (mediastinum, retroperitoneum), periferní (krk, axily, pánev, třísla)	splenomegalie	48	4,21
4	1947, M	61	centrální (peritoneální dutina, retroperitoneum, pánev), periferní (axily, třísla)	mnohočetná osteosklerotická ložiska	31	5,30
5	1954, M	57	centrální (mediastinum, retroperitoneum, peritoneální dutina), periferní (vpravo supraklavikulárně, axily)	hepatosplenomegalie, ložiska v plicním parenchymu	95	5,47
6	1944, M	66	centrální (mediastinum, retroperitoneum, pánev) periferní (krk, axily, třísla)	splenomegalie	67	6,15
7	1984, Ž	28	periferní (krk, třísla)	hepatosplenomegalie, mnohočetná osteosklerotická ložiska	31	3,34
8	1943, Ž	64	ne	levá ledvina – kulovitý tumor	30	N/A
9	1954, Ž	57	periferní (vpravo supraklavikulárně – 1 lymfatická uzlina)	ne	55	2,20
10	1960, Ž	57	periferní (levá axila – 2 objemné uzliny a několik menších)	ne	60	4,91

* metabolická aktivita neaktivnější léze při prvním vyšetření, ** histologicky verifikováno jen v případě 8, N/A – nejsou dostupná data

PET/CT skenování, avšak hodnota nejvyšší metabolické aktivity v místě neaktivnější léze byla dostupná jen u 9 z nich, neboť případ 8 absolvoval vyšetření až po chirurgické intervenci, kdy výsledek již nesvědčil pro patologický hypermetabolismus radiofarmaka. Medián této hodnoty vyjádřené semikvantitativně jako SUV_{max} (Maximum Standardized Uptake Value) dosahoval 4,91 [rozsah: 2,20–8,98; 4,98 ± 1,80 (n = 9)] (obr. 2). Podrobný přehled výše uvedených charakteristik je k dispozici v tab. 2.

Přesnou typizaci onemocnění u jednotlivých pacientů pak přináší tab. 3. Údaje o histopatologické variantě CD jsou dostupné u 4 ze 7 pacientů s multicentrickou formou, kde převažuje plazmocelulární varianta, a dále u všech pacientů s unicecentrickou formou, u které je poměr obou hlavních histologických typů obrácen ve prospěch hyalinně-vaskulární CD. V případech 1 a 2 byla diagnóza uzavřena před více než 10 lety

a původní popis patologa se nám již nepodařilo získat. Histologický rozbor v případě 7 byl zkrácen několikaletým podáváním vysokých dávek kortikoidů. Jelikož však u této pacientky byla splněna kritéria POEMS syndromu (akro-nym označující polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamapatii, kožní změny), a to na základě přítomnosti obou kritérií hlavních (paraproteinemie, symetrická subakutní demyelinizační polyneuropatie) a několika dalších kritérií malých (osteoskleróza, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, městnavá papila oboustranně), byl nález castlemánoidních změn z exstirpované lymfatické uzliny pro stanovení diagnózy CD dostačující (obr. 3). CD bývá totiž nalézána až u 30 % pacientů s POEMS syndromem [12]. Z dalších asociovaných projevů jsme se setkali se sekundární AA amyloidózou související zřejmě s dlouhotrvajícím průběhem CD u případu 1 a s projevem vaskulitidy mozkových tepen

u případu 3, manifestující se opakovanými ischemickými cévními mozkovými příhodami, a u případu 7, kde stála v popředí klinického stavu pravostanná hemiparéza, expresivní afázie a porucha kognitivních funkcí. Celkové příznaky ve formě B symptomů, které jsou jinak tradičně spojovány s lymfoproliferativními neoplazmiemi, dominovaly v multicentrické subkohortě CD (případy 2, 4, 5, 7).

U pacientů s multicentrickou formou poskytl testování na HIV status (6 pacientů) a HHV-8 status (3 pacienti) ve vyšetřovaných vzorcích negativní výsledek. Známky proinflatorního stavu organismu (elevace C-reaktivního proteinu nebo sedimentace erytrocytů) byly typicky nalézány u pacientů s multicentrickou formou, ale vyskytly se i u hodnoty normálního C-reaktivního proteinu (případy 2 a 4), stejně tak jako výrazně zvýšené sedimentace erytrocytů u pacientky s unicecentrickou formou (případ 8, podrobněji viz výše). Z dalších labora-

Tab. 3. Detailní pohled na typizaci CD u jednotlivých pacientů.

Případ	Forma Castlemanovy choroby				Laboratorní abnormality		Celkové příznaky	Asociované projevy
	Klinická	Histologická	HIV status	HHV-8 status	Prozánětlivý stav*	Další nálezy		
1	MC	N/A	neg.	N/A	CRP = 60, elevace FW	hypochromní mikrocytární anemie (Hb = 79 g/l), hypergamaglobulinemie G (34,9 g/l)	ne	AA amyloidóza s nefrotickým syndromem
2	MC	N/A	N/A	N/A	CRP < než 1	volné lehké řetězce kappa = 522 mg/l	hubnutí	ne
3	MC	plazmocel.	neg.	neg.	CRP = 35,4, FW = 16/30	normochromní normocytární anemie (Hb = 127 g/l)	ne	vaskulitida, opakované cévní mozkové příhody
4	MC	hyalinně-vaskulární	neg.	N/A	CRP = 2,2	ne	subfebrilie, únava	ne
5	MC	plazmocel.	neg.	neg.	CRP = 41	normochromní normocytární anemie (Hb = 93 g/l), hypergamaglobulinemie G (51,8 g/l)	subfebrilie, únava, pocení	ne
6	MC	plazmocel.	neg.	neg.	CRP = 9,8, FW = 50/85	monoklonální imunoglobulin G (9,7 g/l)	ne	ne
7	MC	N/A	neg.	N/A	CRP = 109	monoklonální imunoglobulin A (10,8 g/l)	subfebrilie, hubnutí	POEMS syndrom, vaskulitida
8	UC	plazmocel.	N/A	N/A	FW = 65/105	normochromní normocytární anemie (109 g/l)	ne	ne
9	UC	hyalinně-vaskulární	N/A	N/A	CRP = 2,4	ne	ne	ne
10	UC	hyalinně-vaskulární	N/A	N/A	CRP = 8,3	ne	ne	ne

* CRP – C-reaktivní protein [mg/l], FW – sedimentace erytrocytů [mm/hod a mm/2 hod], MC – multicentrická, UC – unicentrická, plazmocel. – plazmocelulární, N/A – nejsou dostupná data, neg. – negativní, Hb – hemoglobin

tonních nálezů jsme se nejčastěji setkali s anémií (zejména normochromní normocytární) různého stupně (případy 1, 3, 5, 8) a s hypergamaglobulinémií, a to jak polyklonální (případy 1, 5), tak i monoklonální (případy 6, 7).

Důležité aspekty diagnostiky, léčebné výsledky a údaje o průběhu choroby jsou obsaženy v tab. 4. V souladu se zkušenostmi popsány v literatuře [4] byla diagnostika CD i v našem souboru mnohdy nelehká. Všechny 10 pacientů podstoupilo celkem 20 bioptických zákroků, z nichž však jen 13 histologických nálezů (65 %) odpovídalo CD. U jedné poloviny souboru (případy 2, 3, 7, 8, 10) byly všechny odběry diagnostické, ve druhé polovině (případy 1, 4, 5, 6, 9) jsme se setkali jak s případem (číslo 4), kdy první biopsie byla

diagnostická a ostatní dvě nikoliv, tak i s případem (číslo 5), kdy až poslední ze třech odběrů prokázal CD. Medián doby sledování pacientů byl 24,5 měsíce [rozmezí: 4–171 měsíců (n = 10)]. Zatímco u pacientů s unicentrickou formou mělo onemocnění vždy benigní průběh a kompletní chirurgická extirpace vedla ke kompletní remisi potvrzené celotělovým PET/CT vyšetřením, průběh multicentrické CD kolísal od stabilního (3 pacienti) přes chronicky relabující (1 pacient) až po agresivní (3 pacienti), v léčbě jsme využili většinou systémovou terapii s více aktivními látkami a léčebné odpovědi se značně lišily (viz níže). Z celé kohorty 10 pacientů bylo při poslední ambulanci kontrole onemocnění v 5 případech (čísla 3, 5, 8, 9, 10) v remisi, ve 4 případech (čísla 1, 2,

4, 6) stabilní, v 1 případě (číslo 7) progredoval asociovaný POEMS syndrom. Do konce doby sledování celého souboru zemřeli celkem tři pacienti (případy 1, 5, 7), přičemž v případech 1 a 5 úmrtí nesouviselo s CD.

Případ 1. Tento pacient i přes svůj nízký věk trpěl řadou komorbidit (kongenitální aortální stenóza s implantací umělé chlopně, bifascikulární blokáda, arteriální hypertenze, nefrotický syndrom, lupus antikoagulans, vředová choroba gastrointestinálního traktu), v anamnéze přiznával dlouhodobý nikotinismus. Jeho spolupráce při kontrolách v naší ambulanci byla nedostatečná a k léčbě jsme nakonec nepřistoupili. Pacient zemřel na konkomitantní adenocarcinom levé plic, souvislost s CD se nepotvrdila.

Tab. 4. Souhrnný pohled na léčbu a dispenzarizaci pacientů doplněný o zkušenosti s odběry vzorků tkání k patologické diagnostice.

Případ	Diagnostika	Léčba		Dispenzarizace		
		Přehled terapeutických modalit	Průběh	Stav při poslední kontrole	Doba sledování [měsíce]*	Délka trvání remise [měsíce]*
1	laparotomie (1990, 2. čtení 1998 – dg), biopsie z levého třísla (2010 – nekonkluzivní)	jen sledování	stabilní	bez léčby, stabilní (exitus letalis)	171	N/A
2	exstirpace z retroperitonea (1986 – dg)	exstirpace největší masy (retroperitoneum)	chronicky relabující	bez léčby, stabilní	68+	N/A
3	biopsie z obou třísel (2008 – 2× dg) a retroperitonea (2008 – dg)	glukokortikoidy, cytostatika, monoklonální protilátky, imunomodulační léky	agresivní	bez léčby, remise	54+	12+
4	biopsie z levého třísla (2008 – dg), pravé axily (2010 – nekonkluzivní) a pravého třísla (2010 – nekonkluzivní)	jen sledování	stabilní	bez léčby, stabilní	24+	N/A
5	biopsie z levé axily (2011 – nekonkluzivní), peritoneální dutiny (2011 – nekonkluzivní) a mediastina (2012 – dg)	glukokortikoidy, cytostatika, imunomodulační léky	agresivní	léčba, remise (exitus letalis)	25	3**
6	biopsie z levého třísla (2011 – 1× dg a 1× nekonkluzivní)	glukokortikoidy, cytostatika, imunomodulační léky, radioterapie (34 Gy)	stabilní	bez léčby, stabilní	23+	N/A
7	biopsie vlevo cervikálně (2012 – dg)	chemoterapie, autologní transplantace periferních krvetvorných buněk	agresivní	léčba, progresse (exitus letalis)	4	N/A
8	mesoreální resekce (2007 – dg)	kompletní exstirpace	benigní	bez léčby, remise	51+	51+
9	biopsie z pravého nadklíčku (2009 – nekonkluzivní) a následná exstirpace (2011 – dg)	kompletní exstirpace	benigní	bez léčby, remise	8+	8+
10	biopsie z levé axily (2011 – dg) a následná disekce (2012 – dg)	kompletní exstirpace	benigní	bez léčby, remise	12+	9+

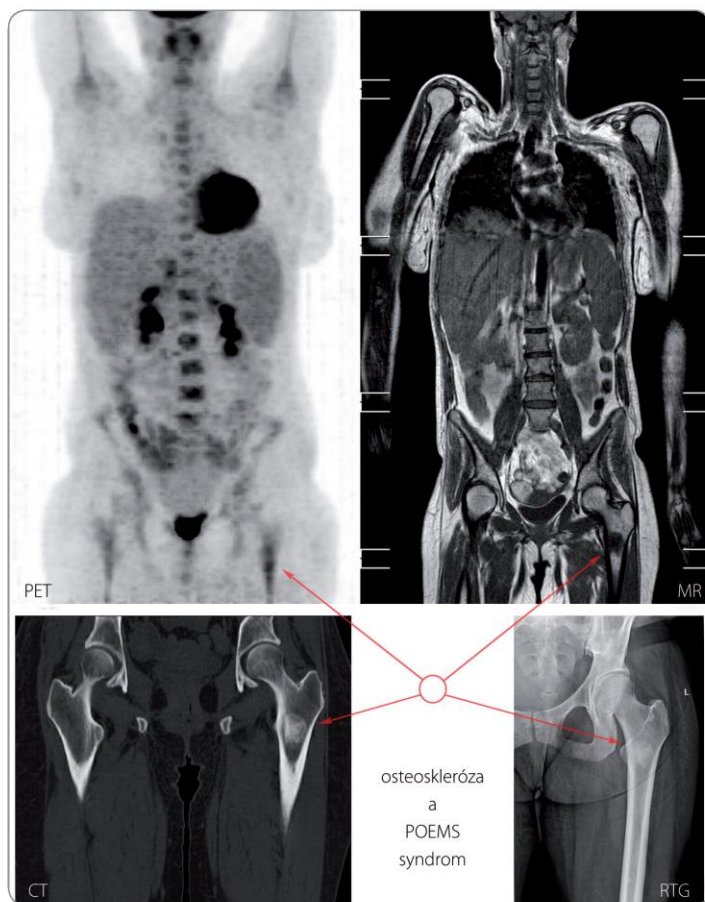
* + označuje pokračující dobu sledování nebo remise, ** při probíhající léčbě, v ostatních případech byla léčba ukončena, dg – diagnostická, N/A – nejsou dostupná data

Případ 2. Po prvotní chirurgické sanaci retroperitoneální expanze v roce 1986 podstoupil pacient o 6 let později obdobný chirurgický zákrok. Za dalších 6 let pak CT potvrdilo již druhou recidivu nemoci, její rozsah však dle kontrolního vyšetření v roce 2012 zůstal neměnný. V současné době probíhá došetřování stran nově zjištěných osteolytických defektů bez patologické akumulace fluorodeoxyglukózy a nálezu zvýšené hladiny volných lehkých řetězců v séru. Mnohočetný myelom zatím diagnostikován nebyl, výsledky z trepanobiopsie klonální plazmocytární infiltraci neprokázaly.

Případ 3. Při léčbě první linie (R-CHOP) docházelo postupně ke klinické progresi onemocnění (otoky končetin, vaskulitida prstů). Režim druhé linie (CTD) sice vedl k parciální remisi (dle PET/CT regrese velikosti lymfadenopatie o 50 % a pokles hypermetabolizmu glukózy), pro nežádoucí účinky thalidomidu (neuropatie) a kortikosteroidů (Cushingův syndrom) však musela být i tato léčba ukončena. Monoterapie tocilizumabem v polovičním dávkování se pro recidivu otoků v jejím průběhu neosvědčila. Bylo to až při podání lenalidomidu, kdy došlo k metabolické remisi onemocnění dle PET, dalšímu zmenšení lymfa-

denomegalie dle CT komponenty a klinicky ke znatelnému ústupu vstupné přítomné pravostranné hemiparézy, přičemž navozený léčebný efekt přetrvává již rok po podání poslední dávky lenalidomidu (obr. 4). Během celého léčebného období nebyly žádné závažné nežádoucí účinky (tedy stupně III a IV dle CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 4.0). Podrobný popis tohoto případu lze nalézt v jiné publikaci [13].

Případ 4. Dle opakovaných nálezů na PET/CT má onemocnění stabilní průběh, rozsah lymfadenopatie i osteosklerózy je stacionární, k léčbě se dosud nepřistou-



Obr. 3. Součástí diagnostických kritérií POEMS syndromu je i průkaz osteosklerotického ložiska. Zde vyobrazeno sklerotické ložisko v oblasti proximální části kosti stehenní vlevo u případu 7 metodami PET, MR (magnetická rezonance, T1 vážená sekvence), CT a konvenční radiografií.

pilo. POEMS syndrom, na nějž bylo pomýšleno s ohledem na přítomnost kostního postižení, nebyl dle dosavadních nálezů potvrzen.

Případ 5. Léčebný režim s thalidomidem vedl u tohoto pacienta k neobvykle rychlé léčebné odpovědi již po podání 1. cyklu, kdy došlo k poklesu C-reaktivního proteinu (z 41,0 na 13,2 mg/l) a snížení hladiny polyklonálního imunoglobulinu G v séru (z 51,8 na 20,2 g/l) doprovázené nárůstem hodnoty albuminu (z 27,8 na 33,3 g/l) a hemoglobinu (z 93 na 118 g/l). Dále se znormalizovalo patologické vychytávání značené glu-

kózy v lézích, které se rovněž částečně zmenšily (obr. 4). V průběhu léčby nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky. V důsledku komplikací vyplývajících z progresy jaterní cirhózy však pacient po aplikaci čtyř cyklů neočekávaně zemřel.

Případ 6. Podaná léčba neměla žádný významný klinický ani radiologický efekt, stav pacienta zůstává stabilní, rozhodli jsme se jej tedy jen pravidelně sledovat a k dalším terapeutickým intervencím přistoupit až při případné progresi onemocnění. Léčba se rovněž obešla bez nežádoucích účinků.

Případ 7. Průběh POEMS syndromu byl u této pacientky infaustní s rychlým zhoršováním neurologických projevů napříč veškerému léčebnému úsilí. V po-transplantačním období došlo k rozvoji očekávané hematologické toxicity (leukopenie s neutropenií IV. stupně, anémie II. stupně, trombocytopenie IV. stupně dle CTCAE) a orofaryngeální mukozitidy I. stupně dle CTCAE.

Diskuze

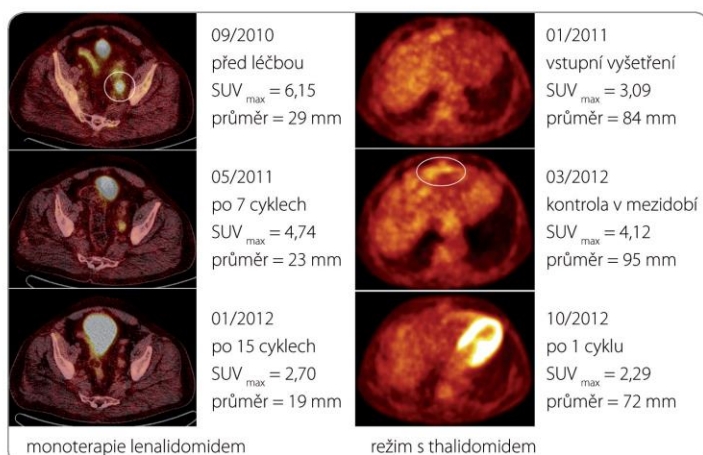
Lokalizovaná forma CD většinou negativně ovlivňuje organismus pouze tlakem na okolní tkáň a orgány a kompletní chirurgická resekce přináší konečné řešení včetně odeznění případných systémových příznaků spojovaných zejména se vzácnější plazmocelulární histologickou variantou. Prognóza je příznivá také v případech parciální resekce, kdy postižené oblasti mohou být dlouhodobě v klinické remisi, bez známek progresu nemoci, i když riziko recidivy je vyšší. Radioterapie byla použita s různou mírou úspěchu u neresekabilních nádorů. I v monoterapii je schopna navodit kompletní remisi, ovšem ne u všech pacientů. Může být alternativou pro nemocné, kteří nemohou podstoupit chirurgický výkon [4,14]. U hyalinně-vaskulárního typu se dále osvědčila monoklonální protilátka rituximab jak v monoterapii, tak při neoadjuvantním použití u primárně neresekabilních tumorů [15,16]. Na druhé straně i přes úplné odstranění je uicentrická varianta sdružená se zvýšeným rizikem sekundární amyloidózy a lymfomů, což opodstatňuje nutnost dlouhodobé dispenzarizace těchto pacientů [14,17,18].

Multicentrická CD bývá často doprovázena imunodeficiencí, sekundární amyloidózou, neuropatií, kožními lézemi a neoplastickými projevy (Kaposiho sarkomem, non-hodgkinskými lymfomy, hemangiomy, plazmocytomy a dalšími). Ačkoliv je stále považována za nenádorové onemocnění, její prognóza je bez léčby špatná. Většina pacientů s multicentrickou CD zemře na fulminantní infekce, renální selhání, progresi nemoci nebo na výše zmíněné příbuzné malignity. Jako negativní prognostické faktory byly označeny: plazmocelulární a plazmablastická varianta, HIV- a HHV-8 po-

zitivita, věk nad 60 let a přítomnost splenomegalie [3,4,19]. Výsledky chirurgického debulkingu nedosáhly dle dostupné literatury významnějších léčebných odpovědí [18]. Jeden pacient s hyalinně-vaskulární formou dlouhodobě přežil (sledování 82 měsíců) po cervikální a axilární disekci lymfatických uzlin [6]. V našem souboru zůstává stav multicentrické CD v případě 2 však stabilní již 15 let, přičemž první operační reze proběhla před více než 27 roky.

V několika případech bylo dosaženo léčebné odpovědi radioterapií. U dvou pacientů vedlo ozáření největší skupiny lymfatických uzlin dokonce k regresii i ve vzdálenějších lokalizacích [20,21]. Irradiaci uzlinové masy jsme využili jen v jednom případě (číslo 6) bez podstatného terapeutického efektu. Alkylační cytostatika jako součást intenzivní chemoterapie bývají často používána v rámci léčby první linie multicentrické CD. Vzorem pro cytoredukční léčbu se staly režimy určené pro terapii non-hodgkinských lymfomů. Mezi nejčastěji používané režimy se řadí CHOP (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison) a CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), oba využívané se smíšenými úspěchy. Publikované malé studie udávají počet léčebných odpovědí 50 % u CHOP a 67 % u CVAD [11]. Kortikosteroidy mají u některých nemocných sice potenciál navodit remisi onemocnění, jejich dlouhodobé užívání je však spojeno se zvýšeným rizikem bakteriální infekce, kdy bylo popsáno mnoho případů úmrtí na sepsi při terapii [22,23].

V současné době patří biologická léčba monoklonálními protilátkami (tocilizumab, siltuximab, rituximab) a imunomodulačními léky (zejména thalidomid) mezi klíčové terapeutické přístupy v péči o pacienty s multicentrickou CD. Zatím jen v Japonsku je v dávce 8 mg/kg i.v. každé 2 týdny schválen tocilizumab. První prospektivní studie popisuje zmenšení lymfadenomegalie a úpravu abnormálních laboratorních parametrů v souboru 28 pacientů, přičemž u 27 z nich byl tocilizumab podáván více než 3 roky, při vysazení se totiž projevy většinou vracejí [24]. Novinku v léčbě multicentrické CD představuje siltuximab, jehož protilátková specifi-



Obr. 4. Prokazatelný léčebný účinek imunomodulací u případu 3 (vlevo, PET/CT axiální řezy nad úrovní stropu levého acetabula) a případu 5 (vpravo, PET axiální řezy v úrovni bráničního úhlu ventrálně). Při léčbě lenalidomidem došlo k postupnému poklesu hypermetabolizmu radiofarmaka v patologické lézi až pod hranici detekce (po 15 cyklech). Léčba režimem s thalidomidem vedla k prudkému poklesu metabolické aktivity uzlinového paketu již po aplikaci prvního cyklu (obrázky vpravo uprostřed demonstrujeme nárůst aktivity ložiska v období bez léčby).

cita je namířena proti samotnému interleukinu-6 na rozdíl od tocilizumabu, který váže receptor pro tento cytokin. Předběžné výsledky studie fáze 1 popisují klinickou odpověď téměř u 80 % nemocných [25]. Rituximab, zacílený proti antigenu CD20, byl s úspěchem zvolen po selhání předchozí léčby pomocí kortikosteroidů [26], chemoterapie [27], ale např. i u HIV a HHV-8 negativního muže s asociovanou autoimunitní hemolytickou anémií a Raynaudovým fenoménem [28]. Pozornost zasluhuje především největší dosud publikovaná studie s rituximabem zahrnující 21 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů, z nichž u 20 bylo dosaženo remise onemocnění a u 14 měla tato remise i radiologický korelát. Celkové dvouleté přežití bylo 95 %. Po léčbě rituximabem poklesla i HHV-8 virusová nálož v plazmě. Hlavním nežádoucím efektem byla reaktivace Kaposiho sarkomu [29]. V souvislosti s rituximabem se však popisují i léčebná selhání jak u HIV negativních [13 – náš případ 3], tak u HIV pozitivních pacientů [30,31].

Léčebné úspěchy byly zaznamenány u malých skupin pacientů s multicentrickou CD při použití imunomodulačních látek. V literatuře lze nalézt spo-

radické popisy případů, u nichž měla léčba interferonem alfa nebo all-trans retinovou kyselinou výborný terapeutický efekt [11]. Největší pozornost však vzbudil thalidomid, který snižuje produkci interleukinu-6 a má rovněž antiangiogenní vlastnosti. Výhoda podávání thalidomidu spočívá v dobrém bezpečnostním profilu léku, absenci významné myelotoxicity, a to i při několikaletém podávání, jak dokládá případ pacienta s Crohnovou chorobou, který toleroval tento lék po dobu 5 let při zachování dobré terapeutické účinnosti [32]. V jiných případech však může být limitující rozvoj periferní neuropatie [33]. Vynikající účinky thalidomidu jsou doloženy několika kazuistikami. U jedné pacientky došlo ke kompletní remisi cytopenie, ascitu a perikardiálního výpotku po dobu 40 měsíců na monoterapii thalidomidem, přetrvávala pouze lymfadenopatie (iniciální dávka 300 mg byla redukována na 200 mg pro rozvoj mírné periferní neuropatie). Po tuto dobu byla pacientka asymptomatická, začala opět pracovat, aniž by ji neuropatie omezovala [34,35]. Ke zlepšení klinického i laboratorního statusu s regresí lymfadenomegalie a hepatosplenomegalie

došlo dále u pacientky s POEMS syndromem asociovaným s hyalinně-vaskulární CD, u které byla popsána 20měsíční léčba 200 mg thalidomidu denně doplněná v prvních 8 měsících o dexametazon [36]. Podobně zareagoval na kombinační podání bortezomibu s thalidomidem (100 mg denně, celkem 24 týdnů) muž, u něhož byl POEMS syndrom sdružen se smíšenou variantou CD. Důležité bylo zjištění, že 2 roky po ukončení léčby zůstává stav pacienta stabilní [37]. Thalidomidem bylo rovněž dosaženo remise asociovaných projevů zahrnujících nefrotický syndrom, paraneoplastický pemfigus či difúzní hyperpigmentované kožní plaky [38–40].

Lenalidomid je funkční a strukturální analog thalidomidu s protizánětlivými, antiangiogenními a imunomodulačními účinky. Stejně jako thalidomid snižuje produkci interleukinu-6. Je schválen pro léčbu mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu, navíc byly popsány jeho pozitivní účinky u pacientů s rezistentní chronickou lymfatickou leukémií, folikulárním lymfomem, lymfomem z pláštových buněk, difúzním velkobuněčným B lymfomem, ale i u solidních tumorů. Na rozdíl od thalidomidu je hlavním nežádoucím účinkem lenalidomidu jeho myelotoxická [41]. V medicínské databázi MEDLINE jsme kromě námi popsaného případu našli jen jeden popis blíže nespecifikovaného případu CD v rámci série pacientů s POEMS syndromem postihujícího měkké pleny mozkové, kdy byla pozorována jasná léčebná odpověď po 5 cyklech režimu s lenalidomidem (25 mg) posíleným o dexametazon [42].

U HIV pozitivních pacientů je další medikamentózní potlačení imunity s ohledem na preexistující těžkou imunopresi rizikové. Podání vysoce účinné antiretroviróvé terapie (HAART) k regresi většinou nevede, na rozdíl od vynikajících výsledků této modality u Kaposiho sarkomu. Některá antivirotika (foscarnet, ganciklovir, cidofovir) mají sice *in vitro* potenciál přerušit replikaci viru HHV-8, jehož přítomnost je u HIV pozitivních pacientů téměř konstatně potvrzována, úspěchy v klinické praxi byly ale smíšené [11]. Zřejmě nejlepší léčebné odpovědi souvisejí s použitím protokolů

obsahujících rituximab a thalidomid. Některé úspěchy rituximabu u HIV pozitivní CD byly již zmíněny výše. V dosud největší retrospektivní analýze 11 dominantně HIV a HHV-8 pozitivních případů bylo dosaženo kombinací rituximabu s thalidomidem (100 mg denně) 91 % kompletních remisí s dvouletou dobou bez progresu choroby u 60 % sledovaných [43]. Stary et al dosáhli kombinovaným režimem s thalidomidem (200 mg denně, později přechod na 100 mg) a rituximabem kompletní klinické a radiologické remise plazmocelulární multicentrické CD u HIV a HHV-8 pozitivního muže [44]. U jednoho HIV a HHV-8 pozitivního muže s Kaposiho sarkomem došlo ke zlepšení celkového stavu, zvýšení počtu destiček a negativnímu restagingovému vyšetření z kostní dřeně po 38 týdnech léčby s 200 mg thalidomidu denně, která byla na začátku doplněna o etoposid [45].

V našem souboru bylo dosaženo 50 % remisí, ve 40 % případů bylo onemocnění stabilní, u jedné pacientky (10 %) došlo k rychlé progresi asociovaného POEMS syndromu. Tyto výsledky jsou do značné míry ovlivněny dominantním zastoupením multicentrické formy CD, která je obecně spojována s horší prognózou. Převahu tohoto klinického typu vysvětlujeme spíše tím, že na naše pracoviště bývají odesíláni pacienti komplikovaní, vyžadující systémovou léčbu, než tím, že by v našem kraji byla skutečná vyšší prevalence multicentrické CD. Při volbě terapie uniceentrické formy jsme plně spoléhali na chirurgické odstranění, u multicentrické formy jsme preferovali léky ze skupiny imunomodulačních látek před monoklonálními protilátkami. Významnou nevýhodou monoklonálních protilátek totiž představuje ekonomická nákladnost, nezdědká omezená dostupnost a v případech inhibitorů interleukinu-6 popisovaná recidiva nemoci po jejich vysazení. Na druhé straně ve prospěch thalidomidu hovoří především narůstající počet publikovaných pozitivních zkušeností, možnost dlouhodobého podávání s pružnou individualizovanou úpravou dávkování, přetrvávající terapeutický efekt i několik let po přerušení medikace a neméně významná je i nízká cenová kalkulace léčby

a účinek u rituximab-rezistentní multicentrické CD.

Thalidomid jsme využili celkem u 3 pacientů, celková léčebná odpověď byla 67 %. V případě 3 došlo k signifikantnímu zmenšení patologické masy s poklesem hypermetabolizmu fluoro-deoxyglukózy a v případě 5 k metabolické remisi již po prvním aplikovaném cyklu. Přesná kritéria hodnocení léčebné odpovědi u CD dosud stanovená nebyla, proto se zde omezujeme na takto popisné závěry. Neurotoxická thalidomidu, která se u některých pacientů může po několika cyklech objevit, sice jistou nevýhodou představuje, řešení se však nabízí v podobě jeho derivátu lenalidomidu s minimem nežádoucích účinků a vynikající účinností. Navíc, jak dokládá případ 3 z naší kohorty, léčba lenalidomidem může být velmi dobře tolerována bez jakýchkoli závažných myelotoxických či tromboembolických příhod.

Závěr

CD představuje důležitou součást diferenciální diagnostiky lymfadenopatie, anémie, horečky nejasného původu a dalších B symptomů (hubnutí, noční poty, patologická únava). Významnou pozici ve vstupním stagingovém hodnocení rozsahu onemocnění hraje PET/CT vyšetření, které poskytne definitivní rozhodnutí stran klinické klasifikace nemoci. Rozdělení na uniceentrickou a multicentrickou formu má totiž řadu důležitých diagnosticko-terapeutických implikací. Na rozdíl od lokalizované varianty, kde úplné operační odstranění bývá konečným řešením, v případě multicentrické CD spoléháme na účinky léčby systémové (glukokortikoidy, cytostatika, biologická terapie). S ohledem na vysokou nákladovou efektivnost a tolerabilitu upřednostňujeme na našem pracovišti thalidomid ze skupiny imunomodulancí. U všech pacientů s CD, včetně pacientů s uniceentrickou hyalinně-vaskulární variantou po kurativní resekci, je nezbytná dlouhodobá dispenzarizace pro zvýšené riziko rozvoje maligní lymfoproliferace. Testování na HIV a HHV-8 status by mělo zůstat vyhrazeno pro pacienty s multicentrickou CD, kde případná sérologická pozitivita oznamuje obzvláště agresivní průběh

onemocnění, a tedy i nutnost včasné terapeutické intervence.

Literatura

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 1954; 251(10): 396–400.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822–830.
3. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4): 236–246.
4. Dispenzieri A. Castleman disease. In: Ansell SM (ed). *Rare Hematological Malignancies*. Boston MA: Springer Science + Business Media, LLC 2008: 293–330.
5. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH et al. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics* 2011; 31(6): 1793–1807.
6. Ye B, Gao SG, Li W et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010; 27(4): 1171–1178.
7. Moore DF, Preti A, Tran SM. Prognostic implications following an indeterminate diagnostic work-up of lymphoma. *Blood* 1996; 88 (Suppl 1): 229a.
8. Mehra M, Cossrow N, Stelhorn RA et al. Use of a Claims Database to Characterize and Estimate the Incidence of Castleman's Disease (abstract 4253). Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper51578.html>.
9. Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989; 63(2): 260–265.
10. Dossier A, Meignin V, Fieschi C et al. Human Herpesvirus 8-Related Castleman Disease in the Absence of HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56(6): 833–842.
11. Szturz P, Moulis M, Adam Z et al. Castlemanova choroba. *Klin Onkol* 2011; 24(6): 424–434.
12. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(8): 804–814.
13. Szturz P, Adam Z, Moulis M et al. Naše zkušenosti s léčbou multicentrické plazmocelulární Castlemanovy choroby s projevy vaskulitidy: popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lek* 2012; 58(9): 679–690.
14. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(3): 670–676.
15. Estephan FE, Elghetany MT, Berry M et al. Complete remission with anti-CD20 therapy for unicentric, non-HIV-associated, hyaline-vascular type, Castleman's disease. *Cancer Invest* 2005; 23(2): 191.
16. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest* 2010; 138(5): 1239–1241.
17. Lachmann HJ, Gilbertson JA, Gillmore JD et al. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *QJM* 2002; 95(4): 211–218.
18. Herrada J, Cabanillas F, Rice L et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(8): 657–662.
19. Shin DY, Jeon YK, Hong YS et al. Clinical dissection of multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(8): 1517–1522.
20. Marti S, Pahlisa A, Guardia J et al. Multicentric giant follicular lymph node hyperplasia. Favorable response to radiotherapy. *Cancer* 1983; 51(5): 808–810.
21. Sethi T, Joshi K, Sharma SC et al. Radiation therapy in the management of giant lymph node hyperplasia. *Br J Radiol* 1990; 63(752): 648–650.
22. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985; 3(9): 1202–1216.
23. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85(3): 706–717.
24. Nishimoto N. Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28(3): 221–230.
25. van Rhee F, Fayad L, Voorhees P et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3701–3708.
26. Ide M, Ogawa E, Kasagi K et al. Successful treatment of multicentric Castleman's disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol* 2003; 121(5): 818–819.
27. Gholam D, Vantelon JM, Al-Jijakli A et al. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol* 2003; 82(12): 766–768.
28. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005; 78(4): 302–305.
29. Bower M, Powles T, Williams S et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(12): 836–839.
30. Neuville S, Agbalika F, Rabian C et al. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2005; 79(4): 337–339.
31. Buchler T, Dubash S, Lee V et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS* 2008; 22(13): 1685–1687.
32. Fishman SJ, Feins NR, D'Amato RJ et al. Long-term remission of Crohn's disease treated with thalidomide: a seminal case report. *Angiogenesis* 1999; 3(3): 201–204.
33. Špička I, Hájek R, Gregora E et al. První zkušenosti s léčbou mnohočetného myelomu v České republice. *Klin Onkol* 2002; 15 (Suppl): 42–43.
34. Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73(1): 48–53.
35. Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 2006; 81(4): 303–304.
36. Kim SY, Lee SA, Ryoo HM et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85(8): 545–546.
37. Wang X, Ye S, Xiong C et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(10): 1221–1224.
38. Menegato MA, Canelles MF, Tonutti E et al. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman's disease. *Clin Nephrol* 2004; 61(5): 352–356.
39. Miltenyi Z, Toth J, Gonda A et al. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res* 2009; 15(3): 375–381.
40. Zhao X, Shi R, Jin X et al. Diffuse hyperpigmented plaques as cutaneous manifestation of multicentric Castleman disease and treatment with thalidomide: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(2): 430–432.
41. Vallet S, Palumbo A, Raju N et al. Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(7): 1238–1245.
42. Briani C, Manara R, Lessi F et al. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: dramatic cerebral MRI improvement after lenalidomide therapy. *Am J Hematol* 2012; 87(5): 539–541.
43. Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease. *Br J Haematol* 2012; 158(3): 421–423.
44. Sary G, Kohgruber N, Herneth AM et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008; 22(10): 1232–1234.
45. Jung CP, Emmerich B, Goebel FD et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004; 75(3): 176–177.
46. Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16(2): 162–172.
47. Oksenhendler E, Duarte JM, Soulier J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10(1): 61–67.
48. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011; 16(9): 1316–1324.
49. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20(6): 636–647.

3.2. Unicentrická Castlemanova choroba

Unicentrická hyalinně-vaskulární forma představuje nejčastější typ Castlemanovy choroby, který bývá nalézán asi u $\frac{3}{4}$ všech pacientů. Lokalizovaná forma se nejčastěji projevuje ve formě benigního, nebolestivého, pomalého zvětšování lymfatické uzliny. Příznaky může působit při kompresi přilehlých struktur, nebo je její nález zcela náhodný při rutinní lékařské prohlídce.

Diagnostika

Pro odlišení unicentrické od multicentrické formy mají zásadní význam zobrazovací metody, které mohou odhalit patologický proces v mediastinu, retroperitoneu či v jiné oblasti nedostupné klinickým metodám, palpaci a aspekci. Ke zlatému standardu se stále řadí CT vyšetření. Na základě dlouholeté úzké spolupráce Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno s PET centrem Masarykova onkologického ústavu v Brně je u každého nového pacienta s histologicky potvrzenou nebo vysoce podezřelou diagnózou Castlemanovy choroby provedeno FDG-PET/CT vyšetření ke vstupnímu zhodnocení rozsahu onemocnění a k vyloučení případných vzdálených ložisek u unicentrické varianty.

V kapitole o histiocytózách byla zdůrazněna variabilita jejich klinického projevu. Tato rozmanitost je natolik vyjádřená, že se pro histiocytární onemocnění vžilo označení chameleon mezi krevními chorobami. U Castlemanovy choroby lze pozorovat podobné diagnostické nástrahy. Z našeho souboru pacientů s unicentrickou formou uvedu jeden příklad. U jinak asymptomatické pacientky narozené v roce 1943 naplánovali lékaři chirurgické odstranění varixů dolních končetin. V rámci předoperačního vyšetření však byla u ženy náhodně zjištěna zvýšená sedimentace erytrocytů (65 mm za 1 hodinu a 105 mm za 2 hodiny). Následovala další vyšetření zacílená na odhalení příčiny proinflamatorního stavu organismu, která odhalila kulovitý tumor levé ledviny velikosti 3 cm. Pacientka tak místo plánované operace křečových žil podstoupila parciální nefrektomii a velkým překvapením bylo, když histologický nález z mezorenálního resektátu odpovídal plazmocelulární variantě Castlemanovy choroby, která tvoří sice minoritně zastoupenou skupinu v rámci unicentrických forem, může se ale manifestovat celkovými příznaky včetně zmíněné laboratorní abnormality (PŘÍLOHA 16).

Léčba a sledování

Kompletní chirurgická excize představuje u lokalizované formy kurativní modalitu. K recidivě však dochází po subtotální nebo parciální resekci. Alternativou chirurgického výkonu může být radioterapie, která byla na jiných pracovištích použita s různou mírou úspěchu u neresekabilních nádorů a u osob, které nebyly schopny z různých příčin podstoupit chirurgický výkon. I přes kompletní resekci se však u pacientů udává zvýšené riziko sekundární amyloidózy a lymfoproliferací, z čehož vyplývá nutnost dlouhodobé dispenzarizace této skupiny nemocných. Pro chirurgické odstranění jsme se rovněž rozhodli u naší pacientky s lokalizovanou Castlemanovou chorobou diagnostikovanou náhodně při screeningové mamografii. FDG-PET/CT prokázalo svůj význam nejen jako vhodná stagingová modalita, ale také při zhodnocení léčebné odpovědi a sledování pacientky po radikálním odstranění (PŘÍLOHA 17).

3.2.1. PŘÍLOHA 16:

Szturz P, Plank L, Křístek J, Řehák Z, Koukalová R, Pípal R, Tesař J, Čermáková Z, Gottwaldová J, Vaníček J, Šlaisová R, Škorpík M, Adam Z, Šmardová L, Mayer J.

Castlemanova choroba v obrazech.

Postgraduální medicína. 2014; 16: 81-88.

Stěžejní body publikace:

- nahlédnutí do historie onemocnění s podrobným rozbořem první publikované zprávy o tomto onemocnění z roku 1954 (str. 179-182)
- sbírka 62 nálezů uspořádaných do 17 obrazů a koláží z různých zobrazovacích modalit, laboratorních testů a klinických vyšetření zachycujících některé typické projevy tohoto onemocnění (str. 177-183)
- na publikaci spolupracovali odborníci z celkem 10 různých pracovišť včetně profesora Planka ze Slovenské republiky (str. 176)

Castlemanova choroba v obrazech

¹MUDr. Petr Szturz, Ph.D., ²prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc., ³MUDr. Jan Křístek, Ph.D., ⁴MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D., ⁵MUDr. Renata Koukalová, ⁶MUDr. Robert Pipal, ⁶MUDr. Jiří Tesař, Ph.D., ⁷MUDr. Zdeňka Čermáková, ⁷Mgr. Jana Gottwaldová, ⁸MUDr. Jiří Vaniček, Ph.D., ⁹MUDr. Radka Šlaisová, Ph.D., ¹⁰MUDr. Milan Škorpík, ¹prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., ¹MUDr. Lenka Šmardová, ¹prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

¹Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika

²Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica Martin, Ústav patologickej anatómie

³SurGal Clinic Brno, Oddělení zobrazovacích metod

⁴Masarykův onkologický ústav v Brně, PET centrum, Oddělení nukleární medicíny

⁵Nemocnice Havlíčkův Brod, Radiodiagnostické oddělení

⁶Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Oddělení zobrazovacích metod

⁷Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Oddělení klinické biochemie

⁸Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice u svatě Anny, Klinika zobrazovacích metod

⁹Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Radiologická klinika

¹⁰Vojenská nemocnice Brno, Radiodiagnostické oddělení

Souhrn

Původně popsané v roce 1954 Castlemanem a Lownovou jako hyperplazie mediastinálních lymfatických uzlin představuje v současnosti toto vzácné onemocnění heterogenní jednotku se čtyřmi typy histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšený a plazmablastický) a dvěma klinickými (unicentrický a multicentrický). Onemocnění je důležitou součástí diferenciální diagnostiky nejen lokalizované či generalizované lymfadenopatie, ale i anémie, horeček nejasného původu a dalších tzv. B-symptomů (hubnutí, noční poty, patologická únava).

V této práci prezentujeme naši sbírku 62 zajímavých nálezů uspořádaných do 17 obrazů. Jsou zde publikovány výsledky klinického vyšetření, histopatologického rozboru a zobrazení získaná konvenční radiografií (rtg), ultrasonografií, výpočetní tomografií (CT), magnetickou rezonancí (MR) i pomocí hybridního zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET), případně v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografie (CT), tzv. PET/CT vyšetření. Doprovodný text pak shrnuje nejdůležitější poznatky o Castlemanově chorobě, zabývá se historií této nemoci a je doplněn řadou mikrokazuistik a úryvků z praxe.

Klíčová slova

Castlemanova choroba • pozitronová emisní tomografie • výpočetní tomografie • magnetická rezonance • interleukin-6 • monoklonální protilátky • thalidomid • lenalidomid

Summary

Szturz, P., Plank, L., Křístek, J., Řehák, Z., Koukalová, R., Pipal, R., Tesař, J., Čermáková, Z., Gottwaldová, J., Vaniček, J., Šlaisová, R., Škorpík, M., Adam, Z., Šmardová, L., Mayer, J. Castleman disease in pictures

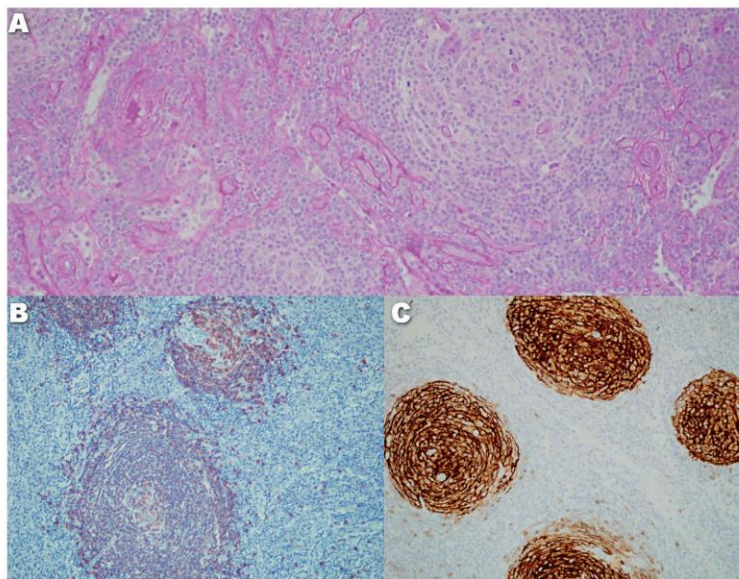
Originally described by Castleman and Lowne as hyperplasia of mediastinal lymph nodes in 1954, this rare disorder currently represents a heterogeneous entity with 4 histomorphological (hyaline vascular, plasma cell, mixed, plasmablastic) and 2 clinical (unicentric, multicentric) forms. Not only should the disease be considered in differential diagnosis of localized or generalized lymphadenopathies, but also in cases of anemia fever of unknown origin, and so called B symptoms (weight loss, night sweats, pathological fatigue). In this work we are presenting our collection of 62 interesting findings, arranged into 17 pictures. What is published here are results from clinical investigations, histopathological examinations, as well

as images obtained by conventional radiography (X-ray), ultrasonography, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and also by means of positron emission tomography (PET) or in combination with simultaneous whole-body CT scanning, i.e. PET/CT imaging. The accompanying text summarizes the most important information about Castleman disease, deals with its historical aspects together with several brief case reports and pieces from clinical practice.

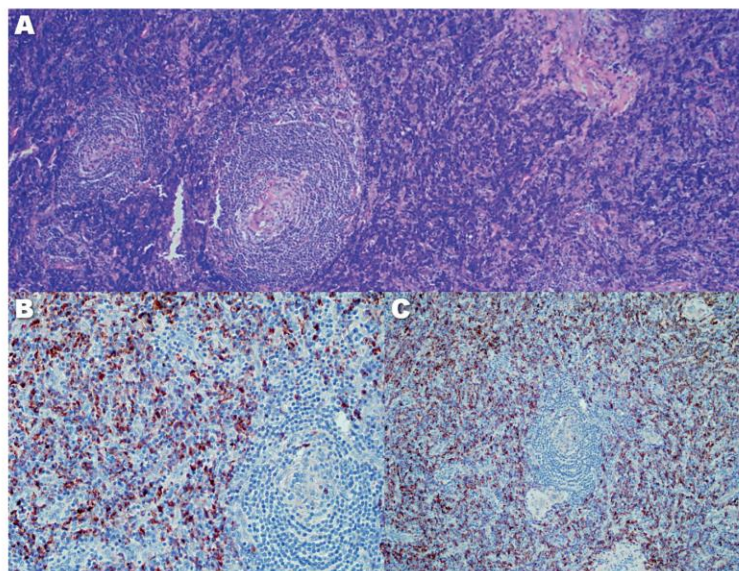
Key words

Castleman disease • positron emission tomography • computed tomography • magnetic resonance imaging • interleukin-6 • monoclonal antibodies • thalidomide • lenalidomide

Eponym Castlemanova choroba (Castleman disease) zastřešuje řadu podmínek jako angiofollicular (mediastinal) lymph node hyperplasia, giant lymph node hyperplasia, lymph node or lymphoid hamartoma, angiomatous lymphoid hyperplasia, benign (giant) lymphoma či follicular lymphoreticuloma, které se v literatuře začaly objevovat po roce 1954, kdy byla choroba poprvé ve světové literatuře popsána. Jistou analogií této mnohotvárnosti lze spatřovat i v sa-



Obr. 1 Histologický nálezu u hyalinně-vaskulární Castlemanovy choroby. Barvení PAS - Schiffovo reagens (A), imunohistochemické barvení s protilátkou proti antigenu CD20 (B) a proti antigenu CD23 (C). Hyalinně-vaskulární typ je charakterizován četnými malými až středně velkými germinálními folikuly v lymfatických uzlinách s rozšířenou pláštěvou zónou s malými lymfocyty. Pláštěvá zóna tvoří koncentrické prstýny obklopující jeden nebo více atrofičtých (regresivně transformovaných) germinálních center. Nápadná je vaskularizace germinálních center, často s jednou promínající penetrující cévou. Další důležitou známkou je vaskulární proliferace mezi folikuly, obvykle s perivaskulární hyalinizací. Koncentricky uspořádaná pláštěvá zóna podobající se slupce cibule společně s promínající centrální cévou může někdy připomínat vzhledem lízátko.^(1,18)



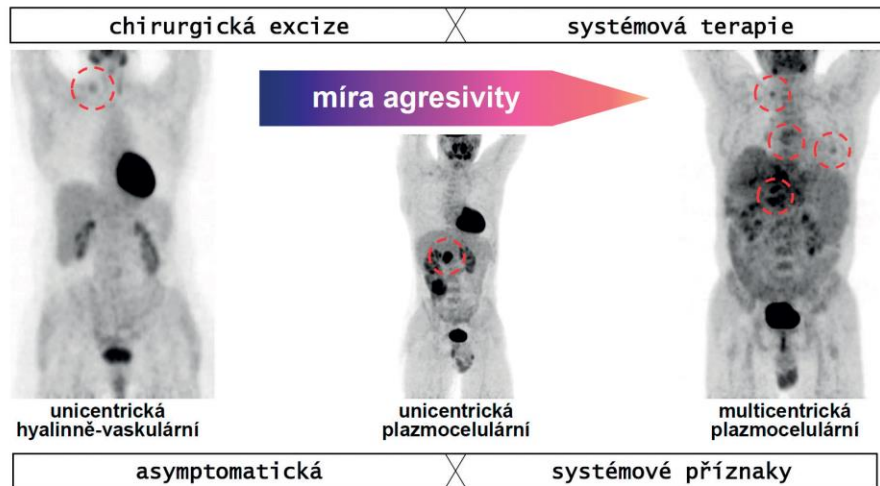
Obr. 2 Histologický nálezu u plazmocelulární Castlemanovy choroby. Barvení dle Giemsy-Romanského (A), imunohistochemické barvení s protilátkou proti lehkým řetězcům kappa (B) a lambda (C). Na rozdíl od hyalinně-vaskulární varianty jsou znaky plazmocelulární Castlemanovy choroby méně charakteristické. Zachovalé složení lymfatických uzlin se vyznačuje variabilní hyperplazií germinálních center s rozšířenou pláštěvou zónou obsahující četné plazmatické buňky. Diferenciálnědiagnosticky připadají do úvahy B-lymfomy, vzácné plazmocytomy, reaktivní lymfadenopatie asociované s infekcí, autoimunitní choroby, jako je revmatoidní artritida, nebo reaktivní lymfadenopatie sdružené s jinými imunodeficity. Plazmatické buňky lze identifikovat podle jejich ciferníkového jádra a bledého perinukleárního cytoplazmatického srpku.^(1,18)

motném onemocnění, které nepředstavuje homogenní nozologickou jednotku, ale štěpí se na dva typy klinické a několik histomorfologických variant, které se navzájem různě kombinují a vytvářejí tak pleomorfní obraz tohoto vzácného, neklonálního, lymfoproliferativního onemocnění.^(1, 2)

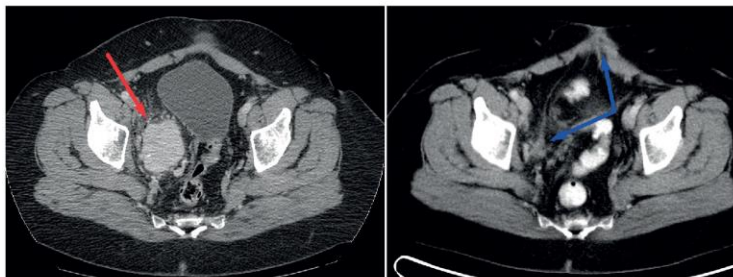
Naše práce je koncipována formou atlasu charakteristických nálezů klinických, histopatologických, radiologických, scintigrafických i laboratorních. Prezентujeme tu naši sbírku 62 snímků z klinického a histopatologického vyšetření a různých zobrazovacích modalit získaných při několikaletém sledování pacientů s Castlemanovou chorobou. Tyto snímky jsme tematicky uspořádali do 17 obrazů. Čtenáři tak mají možnost seznámit se s nálezy typickými pro Castlemanovu chorobu na konvenční radiografii (rtg), ultrasonografii, výpočetní tomografii (CT), magnetické rezonanci (MR) i na hybridním zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET), případně v kombinaci se současně snímanými celotělovými skeny výpočetní tomografie (CT), na tzv. PET/CT vyšetření. Stmelující doprovodný text jsme doplnili řadou mikrokazuistik a úryvků z praxe. Věříme, že čtenáři tuto podobu edukativního sdělení ocení a článek jim poskytne dostatečný vhled do problematiky Castlemanovy choroby.

Pojem Castlemanova choroba

U Castlemanovy choroby, jejímž základním znakem jsou zvětšené lymfatické uzliny, rozlišujeme čtyři histomorfologické typy (hyalinně-vaskulární, v rámci kterého se někdy samostatně vylučuje tzv. stroma rich variant, tedy varianta bohatá na stromu, dále plazmocelulární, smíšený a plazmablastický) a dva typy klinické (unicentrický a multacentrický). Projevy Castlemanovy choroby jsou tedy značně heterogenní. Na pomyslné škále agresivity pak na straně benigní ložiskové lymfadenopatie leží unicentrická hyalinně-vaskulární varianta a na protilehlé straně multacentrická plazmocelulární či ještě agresivnější plazmablastická Castlemanova choroba s celkovými příznaky a abnormálními laboratorními nálezy (Obr. 1-3). Zatímco lokalizovaná forma je vyléčitelná pouhou excizí postižených lymfatických uzlin (Obr. 4), multacentrický typ je často refrakterní k léčbě, a to i přes použití intenzivní chemoterapie. V současné době proto dáváme u těchto pacientů přednost mo-



Obr. 3 Schéma pomyslné škály agresivity Castlemanovy choroby ilustrované sumovanými obrazy (tzv. MIP, Maximum Intensity Projection) rozložení radiofarmaka fluorodeoxyglukózy v trupu získanými při vyšetření PET. Zatímco lokalizovaná varianta se klinicky manifestuje ve formě benigního, neobestivého, pomalého zvětšování lymfatické uzliny a její nálezy může tak být zcela náhodný při rutinní lékařské prohlídce, u multisystémové formy jsou celkové příznaky téměř konstantním jevem. Kompletní chirurgická excize představuje u lokalizované formy kurativní modalitu, u multisystémové formy však tato není dostačující a nutná je léčba systémová. Jako příklad přechodové formy zde uvádíme pacienta s unicentrickou plazmocelulární Castlemanovou chorobou. U tohoto 19letého muže s anamnézou asi dva měsíce trvajících tlakových bolestí v oblasti pravého hypochondria a pocitů plnosti i po menších porcích jídla se první obtíže, křeče v břiše, objevily náhle. Při vstupní prohlídce na našem pracovišti jsme při fyzikálním vyšetření nezjistili žádné abnormality. V krevních odběrech byla patrná mírná lymfocytóza (45 %, leukocyty = $7,5 \times 10^9/l$), mikrocytóza (střední objem erytrocytů – 71 fl, bez anémie), elevace laktátdehydrogenázy (4,5 $\mu\text{kat/l}$) a prozánětlivý stav organismu (C-reaktivní protein = 75 mg/l, fibrinogen = 5,9 g/l). CT vyšetření ukázalo vejčitou expanzi velikosti 42 x 40 x 32 mm vtláčující se do mediálního okraje lobus caudatus jater, která měla PET pozitivní korelát s mírou metabolické aktivity vyjádřenou semikvantitativně pomocí SUVmax (Maximum Standardized Uptake Value) 8,5. Definitivní diagnózu poskytl až histologický rozbor extirpovaného útvaru. Pro srovnání SUVmax postižené uzliny u pacientky vlevo s hyalinně-vaskulární variantou byl 2,2.



Obr. 4 Objemný tumor v pánvi, který se zobrazil na CT (červená šipka, příčný rozměr na snímku 60 x 48 mm), způsoboval tlakem na močový měchýř pacientce potíže při močení. Nález na CT je pro Castlemanovu chorobu typický (uzlina se syčením kontrastní látkou a kalcifikací). Pacientka podstoupila resekční výkony, kdy na kontrolním CT jsou patrné již jen jizevnaté změny po extirpaci v pánvi a břišní stěně (modré šipky). Histologický nálezy odpovídaly hyalinně-vaskulární Castlemanově chorobě. Jelikož zobrazovací vyšetření neprokázala žádné další jednoznačné postižení, byla diagnóza uzavřena jako unicentrická forma a pacientka převedena do dispenzární péče.

derní biologické terapii monoklonálními protilátkami (rituximab – protilátka proti antigenu CD 20, tocilizumab – protilátka proti receptoru pro interleukin-6, a siltuximab – protilátka proti samotnému interleukinu-6) a imunomodulačními léky (thalidomid a jeho derivát lenalidomid).⁽³⁻⁵⁾

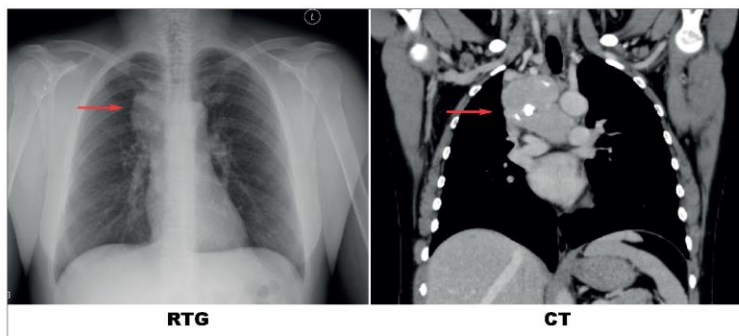
Nemoc nejčastěji postihuje oblast mediastina (Obr. 5), krku (Obr. 6-8), dutiny břišní (Obr. 9) a pánve (Obr. 10), může však zasáhnout jakýkoliv orgán, napodobujíc tak některé obvyklejší be-

nigní i maligní afekce. Jelikož je toto onemocnění často poddiagnostikováno nebo špatně diagnostikováno, přesné údaje o jeho výskytu v populaci nejsou známy. Často asymptomatická unicentrická forma totiž bývá nezřídka diagnostikována náhodně při rutinní lékařské prohlídce a multicentrická forma může naopak zůstat vzhledem ke své pestré klinické prezentaci dlouho diagnostickými nástroji nezachycena.⁽⁶⁾ Odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 ke 100 000 postižených s vypočtenou roční

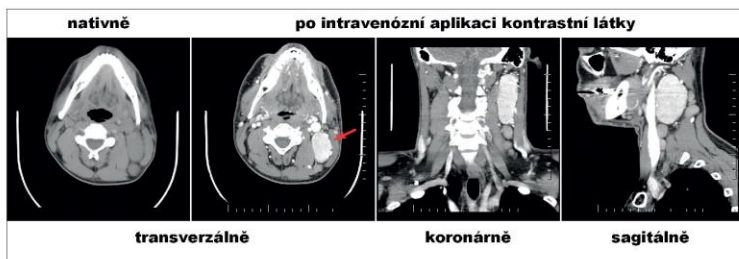
incidencí 2,1/100 000 osob.⁽⁷⁾ V diagnostice Castlemanovy choroby má dominantní úlohu histopatologický nálezy, ten ale v případech plazmocelulární varianty není zcela specifický a stanovení správné diagnózy je tak nakonec průsečíkem klinického vyšetření, laboratorních dat, nálezů ze zobrazovacích modalit a histopatologického vyšetření.

Stěžejní roli v patofyziologii Castlemanovy choroby hraje dysregulace cytokinové sítě a jako klíčový byl v této souvislosti označen interleukin-6, který stimuluje proliferaci a vyzrávání B-buněk, podněcuje novotvorbu cév cestou vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a je spojován s chronicky zvýšenou hodnotou C-reaktivního proteinu, neutrofilii a s anémií chronických chorob, přítomnou zejména u pacientů s plazmocelulární variantou. Jak již bylo zmíněno, na signalizační dráhu interleukinu-6 je začlena moderní biologická léčba monoklonálními protilátkami. Úzký vztah k rozvoji multicentrické Castlemanovy choroby, především u HIV (human imunodeficiency virus, virus lidského imunodeficitu) pozitivních pacientů, má rovněž HHV-8 (human herpes virus type 8, lidský herpesvirus 8, označovaný též jako herpesvirus Kaposiho sarkomu).

hematoonkologie



Obr. 5 Postižení mediastina jako typická manifestace Castlemanovy choroby. Nález rozšířeného mediastina na skiagramu hrudníku byl náhodný při předoperačním vyšetření před plastickou operací prsu. Pacientka byla v té době zcela asymptomatická, fyzikální ani laboratorní vyšetření neprokázalo žádné odchylky. CT hrudníku potvrdilo přítomnost tumorózní expanze v mezihrudí. Dle histopatologického výsledku se jednalo o nezhoubnou, hyalinně-vaskulární variantu. Další došetřování neukázalo mimohrudní diseminaci. Pro nevhodnou anatomickou lokalizaci byla z chirurgického hlediska technicky proveditelná jen subtotální excize s následným zajištěním adjuvantní kortikoterapií. Restagingové PET/CT následně zdokumentovalo kompletní remisi onemocnění a pacientka byla nadále jen sledována.



Obr. 6 CT krku u pacienta s unicentrickou hyalinně-vaskulární Castlemanovou chorobou. Dle anamnézy si pacient poprvé všimnul zduření vlevo na krku ve 13 letech, tento nález mu nečinil žádné obtíže ani se v čase podstatně nezvětšoval. K operačnímu řešení se přistoupilo ve 21 letech. Z oblasti II laterocervikálně byl odstraněn dobře vaskularizovaný houbovitý útvar velikosti 65 x 35 x 25 mm, ohraničený tenkou kapsulou, a z oblasti III ipsilaterálně se vyfalelo několik drobných kulatých až ovalných lymfatických uzlin velikosti do 2 cm, které byly hmatné i při fyzikálním vyšetření a dle hodnotícího patologa obsahovaly jen reaktivní změny. Pacient před resekčním výkonem podstoupil rovněž MR vyšetření, jehož výsledky dokumentujeme na Obr. 7, 8.

Infekce oběma těmito viry se mohou u pacientů s multicentrickou Castlemanovou chorobou vyskytovat nezávisle na sobě a jejich přítomnost je spojována s obzvláště agresivním průběhem nemoci, který má svůj histopatologický korelát v podobě plazmablastické varianty.^(3, 8) Pro odlišení unicentrické od multicentrické Castlemanovy choroby se kromě důkladného fyzikálního vyšetření orientujeme zejména podle zobrazovacích metod. Skiografie hrudníku (rtg S + P) a ultrasonografie břicha představují základní screeningové modalit, které mohou odhalit nemoc i u zcela asymptomatických pacientů (Obr. 5, 11). Plnohodnotný staging však obnáší provedení CT hrudníku, břicha a pánve, a dále zahrnuje vyšetření krevního obrazu, ledvinových funkcí (urea, kreatinin), jaterních testů, zánětlivých ukazatelů (sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein, případně feritin, fibrinogen), celkové bílkoviny

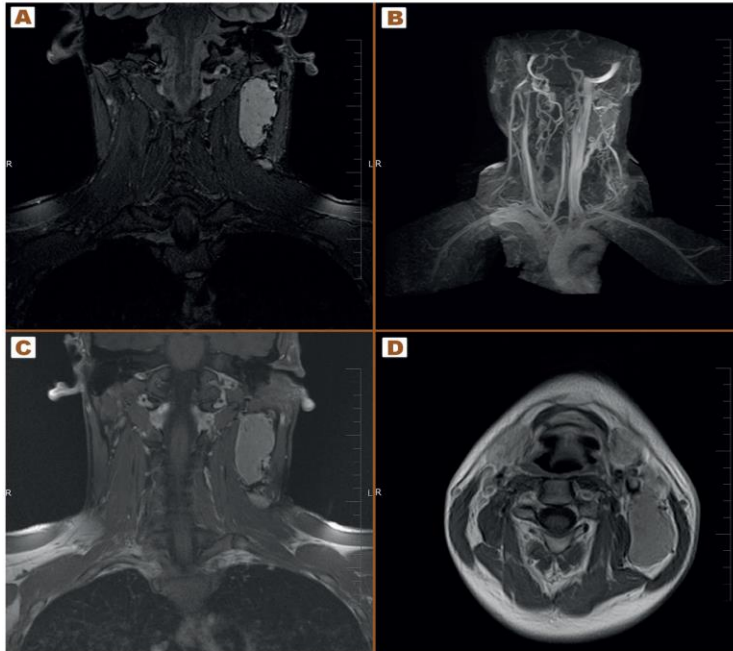
a elektroforézy séra (Obr. 12). Testování na HIV či HHV-8 pozitivitu doporučujeme doplnit u multicentrických forem. Jako jedna z nejmodernějších zobrazovacích modalit je k dispozici PET/CT, při níž se aplikuje radiofarmakum 2-¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glukóza. PET/CT má významné postavení nejen u nově diagnostikovaných nemocných ke stanovení rozsahu onemocnění před léčbou, ale i u jejich sledování při a po skončení terapie (Obr. 13-15). Z tohoto důvodu doporučujeme provedení PET/CT u všech pacientů s Castlemanovou chorobou. Prognóza lokalizované formy je vynikající a podle dosud nejrozsáhlejší metaanalýzy 416 pacientů dosahuje tříleté přežití v případech unicentrické hyalinně-vaskulární varianty 92,5%.⁽⁹⁾ Lokalizovaná Castlemanova choroba totiž negativně ovlivňuje organismus většinou pouze tlakem na okolní tkáň i orgány a kompletní chirurgická resekce přináší konečné

řešení včetně odeznění případných systémových příznaků typických pro plazmocelulární formu (Obr. 3). Prognóza je příznivá také v případě parciální resekce, kdy postižené oblasti mohou být dlouhodobě v klinické remisi, bez známek progresu nemoci. I přes kompletní resekci se však udává zvýšené riziko sekundární amyloidózy a lymfomů, z čehož vyplývá nutnost dlouhodobé dispenzarizace této skupiny nemocných.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Na druhé straně je prognóza minoritně zastoupené multicentrické Castlemanovy choroby bez léčby špatná. Výsledky výše zmíněné metaanalýzy autorské skupiny Talat et al. stanovují tříleté přežití v případech plazmocelulární varianty u HIV negativních pacientů na 45,7 %, u HIV pozitivních pacientů pak z důvodu prudšího průběhu a vyššího rizika sekundární malignity pouze na 27,8%.⁽⁹⁾ Mezi nejčastější příčiny zvýšené smrtelnosti patří fulminantní infekce, renální selhání, progresu nemoci nebo rozvoj neoplazie (Kaposiho sarkomu, non-hodgkinského lymfomu, plazmocytomu a dalších).^(1, 13) Jako negativní prognostické faktory byly označeny: plazmocelulární a plazmablastická varianta, HIV a HHV-8 pozitivita, věk nad 60 let a přítomnost splenomegalie (Obr. 16).^(1, 3, 14) Multicentrická Castlemanova choroba bývá dále často doprovázena imunodeficiencí, sekundární amyloidózou, neuropatií a kožními lézemi (Obr. 17). Weisenburger et al. rozdělili její průběh do čtyř skupin: 1. stabilní nemoc, 2. chronicky relabující nemoc, 3. agresivní choroba, 4. rozvoj maligní lymfoproliferace.⁽¹⁵⁾

Historické souvislosti

První zmínka o onemocnění, později nazvaném Castlemanova choroba, se objevila v roce 1954 na stránkách renomovaného časopisu The New England Journal of Medicine. Jako případ číslo 40011 tam v pravidelné rubrice kazuistik z nemocnice Massachusetts (Case records of the Massachusetts General Hospital) zveřejnil patolog Dr. Benjamin Castleman se spolupracovníci Virginii W. Townovou zprávu o 40letém muži, který byl přijat do nemocnice pro nález mediastinální expanze. Tento pacient měl anamnézu nepravidelných period subfebrilií až horeček po dobu posledních 13 let, během nichž se podrobil apendektomií (pro přidružené bolesti břicha) a tonsilektomií (pro recidivující infekce horních cest dýchacích). Nález rozšířeného mediastina byl učiněn již v 31 letech jako zcela ná-



Obr. 7 Rychle se sytící tumor vlevo na krku s okolní adenopatií při zobrazení MR jako projev Castlemanovy choroby u pacienta popsaného v Obr. 6. U bifurkace levé karotidy je patrný dorzálně směřující, objemný, vcelku homogenní, hypersignální tumor 25 x 30 x 52 mm s naznačenou lobulární strukturou, pod ním se nacházejí zmnožené, zvětšené uzliny podél kývačů a v nadklíčku, velikosti až 2,5 cm, s obdobným charakterem signálu jako původní tumor. Vpravo jsou uzliny pod 1 cm.

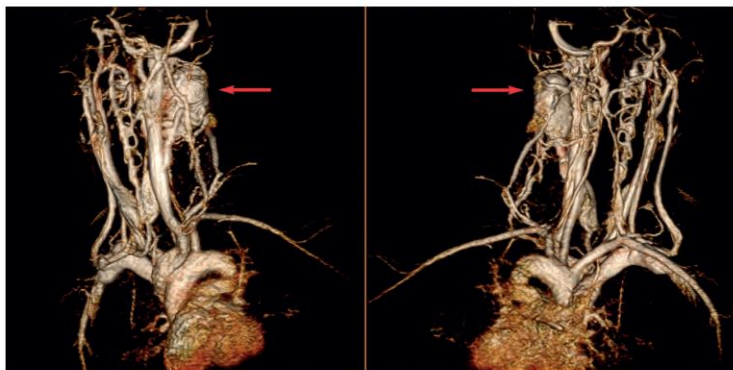
Postkontrastně dochází k rychlému vysycování tumoru z povodí arteria carotis communis a arteria carotis externa vlevo s rychlou drenáží do rozšířených žil drénujících zejména do vena jugularis vpravo, v menší míře i do okcipitálních a vertebrálních žil. Vena jugularis i arteria carotis communis se nacházejí ventrálně od léze.

A. Nativní MR obraz ve STIR sekvenci v koronární rovině.

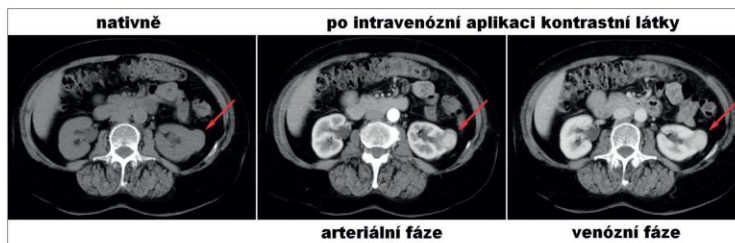
B. MR angiografie krčních tepen a žil po intravenózní aplikaci kontrastní látky.

C. Postkontrastní MR v T1 vážených obrazech s potlačení tuků v koronární a transverzální rovině.

D. Postkontrastní MR v T1 vážených obrazech bez saturace tukové tkáně v transverzální rovině.



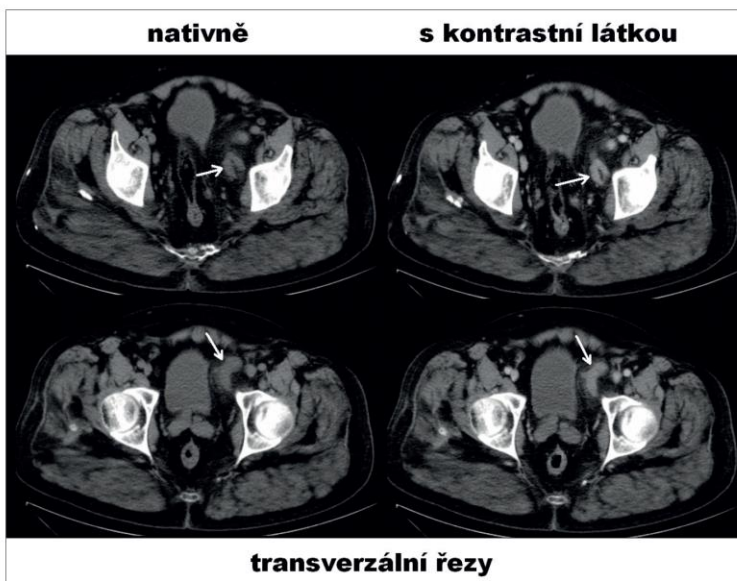
Obr. 8 Volume rendering 3D rekonstrukce z kontrastované MR angiografie u pacienta popisovaného v Obr. 6 ukazující cévní zásobení zvětšené uzliny s tortuózními cévami na povrchu.



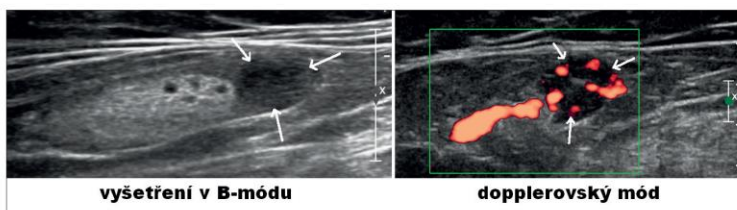
Obr. 9 Unicentrická Castlemanova choroba ve formě tumoru levé ledviny na CT břicha. U této pacientky byla v rámci předoperačního vyšetření před operací varixů náhodně zjištěna zvýšená sedimentace (65 mm za h, 105 za 2 h). Následné došetřování odhalilo kulovitý tumor levé ledviny velikosti 3 cm a velkým překvapením bylo, když histologický rozbor mezorenálního resektátu ukázal právě plazmocelulární Castlemanovu chorobu. Jiný pacient s plazmocelulární unicentrickou formou je jako intermedieární agresivní varianta popisován na Obr. 3. V obou těchto případech byly v odběrech známky prozánětlivého stavu organismu. Klinické příznaky zřejmě dominantně souvisely s topografickými vztahy, kdy u muže na Obr. 3 působil útvar tlakem na trávicí trubici poruchu pasáže, zatímco u zde popisované pacientky roztláčoval tumor nenápadně perirenální vazivo v retroperitoneu.

hodný záchyt na rentgenogramu, během kontrol v průběhu následujících 9 let se útvar postupně zvětšoval. V době přijetí k hospitalizaci měl muž subfebrilie a trpěl suchým kašlem, celkově ale nepůsobil dojmem vážněji nemocného, fyzikální vyšetření neodhalilo žádnou abnormalitu. Krevní testy ukázaly mírnou anémii (hemoglobin = 110 g/l), leukocytózu ($12,4 \times 10^9/l$) a zvýšenou sedimentaci erytrocytů (FW = 53 mm/h). Na základě skiagrafičtých a skiaskopických studií byla masa o velikosti 5 cm v průměru lokalizována do oblasti předního mezihrudí blízko plícnice a perikardu, od cévních struktur však byla oddělena, neměla cystický charakter, ani žádné kalcifikace.

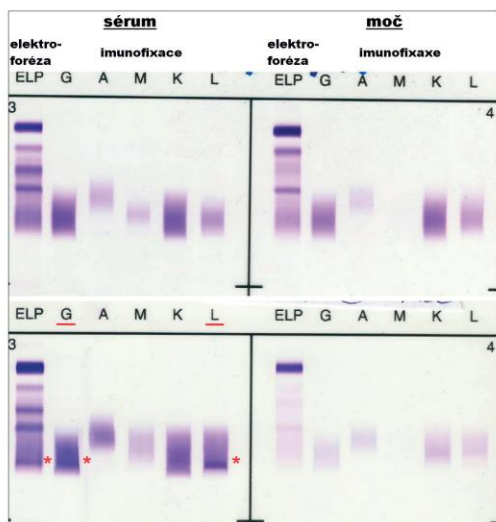
V diferenciální diagnostice se zvažovala možnost dermoidní cysty nebo teratomu, thymomu, mediastinální tuberkulózy, Hodgkinova lymfomu a bronchogenní cysty. Dermoidní cysty a teratomy jsou sice nejčastějšími nádory předního mediastina, proti této diagnóze však hovořil věk pacienta (typické jsou projevy mezi 20 a 30 lety) a absence diferencované tkáně na skiagramu (zubů, kostí), jinak příznacné pro tuto jednotku. Thymom se pro nepřítomnost myasthenia gravis rovněž nezdál pravděpodobný. Tuberkulom mezihrudí je velmi vzácné postižení, navíc tuberkulinový test u muže byl negativní, empirická léčba streptomycinem nevedla k žádnému prokazatelnému zmenšení nálezu a většina do té doby popsaných



Obr. 10 CT pánve ukazuje paket uzlin parailicky vlevo v nativním vyšetření a po intravenózní aplikaci kontrastní látky, kdy je patrné jejich homogenní syčení. Tyto skeny zachycují pouze jednu z více postižených lokalizací u pacienta s plazmocelulární multicentrickou formou. Vyšetření bylo součástí restagin-gového zhodnocení při probíhající léčbě a ukázalo výraznou velikosti patologických lymfatických uzlin. Vstupní nález totiž dosahoval téměř dvojnásobné velikosti.



Obr. 11 Ultrazvukové vyšetření tříselné uzliny postižené plazmocelulární Castlemanovou chorobou. Patrná je uzlina s normálním LT indexem (poměr největšího longitudinálního a největšího transverzálního rozměru), zachovaným hyperechogenním centrem a lokálně rozšířenou korovou vrstvou (šipky), která je při barevném zobrazení dopplerovské energie hypervaskularizovaná.



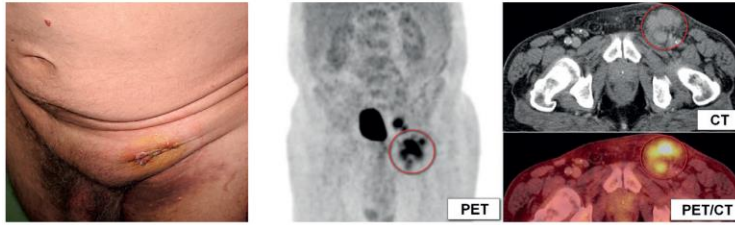
Obr. 12 Výsledky elektroforézy a imunofixace séra a moči u dvou pacientů s multicentrickou Castlemanovou chorobou. V obou případech byla zjištěna hypergamaglobulinémie a proteinurie. U pacienta s nálezem nahofe se jednalo o polyklonální zmnožení gamaglobulinů (celková bílkovina = 76,2 g/l), u druhého muže však o přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, tzv. paraproteinémie (celková bílkovina 72,8 g/l, imunoglobulin G lambda = 4,3 g/l - označen hvězdičkou). Masivní neselektivní proteinurie u prvního pacienta (6,44 g/l) odpovídala nefrotickému syndromu, v moči druhého pacienta byl prokázán albumin, dále alfa2-globulinu a transferin s difúzně naznačenou zónou gama, ale bez přítomnosti monoklonality (proteinurie = 0,65 g/l). Nález paraproteinu u nemocných s Castlemanovou chorobou by měl vzbudit podezření na možný POEMS syndrom.

případů se vyskytovala u mladých pacientů do 20 let. Nicméně u pacienta byla v minulosti popsána kalcifikace několika mezenterálních lymfatických uzlin, což do jisté míry možnost tuberkulózy podporovalo. Hodgkinový lymfom bez periferní lymfadenopatie – jako v popisovaném případě – či bronchogenní cysta jsou spíše vzácné diferenciálnědiagnostické alternativy.

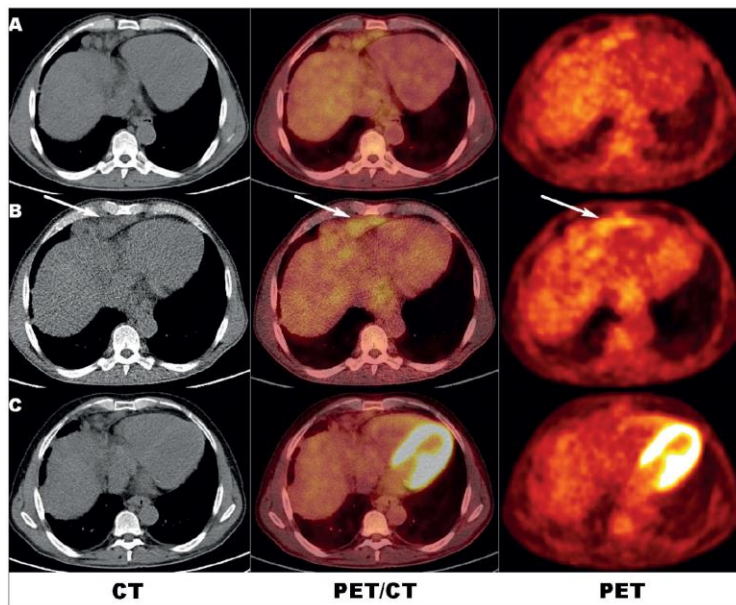
Po úvodním týdenním terapeutickém testu streptomycinem byl pacient šestnáctý den hospitalizace operován. Kromě sledované expanze byla vyjmuta i přiléhající velká skupina satelitních, hypertrofičtých lymfatických uzlin. Zajímavé výsledky poskytlo histopatologické vyšetření. Dr. Castleman popsal hyperplastickou lymfoidní tkáň s mnoha germinálními centry obklopenými zralými lymfocyty. Mnoho z těchto germinálních center obsahovalo hyalinizované oblasti, které však nebyly Hassallovými tělísky nalézány v brzlíku. V lymfatické tkáni bylo také roztroušeno mnoho plazmatických buněk.

Dr. Castleman uzavírá svůj histologický popis zmínkou o pěti dalších podobných případech, z nichž některé konzultoval se svými kolegy, kdy se všichni shodli na nález hyperplastických lymfatických uzlin s reaktivními germinálními centry, přičemž se nejednalo o thymomy. Patologicko-anatomická diagnóza tedy zněla: hyperplazie mediastinálních lymfatických uzlin. A jak je v článku uvedeno, jeden z odborníků, který se na diferenciálnědiagnostické rozvaze podílel, poznamenal: „This is a new disease syndrome that you are presenting to us!“ (Popisujete nám tu nové onemocnění!). Samotný závěr článku pak uvádí, že pacient se 10 měsíců po operaci cítí výborně, hraje golf a tvrdě pracuje.⁽¹⁶⁾

Zanedlouho poté, v roce 1956, shrnul Castleman se spolupracovníky podobné histologické nálezy celkem u 13 pacientů. V roce 1972 pak Keller, Hochholzer a Castleman klinicky a histopatologicky definovali hyalinně-vaskulární a méně častý plazmocelulární typ, který však jako variantu bohatou na plazmatické buňky popsali již v roce 1969 Flendrig a Schillings. První případ multicentrické formy byl uveřejněn až v roce 1978 autorským týmem Gaba et al. Postupně se objevovaly zprávy o vztahu Castlemanovy choroby k infekci HIV a HHV-8 viry a o úloze interleukinu-6 v patogenezi onemocnění. Z 80. let rovněž pocházejí první zprávy o možné souvislosti



Obr. 13 Levostřední tříselná lymfadenopatie u pacienta s multicentrickou plazmocelulární Castlemanovou chorobou. Klinický náález vlevo koreluje s vyobrazením pomocí PET/CT (uprostřed sumovaný obraz PET MIP v koronární rovině, vpravo CT a PET/CT skeny v transverzální rovině). PET/CT tedy ukázalo nejen morfologii sledované struktury díky CT komponentě, ale i patologicky zvýšenou metabolickou aktivitu (SUVmax = 6,15), která převyšuje aktivitu v referenčním jaterním parenchymu.



Obr. 14 Sledování patologického infiltrátu v úrovni bráničního úhlu ventrálně v čase u pacienta s multicentrickou plazmocelulární Castlemanovou chorobou pomocí PET/CT modalit (transverzální řezy). V období bez léčby (A až B) došlo k nárůstu hypermetabolismu značně glukózy sledované léze, doprovázeném její velikostní progresí. Po zahájení léčebného režimu s thalidomidem metabolická aktivita rychle klesla na úroveň okolní zdravé tkáně společně s částečným zmenšením její velikosti (B až C), přičemž kontrolní vyšetření (C) bylo provedeno již po prvním léčebném cyklu. Takto prokázaný léčebný efekt pomocí poklesu metabolické aktivity jednoznačně koreloval se zlepšením celkového klinického stavu pacienta a úpravou některých vstupně přítomných abnormálních nálezů v krevních odběrech (pokles celkové bílkoviny ze 100,2 g/l na 76,5 g/l, nárůst albuminu z 27,8 g/l na 33,3 g/l, pokles C-reaktivního proteinu z 41 mg/l na 13,2 mg/l, nárůst hemoglobinu z 99,5 g/l na 118 g/l). Tímto případem dokládáme význam PET vyšetření při sledování léčebné odpovědi u pacientů s Castlemanovou chorobou.

Castlemanovy choroby a tzv. POEMS syndromu, což je akronym označující polyneuropatii, organomegaliu, endokrinopatii, monoklonální gamapatiu a kožní změny.^(3, 4, 10) Zcela recentní je pak zpráva z asijského kontinentu o nové variantě Castlemanovy choroby, tzv. Castleman-Kojimově chorobě (TAFRO syndromu). Jedná se o systémové závažné onemocnění charakterizované následujícími znaky: trombocytopenie, ascites (anasarka), mikrocytární anémie, myelofibróza, renální insufi-

ciencie a organomegalie. Uzliny bývají mírně, ale generalizovaně zvětšeny (do 1,5 cm) s histologickým korelátum v podobě smíšené nebo hyalinně-vaskulární Castlemanovy choroby.⁽¹⁷⁾

Závěry pro praxi

Vzácné diagnózy lze rozpoznat, pokud na jejich existenci vzpomeneme a zahrneme je do naší diferenciálnědiagnostické rozvahy. Pro Castlemanovu chorobu to platí při pátrání po nejasné příčině zvětšených

lymfatických uzlin, anémie chronických chorob, horečky nejasného původu a dalších tzv. B-symptomů (hubnutí, noční poty, patologická únava). PET/CT má významné postavení v diagnostickém algoritmu, a to jak při vstupním staginogém hodnocení rozsahu onemocnění, tak i při sledování pacientů a hodnocení odpovědi na podanou léčbu. Testování na HHV-8, a zejména pak HIV pozitivitu, doporučujeme doplnit u pacientů s multicentrickou Castlemanovou chorobou. Na rozdíl od lokalizované varianty, kde úplné operační odstranění bývá konečným řešením, představují u multicentrické formy imunomodulační léky a monoklonální protilátky atraktivní léčebnou alternativu klasických režimů s cytostatiky. Podání takového moderní léčby však podléhá podmínkám pro tzv. off-label indikaci regulovanou zákonem o léčivech, a její schválení je pak plně v kompetenci příslušné zdravotní pojišťovny.

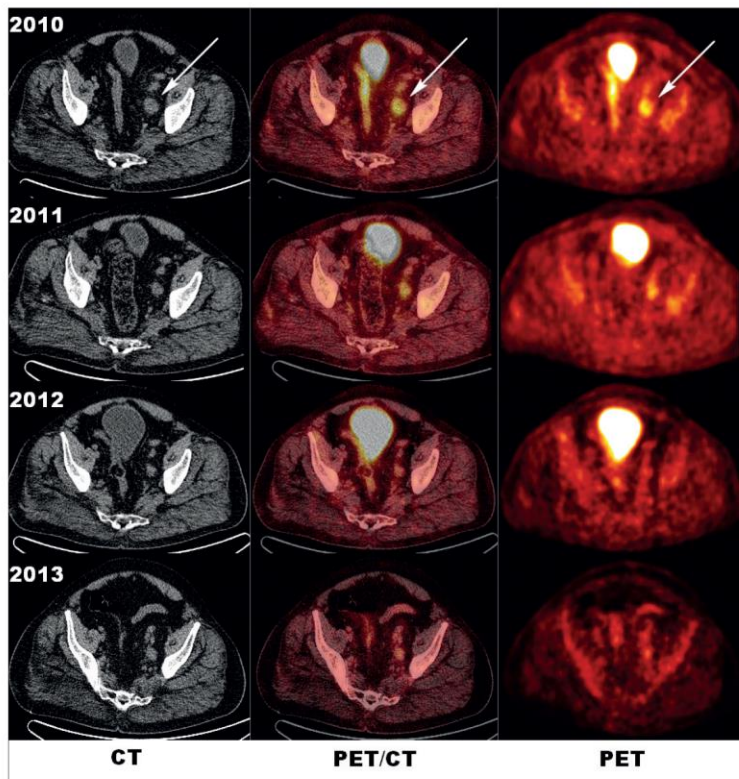
Poděkování

Práce byla podpořena granty IGA MZd NT12215, NT12130, NT13190, grantem MUNI/A/0723/2012, podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a MZ ČR – MZ RVO (FNBr, 65269705) a grantem VEGA SR č. 1/0378/12; RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Prohlášení: autor nemá střet zájmů.

Literatura

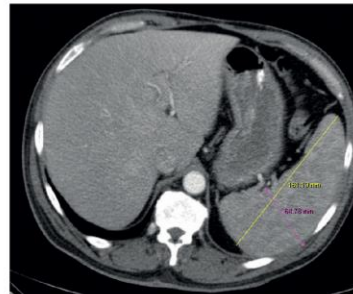
1. CRONIN, DM., WARNKE, RA. *Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions.* Adv Anat Pathol, 2009, 16, p. 236–246.
2. SZTURZ, P., MOULIS, M., ADAM, Z., et al. *Castlemanova choroba.* Klin Onkol, 2011, 24, s. 424–434.
3. DISPENZIERI, A. *Castleman disease.* In ANSELL, SM. (Ed.), *Rare Hematological Malignancies.* Boston MA : Springer Science + Business Media, LLC. 2008, p. 293–330.
4. VAN RHEE, F., STONE, K., SZMANIA, S., et al. *Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy.* Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8, p. 486–498.
5. JUNG, JH., PARK, G., CHOI, HJ., et al. *An Unusual Stroma-Rich Variant of Castleman's Disease of the Hyaline-Vascular Type: A Case Report.* Korean J Pathol, 2007, 41, p. 266–270.
6. BONEKAMP, D., HORTON, KM., HRUBAN, RH., et al. *Castleman disease: the great mimic.* Radiographics, 2011, 31, p. 1793–1807.
7. MEHRA, M., COSSROW, N., STELLHORN, RA., et al. *Use of a Claims Database to Characterize and Estimate the Incidence of Castleman's Disease (abstract 4253).* Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/web-program/Paper51578.html>.
8. DOSSIER, A., MEIGNIN, V., FIESCHI, C., et al. *Human Herpesvirus 8-Related Castleman Disease in the Absence of HIV Infection.* Clin Infect Dis, 2013, 56, p. 833–842.
9. TALAT, N., SCHULTE, KM. *Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature.* Oncologist, 2011, 16, p. 1316–1324.



Obr. 15 Léčebný efekt lenalidomidu u pacienta s multicentrickou Castlemannovou chorobou (PET/CT transverzální řezy). Vstupní vyšetření (2010) ukazuje metabolicky aktivní patologickou masu (SUV_{max} = 6,15) o průměru téměř 3 cm v pálni nad úrovní stropu levého acetabula. Restagingové vyšetření v průběhu léčby (2011) pak poklesem hypermetabolismu glukózy a zmenšením velikosti sledované rezistence doložilo léčebný účinek monoterapie lenalidomidem. Po 15 cyklech (2012) jsme při dosažené kompletní metabolické remise bez dalších klinických či laboratorních projevů Castlemannovy choroby u pacienta režim ukončili. Navozená terapeutická odpověď přetrvává dle kontrolního PET/CT (2013) více než rok bez jakékoli udržovací medikace. Tento případ a případ popsany na Obr. 14 dokládají roli PET vyšetření v indikaci Castlemannovy choroby.



Obr. 17 Vaskulitida na prstech horních a dolních končetin byla u tohoto pacienta s multicentrickou plazmocelulární Castlemannovou chorobou projevem progresu choroby při systémové chemoterapii s rituximabem. I když histologicky z kožní biopsie byly popsány změny odpovídající erythema multi-forme, uzavřeli jsme příčinu lividního zbarvení oboustranně oteklých prstů na základě klinického nálezu a výborného účinku antiagregační a vazodilatační léčby jako vaskulitidu. Kožní manifestaci doprovázelo celkové zhoršení stavu pacienta a dyspepsie. Kontrolní CT vyšetření po podání tří cyklů sice ukázalo neměnný rozsah lymfadenomegalie, ale pro výše uvedenou jasnou klinickou progresi jsme byli nuceni zavést léčebný režim ukončit.



Obr. 16 CT břicha prokázalo u tohoto pacienta s multicentrickou plazmocelulární Castlemannovou chorobou zvětšenou slezinu (rozměry 161 x 65 mm, transverzální řezy).

10. KELLER, AR., HOCHHOLZER, L., CASTLEMAN, B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*, 1972, 29, p. 670-683.

11. CHRONOWSKI, GM., HA, CS., WILDER, RB., et al. Treatment of unicentric and multicentric Castlemann disease and the role of radiotherapy. *Cancer*, 2001, 92, p. 670-676.

12. LACHMANN, HJ., GILBERTSON, JA., GILLMORE, JD., et al. Unicentric Castlemann's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *QJM*, 2002, 95, p. 211-218.

13. CHOI, JH., JO, YJ., GONG, SJ., et al. Unicentric Castlemann disease is not clearly distinguished from multicentric type: a case report. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008, 8, p. 256-259.

14. SHIN, DY., JEON, YK., HONG, YS., et al. Clinical dissection of multicentric Castlemann disease. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52, p. 1517-1522.

15. WEISENBURGER, DD., NATHWANI, BN., WINBERG, CD., et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol*, 1985, 16, p. 162-172.

16. CASTLEMAN, B., TOWNE, VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises: founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med*, 1954, 251, p. 396-400.

17. KAWABATA, H., TAKAI, K., KOJIMA, M., et al. Castlemann-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly: a status report and summary of Fukushima (6 June, 2012) and Nagoya meetings (22 September, 2012). *J Clin Exp Hematol*, 2013, 53, p. 57-61.

18. YE, B., GAO, SG., LI, W., et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castlemann's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol*, 2010, 27, p. 1171-1178.

e-mail: petr.szturn@fnbrno.cz

3.2.2. PŘÍLOHA 17:

Szturz P, Prášek M, Řehák Z, Fabian P.

Unicentric Castleman disease: from screening mammography to PET/CT imaging.

Nuklearmedizin. 2014; 53: N41-43.

Impakt faktor v roce 2014 = 1,494

Stěžejní body publikace:

- popis případu unicentrické Castlemanovy choroby (str. 185-187)
- Castlemanova choroba jako diferenciální diagnostika ložiskového nálezu na mamografii (str. 185)
- význam FDG-PET/CT vyšetření v diagnostice, monitorování efektu léčby i dlouhodobém sledování pacientů (str. 186-187)

Unicentric Castleman disease: from screening mammography to PET/CT imaging

The eponym Castleman disease encompasses two clinical forms (unicentric and multicentric) further histopathologically classified into four variants:

- hyaline vascular,
- plasma cell,
- mixed,
- plasmablastic.

Enlarged lymph nodes, the hallmark of this rare, non-clonal lymphoproliferative disorder, are usually found in the mediastinum. We are the first to report on a finding of Castleman disease on screening mammography, which was further confirmed on a whole body PET/CT examination.

a minor structural irregularity in the left lower-outer quadrant that has no correlate on the mammogram. The most striking finding, however, was an enlarged lymph node (6 × 3 × 5 cm) located 30 mm beneath the anterior border of the left axilla. Otherwise, reactive and lipomatous nodes were noted on both sides. Subsequently, the pathological finding of a core-needle biopsied specimen raised the suspicion of Castleman disease.

In order to exclude possible generalized lymphadenopathy or involvement of other organs, whole-body fluorine-18-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scan imaging was ordered. The scans were

obtained in euglycaemia (blood glucose = 5.0 mmol/l) after 60 min accumulation phase following intravenous application of FDG in a dose of 343 MBq. Data acquisition on a hybrid PET/CT scanner (Biograph 64 True Point HR, Siemens, Erlangen, Germany) was carried out at the extent from the cranial base to the upper thighs with a high-dose contrast enhanced CT using 90 ml of intravenous iodine radiocontrast (Iomeron 400, Bracco, Milano, Italy). Emission and transmission scans were reconstructed by using an iterative reconstruction algorithm. We evaluated PET scans, CT scans, fused PET/CT images as well as maximum intensity projections (MIP). For semiquantitative analy-

Imaging

A woman (age: 51 years, born in 1960) underwent her third screening mammography with constant findings of low breast density and residual fibroglandular tissue retroareolarly (type Tabar III). Newly, a half-spherical shadowing was apparent at the margin of the x-ray image of the left breast (► Fig. 1). The obese habitus of the woman (height = 167 cm, weight 85 kg, body mass index = 30.5) proved to be limiting in self-examination and only a careful physical examination was remarkable for a palpable elastic resistance.

In our country, screening mammography is recommended for asymptomatic women aged 45 and older every two years. Previous mammograms had not identified any abnormal resistances in this patient in 2007 and 2009, which suggested an actively growing lesion necessitating a rapid diagnostic process.

For further evaluation of a suspected pathological infiltration in the left axilla on the screening mammogram, a breast ultrasound was carried out showing a slightly irregular breast tissue bilaterally without any pathological focal solid areas except for

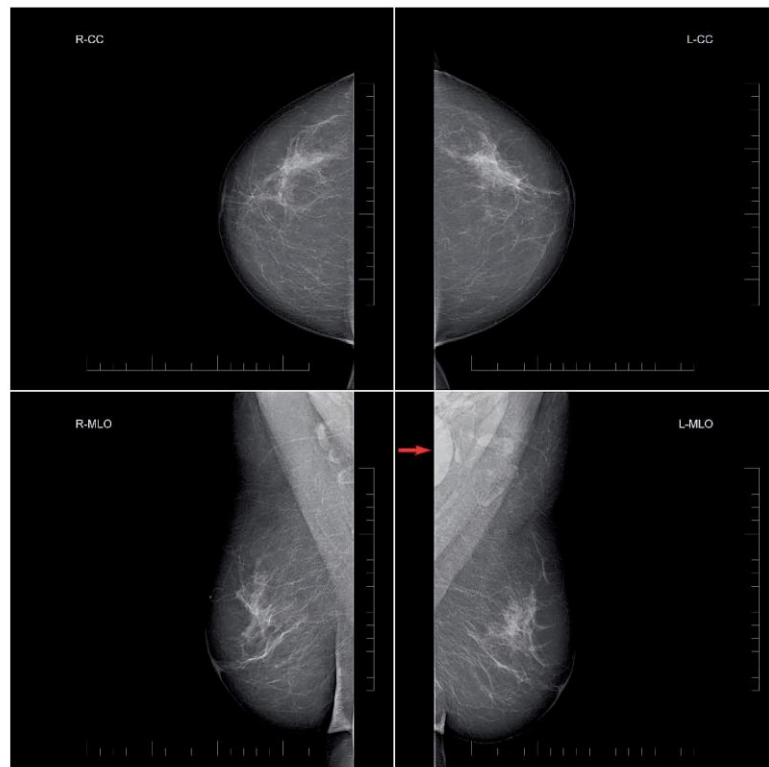


Fig. 1 Screening mammogram revealing a suspicious half-spherical shadowing in the left axilla (red arrow)

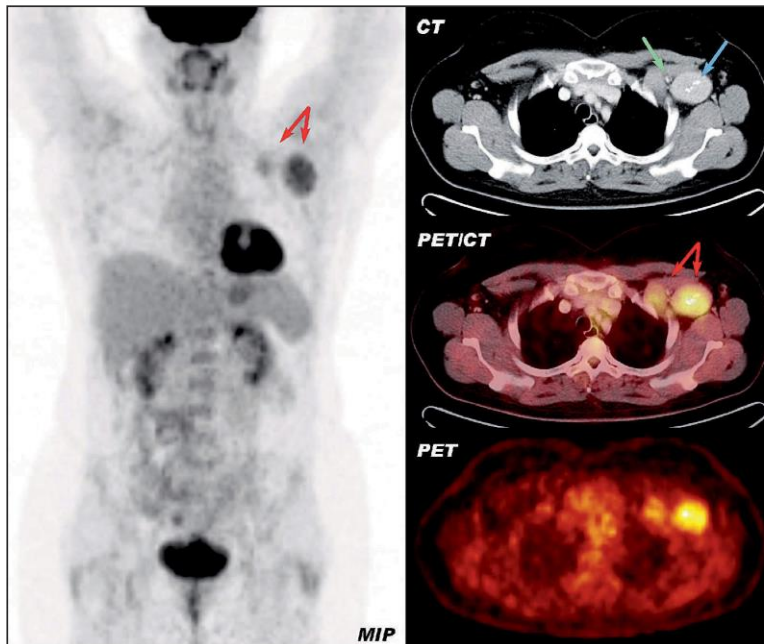


Fig. 2 MIP, CT, fused PET/CT and PET axial scans showing two enlarged lymph nodes (red arrows). The prominent feeding artery (green arrow) and internal course calcifications (blue arrow) further supported the suspicion of hyaline vascular Castleman disease.

sis, maximum standardized uptake values (SUVmax) were measured.

Results

The CT component revealed two enlarged nodal masses (diameters 48 mm and 30 mm) with intense contrast enhancement tightly surrounded by smaller lymph nodes in the left axilla. The mean attenuation of the dominant lesion was 115 Hounsfield Units, while in the aorta the value reached 142 Hounsfield Units (► Fig. 2). On the PET component, the two enlarged lymph nodes demonstrated pathological FDG uptake (SUVmax = 4.91 and 3.20).

After precise radiological localization of the tumour mass, left axillary lymph node dissection has been carried out. The histopathological survey identified typical features of hyaline vascular Castleman disease in the largest lymph node with a partial expression of corresponding changes further found in six smaller nodes (► Fig. 3).

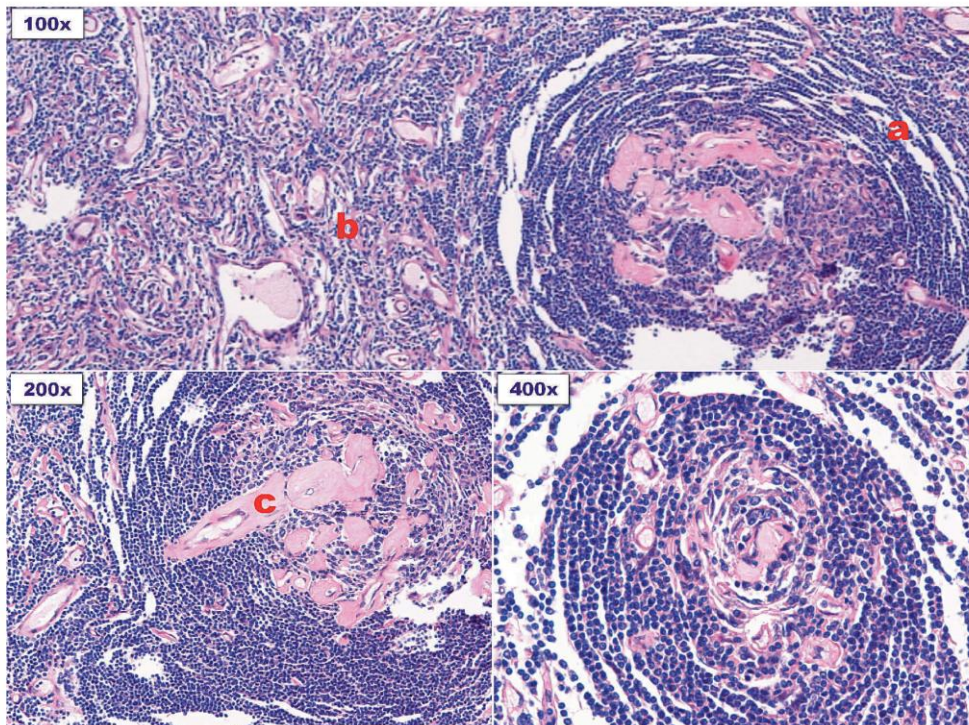


Fig. 3 Patient with Castleman disease, histology (haematoxylin-eosin staining): Follicles with expanded mantle zones contained small lymphocytes forming concentric rings (a) around regressively transformed germinal centers (the so called onion-skin like appearance). Furthermore, an inter-follicular vascular proliferation with perivascular hyalinization (b) and a single radiating vessel in the follicular center (c) were evident. The penetrating vessel together with the „onion-skinning“ of the mantle zone resembles the so-called lollipop appearance.

Consequently, the diagnosis was finally concluded as unicentric hyaline vascular Castleman disease and the achieved complete disease remission has been confirmed by restaging PET/CT scans at 4 and 16 months after the surgical procedure.

Discussion, conclusion

Originally described by Castleman and Lowne as hyperplasia of mediastinal lymph nodes in 1954, this very rare, non-clonal lymphoproliferative disorder represents a heterogenous entity with four histomorphological and two clinical forms. On an imaginary scale of aggressiveness, benign unicentric hyaline vascular variant on one side contrasts with life-threatening multicentric plasma cell or even more aggressive plasmablastic forms on the opposite side. Unlike unicentric forms curable by surgical excision, multicentric forms require a systemic treatment approach. In unicentric Castleman disease, a recent metaanalysis of 404 published cases reported 3 and 5 year disease free intervals of 89.7 % and 81.2 %, respectively (5). Despite benign nature of localized forms, a long-term follow-up is recommended due to increased risk of lymphoma development (2).

On CT examination, unicentric Castleman disease usually demonstrates three typical patterns of involvement (4), i. d.

- solitary non-invasive mass (50% of cases),
- a dominant infiltrative mass with associated lymphadenopathy (40% of cases),

- matted lymphadenopathy without a dominant mass (10% of cases).

Homogeneous intense enhancement after radiocontrast administration in the affected lymph nodes and apparent adjacent feeding vessels represent the hallmark radiologic features. Internal calcifications occur in about 10% of the diseased (1). Lee et al. described FDG-PET/CT as an effective diagnostic modality showing moderately increased radiotracer accumulation. In their retrospective analysis, SUVmax significantly differed between multicentric and unicentric forms of Castleman disease (7.0 ± 4.6 vs. 3.3 ± 1.1 ; $p = 0.048$) as well as symptomatic and asymptomatic patients (7.1 ± 4.5 vs. 3.1 ± 0.8 , $p = 0.028$) (3). At our department, patients with newly diagnosed Castleman disease, these under treatment and in follow-up care, are eligible for a whole-body FDG-PET/CT examination.

Screening mammography proved sensitivity in unicentric Castleman disease presenting with an accelerated growth mimicking a malignancy, while PET/CT examination demonstrated its role in the initial staging, treatment response monitoring as well as follow-up of these patients.

Acknowledgement

This work was supported in part by project MUNI/A/0723/2012, by MH CZ – DRO (MMCI, 00209805), MH CZ – DRO (FNBr, 65269705) and OP VaVpI – RECA-MO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH et al. Castleman disease: the great mimic. *Radiographics* 2011; 31: 1793–1807.
2. Herrada J, Cabanillas F, Rice L et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 657–662.
3. Lee ES, Paeng JC, Park CM et al. Metabolic characteristics of Castleman disease on 18F-FDG PET in relation to clinical implication. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 339–342.
4. McAdams HP, Rosado-de-Christenson M, Fishback NF et al. Castleman disease of the thorax: radiologic features with clinical and histopathologic correlation. *Radiology* 1998; 209: 221–228.
5. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 2012; 255: 677–684.

received: January 27, 2014

accepted: February 27, 2014

P. Szturz¹; M. Prášek²; Z. Řehák^{3,4}; P. Fabian⁵

¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Czech Republic; ²Department of Radiology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ³Department of Nuclear Medicine, PET centre, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ⁴Regional Centre for applied Molecular Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ⁵Department of Oncological Pathology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

3.3. Multicentrická Castlemanova choroba

Jak vyplývá ze samotného označení, jedná se o pokročilou formu onemocnění. Na rozdíl od maligních nádorů, kdy metastatické onemocnění je přirozeným vývojem neléčeného invazivního tumoru, dosud nebylo prokázáno, že lokalizovaná varianta Castlemanovy choroby postupem času nevyhnutelně progreduje do multicentrického, diseminovaného typu. To však neznamená, že tomu tak není, pouze se s ohledem na její velmi vzácný výskyt zatím nepodařilo nashromáždit dostatečné množství relevantních dat.

Celkové příznaky jsou u multicentrické Castlemanovy choroby téměř konstantním jevem a onemocnění může být součástí např. POEMS syndromu (schéma 1). Další zásadní odlišnost od unicentrické Castlemanovy choroby spočívá v dlouhodobé prognóze obou forem. Zatímco u lokalizované varianty převyšuje 3leté bezpříznakové období 90 %, u multicentrické se dle HIV statusu pohybuje od 28 % (HIV pozitivní) do 46 % (HIV negativní), kdy mezi dominantní příčiny zvýšené smrtlosti patří fulminantní infekce, renální selhání, progresse nemoci anebo rozvoj malignity, nejčastěji Kaposiho sarkomu či lymfoproliferativní neoplazie.

Diagnostika

Různorodost symptomatologie, která byla zmíněna u unicentrické Castlemanovy choroby, je ještě ve větší míře vyjádřena u varianty multicentrické. Jedná se především o celkové nespecifické příznaky doprovázené lymfadenopatií napodobující různé zánětlivé stavy, zhoubné nádory a kolagenózy. Častá přítomnost hepatomegalie, splenomegalie, anémie chronických chorob, ale např. také fluidothoraxu či monoklonální gamapatie s proteinurií, možný souběh s maligním onemocněním a ne zcela patognomonický histologický obraz plazmocelulárního typu dále znesnadňují celý diagnostický proces. S cílem prezentovat rozmanitost klinických a paraklinických nálezů Castlemanovy choroby byla připravena PŘÍLOHA 16 do časopisu Postgraduální medicína tak, aby lékaři zavčas vzpomněli na toto velmi vzácné onemocnění při pátrání po nejasné příčině některých častých chorobných projevů, zahrnuli jej do diferenciální diagnostiky a potvrdí-li se podezření, aby odeslali pacienta do specializovaného centra k případnému ověření diagnózy, provedení nezbytných vstupních radiodiagnostických a scintigrafických vyšetření a naplánování individualizované léčebné strategie.

Role interleukinu-6

Stěžejní roli v patofyziologii Castlemanovy choroby hraje dysregulace cytokinové sítě a jako klíčový byl v této souvislosti označen interleukin-6, který stimuluje proliferaci a vyžrávání B-buněk, podněcuje novotvorbu cév cestou vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a je spojován s chronicky zvýšenou hodnotou C-reaktivního proteinu, neutrofilii a s anémií chronických chorob, přítomnou zejména u pacientů s plazmocelulární variantou. Na signalizační dráhu interleukinu-6 je zacílena moderní biologická léčba monoklonálními protilátkami (tocilizumabem, protilátkou proti receptoru pro interleukin-6, siltuximabem, protilátkou proti samotnému interleukinu-6), ale také imunomodulačními léky (thalidomid, lenalidomid), které snižují tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a především pak proinflamatorních cytokinů, včetně tumor nekrotizujícího faktoru alfa a interleukinu-6.

Interleukin-6 je cytokin s širokým rozsahem biologických účinků. Je dáván do souvislosti s patogenezí nejen Castlemanovy choroby, ale i maligních lymfomproliferací, autoimunitních a zánětlivých chorob. Sérové hladiny interleukinu-6 u pacientů s Castlemanovou chorobou jsou signifikantně vyšší než u pacientů s Hodgkinským lymfomem, difúzním velkobuněčným B-lymfomem a mnohočetným myelomem. Bylo zjištěno, že u Castlemanovy choroby koreluje hladina interleukinu-6 zejména s aktivitou multicentrické varianty. Měření sérových hladin tohoto pleiomorfního cytokinu však není na hematologických pracovištích běžně dostupné. V současné době má jeho stanovování u natolik vzácné diagnózy jako je Castlemanova choroba dominantně výzkumný účel.

Z rutinních vyšetření proto ke sledování léčebné odpovědi u Castlemanovy choroby doporučuji stanovování jiných markerů akutní zánětlivé odpovědi organismu, z nichž nejdostupnější je C-reaktivní protein (CRP). Pozici monitorování hladin interleukinu-6 spatřuji účelnou při sledování léčebné odpovědi na nové léčebné postupy, jako byl náš případ použití lenalidomidu v této indikaci.

Léčba

Tak jako pro ostatní velmi vzácné diagnózy ani pro Castlemanovu chorobu nebyla dosud stanovena žádná standardní léčba, která by se opírala o rozsáhlé randomizované multicentrické studie či o metaanalýzy takových studií. I přes uvedené limitace byl na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno vypracován konsenzus pro léčbu multicentrické Castlemanovy choroby, který byl následně publikován v odborném časopise.

Toto doporučení vychází ze systematické analýzy literárních údajů a z vlastních zkušeností našeho pracoviště. Na jeho základě by se léčba první linie měla opírat o imunomodulační lék (thalidomid, případně lenalidomid při dobré dostupnosti), anti-CD20 monoklonální protilátku (rituximab) nebo o jejich kombinaci. Zástupce obou lékových skupin je s výhodou možné v rozvrzích doplnit o glukokortikoidy (prednison, dexametazon) a alkylační cytostatikum (cyklofosfamid). V rámci podpůrné léčby pak lze využít obdobné protokoly jako u lymfoproliferativních malignit včetně profylaxe tromboembolické nemoci při imunomodulancích nízkomolekulárními hepariny (PŘÍLOHA 18).

U jednoho z pacientů s multicentrickou plazmocelulární Castlemanovou chorobou sledovaných na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno jsme však po vyčerpání zmíněných dvou terapeutických možností (rituximab, thalidomid a dokonce i tocilizumab, který je schválen pro tuto indikaci v Japonsku) hledali jiné řešení. Rituximab ani v kombinaci s cytostatiky nebyl s to zastavit progresi choroby našeho pacienta. Příznivý efekt thalidomidu byl vykoupen jeho nežádoucími účinky v podobě postupně se zhoršující neuropatie. Obdobně jako u pacienta s histiocytózou z Langerhansových buněk (PŘÍLOHA 9) jsme se proto i v tomto případě rozhodli podat lenalidomid v rámci speciálního programu firmy Celgene (Compassionate Use Program, tzv. podání ze soucitu), jehož použití v této indikaci rovněž dle databáze PubMed/Medline do té doby ve světové literatuře popsáno nebylo. Úspěšná monoterapie lenalidomidem u obou pacientů byla publikována časopisech s impakt faktorem a prezentována na výročním mezinárodním kongresu německy mluvících zemí (*Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie*, DGHO 2011). Důležité bylo zjištění o výborné toleranci léčby lenalidomidem. U žádného z pacientů jsme neprokázali nemocí postiženou kostní dřeň a nutno zdůraznit, že stejně jako v případě muže s histiocytózou, ani u pacienta s Castlemanovou chorobou se nevyskytly myelosupresivní účinky lenalidomidu, které jinak komplikují podání u lymfoproliferativních neoplazií (PŘÍLOHY 19, 20).

Sledování

Na rozdíl od velké části nádorových onemocnění, kde mají lékaři k dispozici instrukce, jak postupovat po ukončené léčbě v období remise, která zvolit zobrazovací a laboratorní vyšetření a na kdy správně načasovat jejich provedení, jsou odborníci zabývající se velmi vzácnými diagnózami odkázáni na jednotlivé publikované zkušenosti svých kolegů.

Jak již bylo vysvětleno na předcházejících stránkách, FDG-PET/CT je první volbou na naší klinice v diagnostickém i dispenzárním algoritmu pro Castlemanovu chorobu. Pacient, jenž absolvoval systémovou léčbu lenalidomidem, byl pečlivě sledován klinicky (pátrání po periferní lymfadenopatii, kožních změnách, známkách vstupně přítomné vaskulitidy, hmatných játrech a slezině), laboratorně (po projevech proinflamatorního stavu organismu: anémii chronických onemocnění, elevaci C-reaktivního proteinu, ferritinu, fibrinogenu a zvýšené sedimentaci erytrocytů) a zobrazovacími modalitami (pomocí FDG-PET/CT) s cílem nejen odhalit případnou progresi Castlemanovy choroby, ale také zachytit možnou sekundární malignitu. Zřejmě nejdůležitějším zjištěním, které jsme při dlouholetém sledování uvedeného pacienta učinili, byl průkaz kompletní remise onemocnění v průběhu podávání lenalidomidu, která pokračovala i po ukončení této investigativní léčby (PŘÍLOHA 28).

3.3.1. PŘÍLOHA 18:

Szturz P.

Léčebné možnosti u multicentrické Castlemanovy choroby.

Onkologie. 2013; 7: 144-147.

Stěžejní body publikace:

- přehled současných terapeutických modalit u multicentrické formy Castlemanovy choroby (str. 194-196)
- vliv positivity virusu lidského imunodeficitu (HIV) na terapeutický algoritmus (str. 196)
- léčebná schémata doporučená pro klinickou praxi (str. 197)

Léčebné možnosti u multicentrické Castlemanovy choroby

Petr Szturz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Castlemanova choroba je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění se 2 klinickými (unicentrická a multicentrická) a 4 histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšená a plazmablastická) typy. Multicentrická Castlemanova choroba je typicky agresivní, relabující onemocnění s generalizovanou lymfadenopatií a systémovými příznaky. Z důvodu absence randomizovaných srovnávacích studií nejsou léčebná doporučení pro tuto formu dosud jednotná a v praxi se lékaři orientují zejména podle retrospektivních popisů jednotlivých případů a malých souborů pacientů.

Cíl: Tato práce shrnuje dostupné poznatky o léčebných modalitách pro multicentrickou Castlemanovu chorobu a na základě analýzy literárních zdrojů uvádí aktuální doporučení pro terapii tohoto onemocnění.

Závěr: Pilíře léčby multicentrické Castlemanovy choroby by měly sestávat z preparátů skupiny monoklonálních protilátek (tocilizumab, rituximab) a imunomodulačních léků (thalidomid, lenalidomid). Ve prospěch thalidomidu hovoří výhodná cenová kalkulace léčby, možnost dlouhodobého podávání s přetrvávajícím léčebným efektem i po přerušení medikace a popisovaný účinek v rituximab-rezistentních případech.

Klíčová slova: Castlemanova choroba, tocilizumab, rituximab, imunomodulační léky, thalidomid, lenalidomid.

Treatment options for multicentric Castleman disease

Backgrounds: Castleman disease is a rare nonclonal lymphoproliferative disorder with 2 clinical (unicentric and multicentric) and 4 histomorphologic (hyaline-vascular, plasma-cell, mixed and plasmablastic) types. Typically, multicentric plasma-cell Castleman disease is an aggressive, relapsing disorder with generalized lymphadenopathy and systemic symptoms. Due to absence of randomised comparison studies, treatment recommendations for this disease form are not united and mostly, the practicing physicians take guidance from retrospective reports of single cases and small groups of patients.

Aim: This paper summarizes the available treatment modalities for multicentric Castleman disease and based on an analysis of literature sources it provides current recommendations for treating the disease.

Conclusions: The pillars for treating multicentric Castleman disease should comprise preparates from the groups of monoclonal antibodies (tocilizumab, rituximab) and immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide). Positive aspects of thalidomide include favourable financial calculation, the possibility of long-term administration with lasting therapy effects and reported efficacy in rituximab-resistant cases.

Key words: Castleman disease, tocilizumab, rituximab, immunomodulatory drugs, thalidomide, lenalidomide.

Onkologie 2013; 7(3): 144–147

1 Úvodem

Castlemanova choroba je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění s neznámou patogenezí a několika klinickými a histomorfologickými variantami. Přesná prevalence ani incidence této jednotky známa není, odhadovaný počet případů ve Spojených státech amerických se pohybuje mezi 30 000 až 100 000 postižených s vypočtenou roční incidencí dosahující 2,1/100 000 osob (1–3). Multicentrická Castlemanova choroba (MCD) bývá nalézána asi u 10% pacientů a na škále heterogenity projevů Castlemanovy choroby leží na straně agresivního, relabujícího onemocnění s generalizovanou lymfadenopatií a systémovými příznaky (horečka, hubnutí, noční poty) (1, 4, 5). MCD často doprovázejí imunodeficity, sekundární amyloidóza, neuropatie, kožní léze a neoplastické projevy (Kaposiho sarkom, ne-Hodgkinové lymfomy, hemangiomy, plazmocytomy a další). Ačkoliv se jedná o nenádorové onemocnění, jeho prognóza je bez léčby špatná

(6). Většina pacientů s MCD zemře na fulminantní infekce, renální selhání, progresi nemoci nebo na výše zmíněné příbuzné malignity. Ve čtyřech největších souborech pacientů s MCD byl medián přežití 14–30 měsíců (7–10).

Na rozdíl od unicentrické formy Castlemanovy choroby, vyléčitelné excizí či iradiací postižených lymfatických uzlin, je MCD často refrakterní k léčbě, a to i přes použití kortikoidů nebo chemoterapie (11). S ohledem na velmi nízkou prevalenci MCD je odborná literatura dominantně tvořena popisy jednotlivých případů a malých souborů pacientů a až na výjimky nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií. Tento článek je koncipován jako přehled publikovaných zkušeností s léčbou pacientů diagnostikovaných MCD. V rozhodování o léčebném postupu má u pacienta význam, jak je v textu dále uvedeno, znalost statusu případné pozitivivity lidského herpesviru 8 (human herpes virus type 8, HHV-8, někdy označovaný jako herpesvirus Kaposiho sarkomu)

a především pak viru lidského imunodeficitu (human immunodeficiency virus, HIV). Za účelem literární rešerše jsme zvolili biomedicínskou databázi MEDLINE s použitím následujících klíčových slov: „Castleman disease“, „Castleman's disease“, „review“ a označení jednotlivých níže uvedených preparátů a léčebných metod.

2 Přehled léčebných možností

2.1 Modality s nekonstantními léčebnými odpověďmi

Výsledky **chirurgického debulkingu** u MCD nedosáhly dle dostupné literatury významnějších léčebných odpovědí (7). Jeden pacient s hyalinně-vaskulární formou MCD však přežil dlouhodobě (sledování 82 měsíců) po cervikální a axilární disekci lymfatických uzlin (2). V několika případech bylo dosaženo léčebné odpovědi **radioterapií** (12). U dvou pacientů vedlo ozáření největší skupiny lymfatických uzlin dokonce k regresi i ve vzdálenějších lokalizacích (13, 14).

Obrázek 1. CT, fúzní PET/CT a PET axiální řezy nad úrovní stropu levého acetabula ukazující léčebný efekt režimu s thalidomidem a monoterapie lenalidomidem. Převzato se souhlasem autorů z (45)

Termín	CT	PET/CT	PET	SUVmax	Průměr
vstupní vyšetření (09/2008)				4,21	48 mm
po 3 cyklech režimu s thalidomidem (06/2009)				4,16	35 mm
po 9 cyklech režimu s thalidomidem (01/2010)				3,76	30 mm
před zahájením léčby s lenalidomidem (09/2010)				6,15	29 mm
po 7 cyklech monoterapie lenalidomidem (05/2011)				4,74	23 mm
po 15 cyklech monoterapie lenalidomidem (01/2012)				2,70	19 mm

Patrné je pokles zvýšené akumulace radiofarmaka vyjádřené semikvantitativně pomocí hodnoty SUVmax (Maximum Standardized Uptake Value) a zmenšení velikosti patologické uzliny dorzálně od společných iliacích cév vlevo (šipka). Nárůst SUVmax z 3,76 na 6,15 v období mezi léčebnými liniemi odpovídá progresi onemocnění, ke kterému zřejmě došlo jednak při málo účinné terapii tocilizumabem (01/2010 – 03/2010) a dále pak v době před zahájením léčby s lenalidomidem, kdy byl pacient přechodně ponechán bez aktivní terapie (08/2010 – 09/2010). Naopak v poslední studii (01/2012) již sledovaná uzlina nevykazuje hypermetabolismus fluorodeoxyglukózy a na PET vyšetření se tedy nezobrazuje.

Alkylační cytostatika jako součást intenzivní **chemoterapie** bývají často používána v rámci léčby první linie. Vzorem pro cytoredukční léčbu se staly režimy určené pro terapii ne-Hodgkinových lymfomů (11). Mezi nejčastěji používané režimy se řadí CHOP (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison) a CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), oba využívané se smíšenými úspěchy. Publikované malé studie udávají počet léčebných odpovědí 50 % u CHOP a 67 % u CVAD (5, 7).

Dle publikovaných popisů případů mají **kortikosteroidy** potenciál navodit u některých nemocných remisí onemocnění (15). Frizzera et al. popisuje šest pacientů, kteří byli léčeni glukokortikoidy, z nich u dvou se nemoc dostala pod kontrolu při dlouhodobém podávání kortikoidů, u 4 nebylo dosaženo žádné trvalé odpovědi (8). Dlouhodobé užívání kortikosteroidů však může být spojeno s vysokým rizikem bakteriální infekce u pacientů s multicentrickou formou, kdy bylo popsáno mnoho případů úmrtí na sepsi při terapii (8, 16).

2.2 Biologická léčba monoklonálními protilátkami

Cílená biologická léčba MCD monoklonálními protilátkami proti receptoru pro interleukin-6, klíčový cytokin v patogenezi onemocnění, nebo proti samotnému cytokinu dosahuje u HIV negativních pacientů excelentních terapeutických výsledků (17). Tyto látky výrazně zmírňují příznaky a upravují biochemické abnormality MCD, ačkoliv se projevy většinou po vysazení léčby vrátí (6, 18, 19, 20). Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6. První prospektivní studie popisuje zkušenosti s 60týdenní léčbou u 28 pacientů, u nichž došlo ke zmenšení lymfadenomegalie a úpravě abnormálních laboratorních parametrů (18). Intravenózně aplikovaný tocilizumab v dávce 8 mg/kg každé 2 týdny je schválený pro terapii MCD v Japonsku (6).

Rituximab, monoklonální protilátka proti antigenu CD20, byl s úspěchem zvolen po selhání předchozí léčby pomocí kortikosteroidů (21), chemoterapie (22), ale např. i u HIV a HHV-8

negativního muže s MCD asociovanou s autoimunitní hemolytickou anémií a Raynaudovým fenoménem (23). Pozornost však zasluží především největší dosud publikovaná studie s rituximabem zahrnující 21 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů, z nichž u 20 bylo dosaženo remise onemocnění a u 14 měla tato remise radiologický korelát. Celkové dvouleté přežití bylo 95%. Po léčbě rituximabem poklesla i HHV-8 virusová nálož v plazmě. Hlavním nežádoucím efektem byla reaktivace Kaposiho sarkomu (24). V souvislosti s rituximabem se však popisují i léčebná selhání jak u HIV negativních (25), tak u HIV pozitivních pacientů (26, 27).

2.3 Imunomodulační léky

Léčebné úspěchy byly zaznamenány u malých skupin pacientů při použití imunomodulačních látek. V literatuře lze nalézt sporadické popisy případů, u nichž měla léčba interferonem alfa nebo all-trans retinovou kyselinou výborný terapeutický efekt (15). Tato část textu se dále soustřeďuje na dvě příbuzné látky, thalidomid a lenalidomid, které u MCD opakovaně prokázaly vysokou účinnost při akceptovatelných nežádoucích účincích.

2.3.1 Thalidomid

Thalidomid snižuje produkci interleukinu-6 a má rovněž antiangiogenní vlastnosti. Výhoda podávání thalidomidu spočívá v dobrém bezpečnostním profilu léku, absenci významné myelotoxicity, a to i při několikaletém podávání, jak dokládá případ pacienta s Crohnovou chorobou, který toleroval tento lék po dobu 5 let při zachování dobré terapeutické účinnosti (28). Limitující však může být rozvoj periferní neuropatie (15). Vynikající účinky thalidomidu jsou doloženy několika kauzistikami. U jedné pacientky došlo ke kompletní remisii cytopenie, ascitu a perikardiálního výpotku po dobu 40 měsíců na monoterapii thalidomidem, přetrvávala pouze lymfadenopatie (iniciální dávka 300 mg byla redukována na 200 mg pro rozvoj mírné periferní neuropatie). Po tuto dobu byla pacientka asymptomatická, začala opět pracovat, aniž by jí neuropatie omezovala (29, 30). Ke zlepšení klinického i laboratorního statusu s regresí lymfadenomegalie a hepatosplenomegalie došlo dále u pacientky s POEMS syndromem (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní léze – kůže) asociovaným s hyalinně-vaskulární MCD, u které byla popsána 20měsíční léčba 200 mg thalidomidu denně doplněná v prvních 8 měsících o dexametazon (31). Podobně zareagoval na kombináční podání

bortezomibu s thalidomidem (100 mg denně, celkem 24 týdnů) muž, u něhož byl POEMS syndrom sdružen se smíšenou variantou MCD. Důležité bylo zjištění, že 2 roky po ukončení léčby zůstává stav pacienta stabilní (32).

Thalidomidem bylo dosaženo remise nefrotického syndromu v jednom případě MCD (33) a úspěch byl zaznamenán i u pacientky s MCD asociovanou s paraneoplastickým pemfigem (34). Přesvědčivé výsledky byly dále dokladovány u třech pacientek s MCD asociovanými s difuzními hyperpigmentovanými kožními plaky. Léčba u první ženy sestávala z kombinace prednisonu a thalidomidu (150 mg denně, později udržovací dávka 50 mg), druhá pacientka užívala thalidomid ve stejném dávkování bez konkomitantní kortikoterapie a třetí ženě byla zpočátku podána indukční fáze s kortikoidy a cyklofosfamidem a následně se snížením dávek prednisonu se léčba rozšířila o thalidomid opět ve výše zmíněném dávkovacím režimu (35).

Efekt thalidomidu byl zdokumentován také u HIV pozitivních pacientů. Stary et al. dosáhli kombinovaným režimem s thalidomidem (200 mg denně, později přechod na 100 mg) a rituximabem kompletní klinické a radiologické remise plazmocelulární MCD u HIV a HHV-8 pozitivního muže (36). U jednoho HIV a HHV-8 pozitivního muže s Kaposiho sarkomem došlo ke zlepšení celkového stavu, zvýšení počtu destiček a negativnímu restagingovému vyšetření z kostní dřevě po 38 týdnech léčby s 200 mg thalidomidu denně, která byla na začátku doplněna o etoposid (37). V dosud největší retrospektivní analýze 11 dominantně HIV a HHV-8 pozitivních pacientů s MCD bylo dosaženo kombinací rituximabu s thalidomidem (100 mg denně) 91% kompletních remisí s dvouletou dobou bez progresce choroby u 60% sledovaných (38).

2.3.2 Lenalidomid

Lenalidomid je funkční a strukturální analog thalidomidu s protizánětlivými, antiangiogenními a imunomodulačními účinky. Stejně jako thalidomid snižuje produkci interleukinu-6. Je schválen pro léčbu mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu, navíc byly popsány jeho pozitivní účinky u pacientů s rezistentní chronickou lymfatickou leukémií, folikulárním lymfomem, lymfomem z pláštových buněk, difuzním velkobuněčným B-lymfomem, ale i u solidních tumorů. Na rozdíl od thalidomidu je hlavním nežádoucím účinkem lenalidomidu jeho myelotoxická (39). Dle medicínské databáze MEDLINE popisuje dosud ojedinělá kazuistika úspěšnou monoterapii plazmocelu-

lární MCD lenalidomidem (25 mg denně, 21 dnů poté týden pauza), která byla velmi dobře tolerována a obešla se bez jakýchkoliv závažných myelotoxických či tromboembolických příhod. Tento popis případu rovněž poukázal na skutečnost, že terapie imunomodulačními léky (thalidomid následovaný lenalidomidem) může účinně potlačovat MCD rezistentní na kombinaci léčby rituximabem a cytostatiky (25). Jiný popis série pacientů s POEMS syndromem postihujícím měkké pleny mozkové upozorňuje na jeden případ s konkomitantní, avšak blíže nespécifikovanou Castlemanovou chorobou, jež signifikantně regredovala po 5 cyklech režimu s lenalidomidem (25 mg), který byl posílen o dexametazon (40).

2.4 Léčba HIV pozitivních pacientů

S ohledem na preexistující těžkou imunosupresi u těchto pacientů, je další medikamentózní potlačení imunity rizikové. Zřejmě nejlepší léčebné odpovědi souvisejí s použitím protokolů obsahujících rituximab a thalidomid, jak je rozloženo v příslušných podkapitolách. Podání vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) k regresi MCD většinou nevede, na rozdíl od vynikajících výsledků této modalit u Kaposiho sarkomu. Některá antivirotika (foscarnet, ganciklovir, cidofovir) mají sice in vitro potenciál přerušit replikaci viru HHV-8, jehož přítomnost je u HIV pozitivních pacientů konstantně potvrzována, úspěchy v klinické praxi byly ale smíšené (12). U 3 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů s MCD bylo dosaženo ganciklovirem (nebo derivátem pro orální aplikaci, valganciklovirem) klinické remise a poklesu HHV-8 virémie (41). Formou kazuistik a sporadických popisů malých souborů se dále u HIV pozitivních pacientů můžeme seznámit s pozitivními účinky chemoterapie (42) a interferonu alfa (43).

3 Shrnutí

Castlemanova choroba je bezesporu poddiagnostikovaným onemocněním, a to nejen díky své nízké prevalenci a širokému spektru klinických manifestací, ale i pro nezdědká nejednoznačný histopatologický nále, který si může vynutit i opakované biopsické odběry. V České republice dosud neexistuje žádný registr, který by sdružoval pacienty s touto diagnózou na národní úrovni a stal se tak základem pro efektivní farmakoekonomický odhad. Retrospektivní analýza zdravotnické dokumentace z našeho pracoviště za posledních 15 let identifikovala celkem 14 pacientů s prokázanou Castlemanovou chorobou. V tomto souboru, který je zřejmě

nejrozsaáhlejší v České republice (osobní sdělení), dosáhla celková mortalita 21 %, přičemž u zbylých 11 pacientů (79 %) pokračuje aktivní dispenzarizace.

Jak již bylo naznačeno v úvodní kapitole tohoto článku, ve světové literatuře zatím nebyla publikována ucelená doporučení pro léčbu MCD, zformována totiž ani není příslušná odborná společnost, která by je zajišťovala. Van Rhee et al. (17) ve své nedávno zveřejněné analýze upřednostňují použití monoklonálních protilátek proti interleukinu-6 nebo jeho receptoru v indikaci HIV-negativní MCD, naopak u HIV-pozitivní formy vyzdvihuje Bower (44) použití režimů založených na rituximabu. Jedná se však o názory expertů, které se opírají většinou o retrospektivní studie s malým počtem pacientů. Žádné dostatečně velké prospektivní srovnávací studie dosud nebyly provedeny. Pro farmaceutické firmy navíc není ani finančně výhodné investovat do registračních studií léků u takto vzácných diagnóz, což posunuje téměř jakoukoliv moderní léčbu (monoklonální protilátky, některá imunomodulancia) mimo dosah běžné lékařské praxe.

Východiskem pro situaci, v níž postrádáme standardní doporučenou léčbu registrovanými preparáty, je použití léku registrovaného pro jiné nemoci v tzv. off-label indikaci. Tato alternativa je regulována zákonem o léčivech (§ 8 odst. 3 a 4 zákona č. 378/2007 Sb), který ji přísně vymezuje na případy, kdy není distribuován jiný léčivý přípravek obdobných terapeutických vlastností. O schválení úhrady pak žádá předepisující lékař zdravotní pojišťovnu s předložením relevantních údajů dokládajících optimální nákladovou efektivnost zvolené terapeutické modalit. Niž uvedená doporučení se snaží respektovat soudobé determinanty zdravotní péče u nás. V posledních letech zájem odborníků o Castlemanovu chorobu narůstá, což souvisí nejen s prohlubováním znalostí o její patofyziologii, ale především s úspěšnou aplikací nových léčebných schémat. Je tedy pravděpodobné, že platnost zde prezentovaných doporučení je omezená a během několika let si vynutí aktualizaci, která již bude, pevně věřím, obohacena o zkušenosti z multicentrické spolupráce v rámci České republiky.

4 Závěrečná doporučení pro léčbu

Na základě předložené analýzy dostupných literárních dat spočívají největší naděje úspěšné terapie MCD v podání monoklonálních protilátek a imunomodulačních léků. Ekonomická nákladnost, nezdědká omezená dostupnost a popisovaná recidiva nemoci po přerušení biologické

3.3.2. PŘÍLOHA 19:

Szturz P, Adam Z, Chovancová J, Stehlíková O, Klabusay M, Řehák Z, Koukalová R, Krejčí M, Pour L, Zahradová L, Hájek R, Mayer J.

Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease.

Leukemia & Lymphoma. 2012; 53: 2089-2091.

Impakt faktor v roce 2012 = 2,301

Stěžejní body publikace:

- popis inovativní léčby pomocí lenalidomidu u Castlemanovy choroby (str. 199-200)
- pacient byl předléčený cytotoxickou chemoterapií v kombinaci s rituximabem, který je považován za jeden z nejúčinnějších léků u Castlemanovy choroby (str. 199)
- objektivní monitorování léčebného efektu zobrazovacími (FDG-PET/CT) a laboratorními (C-reaktivní protein a interleukin-6) metodami (str. 199-200)

LETTER TO THE EDITOR

Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease

Petr Szturz¹, Zdeněk Adam¹, Jana Chovancová², Olga Stehlíková¹, Martin Klabusay¹, Zdeněk Řehák³, Renata Koukalová³, Marta Krejčí¹, Luděk Pour¹, Lenka Zahradová¹, Roman Hájek¹ & Jiří Mayer¹

¹Department of Internal Medicine – Hematooncology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic, ²Faculty of Medicine of Masaryk University, Brno, Czech Republic and ³Department of Nuclear Medicine, PET Center at the Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

First described in 1954 by Dr. Benjamin Castleman as localized mediastinal lymph node hyperplasia, Castleman disease (CD) represents a non-clonal lymphoproliferative disorder with unknown etiology [1,2]. Most frequently, lymph node enlargement, the hallmark of this rare entity, is localized with benign, painless and slow lymph node size progression. However, in about 10% of described cases, generalized lymphadenopathy accompanied by systemic manifestations (pyrexia, weight loss, night sweats, fatigue) and biochemical abnormalities (anemia, hypergammaglobulinemia, increased blood inflammatory markers) develops. These two clinical presentations of CD, unicentric and multicentric, are further histopathologically defined as hyaline-vascular, plasma-cell type or a mixed-type variant [3,4].

It was shown as early as 1989 that the key factor behind the systemic manifestations of CD is interleukin-6, a cytokine with a broad spectrum of biologic activities, including regulation of immunologic reactions, inflammatory responses and hematopoiesis [5,6]. Though non-neoplastic, the long-term outcome of multicentric CD without treatment is poor, and death is caused by sepsis, systemic inflammation leading to multiorgan failure or development of malignancy (lymphoma, Kaposi sarcoma) [4]. Herein we are the first to report the response to therapy in a highly pretreated patient with multicentric plasma-cell CD after lenalidomide monotherapy.

A male born in 1961, aged 46, was referred to our department for evaluation of splenomegaly and generalized lymphadenopathy affecting the cervical, axillary, mediastinal, retroperitoneal and inguinal regions. Laboratory data revealed an increased erythrocyte sedimentation rate (16 mm/h and 30 mm/2 h) and C-reactive protein level (35.4 mg/L). Total protein and full blood counts as well as renal and hepatic profiles were within normal ranges, and microbiological screening revealed no infectious etiology. Other findings, including radiological examinations and bone marrow biopsy, showed no further pathologies. The patient's other medical history was significant for arterial hypertension, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and mild right hemi-paresis with expressive language disorder.

Based on lymph node biopsies from retroperitoneal and both inguinal regions, the patient was diagnosed with the plasma-cell variant of CD. The presence of a large pelvic mass compressing adjacent structures indicated the patient for therapy initiation. During first-line treatment (R-CHOP: rituximab 375 mg/m², cyclophosphamide 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m² and vincristine 2 mg intravenously on day 1; prednisone 100 mg perorally on days 1–5 in a 21-day cycle, three cycles in total, 12/2008–2/2009), clinical progression of the disease was evident (gastrointestinal symptoms, swollen hands and feet with signs of vasculitis), and there was no radiological response on a restaging computed tomography (CT) examination after 3 months.

Second-line treatment with a thalidomide-based regimen (CTD: cyclophosphamide 50 mg and thalidomide 100–200 mg perorally on days 1–28, dexamethasone 20 mg perorally on days 1–4 and 15–18 in a 28-day cycle, 10 cycles in total, 3/2009–1/2010) led to a partial remission with tumor size reduction to 50% according to positron emission tomography (PET)/CT examination. We returned to the thalidomide-based regimen in April 2010 after a short period of tocilizumab treatment, which could not keep the disease in remission, and additional 2.5 cycles of CTD at the aforementioned doses were administered (4/2010–7/2010). The regimen was stopped due to progressive adverse effects of thalidomide (neuropathy) and glucocorticoids (Cushing syndrome).

In October 2010, our clinic enrolled in the Celgene's Compassionate Use Program and received lenalidomide treatment for our patient. Based on our experience with multiple myeloma therapy, we opted for a dosing regimen used in multiple myeloma, i.e. 25 mg on days 1–21 in a 28-day cycle. Antithrombotic prophylaxis with low-molecular weight heparin was implemented. Until August 2011, 11 cycles were administered (10/2010–8/2011). During the treatment, we did not observe any signs of bone marrow toxicity. Interleukin-6 levels were oscillating between 3.1 and 10.7 pg/mL in the first cycle and were below the detection limit from the second cycle onward. C-reactive protein levels were slightly elevated at admission and decreased over the course of

Correspondence: Dr. Petr Szturz, Department of Internal Medicine – Hematooncology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel: +420532233064. Fax: +420532233603. E-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Received 17 July 2011; revised 30 August 2011; accepted 4 September 2011

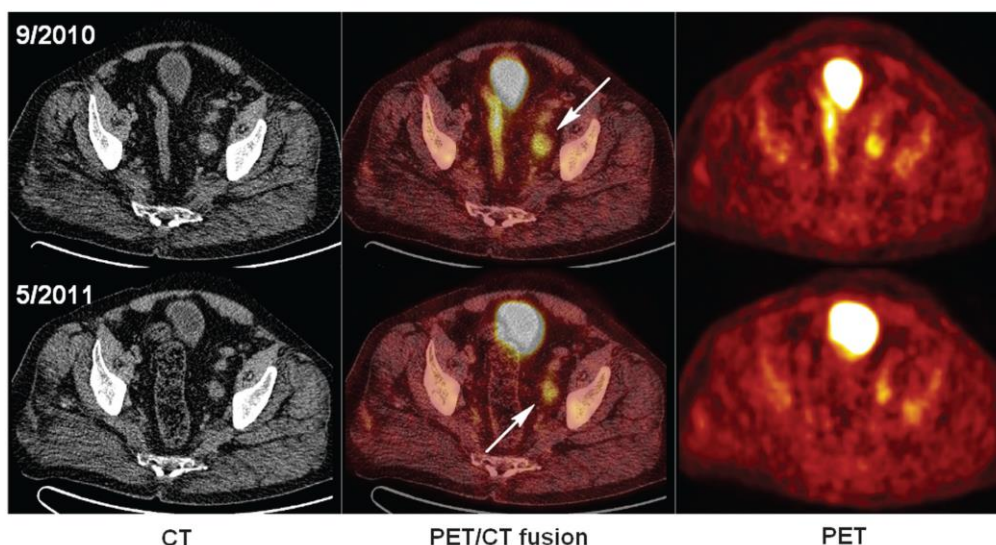


Figure 1. Regression of metabolic activity (SUVmax from 6.15 to 1.17) and size reduction (diameter from 29 mm to 23 mm) of the left iliac lymph node (white arrows) on PET/CT examination after 7.5 cycles of lenalidomide monotherapy.

therapy. Interleukin-6 and C-reactive protein elevations in the second week of lenalidomide treatment corresponded with an infectious complication (bronchitis), which was well controlled with antibiotics (Table I).

A restaging PET/CT examination showed regression of metabolic activity in the affected lymph nodes with a decrease of the maximum standardized uptake value (SUVmax) accompanied by lymph node size reduction (Fig. 1). Clinical improvement in the patient's health status was evident, with no recurrence of leg edema or vasculitis. Subjectively, shortly after therapy initiation, paresthesia in the patient's lower limbs remitted gradually. Also, the language disorder improved slightly during treatment. The patient has been controlled with lenalidomide treatment for 11 months.

In patients with unicentric CD, a complete surgical resection is almost always curative, while in multicentric CD, a systemic therapeutic approach is required [4]. Various agents have been tested with differing success. However, making firm recommendations for the management of CD is difficult,

as most of the literature consists of single case reports and small series studies. Similarly to interferon- α and all-*trans* retinoic acid (ATRA), also thalidomide has immunomodulating effects, and in addition it has antiangiogenic properties and decreases the production of interleukin-6 [4]. The advantage of thalidomide administration consists in its good safety profile with absence of significant myelotoxicity even in long-term use, although the development of peripheral neuropathy may be a limiting factor [7].

There are several case reports documenting excellent therapeutic effects of thalidomide. In a human immunodeficiency virus (HIV) and human herpesvirus-8 (HHV-8) positive male with CD and Kaposi sarcoma, after a 38-week therapy with 200 mg of thalidomide daily (initially in combination with etoposide), an overall improvement of health status, increased number of platelets and negative restaging bone marrow biopsy were achieved [8]. In an HIV negative female, with HHV-8 status unknown, after monotherapy with thalidomide lasting 40 months, complete remission of

Table I. Laboratory findings in our patient during lenalidomide treatment.

Time of sampling	Actual therapy	Leu	Thr	Hb	IL-6 (pg/mL)	CRP (mg/L)
10/12/2010	Before therapy initiation				4.2	
10/12/2010	1 h after 1st dose				6.9	
10/13/2010	Before 2nd dose	9.12	315	141	3.8	17
10/13/2010	After 2nd dose				4.2	
10/14/2010	Before 3rd dose	8.24	282	141	4.5	14.2
10/14/2010	After 3rd dose				3.3	
10/15/2010	Before 4th dose	6.69	259	128	3.3	12.7
10/15/2010	After 4th dose				5.1	
10/19/2010	After 8th dose (infectious intercurrent)	9.21	254	140	10.7	56.1
11/2/2010	Day 16 of 1st cycle	6.65	327	135	3.1	16
11/16/2010	Start of 2nd cycle	7.21	308	140	BDL	11.1
12/14/2010	Start of 3rd cycle	6.33	321	134	BDL	8.5
1/11/2011	Start of 4th cycle	6.13	307	136	BDL	10.8

Leu, leukocytes ($\times 10^9$ cells/L); Thr, thrombocytes ($\times 10^9$ cells/L); Hb, hemoglobin (g/L); IL-6, interleukin-6; CRP, C-reactive protein; BDL, below detection limit of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit used (<0.92 pg/mL).

cytopenia, ascites and pericardial effusion was reached. During treatment the patient stayed asymptomatic and returned to work without being limited by neuropathy [9,10].

Using a combined thalidomide and rituximab regimen, Stary *et al.* achieved complete clinical and radiological remission of plasma cell CD in an HIV and HHV-8 positive male [11]. Another case report described an improvement in both clinical and laboratory status and regression of lymphadenopathy and hepatomegaly in a patient with POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes) associated with hyaline-vascular CD during a 20-month therapy with 200 mg of thalidomide daily combined with dexamethasone in the first 8 months [12]. Thalidomide therapy led to remission of nephrotic syndrome in one case of CD [13], and success was also achieved in an HIV and HHV-8 negative patient with mixed-type variant multicentric CD associated with paraneoplastic pemphigus [14].

Having improved potency and reduced side effects, lenalidomide is a functional and structural analog of thalidomide. Lenalidomide has been shown to exhibit anti-inflammatory, anti-angiogenic and immunomodulatory effects. Furthermore, it inhibits production of interleukin-6, which is the key cytokine in pathogenesis of CD. Approved for treatments of multiple myeloma and myelodysplastic syndrome, its potential in resistant chronic lymphatic leukemia, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and even solid tumor malignancies has also been described. In contrast to thalidomide, myelotoxicity is the major dose-limiting side effect [7,15]. To date, a MEDLINE literature search using key words lenalidomide and Castleman disease has not revealed any reports on the application of this therapy in patients with CD.

In conclusion, we are the first to report the therapy effects of lenalidomide in a patient with multicentric CD. The treatment proved to have a high safety profile with no signs of myelosuppression or thromboembolic events. Based on our experience, we propose further investigation of the therapeutic potential of this new drug in CD. Moreover, we suggest cytokine analysis and PET/CT scanning to be standard parts of therapy response monitoring in these patients.

Acknowledgement

This work was supported in part by the IGA of The Ministry of Health (NT11154, NS10387, NS9671-4, FUNDIN

MZ0MOU2005), and The Ministry of Education, Youth and Sports (LC06027, MSM0021622434).

Potential conflict of interest: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at www.informahealthcare.com/lal.

References

- [1] Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 1954;251:396-400.
- [2] Ye B, Gao SG, Li W, et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010;27:1171-1178.
- [3] Van Rhee F, Stone K, Szmania S, et al. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8:486-498.
- [4] Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005;129:3-17.
- [5] Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T, et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989;63:260-265.
- [6] Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 2007;46:771-774.
- [7] Palumbo A, Rajkumar SV. Multiple myeloma: chemotherapy or transplantation in the era of new drugs. *Eur J Haematol* 2010;84:379-390.
- [8] Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004;75:176-177.
- [9] Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003;73:48-53.
- [10] Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 2006;81:303-304.
- [11] Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008;22:1232-1234.
- [12] Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006;85:545-546.
- [13] Menegato MA, Canelles ME, Tonutti E, et al. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman's disease. *Clin Nephrol* 2004;61:352-356.
- [14] Miltenyi Z, Toth J, Gonda A, et al. Successful immunomodulatory therapy in Castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res* 2009;15:375-381.
- [15] Vallet S, Palumbo A, Raje N, et al. Thalidomide and lenalidomide: mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1238-1245.

3.3.3. PŘÍLOHA 20:

Szturz P, Adam Z, Moulis M, Šmardová L, Klincová M, Šlaisová R, Koukalová R, Řehák Z, Volfová P, Chovancová J, Stehlíková O, Mayer J.

Naše zkušenosti s léčbou multicentrické plazmocelulární Castlemanovy choroby s projevy vaskulitidy – popis případu přehled literatury.

Vnitřní lékařství. 2012; 58: 679-690.

Stěžejní body publikace:

- podrobný popis případu multicentrické Castlemanovy choroby (str. 204-208)
- souvislost mezi opakovanými cévními mozkovými příhodami jako projevy vaskulitidy a tímto onemocněním (str. 204-205)
- přehled literatury zaměřené zejména na problematiku multicentrické formy (str. 212-214)

Naše zkušenosti s léčbou multicentrické plazmocelulární Castlemanovy choroby s projevy vaskulitidy – popis případu a přehled literatury

P. Szturcz¹, Z. Adam¹, M. Moulis², L. Šmardová¹, M. Klincová³, R. Šlaisová⁴, R. Koukalová⁵, Z. Řehák⁵, P. Volfová¹, J. Chovancová³, O. Stehlíková¹, J. Mayer¹

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

² Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

³ Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, děkan prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

⁴ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc.

⁵ Oddělení nukleární medicíny PET Centra Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

Souhrn: Castlemanova choroba je vzácné idiopatické ne-neoplastické lymfoproliferativní onemocnění, u něhož byly vymezeny 2 klinické (unicentrická a multicentrická) a 3 histomorfologické (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšená) formy. Tato kazuistika popisuje 3leté zkušenosti s léčbou pacienta, muže narozeného v roce 1961, u něhož byla diagnostikována multicentrická plazmocelulární Castlemanova choroba (HIV a HHV-8 negativní) s nálezem generalizované lymfadenopatie a splenomegalie. Během podávání léčby první linie (R-CHOP: rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, celkem 3 cykly, prosinec roku 2008–únor roku 2009) došlo k rozvoji oboustranného otoku rukou a nohou s klinickými projevy vaskulitidy a restagingové vyšetření počítačovou tomografií (CT) ukázalo neměnný rozsah lymfadenomegalie. Větších úspěchů bylo dosaženo režimem s thalidomidem (CTD: cyklofosfamid, thalidomid, dexametazon, 10 cyklů, březen roku 2009–leden roku 2010), který vedl k regresi velikosti (celkově téměř o 50 %) i míry akumulace radiofarmaka (fluorodeoxyglukózy) hypervaskularizovaných zvětšených lymfatických uzlin dle vyšetření pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT). Dávky thalidomidu se pohybovaly mezi 100 a 200 mg denně. K režimu CTD jsme se opět vrátili v dubnu roku 2010 po krátkém období léčby monoklonální protilátkou tocilizumabem (400 mg i.v. každé 2 týdny, tedy redukce dávky na 50 % vzhledem k omezenému množství léku, celkem 5 dávek), při níž došlo k recidivě edémů při stacionárním nálezů lymfadenomegalie na CT vyšetření. Obnovený režim s thalidomidem byl však po 2,5 cyklech ukončen pro výskyt nežádoucích účinků thalidomidu (neuropatie) i kortikoidů (Cushingův syndrom). V září roku 2010 jsme po registraci do programu CUP (Compassionate Use Program) firmy Celgene získali možnost zahájit u pacienta léčbu s lenalidomidem, derivátem thalidomidu, v dávkování 25 mg ve dnech 1 až 21 v rámci 28denního cyklu, celkem 15 cyklů (říjen roku 2010–prosinec roku 2011). Monoterapie lenalidomidem byla velmi dobře tolerována bez jakýchkoliv projevů myelotoxicity, tromboembolizmu či recidivy edémů a vaskulitidy, navíc s patrným zlepšením fatické poruchy a motorických schopností pacienta. Lenalidomid tedy představuje atraktivní léčebnou alternativu u pacientů s Castlemanovou chorobou po selhání rituximabu a cytostatik. Má velmi příznivý bezpečnostní profil, a lze proto zvážit jeho podání i v rámci první linie léčby.

Klíčová slova: Castlemanova choroba – glukokortikoidy – chemoterapie – rituximab – thalidomid – monoklonální protilátka – tocilizumab – lenalidomid – pozitronová emisní tomografie – výpočetní tomografie

Úvod

Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je neklonální lymfoproliferativní onemocnění pojmenované podle amerického lékaře, patologa z Massachusetts General Hospital, Dr. Benjamina Castlemana, který jako první popsal charakteristický histologický nález v oblasti mediastinální uzlinové hyperplazie [1,2]. Bylo tomu v roce 1954 formou kazuistiky a o 2 roky později formou popisu souboru 13 pacientů [3,4]. Za necelá 2 desetiletí, v roce 1972, pak Keller klinicky

a histopatologicky definoval hyalinně-vaskulární a méně častý plazmocelulární typ [5], který však jako variantu bohatou na plazmatické buňky popsali již v roce 1969 Flendrig a Schillings [6].

U CD můžeme rozlišovat 3 histomorfologické typy (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšený) a 2 typy klinické (unicentrický a multicentrický). Projevy CD jsou tedy heterogenní a sahají na jedné straně od benigní ložiskové lymfadenomegalie až k rekurentním epizodám generalizované lymfadenopatie sdružené s celko-

vými příznaky a abnormálními laboratorními nálezy. Zatímco unicentrická, lokalizovaná, forma CD je vyléčitelná excizí postižených lymfatických uzlin, multicentrický typ je často refrakterní k léčbě, a to i přes použití kortikoidů nebo chemoterapie [7]. Prevalence tohoto onemocnění není známa, odhadovaný počet případů v USA sahá od 30 000 k 100 000 [8]. Toto onemocnění je však často poddiagnostikované nebo špatně diagnostikované [9].

Tato kazuistika popisuje naše zkušenosti s 3letou léčbou pacienta s mul-

Our experience in treatment of multicentric plasma-cell Castleman disease associated with vasculitis manifestations – case report and literature review

Summary: Castleman disease is a rare idiopathic non-neoplastic lymphoproliferative disorder with 2 clinical (unicentric and multicentric) and 3 histomorphological (hyaline-vascular, plasma-cell and mixed) forms identified. The case report given here describes the 3-year experience with therapy in a patient, male born 1961, diagnosed with multicentric plasma-cell Castleman disease (HIV and HHV-8 negative) with the finding of generalized lymphadenopathy and splenomegaly. During first line treatment (R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, 3 cycles in total, 12/2008–2/2009) the development of bilateral upper and lower limb edemas with clinical manifestation of vasculitis occurred and a restaging computed tomography (CT) examination revealed a stable finding of the lymphadenomegaly. Greater success was achieved with thalidomide regimen (CTD: cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone, 10 cycles, 3/2009–1/2010) leading to reduction in the size of the hypervascularized lymph nodes (almost by 50%) as well as their radiopharmaceutical (fluorodeoxyglucose) uptake as seen on a combined positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) scan imaging. Thalidomide was given daily at doses between 100 and 200 mg. We returned to the CTD regimen again in April 2010 after a short period of monoclonal antibody tocilizumab treatment (400 mg intravenous in 2-week intervals with 50% dose reduction due to a limited supply of the drug, 5 doses in total) during which edemas reoccurred with a CT scan finding of stable lymphadenomegaly. However, the renewed regimen with thalidomide was stopped after 2.5 cycles due to adverse effects of thalidomide (neuropathy) and corticoids (Cushing syndrome). In September 2010, after enrolment in the Celgene's Compassionate Use Program we were able to start treating the patient with the derivative of thalidomide, lenalidomide, at a dosage of 25 mg on days 1–21 in a 28-day cycle, 15 cycles in total (10/2010–12/2011). The monotherapy with lenalidomide was very well tolerated by the patient without any effects of myelotoxicity, thromboembolism or relapses of edemas and vasculitis, additionally now with apparent improvement of fatig disorder and the patient's motor abilities. Thus, lenalidomide represents an attractive alternative agent for patients with Castleman disease after rituximab and cytostatics failures. It has a favourable safety profile and could be therefore considered for administering in first line treatment.

Key words: Castleman disease – glucocorticoids – chemotherapy – rituximab – thalidomide – monoclonal antibody – tocilizumab – lenalidomide – positron emission tomography – computed tomography

ticentrickou plazmocelulární CD a pomocí radiologických a nukleárně medicínských nálezů dokumentuje průběh onemocnění. Rutinní laboratorní testování bylo rozšířeno o sledování cytokinové odpovědi organismu, kterým dokládáme účinnost zcela ojedinelé terapie lenalidomidem.

Popis případu

Stanovení diagnózy a léčba 1. linie

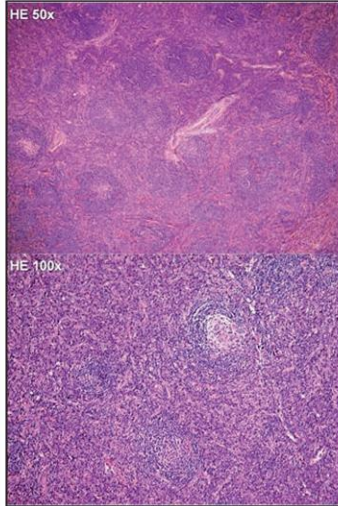
Pacient, 46letý muž s pravostrannou frustní hemiparézou a expresivní fatickou poruchou po opakovaných cévních mozkových příhodách, byl poprvé vyšetřen na našem pracovišti v červnu roku 2008 pro generalizovanou (krční, axilární, mediastinální, retroperitoneální a tříselnou) lymfadenopatii, mírnou splenomegaliu a histologický nález Castlemanovy choroby z extirpované (červen roku 2008) zvětšené lymfatické uzliny v pravém třísele. Dle vstupních laboratorních výsledků byla přítomna mírná leukocytóza ($13,9 \times 10^9/l$), normochromní normocytární anémie (127 g/l) a trombocytóza ($577 \times 10^9/l$), zvýšená hladina D-dimerů (1,29 µg/ml), fibrinogenu (4,7 g/l), C-reaktivního proteinu (35,4 mg/l) a sedimentace

erytrocytů (16 mm za 1. hod, 30 mm za 2. hod). Ostatní parametry včetně jaterních testů, renálních funkcí a hodnoty celkové bílkoviny v séru byly v normě. Trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní prokázala normální trilineární hematopoézu. Kromě neurologického postižení byl muž s anamnézou nikotinizmu a prodělané hepatitidy B sledován s arteriální hypertenzí. Etiologie cévních mozkových příhod u tohoto relativně mladého muže velmi pravděpodobně souvisela s vaskulitidou, která tuto nemoc provázela (viz dále), a s laboratorními projevy hyperkoagulace (trombocytóza, zvýšená koncentrace D-dimerů a fibrinogenu).

K ověření vzácné diagnózy podstoupil pacient opakovaně bioptické vyšetření lymfatické uzliny z levého třísla (červenec roku 2008) a retroperitonea (říjen roku 2008), které v obou případech toto vzácné onemocnění potvrdilo (obr. 1). Přešetření na případnou infekční nebo revmatologickou etiologii v rámci diferenciální diagnostiky bylo negativní. Pro přítomnost velké uzlinové masy v malé pánvi utlačující okolní struktury (obr. 2) byl pacient i přes absenci celkových příznaků indikován k podání systémové léčby.

Po prefázi kortikoidy (dexametazon 40 mg p.o. den 1–4, 11–14, 21–24) byl v prosinci roku 2008 zahájen chemoterapeutický režim R-CHOP (rituximab 375 mg/m² i.v. den 1, cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. den 1, adriamycin 50 mg/m² i.v. den 1, vinkristin 2 mg i.v. den 1, prednison 100 mg p.o. den 1–5, opakování po 21 dnech, celkem podány 3 cykly). Léčba rituximabem, monoklonální protilátkou proti antigenu CD20, byla opodstatněna nálezem CD20 pozitivních buněk v histologickém preparátu. Dávky cyklofosfamidu, adriamycinu a prednisonu v tomto léčebném schématu byly vzhledem k celkovému stavu pacienta a ke komorbiditám v 1. cyklu redukovány.

Na zavedené léčbě se však celkový stav pacienta postupně zhoršoval s rozvojem dyspepsií a progredujícího oboustranného otoku rukou a nohou s lividním zbarvením prstů. Tato kožní manifestace byla na základě klinického nálezu a výborného účinku antiagregační a vazodilatační léčby uzavřena jako vaskulitida (obr. 3), i když histologicky byly popsány změny odpovídající erythema multiforme. Kontrolní CT vyšetření po podání 3 cyklů ukázalo neměnný rozsah lymfadenomega-

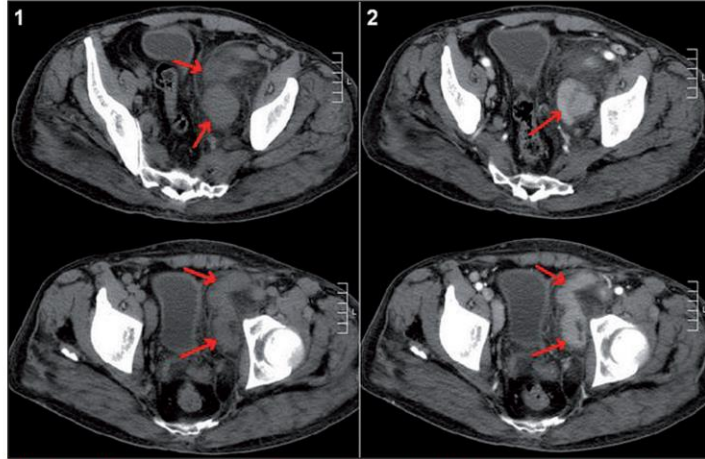


Obr. 1. Histologický nále z exstirpované lymfatické uzliny, hematoxylin-eozin, zvětšení 50krát a 100krát. Architektonika uzlin je zachována, avšak interfolikulární oblasti jsou výrazně rozšířené denzním infiltrátem tvořeným převážně polyklonálními zralými plazmocytů. Navíc jsou interfolikulárně přítomny hojně drobné epitelioidní vlny, ojediněle se sklerotickou stěnou. Lymfatické folikuly přibližně stejné velikosti jsou expandované i do oblasti dřené a nečetné folikuly mají regresivně změněná zárodečná centra s mírnými vaskulárními hyalinními změnami. Plášťové zóny takto změněných folikulů jsou typicky koncentricky cibulovitě uspořádané. Splavy nejsou patrné.

lie. Tento režim s použitím rituximabu se tedy i přes pozitivitu CD20 antigenu u našeho pacienta neosvědčil, a byl proto v březnu roku 2009 ukončen.

Thalidomid v léčbě 2. linie

Vzhledem k přetrvávajícím otokům dolních končetin a celkovému chřadnutí pacienta nebyla další léčba odkládána a již v březnu roku 2009 byl zahájen 1. cyklus režimu s thalidomidem (režim CTD senior, cyklofosfamid 50 mg p.o. den 1–28, thalidomid 100 mg p.o. den 1–28, dexametazon 20 mg p.o. den 1–4 a 15–18, opakování po 28 dnech, podáno 10 cyklů). Během 1. týdne léčby byla patrná postupná regrese



Obr. 2. CT břicha, vstupní vyšetření – říjen roku 2008. Paket uzlin parailicky vlevo (šipky), nativní vyšetření (1) a po aplikaci kontrastní látkou (2), kde je patrné homogenní syčení uzlin kontrastní látkou.



Obr. 3. Kožní projevy u pacienta v průběhu léčby režimem R-CHOP uzavřeny jako vaskulitida při základní diagnóze (fotografie vlevo). Residuální hyperpigmentace je patrná na chodidlech (obrázky vpravo pořízeny s odstupem 1 roku).

otoků končetin, v dalším průběhu se celkový stav pacienta postupně zlepšoval a pro dobrou toleranci byly od V. do VIII. cyklu navýšeny dávky thalidomidu

na 150–200 mg denně. Dexametazon byl naopak od 4. cyklu pro opakovanou dekompenzaci glykemií při nově diagnostikovaném diabetes mellitus re-

Termín	CT	PET/CT	PET	SUV _{max}	průměr
vstupní vyšetření (09/2008)				4,21	48 mm
po 3 cyklech režimu s thalidomidem (06/2009)				4,16	35 mm
po 9 cyklech režimu s thalidomidem (01/2010)				3,76	30 mm
před zahájením léčby s lenalidomidem (09/2010)				6,15	29 mm
po 7 cyklech monoterapie lenalidomidem (05/2011)				4,74	23 mm
po 15 cyklech monoterapie lenalidomidem (01/2012)				2,70	19 mm

Obr. 4. CT, fúzní PET/CT a PET axiální řezy nad úrovní stropu levého acetabula ukazující léčebný efekt režimu s thalidomidem a monoterapie lenalidomidem. Patrný je pokles zvýšené akumulace radiofarmaka vyjádřené semikvantitativně pomocí hodnoty SUV_{max} (Maximum Standardized Uptake Value) a zmenšení velikosti patologické uzliny dorzálně od společných ilických cév vlevo (šipka). Nárůst SUV_{max} z 3,76 na 6,15 v období mezi léčebnými liniemi odpovídá progresi onemocnění, ke kterému zřejmě došlo jednak při málo účinné terapii tocilizumabem (leden roku 2010–březen roku 2010) a dále pak v době před zahájením léčby s lenalidomidem, kdy byl pacient přechodně ponechán bez aktivní terapie (srpen roku 2010–září roku 2010). Naopak v poslední studii (leden roku 2012) již sledovaná uzlina nevykazuje hypermetabolismus fluorodeoxyglukózy a na PET vyšetření se tedy nezobrazuje.

dukován na podání pouze v intervalu 1.–4. dne každého cyklu. Restagingová PET/CT vyšetření ukázala postupnou regresi velikosti (celkově téměř o 50 %) i míry akumulace radiofarmaka patologicky hypervaskularizovaných zvěš-

ných lymfatických uzlin. Již při PET/CT vyšetření v červnu roku 2009, po 3 cyklech léčby CTD, přetrvávala jen mírná zvýšená metabolická aktivita v postižených uzlinách, orientačně v dolním pásmu malignity (obr. 4).



Obr. 5. CT břicha, vyšetření před zahájením léčby tocilizumabem a 1 měsíc po něm. Ukázka stacionární velikosti zvětšených uzlin parailicky vlevo (šipky) v koronární rovině po intravenózní aplikaci kontrastní látky.

Použití monoklonální protilátky a návrat k thalidomidu

Na začátku ledna roku 2010 obdržela naše klinika formou daru 5 ampulí (v každé po 400 mg) monoklonální protilátky proti receptoru pro interleukin-6 (IL-6, tocilizumab). Jedná se dosud o jednu z neúčinnějších dostupných terapeutických možností pro pacienty s multicentrickou formou CD. Při klasickém dávkování se každé 2 týdny podává 800 mg formou krátkodobé i.v. infuze. S ohledem na omezené množství tohoto léku, které jsme měli k dispozici, jsme upravili dávkovací schéma (400 mg i.v. každé 2 týdny, redukce dávky na 50 %) s plánem 10týdenní léčby. Aplikace tocilizumabu byla zahájena v lednu roku 2010 a probíhala vždy po premedikaci kortikoidy, antihistaminiky a antipyretiky jako prevence případných nežádoucích reakcí (obdobně jako u rituximabu).

Ačkoliv restagingové CT vyšetření po 2 dávkách léku ukázalo obraz stacionární retroperitoneální lymfadenopatie (obr. 5), u pacienta došlo ke zhoršení klinického stavu s recidivou otoků dolních končetin. Podávání tocilizumabu bylo proto po 5 dávkách zastaveno a v dubnu roku 2010 jsme se vrátili k režimu CTD (cyklofosfamid 50 mg p.o. den 1–28, thalidomid 100 mg p.o. den 1–28, dexametazon 20 mg p.o. den 1–2 a 15–16, opakování po 28 dnech, podáno dalších 2,5 cyklu). Třebaže stran základního onemocnění byl účinek obnoveného režimu s thalidomidem uspokojivý, léčbu jsme byli nuceni opět ukončit, a to pro projevy nežádoucích účinků thalidomidu (neuropatie) i kortikoidů (Cushingův syndrom).

Monoterapie lenalidomidem a sledování cytokinové odpovědi organismu

V září roku 2010 se naše pracoviště registrovalo do programu CUP (Compassionate Use Program) firmy Celgene, a získalo tak možnost podat u sledovaného muže léčbu s lenalidomidem, derivátem thalidomidu. Na základě

Tab. 1. Laboratorní hodnoty v průběhu léčby lenalidomidem.

Datum odběru	Aktuální terapie	Leu	Tr	Hb	IL-6 (pg/ml)	CRP (mg/l)
12. 10. 2010	před zahájením léčby				4,2	
12. 10. 2010	1 hod po 1. dávce				6,9	
13. 10. 2010	před 2. dávkou	9,12	315	141	3,8	17
13. 10. 2010	po 2. dávce				4,2	
14. 10. 2010	před 3. dávkou	8,24	282	141	4,5	14,2
14. 10. 2010	po 3. dávce				3,3	
15. 10. 2010	před 4. dávkou	6,69	259	128	3,3	12,7
15. 10. 2010	po 4. dávce				5,1	
19. 10. 2010	po 8. dávce (infekční komplikace)	9,21	254	140	10,7	56,1
2. 11. 2010	16. den 1. cyklu	6,65	327	135	3,1	16
16. 11. 2010	zahájení 2. cyklu	7,21	308	140	PLD	11,1
14. 12. 2010	zahájení 3. cyklu	6,33	321	134	PLD	8,5
11. 1. 2011	zahájení 4. cyklu	6,13	307	136	PLD	10,8

Leu – leukocyty ($\times 10^9/l$), Tr – trombocyty ($\times 10^9/l$), Hb – hemoglobin (g/l), PLD – pod limitem detekce použitého ELISA kitu (< 0,92 pg/ml)

našich zkušeností s terapií mnohočetného myelomu, u něhož je lenalidomid standardně využíván, jsme se rozhodli pro dávkovací schéma 25 mg ve dnech 1–21 v rámci 28denního cyklu. S ohledem na riziko tromboembolizmu při podávání léku jsme doplnili pravidelnou medikací o profylaktické subkutánní podávání nízkomolekulárních heparinů [10]. Do prosince roku 2011

bylo podáno 15 cyklů (říjen roku 2010 až prosinec roku 2011).

Během léčby jsme nepozorovali žádné známky myelosuprese. Hladiny IL-6, které jsme v rámci sledování cytokinové odpovědi organismu v pravidelných intervalech monitorovali, kolísaly během prvního cyklu léčby mezi 3,1 a 10,7 pg/ml a klesly počínaje 2. cyklem pod hranici detekce.

Analogický byl vývoj hodnot C-reaktivního proteinu, které v průběhu terapie poklesly (tab. 1). Restagingové PET/CT vyšetření ukázalo zmenšení postižených lymfatických uzlin doprovázené poklesem patologického hypermetabolizmu glukózy (obr. 4). Při pravidelných kontrolách bylo dále patrné zlepšení fatické poruchy a motorických schopností pacienta. Zatímco

Tab. 2. Přehled tříleté léčby pacienta s plazmocelulární multicentrickou CD.

Léčebná linie	Podaná léčba	Dávkování	Délka terapie	Efekt léčby	Nežádoucí účinky léčby
1.	R-CHOP	rituximab 375 mg/m ² i.v. den 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. den 1 adriamycin 50 mg/m ² i.v. den 1 vinkristin 2 mg i.v. den 1 prednison 100 mg p.o. den 1–5, opakování po 21 dnech	3 cykly (12/2008–2/2009)	progrese	
2.	CTD	cyklofosfamid 50 mg p.o. den 1–28 thalidomid 100–200 mg p.o. den 1–28 dexametazon 20 mg p.o. den 1–4 a 15–18, opakování po 28 dnech	10 cyklů (3/2009–1/2010)	parciální remise	dekompensace glykemií
3.	tocilizumab	tocilizumab 400 mg i.v. každé 2 týdny	5 dávek (1/2010–3/2010)	progrese	
4.	CTD	cyklofosfamid 50 mg p.o. den 1–28 thalidomid 100 mg p.o. den 1–28 dexametazon 20 mg p.o. den 1–2 a 15–16, opakování po 28 dnech	2,5 cyklu (4/2010–7/2010)	parciální remise	neuropatie, Cushingův syndrom
5.	lenalidomid	lenalidomid 25 mg p.o. ve dnech 1–21, opakování po 28 dnech	15 cyklů (10/2010–12/2011)	kompletní remise dle PET	žádné

vstupně byl muž na ambulanci přivážen na invalidním vozíčku, na zahájení 12. cyklu již přišel v doprovodu a sám nyní ujde vzdálenost 50 metrů. Jedinou interkurencí monoterapie lenalidomidem byla nekomplikovaná bronchitida, která byla dobře zvládnuta empirickou antibiotickou léčbou za hospitalizace.

Souhrnný pohled na 3letý průběh léčby pacienta ukazuje tab. 2.

Diskuze

CD může být limitována na jednu uzlinovou oblast, nebo ji může onemocněn přesahovat. Na základě toho pak rozlišujeme unicentrickou (lokalizovanou) a multicentrickou (generalizovanou) formu CD. Uvážíme-li navíc existenci 3 histopatologických forem onemocnění (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární a smíšený typ), můžeme se setkat minimálně s 6 typy onemocnění s více či méně podobnými projevy. Na pomyslné škále agresivity by se na straně benigních lézí nacházela hyalinně-vaskulární unicentrická CD a na protilehlé straně torpidní plazmocelulární multicentrická varianta s typickými systémovými příznaky.

Hyalinně-vaskulární typ, někdy také označovaný jako angiofolikulární typ, je morfologicky charakterizován lymfatickými folikuly s malými hyalinizovanými germinálními centry s interfolikulární proliferací kapilár [11]. Histologický obraz bývá někdy přirovnáván ke slupce cibule (koncentricky uspořádaná rozšířená pláštová zóna folikulů) či lízátku (pláštová zóna společně s prominující sklerotickou cévou). V roce 1993 popsali Danon et al podtyp hyalinně-vaskulární formy bohatý na stromu (stroma-rich variant), u něhož dominuje zastoupení interfolikulární oblasti zaujímající více než 50 % lymfatické uzliny [12].

Na rozdíl od hyalinně-vaskulární varianty má plazmocelulární CD méně charakteristické rozlišovací histologické znaky, typická je interfolikulární akumulace polyklonálních plazma-

tických buněk [1,9,13]. Jelikož znaky plazmocelulární CD nejsou specifické, je nezbytné vyloučení dalších nozologických jednotek, jako jsou B lymfomy, vzácné plazmocytomy, reaktivní lymfadenopatie asociované s infekcí, autoimunitní choroby, jako je revmatoidní artritida, nebo reaktivní lymfadenopatie asociované s jinými imunodeficity [1,14,15].

Patogeneze

Ačkoliv bylo navrženo několik imunologických mechanismů zahrnujících dysregulaci cytokinové sítě a herpesvirotické infekce, není etiopatogeneze onemocnění dosud zcela objasněna. Většina autorů se však přiklání k názoru, že CD je chronická nespecifická zánětlivá reakce na neznámý stimul [4,5,16]. Rozdílný fenotyp hyalinně-vaskulární a plazmocelulární varianty CD pak lze vysvětlit buď jako různou hostitelsky specifickou imunitní odpověď na tentýž stimul, kdy oba subtypy CD tvoří součást nedělitelného kontinua, anebo se jedná o reakce na 2 různé ale vzájemně příbuzné stimuly [16].

Interleukin-6

IL-6 je cytokin s širokým rozsahem biologických účinků. V současné době je věnováno hodně pozornosti jeho nadprodukcí v pláštové zóně postižených lymfatických uzlin. Jeho role v systémové manifestaci CD se opakovaně potvrdila [17–20]. Tento pleiotropní interleukin stimuluje B buněčnou proliferaci a je nezbytný pro vyzrání aktivovaných B buněk do plazmatických buněk, což je charakteristické pro plazmocelulární variantu CD. IL-6 rovněž podněcuje vaskulární proliferaci, což je zase charakteristické pro hyalinně-vaskulární variantu, a to tak, že stimuluje sekreci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) [14,21]. IL-6 je dále dáván do souvislosti s maligními lymfoproliferacemi [11,22]. Sérové hladiny IL-6 u pacientů s CD jsou však signifikantně vyšší než u pacientů

s Hodgkinovým lymfomem, difúzním velkobuněčným B lymfomem nebo mnohočetným myelomem [16]. Bylo zjištěno, že hladina IL-6 nejvíce koreluje s aktivitou multicentrické CD [11].

Mikrocytární anémie, typická pro multicentrickou plazmocelulární variantu, zřejmě souvisí s IL-6 a hepcidinem, tedy stejně jako u ostatních anémií typu chronických chorob, a má vztah k probíhajícímu chronickému zánehu v organizmu [23]. IL-6 přímo zvyšuje jaterní produkci hepcidinu, klíčového regulátoru v metabolismu železa [24,25]. Hepcidin blokuje uvolňování železa z jaterních makrofágů a snižuje absorpci železa ve střevě, čímž omezuje dodávku železa do vyvíjejících se erytrocytů v kostní dřeni [23,26]. Nadměrná produkce hepcidinu je zřejmě odpovědná za mikrocytární anémii u pacientů s CD a tato produkce může být tlumena blokováním signalizační cesty IL-6 pomocí tocilizumabu (viz dále) [27].

Lidský herpesvirus 8

Lidský herpesvirus 8 (human herpesvirus type 8 – HHV-8, někdy označovaný jako herpesvirus Kaposiho sarkomu) má rovněž úzký vztah k CD, zejména k multicentrické CD u HIV (virus lidského imunodeficitu, human immunodeficiency virus) pozitivních pacientů [7]. HHV-8 pozitivita byla nalezena téměř u 100 % publikovaných případů HIV pozitivních pacientů s CD a v 50 % HIV negativních pacientů s multicentrickou CD [16]. Dosud byla prokázána etiologická souvislost HHV-8 se 2 malignitami, Kaposiho sarkomem a primárním efuzním lymfomem. Zajímavé bylo zjištění, že v případě CD dochází k expresi jak latentních, tak i lytických proteinů HHV-8, zatímco u Kaposiho sarkomu a primárního efuzního lymfomu jsou exprimovány především proteiny lytické fáze [28].

Jedním z těchto lytických proteinů je i virusový analog IL-6 (50% podobnost genu), který má přímý efekt, ale také zvyšuje hladinu lidského IL-6 u infikovaných

Tab. 3. Základní charakteristiky 2 klinických forem CD. Upraveno podle [16].

Ukazatel	Unicentrická forma	Multicentrická forma
medián výskytu	3. (plazmocelulární varianta) a 4. (hyalinně-vaskulární varianta) dekáda	5. a 6. dekáda, ale i mladší HIV pozitivní pacienti
příznaky	asymptomatická nebo příznaky z komprese, výjimečně systémové příznaky, „paraneoplastický“ pemfigus častější u podtypu hyalinně-vaskulární formy bohatého na stromu	horečka, noční pocení, hubnutí, únava, autoimunitní příznaky, může být asociována s periferní neuropatií a POEMS syndromem
organomegalie	vzácná	ano
výskyt lymfadenopatie	zejména centrální (mediastinální, břišní)	periferní i centrální
laboratorní abnormality	vzácné (anémie, hypergamaglobulinemie, zvýšené reaktanty akutní fáze)	časté (anémie, trombocytopenie, hypergamaglobulinemie, zvýšené jaterní testy a reaktanty akutní fáze, snížený albumin, poruchy renálních funkcí)
histomorfologický nálezn	hyalinně-vaskulární, vzácně smíšený nebo plazmocelulární	plazmocelulární nebo smíšený, vzácně hyalinně-vaskulární
asociace s HIV	ne	někdy
asociace s HHV-8	ne	ano
léčba	chirurgická excize, někdy radioterapie nebo adjuvantní léčba při inoperabilním nálezu	systémová léčba (podrobně rozebráno v textu)
klinický průběh	benigní	většinou agresivní

vaného hostitele [29,30]. Virusový IL-6 sdílí funkční vlastnosti s lidským korelátorem, a aniž by tvořil komplex s receptorem, může se vázat s glykoproteinem gp130, což je vlastní přenašeč receptorového signálu IL-6. Tocilizumab (monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6, viz dále) není schopen blokovat tuto formu nereceptorové aktivace gp130. Přesto léčba s tocilizumabem byla s to zlepšit příznaky a laboratorní parametry HHV-8 pozitivních pacientů s CD. Lze tedy usuzovat, že i když virusový IL-6 může být exprimován u těchto pacientů, je to stále lidský IL-6, který je dominantně odpovědný za systémové příznaky u HHV-8 pozitivních pacientů s multicentrickou CD [31].

Klasifikace

Ačkoliv byl na začátku tohoto textu popsán odlišný klinický a morfologický pohled na CD, tato 2 dělení se navzájem překrývají, neboť ve většině případů unicentrické formy je nalézán obraz hyalinně-vaskulární CD a multicentrická varianta je typická manifestace plazmocelulární, případně smíšené formy CD. Charakteristiky onemocnění jsou přehledně uvedeny v tab. 3.

Unicentrická forma

Tento subtyp onemocnění podle starších literárních údajů odpovídá asi za 80 % CD, novější zdroje uvádějí asi 60% podíl [16]. Tento zdánlivý nesoulad je dán zejména dostupností a významnými pokroky v radiodiagnostice a nukleární medicíně, na které spoléháme při posuzování postižených oblastí.

Lokalizovaná forma se klinicky manifestuje v podobě benigního, nebolestivého, pomalého zvětšování lymfatické uzliny. Příznaky však může působit při kompresi přilehlých struktur (bolest, dušnost, kašel, chrapot, porucha polykání, průjmy a další) nebo je její nálezn náhodný při rutinní lékařské prohlídce [9]. Systémová manifestace včetně laboratorních abnormalit (anémie, zvýšená sedimentace erytrocytů, hypergamaglobulinemie) není častá, a pokud je přítomna, je s velkou pravděpodobností způsobena plazmocelulární variantou [7]. Podle různých studií mělo 31–50 % pacientů asymptomatickou masu, u 33–69 % se vyskytly lokální nebo systémové příznaky [9,32,33].

Unicentrická forma CD postihuje v 46–70 % případů mediastinum, v 3–39 % břicho a v 10–15 % pe-

riferní uzlinové oblasti [5,9,34–36]. Úplně chirurgické odstranění má kurativní potenciál [9]. Medián nejčastějšího výskytu nemoci leží mezi 20 a 35 lety věku [34,37], muži i ženy jsou postiženy rovnoměrně. Postižené uzliny dosahují velikosti asi 6–7 cm (rozptyl 1–25 cm) [7]. Hyalinně-vaskulární varianta CD bývá nalézána u 74–91 % pacientů s lokalizovanou formou CD a manifestuje se solitárně zvětšenou lymfatickou uzlinou, zatímco minoritně zastoupená plazmocelulární forma obvykle postihuje skupinu mízních uzlin tvořících agregát [5,9,15,38,39]. U této formy onemocnění nebyla popsána zvýšená smrtnost [9].

Multicentrická forma

Generalizovaná forma CD byla jako multicentrická označena v roce 1985 [40]. Poprvé však byla popsána již v roce 1978 s charakteristickými znaky v podobě lymfadenopatie, systémových příznaků, organomegalie, progresivního klinického průběhu s maligním potenciálem [33]. Jedná se tedy o atypické lymfoproliferativní onemocnění charakterizované systémovou lymfadenopatií a celkovými zánětlivými příznaky [31].

Multicentrická forma je méně častý subtyp CD, nemocní jsou většinou starší než v případě unicentrické formy, pohlaví jsou zastoupena stejně [7]. Medián věku pacientů leží podle různých autorů mezi 48 a 57 lety [9,34,37]. Histologicky jsou ve většině případů nalézány změny svědčící pro plazmocelulární CD. Nejčastějším příznakem je horečka a asi 1/2 nemocných trpí hubnutím a nočními poty [41,42]. Často bývá přítomna celková slabost a nevolle, bolesti kloubů a kožní svědění. Asymptomatický průběh byl popsán v méně než 10 % případů [32,43].

Splenomegalie je vyjádřena asi u 33–79 %, hepatomegalie se vyskytuje téměř výlučně se splenomegalií a pozorujeme ji asi u 63 % pacientů [7]. Asi u 1/2 pacientů se setkáváme s otoky nebo výpotky (fluidotorax, ascites). Laboratorní odchylky jsou konstantním nálezem. U všech nemocných s multicentrickou CD byla zjištěna zvýšená sedimentace erytrocytů, v 90 % anémie (chronických chorob nebo autoimunitní), trombocytopenie nebo elevace transamináz u 2/3 vyšetřených pacientů a polyklonální hypergamaglobulinemie v 85 % případů [32,41,43,44]. Dále byl popsán výskyt hypalbuminemie, snížené hladiny feritinu, zvýšených jaterních testů a mnohých autoprotilátek (zejména antinukleárních) [16,32,43,44].

V literatuře se uvádí, že onemocnění je často doprovázeno imunodeficiencí, sekundární amyloidózou, neuropatií, kožními lézemi, Kaposiho sarkomem (13 %), ne Hodgkinovými lymfomy (18 %), hemangiomy, plazmocytomy, karcinomy kolon, ledvin, štítné žlázy, dále i smíšenou chorobou pojiva, ale i POEMS syndromem (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní léze – skin) (15 %) [20,45–48]. Podle studie zveřejněné v roce 1985 došlo v průběhu nemoci k rozvoji příznaků z postižení centrálního nervového systému (včetně záchtů a afázie) u 40 % pacientů [40]. Toto číslo však mohlo být zkráceno nerozpoznanou přítomností HIV poziti-

vity a následným rozvojem syndromu získané poruchy imunity (AIDS).

Diagnostika

Po vyloučení reaktivních lymfadenopatií u infekcí a systémových chorob pojiva je pro určení diagnózy onemocněním rozhodující histologický nálezn [49]. Na CD by se mělo myslet vždy u pacientů s Kaposiho sarkomem a POEMS syndromem, tedy ještě před biopsií uzlin, které jinak bývají tím prvním, co nás navede ke správné diagnóze [7].

Pro odlišení unicentrické od multicentrické CD mají zásadní význam radiodiagnostika a metody nukleární medicíny pro zjištění případné krční, hrudní, břišní a pánevní lymfadenopatie. Vstupní laboratorní testování zahrnuje vyšetření krevního obrazu, sedimentace erytrocytů, C reaktivního proteinu, jaterních testů, sérového kreatininu, elektroforézy séra, případné positivity viru HIV a dále i positivity viru HHV-8, která však není rutinně stanovována ve všech laboratořích. Měření cytokinového profilu organismu (zejména hladin IL-6) je zatím rezervováno pro vědecké účely.

PET/CT přes svoji vysokou senzitivitu při diagnostice neoplazií není vhodné pro odlišení CD od jiných benigních nebo maligních lymfoproliferací [50]. CD jakožto benigní choroba vykazuje mírnou až střední akumulaci radiofarmaka nad lymfatickými uzlinami [50,51]. Lymfomy s nižším stupněm malignity však mohou také někdy vykazovat nízké vychytávání značené glukózy na PET skenech [52]. PET/CT je cenné vyšetření při odlišování unicentrické od multicentrické CD [50].

Terapie

Doporučení k léčbě CD lze jen obtížně formulovat, neboť neexistuje žádná standardní terapie. Literatura je tvořena popisy jednotlivých případů a malých souborů a až na výjimky nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií. Pro volbu optimální léčebné strategie je v první řadě rozhodující rozlišení unicentrické a multi-

centrické formy a dále pak stanovení HIV statusu pacienta v případě multicentrické CD [16].

Unicentrická forma

Kompletní **chirurgická excize** patologické masy je v případě unicentrické choroby téměř vždy kurativní, a to jak u hyalinně-vaskulární, tak u plazmocelulární varianty [53–60]. Sleté přežití pak dosahuje 100 % [5,61]. K recidivě však může dojít po subtotální nebo parciální resekci. V jedné studii podstoupilo všech 48 pacientů s lokalizovanou CD kompletní chirurgickou resekci a přežilo s excelentní prognózou, po dobu sledování (22–115 měsíců) se neobjevily žádné příznaky nemoci [9]. Po chirurgické resekci plazmocelulární CD dochází k remisi i případných asociovaných paraneoplastických a autoimunitních poruch. U operativy hyalinně-vaskulárního CD je třeba velké opatrnosti pro přítomnost rozvinuté vaskularizace tumoru, kdy bývá resekce často spojena s velkými perioperačními ztrátami krve [53].

Radioterapie byla použita s různou mírou úspěchu u neresekabilních nádorů [42,62]. I v monoterapii je schopna navodit kompletní remisi, ovšem ne u všech pacientů. Může být alternativou pro nemocné, kteří nemohou podstoupit chirurgický výkon [7].

Rituximab je **monoklonální protilátka** proti povrchovému antigenu B buněk, proteinu CD20, která cílové buňky vybírá pro destrukci buď cestou komplementu, nebo přes cytotoxické buňky [63]. Tato látka se osvědčila u hyalinně-vaskulární formy jak v monoterapii [64], tak i při neoadjuvantním použití u primárně neresekabilních případů [65].

Multicentrická forma, HIV negativní status

Výsledky **chirurgického debulkingu** u multicentrické CD nedosáhly dle dostupné literatury významnějších léčebných odpovědí [37]. Jeden pacient s hyalinně-vaskulární formou multicentrické CD však přežil dlouhodobě

(sledování 82 měsíců) po cervikální a axilární disekci lymfatických uzlin [9].

V několika případech bylo dosaženo léčebné odpovědi **radioterapií** [16]. U dvou pacientů vedlo ozáření největší skupiny lymfatických uzlin dokonce k regresi i ve vzdálenějších lokalizacích [66,67].

Alkylační cytostatika jako součást intenzivní **chemoterapie** bývají často používána v rámci léčby první linie. Vzor pro cytoredukční léčbu se staly režimy určené pro terapii ne Hodgkinových lymfomů [7]. Mezi nejčastěji používané režimy se řadí CHOP (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison) a CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), oba využívané se smíšenými úspěchy. Publikované malé studie udávají počet léčebných odpovědí 50 % u CHOP a 67 % u CVAD [37,42].

Dle publikovaných popisů případů mají **kortikosteroidy** potenciál navodit u některých nemocných remise onemocnění [63]. Frizzera et al popisují 6 pacientů, kteří byli léčeni glukokortikoidy, u 2 se podařilo dostat nemoc pod kontrolu při dlouhodobém podávání kortikoidů, u 4 nebylo dosaženo žádné trvalé odpovědi [40]. Dlouhodobé užívání kortikosteroidů však může být spojeno s vysokým rizikem bakteriální infekce u pacientů s multicentrickou formou, kdy bylo popsáno mnoho případů úmrtí na sepsi při terapii [32,40].

Cílená biologická léčba CD **monoklonálními protilátkami** proti receptoru pro IL-6 nebo proti samotnému cytokinu dosahuje u HIV negativních pacientů excelentních terapeutických výsledků [2]. Tyto látky výrazně zmírňují příznaky a upravují biochemické abnormality multicentrické CD, ačkoliv se projevy většinou po vysazení léčby vrátí [31,68–70]. Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6. První prospektivní studie popisuje zkušenosti s 60týdenní léčbou u 28 pacientů. Aplikováno bylo vždy 8 infuzí po 8 mg/kg tocilizumabu každé 2 týdny.

Po 16 týdnech došlo ke zmenšení lymfadenomegalie, poklesu zánětlivých parametrů, vzestupu hemoglobinu, albuminu, celkového cholesterolu, HDL a BMI (body mass indexu), únava se snížila [31]. Intravenózně aplikovaný tocilizumab v dávce 8 mg/kg každé 2 týdny je schválený pro terapii multicentrické CD v Japonsku [68].

Rovněž bylo popsáno úspěšné použití rituximabu po selhání předchozí léčby pomocí kortikosteroidů [71], chemoterapie [72], ale např. i u HIV a HHV-8 negativního muže s CD asociovanou s autoimunitní hemolytickou anémií a Raynaudovým fenoménem [73]. S úspěchem jsou využívány kombinované režimy s klasickou chemoterapií [74].

Léčebné úspěchy byly zaznamenány i při použití **imunomodulačních látek** u malých skupin pacientů. V literatuře lze nalézt popisy případů, u nichž měla léčba interferonem α nebo all-trans retinovou kyselinou výborný terapeutický efekt [63]. Thalidomid navíc snižuje produkci IL-6 a má rovněž antiangiogenní vlastnosti. Výhoda podávání thalidomidu spočívá v dobrém bezpečnostním profilu léku, absenci významné myelotoxicity, a to i při několikaletém podávání, limitující však může být rozvoj periferní neuropatie [63,75,76]. Vynikající účinky thalidomidu jsou doloženy několika kazuistikami. U jedné pacientky došlo ke kompletní remisi cytopenie, ascitu a perikardiálního výpotku po dobu 40 měsíců na monoterapii thalidomidem, přetrvávala pouze lymfadenopatie. Po tuto dobu byla pacientka asymptomatická, začala opět pracovat, aniž jí neuropatie omezovala [77,78]. Ke zlepšení klinického i laboratorního statusu a regresii lymfadenomegalie a hepatosplenomegalie došlo dále u pacientky s POEMS syndromem asociovaným s hyalinně-vaskulární CD, kde byla zpočátku léčba doplněna o dexametazon [79]. Thalidomidem bylo dosaženo remise nefrotického syndromu v jednom případě CD [80] a úspěch byl zaznamenán i u pacientky s CD asociovaným s paraneoplastickým pemfigem [81].

Lenalidomid je funkční a strukturální analog thalidomidu s protizánětlivými, antiangiogenními a imunomodulačními účinky. Stejně jako thalidomid snižuje produkci IL-6. Je schválen pro léčbu mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu, navíc byly popsány jeho pozitivní účinky u pacientů s rezistentní chronickou lymfatickou leukémií, folikulárním lymfomem, lymfomem z plášťových buněk, difúzním velkobuněčným B lymfomem, ale i u solidních tumorů. Na rozdíl od thalidomidu je hlavním nežádoucím účinkem lenalidomidu jeho myelotoxicita [82,83]. Použití lenalidomidu u CD je dosud zcela ojedinělé. Tímto popisem našeho případu nejen dokazujeme jeho léčebné účinky u této diagnózy, ale demonstrujeme i vynikající bezpečnostní profil léku, a to i při dlouhodobém podávání, které u našeho pacienta dosáhlo 15 měsíců, tedy déle než v případě hůře tolerovaného thalidomidu. Absenci typické myelotoxicity lenalidomidu vysvětlujeme přítomností funkční, nepostižené kostní dřevě pacienta. Podobné zkušenosti máme i při použití lenalidomidu u pacienta s refrakterní multisystémovou histiocytózou z Langerhansových buněk, kde rovněž nebyla dřev nemocí postižena a během 11 cyklů se v krevním obraze neobjevily známky myelotoxicity [84].

Multicentrická forma, HIV pozitivní status

S ohledem na preexistující těžkou imunosupresi u těchto pacientů je další medikamentózní imunosuprese riziková. Na rozdíl od vynikajících výsledků u Kaposiho sarkomu po podání vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) k regresi CD většinou nedochází. Ačkoliv bylo dále prokázáno, že některá antivirotika (foscarnet, ganciklovir, cidofovir) mají in vitro potenciál přerušit replikaci viru HHV-8, úspěchy v klinické praxi při použití těchto léků byly smíšené [16]. U 3 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů s multicentrickou CD bylo dosaženo ganciklo-

virem (nebo derivátem pro orální aplikaci, valganciklovirem) klinické remise a poklesu HHV-8 viremie [85].

Formou kazuistik a popisů malých souborů pacientů byly zveřejněny účinky chemoterapie [86,87] a interferonu α [88]. Největší studie s rituximabem zahrnovala 21 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů, z nichž u 20 bylo dosaženo remise onemocnění a u 14 měla tato remise i radiologický korelát. Celkové 2leté přežití bylo 95 %. Po léčbě rituximabem poklesla i HHV-8 virusová nálož v plazmě. Hlavním nežádoucím efektem byla reaktivace Kaposiho sarkomu [44]. Stary et al dosáhli kombinovaným režimem s thalidomidem (200 mg, později přechod na 100 mg) a rituximabem kompletní klinické a radiologické remise plazmocelulární CD u HIV a HHV-8 pozitivního muže [89]. U jednoho HIV a HHV-8 pozitivního muže s Kaposiho sarkomem došlo ke zlepšení celkového stavu, zvýšení počtu destiček a negativnímu restagingovému vyšetření z kostní dřevě po 38 týdnech léčby s 200 mg thalidomidu denně, která byla na začátku doplněna o etoposid [90].

Přůběh a prognóza onemocnění

Lokalizovaná forma CD většinou negativně ovlivňuje organismus pouze tlakem na okolní tkáň i orgány a kompletní chirurgická resekce přináší konečné řešení včetně odeznění případných systémových příznaků. Prognóza je příznivá i v případě parciální resekce, kdy postižené oblasti mohou být dlouhodobě v klinické remisi, bez známek progresu nemoci [5,32,42]. Na druhé straně i přes kompletní resekci je uniceentrická varianta sdružená se zvýšeným rizikem sekundární amyloidózy [91] a lymfomů [32,37,42]. Je proto nezbytné tyto pacienty dlouhodobě dispenzarizovat. Casper doporučuje u uniceentrické CD radiologické zhodnocení lymfadenopatie za 6–12 měsíců po skončení terapie [7].

Prognóza multicentrické CD je bez léčby špatná [68]. Většina pacientů s multicentrickou CD zemře na fulmi-

nantní infekce, renální selhání, progresi nemoci nebo příbuzné malignity (Kaposiho sarkom, folikulární dendritický buněčný nádor, nehodgkinův nebo Hodgkinův lymfom) [1,11,41]. Smrtnost při sepsi dosahuje až 50 % [49]. Ve 4 největších souborech pacientů s multicentrickou CD byl medián přežití 14–30 měsíců. Někteří pacienti však žili pouze několik týdnů po stanovení diagnózy, jiní přežívali až 20 let [37,40,92,93]. Weisenburger et al rozdělili průběh multicentrické CD do 4 skupin:

1. stabilní nemoc,
2. chronicky relabující nemoc,
3. agresivní choroba,
4. rozvoj maligní lymfoproliferace [92].

V případech HIV positivity je významně vyšší riziko progresu do lymfomu a průběh CD je prudší [16,94].

Závěry pro praxi

1. CD je důležitou součástí diferenciální diagnostiky lymfadenopatie, mikrocytární anémie, horečky nejasného původu a dalších B symptomů (hubnutí, noční poty).
2. PET/CT vyšetření má význam při stagingovém hodnocení rozsahu CD u pacientů, jak dokládáme v příložené obrazové dokumentaci.
3. U všech pacientů s CD, včetně pacientů s uniceentrickou hyalinně-vaskulární variantou po kurativní resekci, je nezbytná dlouhodobá dispenzarizace pro zvýšené riziko rozvoje maligní lymfoproliferace.
4. Testování na případnou pozitivitu HIV by mělo být standardním vstupním vyšetřením, zejména u pacientů s multicentrickou formou.
5. Lenalidomid v běžném dávkování představuje atraktivní léčebnou alternativu s velmi příznivým bezpečnostním profilem, a lze proto zvážit jeho podání i v rámci první linie léčby.

Poděkování

Léčba pacienta se uskutečnila za laskavé podpory firmy Celgene, s.r.o., z projektu Compassionate Use Program určeného

pro pacienty se vzácnými hematologickými onemocněními.

Tato publikace byla připravena v rámci aktivity následujících grantů: IGA MZD NT13492, NT12130, MUNI/A/0784/2011 a za institucionální podpory výzkumné organizace poskytnuté Ministerstvem zdravotnictví ČR v roce 2012.

Literatura

1. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 236–246.
2. Van Rhee F, Stone K, Szmania S et al. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 486–498.
3. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *N Engl J Med* 1954; 251: 396–400.
4. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9: 822–830.
5. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; 29: 670–683.
6. Flendrig JA, Schillings PM. Benign giant lymphoma: the clinical signs and symptoms. *Folia Medica Neerlandica* 1969; 12: 119–120.
7. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol* 2005; 129: 3–17.
8. Moore DF, Preti A, Tran SM. Prognostic implications following an indeterminate diagnostic work-up of lymphoma. *Blood* 1996; 88 (Suppl 1): 229a.
9. Ye B, Gao SG, Li W et al. A retrospective study of uniceentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol* 2010; 27: 1171–1178.
10. Kessler P. Profylaxe a léčba tromboembolické nemoci v onkologii. *Vnitř Lék* 2009; 55: 219–222.
11. Choi JH, Jo YJ, Gong SJ et al. Uniceentric Castleman disease is not clearly distinguished from multicentric type: a case report. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 256–259.
12. Danon AD, Krishnan J, Frizzera G. Morpho-immunophenotypic diversity of Castleman's disease, hyaline-vascular type: with emphasis on a stroma-rich variant and a new pathogenetic hypothesis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423: 369–382.
13. Joachim HL, Medeiros LJ. Joachim's lymph node pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008.
14. McClain KL, Natkunam Y, Swerdlow SH. Atypical cellular disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 283–296.
15. McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 291–310.
16. Dispenzieri A. Castleman disease. In: Ansell SM (ed.). *Rare Hematological Malignan-*

- cies. Boston: Springer Science + Business Media 2008: 293–330.
17. Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1991; 78: 2923–2930.
 18. Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989; 74: 1360–1367.
 19. Hsu SM, Waldron JA, Xie SS et al. Expression of interleukin-6 in Castleman's disease. *Hum Pathol* 1993; 24: 833–839.
 20. Oksenhendler E, Carcelain G, Aoki Y et al. High levels of human herpesvirus 8 viral load, human interleukin-6, interleukin-10, and C reactive protein correlate with exacerbation of multicentric castleman disease in HIV-infected patients. *Blood* 2000; 96: 2069–2073.
 21. Gloddek J, Pagotto U, Paez Pereda M et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, interleukin-6 and glucocorticoids regulate the release of vascular endothelial growth factor in pituitary folliculostellate cells. *J Endocrinol* 1999; 160: 483–490.
 22. van Kooten C, Rensink I, Aarden L et al. Effect of IL-4 and IL-6 on the proliferation and differentiation of B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia* 1993; 7: 618–624.
 23. Vinzio S, Ciarloni L, Schlienger JL et al. Isolated microcytic anemia disclosing a unicentric Castleman disease: The interleukin-6/hepcidin pathway? *Eur J Intern Med* 2008; 19: 367–369.
 24. Nemeth E, Valore EV, Territo M et al. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461–2463.
 25. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271–1276.
 26. Ganz T. Heparin – a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 171–182.
 27. Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 2007; 92: 857–858.
 28. Katano H, Sato Y, Kurata T et al. Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman's disease. *Virology* 2000; 269: 335–344.
 29. Moore PS, Boshoff C, Weiss RA et al. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274: 1739–1744.
 30. Veldhuis CJ, van der Leest AH, de Wolf JT et al. A case of localized Castleman's disease with systemic involvement: treatment and pathogenetic aspects. *Ann Hematol* 1996; 73: 47–50.
 31. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005; 106: 2627–2632.
 32. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999; 85: 706–717.
 33. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 86–90.
 34. Ko SF, Wan YL, Ng SH et al. Imaging features of atypical thoracic Castleman disease. *Clin Imaging* 2004; 28: 280–285.
 35. Gangopadhyay K, Mahasin ZZ, Kfoury H. Pathologic quiz case 2. Castleman disease (giant lymph node hyperplasia). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 1137–1139.
 36. Johkoh T, Müller NL, Ichikado K et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477–481.
 37. Herrada J, Cabanillas F, Rice L et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 657–662.
 38. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 346–364.
 39. Menke DM, Camoriano JK, Banks PM. Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, hyaline vascular, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992; 5: 525–530.
 40. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1202–1216.
 41. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993; 20: 636–647.
 42. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92: 670–676.
 43. Sagaert X, De Wolf-Peeters C. De ziekte van Castleman: twee afzonderlijke ziekte-entiteiten. *Tijdschr Geneesk* 2004; 60: 949–956.
 44. Bower M, Powles T, Williams S et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 836–839.
 45. Feigert JM, Sweet DL, Coleman M et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia with peripheral neuropathy, pseudotumor cerebri, IgA dysproteinemia, and thrombocytosis in women. A distinct syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 113: 362–367.
 46. Bitter MA, Komaiko W, Franklin WA. Giant lymph node hyperplasia with osteoblastic bone lesions and the POEMS (Takatsuki's) syndrome. *Cancer* 1985; 56: 188–194.
 47. Mandler RN, Kerrigan DP, Smart J et al. Castleman's disease in POEMS syndrome with elevated interleukin-6. *Cancer* 1992; 69: 2697–2703.
 48. Bélec L, Mohamed AS, Authier FJ et al. Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome-associated multicentric Castleman's disease. *Blood* 1999; 93: 3643–3653.
 49. Wang SH, Ruan Z, Huang HL et al. A rare case of Castleman disease presenting as pulmonary mass mimicking central pulmonary malignancy. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 990–991.
 50. Halac M, Ergul N, Sager S et al. PET/CT findings in a multicentric form of Castleman's disease. *Hell J Nucl Med* 2007; 10: 172–174.
 51. Murphy SP, Nathan MA, Karwal MW. FDG-PET appearance of pelvic Castleman's disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 1211–1212.
 52. Leskinen-Kallio S, Ruotsalainen U, Nägren K et al. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in neohodgkin's lymphoma: a PET study. *J Nucl Med* 1991; 32: 1211–1218.
 53. Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC et al. Characteristics of Castleman's disease in Peru. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 170–174.
 54. Seco JL, Velasco F, Manuel JS et al. Retroperitoneal Castleman's disease. *Surgery* 1992; 112: 850–855.
 55. Larroche C, Cacoub P, Godeau P. Castleman's disease. *Rev Med Interne* 1996; 17: 1003–1013.
 56. Ebisuno S, Yamauchi T, Fukatani T et al. Retroperitoneal Castleman's disease: a case report and brief review of tumors of the pararenal area. *Urol Int* 1989; 44: 169–172.
 57. Takihara H, Yamakawa G, Baba Y et al. Castleman disease. Unusual retroperitoneal location indistinguishable from malignant tumor in preoperative angiographic appearance. *Urology* 1993; 41: 162–164.
 58. Kiguchi H, Ishii T, Ishikawa Y et al. Castleman's disease of the abdomen and pelvis: report of three cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 1995; 30: 661–666.
 59. Bartkowski DP, Ferrigni RG. Castleman's disease: an unusual retroperitoneal mass. *J Urol* 1988; 139: 118–120.
 60. Skolnik G, Wiklund LM, Risberg B. Castleman's tumor with retroperitoneal location: a malignant-appearing benign tumor. *J Surg Oncol* 1985; 28: 153–155.
 61. d'Agay MF, Miclea JM, Clauvel JP et al. Castleman's disease: a well defined histological pattern for a widely divergent clinical spectrum. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989; 31: 145–148.
 62. Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Giant lymph node hyperplasia: a review of literature and report of two cases of plasma cell variant responding to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4: 1045–1048.
 63. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí. Praha: Grada Publishing 2008.
 64. Estephan FF, Elghetany MT, Berry M et al. Complete remission with anti-CD20 therapy for unicentric, non-HIV-associated, hyaline-vascular type, Castleman's disease. *Cancer Invest* 2005; 23: 191.
 65. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest* 2010; 138: 1239–1241.
 66. Marti S, Pahissa A, Guardia J et al. Multicentric giant follicular lymph node hyperplasia. Favorable response to radiotherapy. *Cancer* 1983; 51: 808–810.
 67. Sethi T, Joshi K, Sharma SC et al. Radiation therapy in the management of giant lymph node hyperplasia. *Br J Radiol* 1990; 63: 648–650.
 68. Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med* 2007; 46: 771–774.
 69. Nishimoto N, Sasai M, Shima Y et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000; 95: 56–61.

- 70.** Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994; 330: 602-605.
- 71.** Ide M, Ogawa E, Kasagi K et al. Successful treatment of multicentric Castleman's disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol* 2003; 121: 818-819.
- 72.** Gholam D, Vantelon JM, Al-Jijakli A et al. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol* 2003; 82: 766-768.
- 73.** Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005; 78: 302-305.
- 74.** Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A et al. Complete remission and virologic response to combined chemoimmunotherapy (R-CVP) followed by rituximab maintenance in HIV-negative, HHV-8 positive patient with multicentric Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 2224-2226.
- 75.** Adam Z, Krejčí M, Tichý M et al. Léčba selhání ledvin u mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2009; 55: 570-582.
- 76.** Fishman SJ, Feins NR, D'Amato RJ et al. Long-term remission of Crohn's disease treated with thalidomide: a seminal case report. *Angiogenesis* 1999; 3: 201-204.
- 77.** Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol* 2003; 73: 48-53.
- 78.** Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol* 2006; 81: 303-304.
- 79.** Kim SY, Lee SA, Ryoo HM et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85: 545-546.
- 80.** Menegato MA, Canelles MF, Tonutti E et al. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman's disease. *Clin Nephrol* 2004; 61: 352-356.
- 81.** Miltenyi Z, Toth J, Gonda A et al. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res* 2009; 15: 375-381.
- 82.** Palumbo A, Rajkumar SV. Multiple myeloma: chemotherapy or transplantation in the era of new drugs. *Eur J Haematol* 2010; 84: 379-390.
- 83.** Vallet S, Palumbo A, Raje N et al. Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1238-1245.
- 84.** Szturz P, Adam Z, Reháč Z et al. Lenalidomide proved effective in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Acta Oncol* 2012; 51: 412-415.
- 85.** Casper C, Nichols WG, Huang ML et al. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood* 2004; 103: 1632-1634.
- 86.** Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10: 61-67.
- 87.** Loi S, Goldstein D, Clezy K et al. Castleman's disease and HIV infection in Australia. *HIV Med* 2004; 5: 157-162.
- 88.** Kumari P, Schechter GP, Saini N et al. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 602-604.
- 89.** Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS* 2008; 22: 1232-1234.
- 90.** Jung CP, Emmerich B, Goebel FD et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol* 2004; 75: 176-177.
- 91.** Lachmann HJ, Gilbertson JA, Gillmore JD et al. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *QJM* 2002; 95: 211-218.
- 92.** Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 162-172.
- 93.** Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; 10: 61-67.
- 94.** Dupin N, Diss TL, Kellam P et al. HHV-8 is associated with a plasmablastic variant of Castleman disease that is linked to HHV-8-positive plasmablastic lymphoma. *Blood* 2000; 95: 1406-1412.

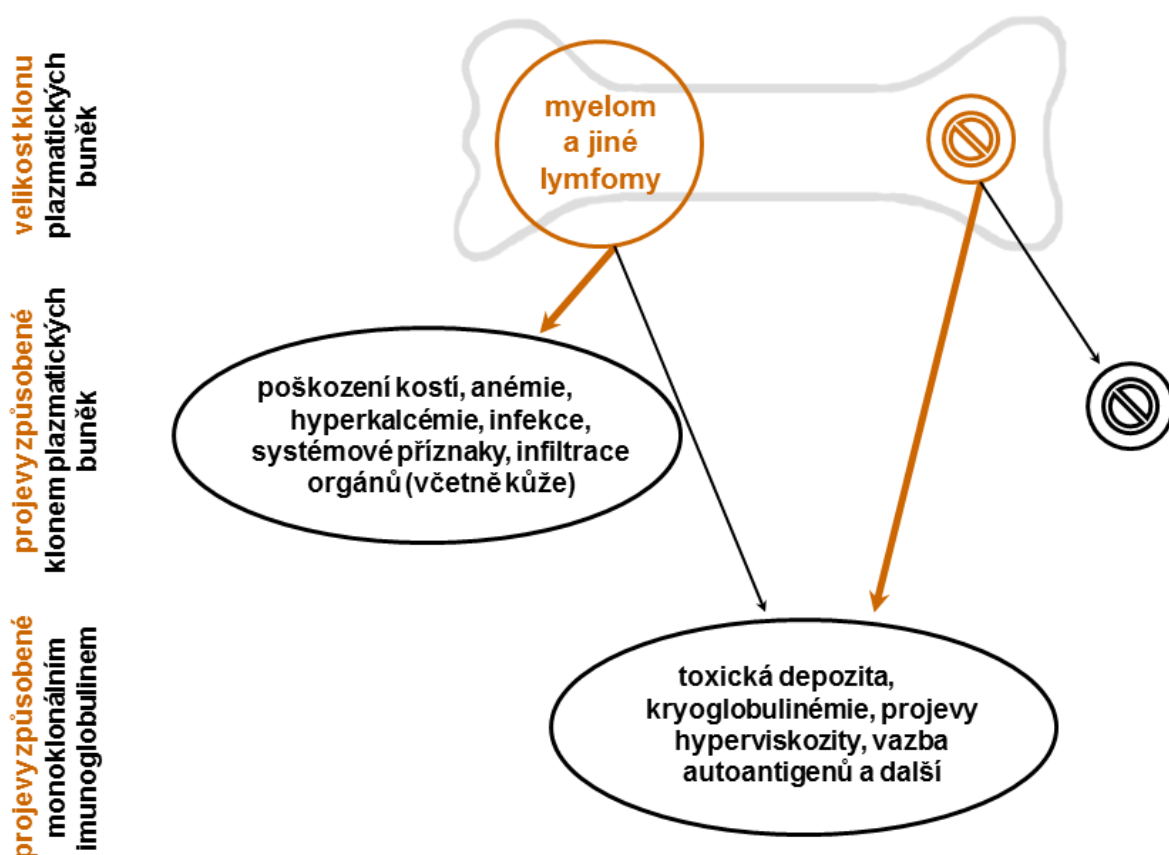
MUDr. Petr Szturz, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 21. 12. 2011
Přijato po recenzi: 6. 5. 2012

www.kardiologickarevue.cz

4. Kožní projevy monoklonálních gamapatií

Monoklonální imunoglobulin je označení pro různě velkou, homogenní populaci protilátek produkovanou jedním klonem plazmatických buněk. Paraproteinémie, tedy nález monoklonálního imunoglobulinu v periferní krvi, není zejména ve vyšších věkových skupinách zcela neobvyklým jevem. Podle literárních údajů se většinou jako asymptomatický nález vyskytuje u 3 % obyvatel starších 50 let, přičemž ročně se do maligní lymfoproliferace transformuje asi v 1 % případů (Kyle et al., 2002).



Uvedené schéma (upravené podle Merlini et al.) zobrazuje 2 modelové situace u nemocí spjatých s paraproteinem. Neoplastické procesy (myelom a jiné lymfomy) negativně ovlivňují organismus jak přímo svojí vlastní nádorovou hmotou, tak i nepřímo působením monoklonálního imunoglobulinu, který produkují (kapitola 4.1.). Ve druhém případě je masa tumoru zanedbatelná a do popředí vystupují projevy přisuzované paraproteinu (kapitola 4.2.).

Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ 3rd. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002; 346: 564-569.

Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006; 108: 2520-2530.

4.1. Kožní projevy asociované s mnohočetným myelomem

Při léčbě maligních nádorů platí, že počáteční stádia odpovídají na terapii lépe než stádia pokročilá, a to nejen s ohledem na velikost nádorové masy, ale především z důvodu selekce agresivních a rezistentních klonů. U mnohočetného myelomu je situace poněkud odlišná, pro zahájení terapeutické intervence mají dle současných doporučení rozhodující význam tzv. CRAB kritéria (C - hyperkalcémie, R - renální postižení, A - anémie, B - kostní postižení), nikoliv objem nádorové masy. CRAB kritéria tedy určují míru poškození organismu myelomem a zde nabývá otázka časně diagnostiky zásadního postavení. Je to totiž rozdíl, diagnostikují-li se osteolytické defekty v počátcích, kdy odpovídá jejich klinická manifestace vertebrogennímu algickému syndromu, anebo v pozdních fázích, kdy může dojít až k rozvoji míšní komprese. Podobně je možno pokračovat i pro renální insuficienci a další typické projevy mnohočetného myelomu.

Tato kapitola rozebírá velmi vzácnou symptomatologii mnohočetného myelomu, jejíž znalost je pro lékaře zabývající se příslušnou diagnózou důležitá, neboť představuje pádný argument pro zahájení chemoterapie a dalších léčebných opatření. Má však význam i pro dermatology, k nimž mohou být pacienti odesíláni k prvotní diagnostické rozvaze. Ta totiž může zcela radikálně ovlivnit další osud nemocného, kterému jsou buď provedeny jednoduché laboratorní testy na stanovení přítomnosti paraproteinu, na základě nichž je následně odeslán na specializované pracoviště, anebo je pacientovi bez řádného došetření poskytována péče jen ve své podstatě symptomatická.

Asociace kožních projevů diskutovaných na tomto místě s mnohočetným myelomem představuje vztah kauzální a medikamentózní redukce populace klonálních plazmocytů proto vede rovněž k ústupu kožních projevů.

Diagnostika, léčba a sledování

V případě první jednotky, IgA pemfigu podobného subkorneální pustulózní dermatóze, se jedná o autoimunitně podmíněné onemocnění, kdy vazebná místa patologického monoklonálního imunoglobulinu cíleně rozeznávají antigenní determinanty proteinů epidermis. Následný rozvoj vezikulobulózních eflorescencí je klinickým projevem této autoimunitní reakce. Důkazní materiál pro uvedenou hypotézu představuje

imunofluorescenční průkaz protilátek v epidermis a především pak regrese kožních lézí při úspěšné léčbě mnohočetného myelomu, se kterým je onemocnění asociováno. Naše pacientka byla v souvislosti s IgA pemfigem sledována na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno nejprve s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS), která se později transformovala v symptomatický mnohočetný myelom. Až v pořadí třetí antimyelomová léčba na bázi bortezomibu uvedla onemocnění do dlouhodobé hluboké hematologické remise s úplným odezněním všech kožních změn. Po 18 měsících si však průkaz relapsu vyžádal zahájení další terapeutické linie na bázi lenalidomidu rovněž s efektem kompletní dermatologické remise (PŘÍLOHA 21).

Kožní projevy u druhého pacienta odpovídaly skleredému, difúzní těstovité induraci kůže s dominantním postižením obličeje, krku, trupu a horních končetin. Vstupní podezření na vzájemnou souvislost mezi skleredémem a mnohočetným myelomem nebylo v tomto případě potvrzeno imunofluorescenčním vyšetřením přítomnosti paraproteinových depozit v kůži, ale pouze na základě zřetelné klinické odpovědi, která těsně časově korelovala s probíhající antimyelomovou léčbou režimem s bortezomibem. Sledování kožních projevů tak u IgA pemfigu i skleredému představuje pomocné diagnostické vodítko umožňující časné zachycení případného relapsu onemocnění, neboť je něčím, co máme před sebou stále „na očích“ (PŘÍLOHA 22).

4.1.1. PŘÍLOHA 21:

Szturz P, Adam Z, Klincová M, Feit J, Krejčí M, Pour L, Zahradová L, Vašků V, Hájek R, Mayer J.

Multiple myeloma associated IgA pemphigus: treatment with bortezomib- and lenalidomide-based regimen.

Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2011; 11: 517-520.

Impakt faktor v roce 2011 = 1,880

Stěžejní body publikace:

- popis průběhu onemocnění u pacientky s IgA pemfigem asociovaným s monoklonální gamapatií, která se transformovala v mnohočetný myelom (str. 219-221)
- nová účinná léčba lenalidomidem v této indikaci (str. 219 a 222)
- objektivní monitorování léčebného efektu laboratorními metodami (hladina monoklonálního imunoglobulinu) a klinickým vyšetřením kůže (str. 220-221)

Multiple Myeloma Associated IgA Pemphigus: Treatment With Bortezomib- and Lenalidomide-Based Regimen

Petr Szturz,¹ Zdeněk Adam,¹ Mária Klincová,¹ Josef Feit,² Marta Krejčí,¹ Luděk Pour,¹ Lenka Zahradová,¹ Vladimír Vašků,³ Roman Hájek,¹ Jiří Mayer¹

Clinical Practice Points

- Multiple myeloma associated immunoglobulin (Ig) A pemphigus is a rare autoimmune skin disorder characterized by monoclonal immunoglobulin depositions binding to autologous antigens in the epidermis.
- Commonly referred to as the subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus, it is characterized by formation of vesiculobullous eruptions on the skin.
- Various treatment options have been proposed but with inconsistent results.
- Herein we report on complete and long-term remission after treatment with bortezomib (Velcade) based regimen and, to our knowledge, we are the first to publish a convincing clinical remission and excellent drug tolerance of subsequent lenalidomide (Revlimid) based regimen used for management of the relapsed disease. In our patient, the improvement of the skin conditions was paralleled by hematologic responses, which indicates a causal relationship between subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus and IgA multiple myeloma.
- Obtaining at least a very good partial remission and thus a substantial decrease of paraproteinemia seems to be obligatory for the achievement of complete skin remission in multiple myeloma associated IgA pemphigus.
- Based on our experience, we propose bortezomib or lenalidomide to be a standard part of multiple myeloma associated IgA pemphigus management.
- We suggest screening for monoclonal immunoglobulin in cases of dermal lesions resistant to standard therapies and when positive, a therapy targeted to removal of monoclonal immunoglobulin should be induced as paraproteinemia may be the cause of dermal involvement.

Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 11, No. 6, 517-20 © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Autoimmunity, Bortezomib, IgA pemphigus, Lenalidomide, Multiple myeloma, Paraproteinemia

Introduction

Generally, monoclonal immunoglobulins do not bind an autologous antigen, except for some cases, when it causes immune damage to body's own tissues. Vesiculopustulous dermatitis associated with immunoglobulin (Ig) A deposition in the epidermis represents an autoimmune skin manifestation of monoclonal gammopathy. It is commonly referred to as subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus.¹

In our previous work, we reported on complete and long-term remission of multiple myeloma associated IgA pemphigus after treatment with a bortezomib (Velcade) based regimen.² In this work, to our knowledge, we are the first to publish a convincing clinical remission and excellent drug tolerance of a subsequent lenalidomide (Revlimid) based regimen used in the same patient for management of the relapsed disease.

Case Report

The first symptoms appeared in our patient, a woman, born in 1940, at the age of 50 years, when vesiculobullous lesions began to form on her trunk and extremities, sparing only the feet and head, and gradually evolving into erosions that healed with pigmented scars. Due to a finding of monoclonal IgA lambda in the serum (18.8 g/L), the patient, in August 2001, was referred to our clinic. Further testing showed low-level proteinuria (0.009 g/L), with traces of free lambda chains and 7.2%-10% plasma cell infiltration in a bone marrow aspirate. Renal and hepatic functions as well as

¹Department of Internal Medicine – Hematooncology

²Institute of Pathology

³Clinic of Dermato-venereology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

Submitted: May 4, 2011; Revised: Jun 16, 2011; Accepted: Jun 29, 2011

Address for correspondence: MUDr. Petr Szturz, Department of Internal Medicine - Hematooncology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic

Tel: +420532233064; fax: +420532233603; e-mail contact: petr.szturz@fnbrno.cz

Multiple Myeloma Associated IgA Pemphigus

Table 1 Applied Therapies With Corresponding Laboratory and Clinical Findings

Date	M-IgA (g/L)		FLC	IgG (g/L) ^a	IgM (g/L) ^b	Plasma Cells (%)		Hb Level (120-160 g/L)	Thrombocytes (150-350 × 10 ⁹ cells/L)	Therapy	Skin
	Serum	Urine				Cytology	Histology				
VIII-01	18.8	If pos λ	–	7.07	0.55	7.2-10	–	136	170	–	+++
VIII-02	11.5	If pos λ	–	5.44	0.45	9.6	7.5	140	187	–	+++
III-03	12.9	If pos λ	–	4.8	0.37	6.4	–	134	194	CFA+ Dexa	+++
I-04	–	If pos λ	–	3.77	0.3	–	–	139	223	–	+
II-04	–	If pos λ	–	–	–	8.4-11.6	10	134	172	–	++
V-04	–	If pos λ	–	5.21	0.39	–	–	134	178	Rituximab	+++
VII-04	11.4	If pos λ	–	4.41	0.31	–	–	136	195	–	++
III-05	15.1	If pos λ	–	2.94	0.19	–	–	132	196	–	++
XI-05	16.3	If pos λ	–	–	–	–	–	134	181	–	++
X-06	17.3	0.27	–	3.57	0.14	–	–	124	233	–	++
III-07	20.4	0.48	–	3.74	0.12	–	–	127	223	–	+++
X-07	27.7	0.72	–	3.24	0.1	28.8	31-50	115	229	4×CAD	++
III-08	21.1	0.61	–	–	–	–	–	121	196	1.5×CTD	+++++
V-08	19.3	0.48	–	–	–	–	–	125	148	1st CVD	++
VI-08	If pos	If pos λ	–	–	–	–	–	109	200	2nd CVD	+
IX-08	If pos	If pos λ	–	–	–	–	–	124	283	5th CVD	0
X-08	If neg	If neg	–	–	–	–	–	127	267	6th CVD	0
XI-08	If neg	If neg	–	–	–	–	–	122	249	–	0
VII-09	If neg	If neg	0.27	–	–	–	–	130	214	–	0
X-09	If neg	If pos λ	0.23	–	–	–	–	136	210	–	0
XI-09	If neg	If pos λ	0.16	–	–	–	–	137	210	–	0
I-10	If neg	If neg	0.13	–	–	–	–	132	236	–	0
III-10	If neg	If pos λ	0.09	–	–	–	–	128	167	–	0
VII-10	12.2	If pos λ	0.01	–	–	–	–	133	230	–	+++
VII-10	16.3	4.5	0.01	–	–	–	–	121	202	1st RCD	+
VIII-10	10.8	0.1	0.02	–	–	–	–	118	254	2nd RCD	0
IX-10	If pos	If pos λ	0.08	–	–	–	–	127	167	3rd RCD	0
X-10	If pos	If pos λ	0.05	–	–	–	–	127	283	4th RCD	0
XI-10	If pos	If pos λ	0.05	7.04	0.25	–	–	113	219	5th RCD	0
XII-10	If pos	If pos λ	0.05	–	–	–	–	119	194	6th RCD	0
I-11	If pos	If pos λ	0.05	–	–	–	–	123	235	7th RCD	0
II-11	–	–	–	10.15	0.27	–	–	115	245	8th RCD	0
III-11	If pos	If pos λ	0.03	7.6	0.21	–	–	118	205	–	+

Abbreviations: CAD = cyclophosphamide/doxorubicin/dexamethasone; CFA = cyclophosphamide; CTD = cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone; CVD = cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone; Dexa = dexamethasone; FLC = serum free light chains; Hb = hemoglobin; If = immunofixation; Ig = immunoglobulin; M-Ig = monoclonal immunoglobulin; neg = negative; pos = positive; RCD = lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; 0 = complete skin remission; + = red papules and/or plaques; ++ = red plaques and vesicles; +++ = vesiculobullous lesions; ++++ = generalized erythrodermia.

^a IgG reference range, 7-16 g/L.

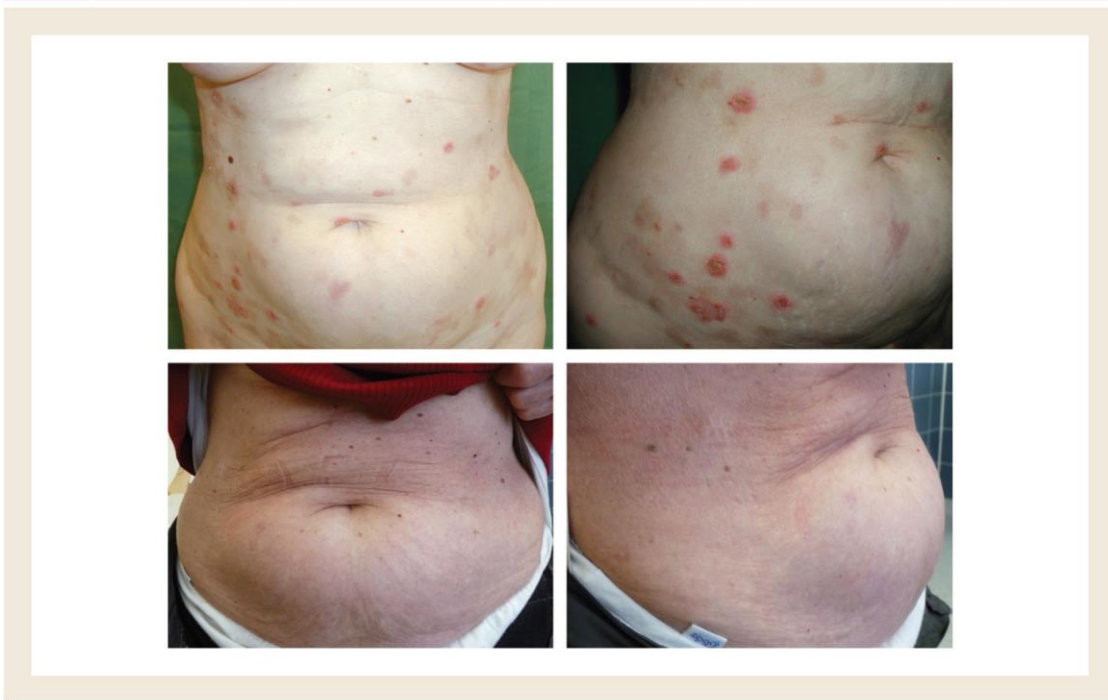
^b IgM reference range, 0.4-2.3 g/L.

peripheral blood cell counts were within normal limits. Skeletal radiography and chest and abdominal computed tomographic (CT) findings were unremarkable, and no lymphadenopathy was present. A skin biopsy revealed subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus; the deposits of IgA were visualized with immunohistologic staining. Based on these findings, the diagno-

sis was concluded as monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) and IgA pemphigus.

With regard to the activity of the dermal lesions, in 2003, the first immunosuppressive treatment was administered (cyclophosphamide 50 mg orally [p.o.] daily for 6 months plus dexamethasone 20 mg p.o. on days 1-4 and 15-18 in monthly cycles for 9 months in total).

Figure 1 Appearance Before and After Therapy With a Bortezomib-Based Regimen. The Same Results were Achieved by Using a Lenalidomide-Based Regimen



During this treatment, the skin lesions regressed significantly, and monoclonal IgA levels decreased to nondetectable levels. However, the dermal affliction occurred again in its original intensity after termination of the therapy. Next, 6 rituximab intravenous (I.V.) infusions (375 mg/m² weekly) were administered but did not prove to have any lasting effect.

In 2007, a follow-up radiograph revealed new vertebral compression fractures of the thoracic and lumbar spine, and, based on bone marrow biopsy and other laboratory results, disease transformation into symptomatic multiple myeloma was identified (Table 1). First-line antimyeloma treatment, CAD (cyclophosphamide 500 mg/m² I.V. on days 1 and 15, doxorubicin 9 mg/m² I.V. on days 1-4, and dexamethasone 40 mg p.o. on days 1-4 and 15-18 of a 28-day cycle, 4 cycles in total) remained without any treatment response. Second-line chemotherapy, CTD (cyclophosphamide 50 mg p.o. daily, thalidomide 100 mg p.o. daily, and dexamethasone 20 mg p.o. on days 1-4 and 15-18 of a 28-day cycle, 1.5 cycles in total) significantly deteriorated dermal symptoms up to the clinical picture of generalized erythrodermia.

Then we decided to start CVD regimen (cyclophosphamide 500 mg/m² I.V. on days 1 and 15, bortezomib 1.3 mg/m² I.V. on days 1, 4, 8, and 15, and dexamethasone 40 mg p.o. on days 1-4 and 15-18 of a 28-day cycle, 6 cycles in total), which resulted in a rapid decline of monoclonal IgA concentration immediately after the first cycle and negative immunofixation after 5 cycles. After the first CVD cycle, the skin lesions receded, and, from the third cycle on, the patient was completely without dermal symptoms. We discontinued the treatment after 6 cycles because of neuropathic pain and weak-

ness. The achieved complete skin and hematologic remission had been maintained for 18 months (Figure 1; Table 1).

As of May 2010, a gradual increase of monoclonal IgA was evident, and, in July 2010, vesiculobullous lesions began to form in their former appearance and distribution. The multiple myeloma relapse was confirmed on a positron emission tomography-computed tomography (PET-CT), which showed new osteolytic lesions in the spine that correlated with the patient's back pain topographically.

Due to peripheral neuropathy that developed after the bortezomib-based regimen, restarting this therapy was contraindicated, and a new, fourth-line treatment with lenalidomide was initiated (RCD: lenalidomide 25 mg p.o. on days 1-21, cyclophosphamide 50 mg p.o. daily, and dexamethasone 8 mg p.o. on days 1-4 and 15-18 of a 28-day cycle, 8 cycles in total). At the beginning of therapy, paraproteinemia reached up to 16.3 g/L, and, after 2 cycles of an RCD regimen, it decreased steeply and was only detectable qualitatively by immunofixation. Formation of new skin lesions was inhibited shortly after the therapy initiation; their gradual reduction was observed as early as in the second week of lenalidomide-based treatment, and, from the second cycle on, the patient has been completely without dermal symptoms once again. No serious adverse events appeared throughout the therapy, and we were able to administer the full treatment of 8 cycles. The conclusive laboratory data as well as applied therapies and their effects are summarized in Table 1.

Multiple Myeloma Associated IgA Pemphigus

Discussion

Several skin disorders are associated with monoclonal gammopathy, including scleromyxedema, lichen myxedematosus, papular mucinosis, xanthomas or necrobiotic xanthogranuloma.^{3,4} Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus is characterized by vesiculobullous eruptions that appear on the trunk, extremities, axillae, groins, and neck.¹ The lesions do not affect mucous membranes, in contrast to classic paraneoplastic pemphigus that commonly involve gastrointestinal and even bronchial mucosa. The variability of clinical presentation within this syndrome may be related to different affinities of antigenic determinants of deposited IgA.⁵ The skin symptoms can sometimes predate the finding of monoclonal IgA, which is then detected throughout the disease course, which substantiates the need for repeating the screening for monoclonal gammopathy in patients with subcorneal pustular dermatosis.

Various treatment options, including dapsone, acitretin, psoralen plus UV-A (PUVA), rituximab, and pulse dexamethasone with cyclophosphamide, have been proposed for IgA-related dermatoses but with inconsistent results.^{3,6-8} In our patient, the appearance and intensity of pemphigus did not change with the progression of MGUS to multiple myeloma. Because there was no lasting response to conventional chemotherapy and immunotherapy, we decided to use some of the most-promising new agents for multiple myeloma treatment, of which bortezomib and lenalidomide proved beneficial, and the improvement of the skin conditions was paralleled by hematologic responses, which indicates a causal relationship between subcorneal pustulosis type of IgA pemphigus and IgA MGUS, later transformed into multiple myeloma. Negative immunofixation in the serum did not prove to be obligatory for achieving complete skin remission. Adversely, thalidomide-containing regimen led to severe exacerbation of the dermatosis.

In conclusion, bortezomib- and lenalidomide-based regimens led to a rapid therapy response seen in the clinical picture as well as laboratory data. Based on our experience, we propose bortezomib or lenalidomide to be a standard part of multiple myeloma associated IgA pemphigus management. We suggest screening for monoclonal immunoglobulin in cases of dermal lesions resistant to standard therapies, and, when positive, a therapy targeted to removal of monoclonal immunoglobulin should be induced because paraproteinemia may be the cause of dermal involvement.

Acknowledgment

This work was supported in part by the Internal Grant Agency of The Ministry of Health (NT12215-4, NT11154, NT12130, NT12215, NS10408), The Ministry of Education, Youth and Sports (LC06027, MSM0021622434).

Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Bernard P, Amici JM, Bedane C, et al. Intra-epidermal neutrophilic IgA dermatosis associated with IgA myeloma. *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117:890-2.
2. Adam Z, Krejci M, Pour L, et al. IgA pemphigus associated with monoclonal gammopathy completely resolved after achievement of complete remission of multiple myeloma with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone regimen. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122:311-4.
3. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et al. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005; 10:93-104.
4. Donato ML, Feasel AM, Weber DM, et al. Scleromyxedema: role of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107:463-6.
5. Hodak E, David M, Ingber A, et al. The clinical and histopathological spectrum of IgA-pemphigus: report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:433-7.
6. Hertl M, Niedermeier A, Borradori L. Autoimmune bullous skin disorders. *Ther Umsch* 2010; 67:465-82.
7. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, et al. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:229-33.
8. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:993-1000.

4.1.2. PŘÍLOHA 22:

Szturz P, Adam Z, Vašků V, Feit J, Krejčí M, Pour L, Hájek R, Mayer J.

Complete remission of multiple myeloma associated scleredema after bortezomib-based treatment.

Leukemia & Lymphoma. 2013; 54: 1324-1326.

Impakt faktor v roce 2013 = 2,605

Stěžejní body publikace:

- popis průběhu onemocnění u pacienta se skleredémem asociovaným s mnohočetným myelomem (str. 224-225)
- nová účinná léčba režimem založeným na bortezomibu v této indikaci (str. 224)
- objektivní monitorování léčebného efektu laboratorními metodami (hladina monoklonálního imunoglobulinu) a klinickým vyšetřením kůže (str. 224-225)

LETTER TO THE EDITOR

Complete remission of multiple myeloma associated scleredema after bortezomib-based treatment

Petr Szturz¹, Zdeněk Adam¹, Vladimír Vašků^{2,3}, Josef Feit⁴, Marta Krejčí¹, Luděk Pour¹, Roman Hájek¹ & Jiří Mayer¹

¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, ²Department of Dermatovenerology and ⁴Department of Pathology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic and ³1st Department of Dermatovenerology, Faculty of Medicine of Masaryk University and St. Anne's University Hospital Brno, Czech Republic

Scleredema is a rare scleroderma-like fibromucinosi s characterized by progressive thickening of the skin caused by excessive collagen and mucin depositions in the dermis. Various treatment regimens have been proposed, however with inconsistent outcomes. Herein we are the first to report a complete dermatological and hematological remission in a patient with multiple myeloma associated scleredema after bortezomib-based chemotherapy.

A male, born 1953, presented with involuntary weight loss (from 140 kg to 100 kg in the last 10 months), back pain, fatigue, restricted mobility and the resulting difficulties in performing daily activities. Upon clinical examination, the most striking finding was a symmetric, non-pitting swelling and hardening of the skin affecting the face, neck, trunk and upper extremities and leading to pronounced movement restriction including facial pseudoparalysis [Figure 1(A)]. Developing gradually over the previous half year, the dermal changes did not produce any other symptomatology. The patient's further medical history was remarkable for type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and hyperlipidemia.

Skin biopsy results showing Alcian Blue positive deposits of mucin in the reticular dermis were compatible with the clinically suspected diagnosis of scleredema. A skeletal survey examination noted compression fractures of the seventh and eleventh thoracic vertebrae as well as multiple osteolytic lesions throughout the axial and appendicular skeleton. Moreover, magnetic resonance imaging identified an expansive infiltration in the sternum. Laboratory investigations yielded an electrolyte imbalance (particularly hypercalcemia 2.85 mmol/L), abnormal liver function tests (increased alkaline phosphatase 438.5 U/L and gamma glutamyl transferase 447.5 U/L), hyperproteinemia (110.8 g/L) with hypoalbuminemia (28.5 g/L), and normochromic normocytic anemia (hemoglobin 117 g/L). Further testing revealed monoclonal immunoglobulin G (IgG) kappa in the serum (40 g/L), and a bone marrow biopsy showed clusters of kappa clonal plasma cells focally exceeding 10% of the marrow nucleated

elements. Based on these findings, the diagnosis was concluded to be symptomatic multiple myeloma accompanied by scleredema.

The patient's therapy consisted of the CVD regimen (cyclophosphamide 500 mg/m² intravenous [I.V.] on days 1 and 15, bortezomib 1.3 mg/m² I.V. on days 1, 4, 8 and 15, and dexamethasone 20 mg I.V. on days 1, 4, 8 and 15 of a 28-day cycle, six cycles in total, November 2011–April 2012) complemented by palliative radiotherapy of the vertebral column (6 Gy in one fraction at the level from the fifth cervical to tenth thoracic spine and 6 Gy in one fraction at the level from the tenth thoracic to third sacral spine) and the extramedullary infiltrate in the sternum (4 Gy in one fraction). Due to the large body surface area of the male (2.2 m²), we reduced the dose of bortezomib to 1.0 mg/m² from the fourth cycle on. Supportive treatment with bisphosphonates (initially clodronate orally, later ibandronate I.V.) was included. In June 2012, the patient underwent a peripheral blood stem cell collection (6.71 × 10⁶ CD34+ cells/kg harvested) using a plerixafor (24 mg subcutaneous) containing salvage mobilization because of previous failure of a stimulation regimen with high-dose cyclophosphamide (2.5 g/m² I.V.) followed by filgrastim. Subsequently, in July 2012, the first-line chemotherapy was completed with autologous peripheral blood stem cell transplant after a high-dose melphalan (200 mg/m² I.V.) conditioning regimen.

The applied chemotherapy resulted in a rapid decline of monoclonal IgG concentration after the second cycle (negative immunofixation in the urine, decrease from 40 g/L to 3.2 g/L in the serum) and complete disappearance of paraprotein after six cycles (negative immunofixation in the serum). The skin induration gradually decreased during treatment with the first signs of clinical improvement seen on the upper extremities at the beginning of the second cycle. By the end of therapy, the patient was completely without dermal symptoms, regaining full mobility and ability to function on a daily basis (Figure 1). The overall tolerance to

Correspondence: Petr Szturz, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel: +420532233064. Fax: +420532233603. E-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Received 5 September 2012; revised 28 September 2012; accepted 8 October 2012

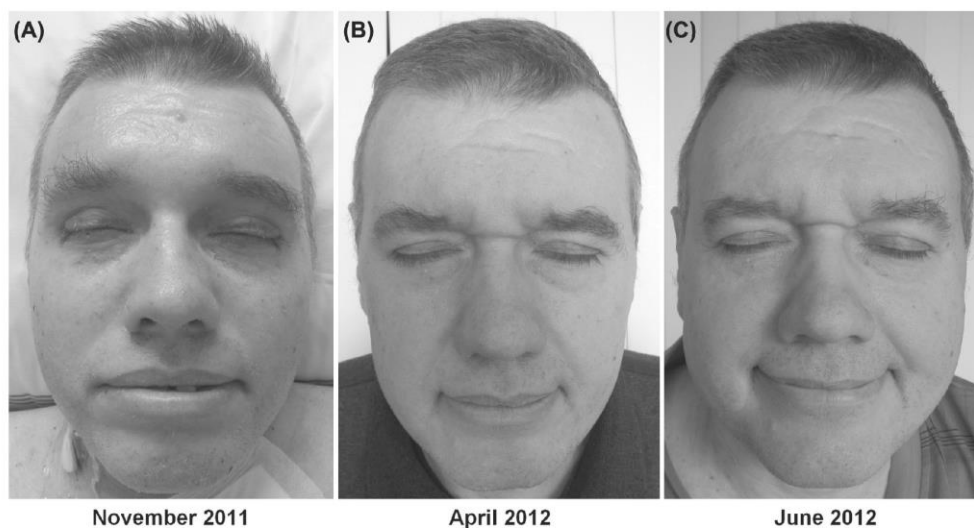


Figure 1. Appearance over the course of bortezomib-based treatment. (A) Expressionless face with marked stiffness of the skin. (B) Regression of the dermal induration. (C) Fully regained control over facial mimics.

the bortezomib-based regimen was excellent, without any interruptions of treatment. Hematological adverse events comprised merely grade 1 anemia and grade 1 thrombocytopenia; no neurological toxicity occurred. An uncomplicated *Clostridium difficile* colitis during the first cycle was well controlled with antibiotics.

Scleredema, also referred to as Buschke's scleredema after the German dermatologist Abraham Buschke [1], is a chronic debilitating condition with only about 175 cases reported in the English medical literature from 1966 to 2008 [2]. The hallmark of this rare entity is a diffuse, symmetric, non-pitting, doughy or wooden-like cutaneous induration usually affecting the face, neck, upper trunk and arms, while sparing the digits and the lower limbs. Depending on the affected site, patients often complain of a movement restriction comprising limited body mobility and facial expressions or difficulties in mastication and articulation. Extracutaneous involvements of the muscles, gastrointestinal tract, heart and lungs are less commonly reported [2,3]. A histopathological correlate is represented by thickening of the upper and lower dermis with mucin depositions between the collagen bundles [4]. Although the etiopathogenesis is still not fully elucidated, an increased type 1 collagen synthesis by dysfunctional fibroblasts has been demonstrated [5].

Traditionally, three variants of scleredema have been recognized: type 1 is related to a preceding febrile episode (frequently streptococcal pharyngitis); type 2 is associated with monoclonal gammopathy (including IgG or IgA multiple myeloma); and type 3 can occur in poorly controlled diabetes mellitus [2,6]. Most patients belong to type 1, which usually resolves spontaneously within several months to 2 years, in contrast to the remaining cases presenting with unremitting courses, possible systemic involvements and sometimes even fatal consequences [4,7]. Various skin-directed therapeutic protocols including immunosuppressive agents (local or systemic corticosteroids, low-dose

methotrexate, cyclosporine A), high-dose penicillin, PUVA photochemotherapy (psoralen plus ultraviolet A light) and electron-beam radiotherapy have been tested with differing success [2,8,9]. In patients with multiple myeloma, however, therapy targeted to the underlying plasma cell dyscrasia may represent a rational approach. A 2006 systematic literature review revealed 11 cases of scleredema improvement out of 17 patients with multiple myeloma treated with cyclophosphamide, prednisone and melphalan containing regimens [10].

In our patient we decided to use bortezomib, one of the most promising new agents for multiple myeloma, which proved effective, leading to complete disease remission. Moreover, the hematological response was paralleled by improvement of the dermal conditions signaling a causal relationship between scleredema and IgG kappa multiple myeloma. Obtaining a negative immunofixation in the serum and urine after multiple myeloma treatment appeared to be obligatory for the achievement of complete skin remission of scleredema. Additionally, the treatment proved to have a high safety profile with no serious hematological or neurological adverse effects. An August 2012 MEDLINE literature search, using the keywords scleredema and bortezomib, did not retrieve any other previous records of such therapy for this indication. However, bortezomib was successfully administered in several cases of scleromyxedema (sometimes referred to as papular mucinosis or lichen myxedematosus), which is a related disorder delineated from scleredema by the presence of firm papular eruptions and marked proliferation of fibroblasts [11–15].

In conclusion, a bortezomib-based regimen led to a convincing therapy response seen in the clinical picture as well as laboratory data, but due to the relapsing nature, its durability remains unknown. Based on our experience, we propose bortezomib to be a standard part of multiple myeloma associated scleredema management. Furthermore,

we suggest screening for monoclonal immunoglobulin in cases of dermal lesions resistant to standard therapies, and when positive, a therapy targeted to removal of monoclonal immunoglobulin should be considered, as paraproteinemia may be the cause of dermal involvement.

Potential conflict of interest: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at www.informahealthcare.com/lal.

This work was supported in part by research project of The Ministry of Education, Youth and Sports: MSM0021622434; IGA grants of The Ministry of Health: NT12130, NT12215, NT13492, NT13190; grant of The Czech Science Foundation GAP304/10/1395 and MUNI/A/0784/2011.

References

- [1] Buschke A. Ueber scleroedem. *Berl Klin Wochenschr* 1902;39: 955-957.
- [2] Boin F, Hummers LK. Scleroderma-like fibrosing disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:199-220.
- [3] Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et al. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005;10: 93-104.
- [4] Ulmer A, Schaumburg-Lever G, Bauer J, et al. Scleredema adutorum Buschke. Case report and review of the literature [in German]. *Hautarzt* 1998;49:48-54.
- [5] Varga J, Gotta S, Li L, et al. Scleredema adutorum: case report and demonstration of abnormal expression of extracellular matrix genes in skin fibroblasts in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1995;132:992-999.
- [6] Graff R. Scleredema adutorum. *Arch Dermatol* 1968;98:319-320.
- [7] Rho YW, Suhr KB, Lee JH, et al. A clinical observation of scleredema adutorum and its relationship to diabetes. *J Dermatol* 1998;25: 103-107.
- [8] Morais P, Almeida M, Santos P, et al. Scleredema of Buschke following *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection. *Int J Dermatol* 2011;50:454-457.
- [9] Bowen AR, Smith L, Zone JJ. Scleredema adutorum of Buschke treated with radiation. *Arch Dermatol* 2003;139:780-784.
- [10] Dziadzio M, Anastassiades CP, Hawkins PN, et al. From scleredema to AL amyloidosis: disease progression or coincidence? Review of the literature. *Clin Rheumatol* 2006;25:3-15.
- [11] Ataergin S, Arpacı E, Demiriz M, et al. Transient efficacy of double high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation, immunoglobulin, thalidomide, and bortezomib in the treatment of scleromyxedema. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:271-273.
- [12] Migkou M, Gkatzamanidou M, Terpos E, et al. Response to bortezomib of a patient with scleromyxedema refractory to other therapies. *Leuk Res* 2011;35:e209-e211.
- [13] Fett NM, Toporcer MB, Dalmau J, et al. Scleromyxedema and dermatoneuro syndrome in a patient with multiple myeloma effectively treated with dexamethasone and bortezomib. *Am J Hematol* 2011;86:893-896.
- [14] Cañueto J, Labrador J, Román C, et al. The combination of bortezomib and dexamethasone is an efficient therapy for relapsed/refractory scleromyxedema: a rare disease with new clinical insights. *Eur J Haematol* 2012;88:450-454.
- [15] Yeung CK, Loong F, Kwong YL. Scleromyxoedema due to a plasma cell neoplasm: rapid remission with bortezomib, thalidomide and dexamethasone. *Br J Haematol* 2012;157:411.

4.2. Schnitzler-syndrom

Schnitzler-syndrom řadíme mezi nejvzácněji se vyskytující zástupce velmi vzácných chorob. Od roku 1972, kdy byl poprvé popsán charakteristický soubor příznaků, se ve světové literatuře objevily, dominantně formou kazuistik, zprávy asi o 200 případech tohoto onemocnění. Příznačný je nálezní monoklonálního imunoglobulinu třídy M, případně G v séru a přítomnost chronicky recidivující kopřivky. Přesná etiopatogeneze onemocnění však dosud není zcela objasněna. Dle jedné hypotézy spouštějí depozita imunoglobulinu v dermálně-epidermálním spojení lokální zánětlivou reakci, která vede k erupci kopřivkové morfy na kůži. Rovněž byla opakovaně prokázána klíčová role hlavního prozánětlivého cytokinu, interleukinu-1, jehož nadměrná sekrece zodpovídá za typické příznaky Schnitzler-syndromu včetně horečnatých stavů a bolestí pohybového aparátu. Význam interleukinu-1 v patogenezi onemocnění byl dále podpořen vynikajícími léčebnými výsledky inhibitorů interleukinu-1. Jejich léčebný účinek se projeví také v laboratorních nálezech, kde je patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu včetně hladin proinflamatorních cytokinů interleukinu-6 a interleukinu-18. Interleukin-6 hraje důležitou roli při proliferaci plazmocytů a jak již bylo uvedeno v kapitole o Castlemanově chorobě, je spojován s chronicky zvýšenou hodnotou CRP, neutrofilii a s anémií chronických chorob přítomnou u těchto pacientů. Interleukin-18, označovaný jako interferon gama indukující faktor, pak zastupuje proinflamatorní cytokin z rodiny interleukinu-1 štěpený kaspázou-1.

Někteří autoři pohlízejí na Schnitzler-syndrom jako na premalignní stav, a to s ohledem na jeho možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (zejména Waldenströmovy makroglobulinémie). Riziko transformace se tradičně odhaduje asi na 15–20 %, což přibližně odpovídá výskytu tohoto jevu u početnější skupiny pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS). Skutečnosti však bude zřejmě více odpovídat nedávno publikovaný statistický rozbor databáze z Mayo Clinic, který není zatížen pozitivní selekcí těžkých forem choroby jako popisy jednotlivých případů či malých skupin pacientů a míru pravděpodobnosti stanovuje nižší, asi kolem 8 %. K malignizaci pak dochází nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Kromě morbus Waldenström a lymfoplazmocytárního lymfomu se objevují případy splenického a nodálního lymfomu marginální zóny, chronické lymfatické leukémie a mnohočetného myelomu.

Pro předpověď přechodu do maligní lymfoproliferace nebyly dosud popsány žádné prognostické faktory. Zajímavá je však etiopatogenetická spojitost mezi Schnitzler-syndromem a uvedenými malignitami. Do souvislosti s chronickou lymfatickou leukémií se dávají sekvenční variace genů pro dva stěžejní cytokiny, interleukin-1 β a interleukin-6. Navíc samotný interleukin-6 působí ve funkci růstového faktoru patologických plazmocytů u mnohočetného myelomu.

Role interleukinu-1

Interleukin-1 reguluje síť prozánětlivých cytokinů. Rodina interleukinu-1 je tvořena dvěma agonistickými proteiny interleukinem-1 alfa (převážně v membránové podobě) a účinnějším interleukinem-1 beta (pouze v solubilní formě) a dále receptorovým antagonistou interleukinu-1, který se váže na receptor pro interleukin-1 a inaktivuje jej. Interleukin-1 je multifunkční cytokin, který má úlohu v odpovědi organismu na infekci, poranění nebo imunologický stimul. Interleukin-1 alfa je konstitutivně secernován epitelovými buňkami kůže a endoteliemi. Interleukin-1 beta je produkován monocyty, dendritickými buňkami, neutrofilními granulocyty, astrocyty a dalšími elementy.

Bylo opakovaně zjištěno, že sérové hladiny interleukinu-1 alfa a beta jsou u pacientů se Schnitzler-syndromem pod limitem detekce ELISA kitů, která se pohybuje kolem 1 pg/ml. Zvýšená sekrece interleukinu-1 beta byla ale detekována z izolovaných CD14-pozitivních mononukleárů z periferní krve, kdy pro jejich stanovení lze použít také stimulaci pomocí bakteriálního endotoxinu (lipopolysacharidu).

Práce autorské skupiny Pizzirani et al. se zabývala měřením hladin interleukinu-1 beta uvolňovaného z izolovaných monocytů periferní krve. Ve srovnání se zdravými kontrolami, kdy se hodnoty blížily hranici detekce, byla spontánní sekrece cytokinu u pacienta se Schnitzler-syndromem signifikantně zvýšena. Tato sekrece byla u pacienta se Schnitzler-syndromem dále umocněna stimulací bakteriálním endotoxinem, kdežto u zdravých kontrol vedla pouze k nevýraznému vzestupu.

Obecně platí, že cytokiny jsou lokálně působící látky zajišťující komunikaci mezi buňkami a jen u některých z nich je možné za určitých podmínek měřit sérové koncentrace a jejich dynamiku následně využívat ke sledování průběhu nemoci.

Diagnostika

Možnost maligní transformace, rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na onkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by měli být především kliničtí onkologové a hematologové seznámeni s tímto poddiagnostikovaným onemocněním. Pamatovat na natolik vzácnou chorobnou jednotku v podmínkách běžné klinické praxe není vůbec snadným úkolem. Z tohoto důvodů spočívá jedna z výzkumných aktivit pracovní skupiny pro velmi vzácná onemocnění při Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno právě ve zvyšování všeobecného povědomí odborné veřejnosti. Jedná se tedy o snahu zviditelnit toto onemocnění a přiblížit je jiným lékařským specializacím, kam bývají pacienti často vstupně referováni, tedy kromě praktických lékařů a internistů to jsou zejména revmatologové a kožní specialisté. Naše systematické úsilí se odráží v několika časopiseckých pracích, přednáškové činnosti a tvorbě konferenčních posterů. Pro účely usnadnění a zpřehlednění diagnostického postupu byl vypracován algoritmus uvádějící potřebná klinická a paraklinická vyšetření vedoucí od prvního nálezu chronické kopřivky až po stanovení správné diagnózy Schnitzler-syndromu. Ve spolupráci s dalšími pracovišti jsme popsali využití různých radiografických a nukleárně medicínských modalit, a to od běžně dostupných skiagramů až po vyšetření na FDG-PET/CT skeneru (PŘÍLOHY 23, 24).

Léčba

Do roku 2005, kdy se ve světové literatuře objevila první zpráva o úspěšné cílené léčbě anakinrou (receptorovým antagonistou interleukinu-1), byla léčba této choroby svízelná a lékem volby se staly glukokortikoidy a nesteroidní antiflogistika se všemi svými typickými nežádoucími účinky. Na Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno představuje anakinra v dávkování 100 mg jednou za 24-48 hodin standardní terapii Schnitzler-syndromu. Anakinra prokázala jednoznačnou účinnost již po první dávce léku a příznivě ovlivnila všechny hlavní klinické projevy onemocnění, tedy kopřivku, horečky i bolesti muskuloskeletálního systému. Klinická kompletní remise je sledovatelná rovněž ve výsledcích laboratorních testů, kde lze pozorovat normalizaci sérových hladin zánětlivých parametrů (zejména C-reaktivního proteinu, leukocytózy a sedimentace erytrocytů), stejně tak jako některých proinflamatorních cytokinů (interleukinu-6 a interleukinu-18). Hladina monoklonálního imunoglobulinu však zůstává neměnná, nebo postupem času mírně narůstá (PŘÍLOHY 25, 26).

Novinku v léčbě Schnitzler-syndromu představují další dva přípravky, které blokují interleukin-1 s delším biologickým poločasem než má anakinra. Rilonacept je dimerický fúzní protein, který se skládá z extracelulární části receptoru pro interleukin-1 a z jeho akcesorního proteinu, které jsou oba navázány na Fc fragment IgG protilátky. Vzniklý komplex účinně blokuje interleukin-1. Druhou účinnou molekulu zastupuje kanakinumab, humánní monoklonální protilátka proti lidskému interleukinu-1 β , která po navázání na tento ligand brání jeho interakci s receptory pro interleukin-1 a následnému spuštění zánětlivé kaskády. Terapeutický úspěch kanakinumabu má důležitou patofyziologickou implikaci, podle níž je to právě interleukin-1 β zodpovídající za typické příznaky Schnitzler-syndromu. Zatímco anakinra blokuje jak interleukin-1 α , tak interleukin-1 β , kanakinumab selektivně atakuje toliko interleukin-1 β za plného léčebného účinku. Význačným patogenetickým pilířem bude ale také interleukin-6. Nově se v literatuře objevily sporadické případy rezistence vůči interleukinu-1, které příznivě zareagovaly na antagonistu humánního receptoru pro interleukin-6, tocilizumab.

Sledování

Léčba anakinrou je dlouhodobá. Při snaze o přerušení většinou dochází k rychlému rozvoji původních příznaků. Nicméně s ohledem na dosud popsané dva případy spontánní remise onemocnění lze při velmi dobré kompenzaci zkusit podávání anakinry pozastavit. V současné době jsou v České republice pacienti se Schnitzler-syndromem léčeni anakinrou na třech klinických pracovištích, v Brně, Praze a Olomouci. K získání podkladů pro reálné farmakoekonomické odhady byla uspořádána retrospektivní multicentrická analýza celkem šesti případů Schnitzler-syndromu z těchto klinik. Medián sledování při probíhající léčbě činil 30,5 měsíce. I přes výbornou toleranci léku jsme dosud u žádného z pacientů nemohli léčbu anakinrou přerušit. Velmi významným zjištěním byl nález Q703K polymorfizmu v genu NLRP3 u pacienta, u něhož jako jediného z šesti nevedlo standardní dávkování anakinry ke kompletní remisi onemocnění. Při dosažené parciální remisi přetrvávají u tohoto muže artralgie a sporadické exacerbace kopřivky a febrilií vyvolané typicky nadměrnou fyzickou zátěží (PŘÍLOHA 27).

Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, La Corte R, Donadei S, Di Virgilio F, Trotta F, Lo Monaco A. Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1304-1308.

4.2.1. PŘÍLOHA 23:

Szturz P, Adam Z, Šedivá A, Fojtík Z, Čorbová D, Neubauer J, Prášek J, Hájek R, Mayer J.

Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba.

Klinická onkologie. 2011; 24: 271-277.

Stěžejní body publikace:

- obecný úvod do problematiky Schnitzler-syndromu (str. 233-234)
- návrh diagnostického algoritmu pro použití v běžné praxi klinického lékaře (str. 236)
- publikace byla citována v nových, štrasburských doporučeních pro diagnostiku a léčbu, která byla vypracována panelem předních světových expertů (Simon et al., 2013) a získala také citační ohlas v časopisu Nature Review Drug Discovery s impakt faktorem 33 v roce 2012 (Dinarello et al., 2012)

Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Fermanand JP, Grattan C, Krause K, Lachmann H, Lenormand C, Martinez-Taboada V, Maurer M, Peters M, Rizzi R, Rongioletti F, Ruzicka T, Schnitzler L, Schubert B, Sibilio J, Lipsker D. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013; 68: 562-568.

Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11: 633-652.

Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba

Schnitzler Syndrome: Diagnostics and Treatment

Szturz P.¹, Adam Z.¹, Šedivá A.², Fojtík Z.¹, Čorbová D.³, Neubauer J.⁴, Prášek J.⁵, Hájek R.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Ústav imunologie, 2. LF UK a FN Motol

³ Dermatovenerologická klinika, LF MU a FN Brno

⁴ Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

⁵ Klinika nukleární medicíny, LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Chronická kopřivka, přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM, vysoké zánětlivé parametry (leukocytóza, elevace CRP a zvýšená sedimentace erytrocytů), subfebrilie či febrilie, bolesti kostí a kloubů a některé další znaky jsou diagnostickými kritérii Schnitzler-syndromu. Jedná se o vzácné idiopatické onemocnění, které může vést k potenciálně život ohrožujícím komplikacím rozvojem sekundární amyloidózy či transformací do maligní lymfoproliferace. Je významnou součástí diferenciální diagnostiky chronických kopřivkových projevů a teplot nejasného původu. Diagnostický algoritmus se opírá o typické klinické příznaky a elektroforézu séra a moči k zachycení monoklonální komponenty. V terapii má dominantní úlohu biologická léčba s využitím blokády interleukinu-1 (IL-1), který je klíčovým cytokinem v patogenezi onemocnění. Nejčastěji využívaným léčivem je anakinra (Kineret[™]), rekombinantní antagonistu lidského receptoru pro IL-1. Dle dostupných literárních údajů došlo k remisi onemocnění u všech pacientů léčených anakinrou. Anakinra proto představuje významný diagnostický nástroj umožňující odlišit Schnitzler-syndrom např. od monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) asociované s urtikou jiné etiologie. Novou léčebnou alternativou pro pacienty představuje biologická terapie pomocí rilonaceptu (Arcalyst[™]) a kanakinumabu (Ilaris[™]) umožňující prodloužení dávkovacího intervalu, který je u anakinry 24 hod, na 1, resp. 8 týdnů. Tento přehledný článek je rovněž doplněn nálezy z různých zobrazovacích modalit (konvenční radiografie, výpočetní tomografie, klasické scintigrafie skeletu) a dále i fotografiemi pacientů se Schnitzler-syndromem před léčbou anakinrou a po ní. **Cíl:** Cílem práce je upozornit na existenci tohoto raritního zánětlivého a potenciálně premaligního stavu, představit jednoduchý diagnostický algoritmus a uvést přehled léčebných možností pro tyto pacienty. **Závěr:** Maligní potenciál Schnitzler-syndromu, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na onkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by měli být kliničtí onkologové seznámeni se Schnitzler-syndromem.

Klíčová slova

paraproteinemie – mnohočetný myelom – amyloidóza – interleukiny – receptor interleukinu 1-antagonista

Tato publikace byla připravena v rámci aktivity následujících grantů: grantu IGA ČR NT 12215-4 a dále pak grantů MŠMT MSM0021622434, LC06027 a grantů IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 a NS10408.

This publication was prepared as part of the Internal Grant Agency of the Czech Republic grants NT 12215-4, the Ministry of Education, Youth and Sports of the CR grants MSM0021622434, LC06027 and the Ministry of Health of the Czech Republic's Internal Grant Agency grants IGA MZD NT11154, NT12130, NT12215 and NS10408.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Petr Szturz
Interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 9. 12. 2010

Přijato/Accepted: 4. 1. 2011

Summary

Backgrounds: The most important diagnostic criteria for Schnitzler syndrome include chronic urticaria, the presence of monoclonal IgM immunoglobulin, marked inflammation (leukocytosis, elevated CRP and erythrocyte sedimentation rate), subfebrile temperatures or fevers and bone and joint pains. It is a rare idiopathic disease that may lead to potentially life-threatening complications such as development of secondary amyloidosis or transformation into malignant lymphoproliferation. Schnitzler syndrome should be included in differential diagnostics of chronic urticaria and fevers of unknown origin. The diagnostic algorithm is based on clinical presentation and serum and urine electrophoreses to detect monoclonal components. Blockade of interleukin-1 (IL-1), key cytokine in the pathogenesis of the disease, dominates current therapeutic protocols. Anakinra (Kineret™), recombinant human IL-1 receptor antagonist, is the most widely used treatment option. According to literature, disease remission was obtained in all treated patients. Therefore, anakinra represents a significant diagnostic possibility to differentiate Schnitzler syndrome from e.g. monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) associated with urticaria of different aetiology. Biological therapy with rilonacept (Arcalyst™) and canakinumab (Ilaris™) represents a new treatment alternative for patients, allowing prolonged dosing intervals of 1 and 8 weeks, respectively (compared to 24 hours with anakinra). The review article also presents findings of various imaging methods (conventional radiography, computed tomography, traditional bone scintigraphy) and photographs of patients with Schnitzler syndrome before and after anakinra therapy. **Design:** The aim of the review is to draw attention to the existence of this rare autoinflammatory and potentially pre-malignant condition, present a simple diagnostic algorithm and provide an overview of therapeutic options for the patients. **Conclusions:** Malign potential of Schnitzler syndrome, possible development into systemic amyloidosis and the fact that patients are frequently referred to oncology clinics for differential diagnostics of monoclonal gammopathy, are the main reasons why clinical oncologists should be aware of Schnitzler syndrome.

Key words

paraproteinémias – multiple myeloma – amyloidosis – interleukins – interleukin 1 receptor antagonist protein

Úvod

Schnitzler-syndrom je vzácné multisystémové onemocnění s nejasnou patogenezi. Od roku 1974, kdy byl francouzskou dermatoložkou Liliane Schnitzler poprvé popsán charakteristický soubor příznaků, se ve světové literatuře objevily, dominantně formou kazuistik, zprávy asi o 100 případech tohoto onemocnění [1,2]. Lze však předpokládat, že skutečný výskyt této choroby, vyzna-

čující se typickou kombinací chronické kopřivky a monoklonální IgM gamapatie, je mnohem vyšší. Další často se vyskytující příznaky zahrnují mj. recidivující epizody subfebrilií či febrilií a bolesti kostí, kloubů a svalů. Radiograficky či histopatologicky lze v některých případech prokázat abnormální strukturu kostí a z laboratorního rozboru krve bývá patrná leukocytóza, elevace CRP a zvýšená sedimentace erytrocytů. Dia-

gnostická kritéria jsou shrnuta v tab. 1 (upraveno podle Lipsker et al [3], de Koning et al [4] a Gilson et al [5]).

Etiopatogeneze Schnitzler-syndromu je značně komplexní a doposud není objasněna. Podle některých hypotéz a podle klinických i laboratorních příznaků je klíčovým bodem patogeneze zánět způsobený interleukinem-1 (IL-1), který je považován za hlavní prozánětlivý cytokin a zodpovídá zřejmě za typické příznaky Schnitzler-syndromu [2,6]. S ohledem na rekurentní charakter zánětlivé odpovědi organismu u těchto pacientů a na výše zmíněnou roli cytokinů je Schnitzler-syndrom některými autory řazen mezi získaná autoinflatorní onemocnění [4,7,8].

Chronická kopřivka někdy provázená intenzivním pruritem bývá u nemocných obvykle hlavním příznakem, který je přivede na dermatologickou ambulanci nebo k praktickému lékaři. Jelikož je diferenciální diagnostika urtikariálních morfů značně rozsáhlá, bývá při sporadických zprávách o Schnitzler-syndromu v odborném tisku toto onemocnění diagnostikováno až s různě dlouhým časovým odstupem. Bez znalosti správné diagnózy bývá léčba frustrující a její výsledky jsou přinejlepším nekonstantní. Dosud nejučinnější terapie spočívá v blokádě IL-1 většinou pravi-

Tab. 1. Diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu.

Velká kritéria

kopřivkový exantém (+/- pruritus)
monoklonální imunoglobulin třídy IgM (nebo IgG u variantního typu)

Malá kritéria

intermitentní subfebrilie či febrilie
artralgie nebo artritida nebo bolesti kostí
lymfadenopatie
hepato- a/nebo splenomegalie
zánět (leukocytóza, zvýšená sedimentace erytrocytů, elevace C-reaktivního proteinu)
abnormální struktura kostí prokázána radiograficky nebo histologicky (smíšená osteolyticko-osteosklerotická nebo hyperostotická ložiska)
léčebná odpověď na podání receptorového antagonisty interleukinu-1 (anakinry)

Diagnóza Schnitzler-syndromu je splněna:

jsou-li přítomna obě velká kritéria
jsou-li zároveň přítomna nejméně 2 další kritéria malá
a jsou-li vyloučeny jiné diferenciálně diagnostické příčiny



Obr. 1. Kopřivkové morfy u tohoto pacienta dosahovaly velikosti více než 10 cm, byly mapovitého vzhledu a pokrývaly trup, horní a dolní končetiny. Intenzivně svědily a bez léčby byly přítomny stále, staré postupně ustupovaly, zatímco nové vznikaly.



Obr. 2. Kožní projevy nebyly u tohoto pacienta provázené pruritem, pálením ani bolestí v místě vyrážky. Morfy měly typický kopřivkovitý charakter, byly prchavé a v počátku se objevovaly v intervalech asi jednoho týdne. Výsevy postihovaly hlavně hrudník a záda, v menším rozsahu i horní a dolní končetiny. Hlava, krk, dlaně ani plošky postiženy nebyly.

delnou denní aplikací anakinry, receptorového antagonisty IL-1 (firemní název Kineret™).

Tento článek si klade za cíl seznámit čtenáře s touto raritní jednotkou, představuje jednoduchý diagnostický algoritmus vedoucí ke stanovení správné diagnózy a uvádí přehled terapeutických možností, včetně představení některých nových molekul s léčebným potenciálem. Publikována je rovněž série fotografií dokumentujících naše léčebné výsledky.

Klinické, paraklinické a laboratorní nálezy

Chronická kopřivka

Kožní změny (obr. 1 a 2) charakteru chronicko-recidivující až chronicko-kontinuální kopřivky jsou popisovány jako erytematózní makulopapulózní ložiska až splývající geografické plochy velikosti od 0,5 až po více než

10 cm v průměru. Všechna ložiska mají stejnou růžovou až červenou barvu i charakter. Denně se mohou objevovat nové výsevy, trvající 12–36 hod a potom pomalu mizící. U některých pacientů vznikají každý den nové morfy, zatímco u jiných se vyskytují i několik týdnů dlouhé klidové pauzy; u většiny popsaných případů však byly patologické kožní erupce přítomny kontinuálně. K výsevu nových morfů může dojít v souvislosti s konzumací alkoholu, kořeněných jídel, po tělesném vypětí nebo jiném stresu, ale i bez zjevné příčiny. Postiženy bývají obvykle končetiny a trup, zatímco hlava a krk, stejně tak jako chodidla a ruce, zůstávají ušetřeny. Svědění je nekonstantním příznakem, který může zpočátku chybět a objevit se až s odstupem několika měsíců či roků [4,9,10].

Kieffer et al [11] vyčlenili z nepřesně vymezené skupiny tzv. neutrofilních ur-

tikarií klinickopatologickou jednotku, kterou označili jako neutrofilní urtikariální dermatózu (*neutrophilic urticarial dermatosis*). U takto postižených pacientů se vyskytují kožní eflorescence charakteru kopřivky (plošně papulózně vyvýšené, ostře ohraničené tuhé morfy) s histopatologickými znaky neutrofilní dermatózy, tedy s perivaskulárními a intersticiálními neutrofilními infiltráty s intenzivní leukocytoklasíí, ale bez přítomnosti vaskulitidy a bez edému dermis. Odlišit je nutné urtikariální vaskulitidu s histopatologickými známkami vaskulitidy (prosáknutí endotelu, extravazace erytrocytů, fibrinoidní nekróza cévní stěny) a nález u Sweetova syndromu, kde se typicky uvádí přítomnost dermálního edému. Neutrofilní urtikariální dermatóza se vyskytuje jako součást Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti, systémového lupusu erythematodu, Schnitzler-syndromu a zřejmě i některých hereditárních autoinflatorních nemocí (skupina kryopyrin asociovaných syndromů). S ohledem na silnou asociaci se systémovými chorobami má znalost této patologie význam nejen pro dermatology a revmatology, ale i pro internisty, infekcionisty a onkology. Pro tuto jednotku je rovněž typická absence léčebné odpovědi na antihistaminika.

Jako nejpravděpodobnější mechanismus vzniku kožních změn u pacientů se Schnitzler-syndromem se jeví hypotéza, podle níž depozita monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v dermálně/epidermálním spojení spouštějí lokální zánětlivou reakci, která vede k erupci kopřivkové morfy na kůži. Tato depozita lze prokázat imunofluorescenčním vyšetřením [12–14] a jedná se o stejné izotypy protilátek IgM, které cirkulují v krvi [15].

Monoklonální komponenta, zánět a další nálezy

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM je pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu nezbytná. U 89% nemocných se jedná o IgM typu kappa. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu je obvykle při stanovení diagnózy nízká (pod 10g/l) a zůstává stabilní nebo se pozvolna v průběhu času zvyšuje. Vyšší hodnoty vyvolávají

podezření na transformaci ve Waldenströmovu makroglobulinemii. Zánět je vyjádřen zvýšenou sedimentací erytrocytů, CRP a leukocytózou s neutrofilii. Zánětlivé markery někdy dosahují velmi vysokých hodnot. Trombocytóza a anémie chronických chorob jsou popisovány u 10% nemocných [3,12].

Intermitentně zvýšená tělesná teplota, obvykle bez pocitu zimnice a třesavky, je jedním z hlavních příznaků Schnitzler-syndromu. U některých pacientů může dosáhnout až 40 °C s variabilní tolerancí i reakcí na nesteroidní antiflogistika.

Dalším důležitým znakem je muskulo-skeletální postižení, vyskytuje se asi u 80% nemocných [3,4]. Schnitzler-syndrom způsobuje změny kostního metabolismu. Zvýšení kostní denzity je nejčastějším radiologickým nálezem. V oblastech zvýšené kostní denzity jsou často pocítovány bolesti [16–18]. Bolesti kostí, nejčastěji v oblasti pánve a hlených kostí, jsou popisovány u 59% nemocných a často k nim přistupují ještě bolesti kloubů (kyčle, kolena, zápěstí, lokte), někdy i myalgie [4]. V průkazu osteolyticko-osteosklerotických nebo hyperostotických ložisek se může uplatnit konvenční radiografie, výpočetní tomografie, magnetická rezonance, ale i scintigrafie skeletu pomocí technecium pyrofosfátu, jak dokládá obr. 3.

Palpačně zvětšené uzliny byly popsány u 50% nemocných a hepatosplenomegalie u 33% nemocných [3].

Diferenciální diagnostika

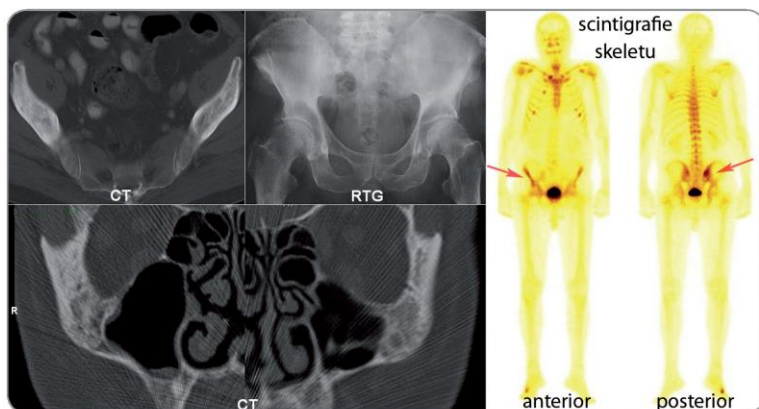
Erytémem a urtikou se mohou projevovat různá hematooonkologická onemocnění (monoklonální gamapatie nejasného významu, POEMS syndrom, Waldenströmová makroglobulinemie, mnohočetný myelom, lymfomy), která mají rozdílná diagnostická kritéria a některá lze odlišit histologickým vyšetřením kostní dřeně nebo lymfatických uzlin [19–23]. Monoklonální gamapatie nejasného významu může v některých případech koincidovat s urtikou jiné etiologie, případně i s dalšími znaky Schnitzler-syndromu, chybí však léčebná odpověď na biologickou léčbu anakinrou, která zatím dle literárních údajů u pacientů se Schnitzler-syndromem prokazuje 100% účinnost [2].

Diferenciálně diagnosticky je třeba od Schnitzler-syndromu rovněž odlišit autoimunitní nemoci [24]. Podobné kožní a systémové projevy (zejména febrilie) jako Schnitzler-syndrom může způsobovat Stillova nemoc vznikající v dospělosti. Kožní manifestací je v tomto případě makulopapulózní prchavá vyrážka lososově růžové barvy

typicky v oblasti trupu a na končetinách. Odlišení těchto dvou chorobných stavů je možné pomocí laboratorní metodiky, kdy u Schnitzler-syndromu dominuje monoklonální imunoglobulin IgM, zatímco u Stillovy choroby vysoké hodnoty feritinu. Urtikariální vyrážka, teploty, artralgie a anémie jsou průsečíkem Schnitzler-syndromu a systémového lupus erythematoses. V rámci lupusu se však kožní projevy vyskytují v typických lokalizacích, jako je obličej, a jsou trvalejšího charakteru. Přítomny jsou rovněž orgánově nespecifické protilátky (ANA, anti-dsDNA, anti-SM, anti-nukleozomální protilátky). U získaného C1q-inhibitoru jsou charakteristickým nálezem angioedémy a laboratorně zjišťujeme nízké hladiny složek komplementového systému (zejména C1q-inhibitoru).

Hereditární autoinflamatorní onemocnění (kryopyrinopatie, familiární středozevní horečka, periodické horečky spojené s defektem receptoru pro tumor necrosis factor, hyperIgD syndrom, PAPA syndrom) jsou charakterizovány epizodami opakujících se horečnatých stavů, které trvají dny až týdny, kdy dochází ke vzplanutí zánětlivého stavu bez jasné vnější příčiny. Jedná se o autozomálně dominantně nebo recesivně dědičné syndromy s poznanými genetickými mutacemi a dalšími znaky, které umožňují odlišení od Schnitzler-syndromu. Podobně jako u Schnitzler-syndromu se v jejich léčbě uplatňuje mj. anakinra [25].

Existují i další onemocnění, která je nutné zahrnout do diferenciální diagnostiky Schnitzler-syndromu: idiopatická chronická urtika (přítomna léčebná odpověď na antihistaminika, chybí paraprotein), hypokomplementemická urtikariální vaskulitida (hypokomplementemie, glomerulonefritida, uveitida), pozdní tlaková urtikarie (chybí paraprotein, zánět i anémie), kryoglobulinemie (přítomnost kryoglobulinu, závislost projevů na teplotě), morbus Behçet (slizniční ulcerace, uveitida, neurologické příznaky), mastocytóza (histologický průkaz mastocytů v morfě), infekční nemoci jako hepatitida B a C a chronická meningokokemie (mikrobiologický průkaz infekčního agens) [24].



Obr. 3. Na CT vyšetření se zobrazila smíšená osteolyticko-osteosklerotická ložiska jednak v oblasti lícni kosti (na obrázku dole), ale především v pravé lopatě kosti kyčelní, kde prokázala klasická kostní scintigrafie pomocí technecium pyrofosfátu zvýšenou akumulaci radiofarmaka. Na celotělovém scintigramu skeletu je patrná abnormální akumulace radiofarmaka i v oblasti sakroiliakálního kloubu vpravo. Hodnota T-skóre kostní minerální denzity v oblasti L2-4 měřené metodou DEXA byla v roce 1999 -0,3 SD, v roce 2005 se osteopenie v této oblasti prohloubila na -1,4 SD.

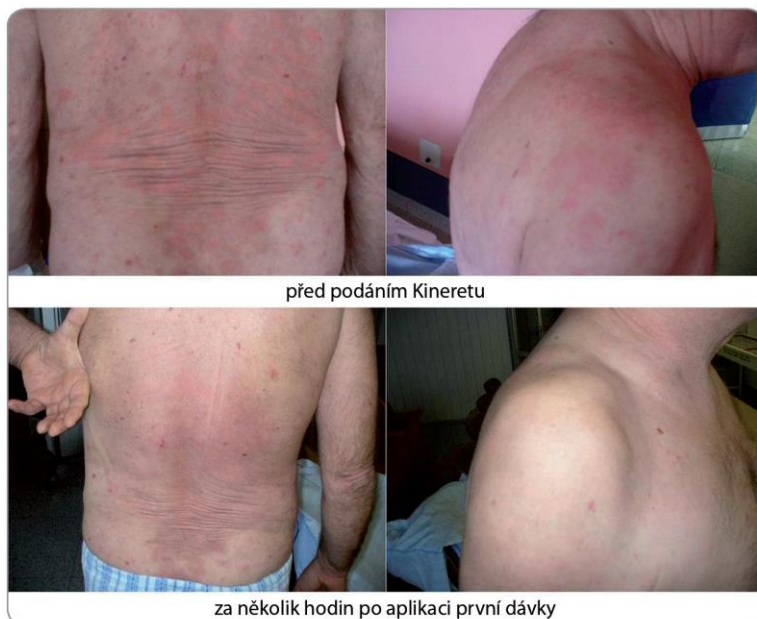
Tab. 2. Chronická kopřivka bývá často tím prvním, co přivede pacienta k lékaři. Následující algoritmus ukazuje cestu ke stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu.

Od chronické kopřivky ke Schnitzler-syndromu	
1. anamnéza	bolesti kloubů a kostí? zvýšená tělesná teplota, zimnice, třesavka, pocení?
2. klinické vyšetření	zvýšená tělesná teplota? periferní lymfadenopatie? hepato/splenomegalie?
3. laboratorní vyšetření	zánět? imunoglobulinopatie?
3a. krevní obraz	leukocytóza? anémie chronických chorob?
3b. základní biochemie	elevace CRP?
3c. další laboratorní známky zánětlivé reakce organismu	zvýšená sedimentace erytrocytů, nárůst fibrinogenu, feritinu, ...
4. rozšířená laboratorní vyšetření	
4a. kvantitativní stanovení imunoglobulinů	hypergamaglobulinemie M?
4b. elektroforéza séra	podezření na přítomnost monoklonálního gradientu
4c. imunofixace ze séra a z moči a densitometrické stanovení, příp. stanovení volných lehkých řetězců v séru	průkaz a kvantita monoklonálního imunoglobulinu

Diagnostický algoritmus

Chronická kopřivka představuje mnohdy nelehký diferenciálně diagnostický úkol

a v některých případech se může jednat o Schnitzler-syndrom. Diagnostický algoritmus u pacienta přicházejícího k lé-



Obr. 4. Tento pacient je nyní na pravidelné medikaci anakinrou (Kineretem™) již více než 4 roky (10/2007–11/2011) bez jakýchkoli příznaků Schnitzler-syndromu.

kaři s chronickou kopřivkou přehledně uvádí tab. 2. Klíčová je přítomnost role elektroforézy a imunofixace, které odhalí přítomnost monoklonální komponenty v séru či v moči, a bývají tak často tím prvním, co lékaře nasměruje ke správné diagnóze. Pacienti bývají následně odesíláni na pracoviště s hematologickou specializací pro nově zjištěnou monoklonální gamapatií, někdy při současně přítomných bolestech kostí s podezřením na mnohočetný myelom.

Prokážeme-li u pacienta přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, následuje série dalších vyšetření (zejména vyšetření kostní dřevě a skeletu, případně biopsie zvětšených lymfatických uzlin) jako součást diferenciálně diagnostického procesu každé nově zjištěné monoklonální gamapatie. V případě, že se jedná o pacienta s chronickou kopřivkou a s přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM (event. IgG), měli bychom na existenci Schnitzler-syndromu vzpomenout a zahrnout jej do naší diagnostické rozvahy.

Prognóza onemocnění a terapeutické možnosti

Někteří autoři pohlížejí na Schnitzler-syndrom jako na premaligní stav, a to s ohledem na jeho možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (lymfom marginální zóny, Waldenströmova makroglobulinemie, mnohočetný myelom). Riziko transformace se odhaduje asi na 15% a dochází k ní nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Pro předpověď přechodu do maligní lymfoproliferace nebyly popsány žádné prognostické znaky ani dosud nebyl zdokumentován žádný případ spontánní remise onemocnění. Z hlediska mortality je však průběh příznivý, 91% nemocných žije déle než 15 let. Další potenciálně závažné komplikace zahrnují těžký průběh anémie chronických chorob a rozvoj sekundární amyloidózy, jejíž výskyt je však ojedinělý [2,3,26].

Do roku 2005, kdy se objevila první zpráva o úspěšné biologické terapii preparátem anakinra [27], byla léčba této choroby svízelná a frustrující a lékem první volby se na dlouhou dobu staly nesteroidní antiflogistika a kortikosteroidy. Blokátory cyklooxygenázy sice účinně



Obr. 5. Za několik hodin od podání první dávky anakinry (Kineretu™) urtikariální vyrážka zcela vymizela, ostatní obtíže, jako bolesti kostí a teploty, odezněly v řádu několika dnů spolu s normalizací zánětlivých markerů v krvi.

kovaly při symptomatické léčbě teploty a bolestí kostí a kloubů, neměly však většinou žádný vliv na kožní projevy [8,9,18]. Glukokortikoidy snižují intenzitu kožních projevů, ale pro dosažení léčebného efektu je zapotřebí dostatečně vysokých dávek, které prohlubují jejich nežádoucí účinky.

Vyzkoušeny byly také kolchicin [28] či dapson [13], hydroxychlorochin a chlorochin [12], dále plazmaferéza [13,15] a nitrožilní imunoglobuliny [29], cytostatika (metotrexát, cyklofosamid, chloramfucil) a imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin) [3], rituximab [30], anti-TNF [31], s významnějším léčebným efektem i interferon alfa [27], thalidomid [32] a fototerapie metodou PUVA [3]. Žádný z těchto léčebných postupů nevedl u všech případů k žádoucí léčebné odpovědi nebo bylo podávání limito-

váno nežádoucími účinky. Antihistamika, jak již bylo v textu zmíněno, jsou u Schnitzler-syndromu na kožní projevy neúčinná [9,12,14,16]. Bolesti kostí však mírní či zcela odstraňují bisfosfonáty [33].

Zásadní změnu přinesl až nověji zkoušený preparát anakinra, rekombinantní antagonistu lidského receptoru pro IL-1 (obr. 4 a 5). Ve všech dosud popsaných případech navodila první injekce (100 mg s. c.) během několika hodin kompletní remisi nemoci [2,28]. Anakinra zcela odstranila svědění kůže a kožní projevy. Léčebný účinek anakinry se projevil také v laboratorních nálezech, kde je patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu anakinry je její aplikace každodenní a trvalá a po vysazení se příznaky dostávají do 24–48 hod [4].

Přes evidentní a zásadní příznivý vliv na zánět nemá však léčba blokadou IL-1 vliv na monoklonální komponentu.

K dispozici jsou však již další preparáty blokující IL-1 s delším biologickým poločasem, než má anakinra. Riloncept (firemní název Arcalyst™) je dimerický fúzní protein, který se skládá z extracelulární části receptoru pro IL-1 (IL-1R1) a z jeho akcesorního proteinu (IL-1R-AcP), které jsou oba navázány na Fc fragment IgG protilátky. Vzniklý komplex účinně blokuje IL-1 [34]. Výhodou je možnost aplikovat 160 mg podkožně v intervalu 1 týdne. Další účinnou molekulou může být i kanakinumab (firemní název Ilaris™), humánní monoklonální protilátka proti lidskému IL-1 beta, která po navázání na tento ligand brání jeho interakci s receptory pro IL-1 a následnému spuštění zánětlivé kaskády [35]. Aplikuje se 150 mg podkožní injekcí a doporučený dávkovací interval je 8 týdnů. Oba přípravky jsou indikovány pro léčbu kryopyrinopatií. Zajímavou alternativou v léčbě Schnitzler-syndromu může být i antagonistu humánního receptoru pro interleukin-6, tocilizumab (firemní název RoActemra™) [8], jehož terapeutický potenciál se opírá o opakovaně nalézané zvýšené sérové hladiny interleukinu-6 u nemocných se Schnitzler-syndromem. Účinnost uvedených tří preparátů v indikaci Schnitzler-syndromu je nutně ověřit dalšími studii.

Závěr

Vzácné choroby lze rozpoznat, pokud na jejich existenci vzpomeneme, zahrneme je do naší diferenciálně diagnostické rozvahy a správně indikujeme nezbytná klinická, paraklinická a laboratorní vyšetření. V některých případech se může jednat o natolik výjimečné choroby, že informace je nutné hledat v publikovaných popisech jednotlivých případů nebo malých souborů pacientů.

Schnitzler-syndrom je třeba mít na zřeteli při diferenciální diagnostice chronických kopřivkových projevů a teplot nejasného původu. Jedná se o vzácné onemocnění s potenciálně život ohrožujícími komplikacemi při přechodu do lymfoproliferativního onemocnění nebo při rozvoji sekundární amyloidózy. Základní vyšetření u této nemoci by proto

mělo zahrnovat elektroforézu a imunofixaci séra a moči, vyšetření kostní dřeně a biopsii z kožních lézí. Obligátním požadavkem je vyloučení infekční nebo nádorové etiologie s případnou extirpací zvětšených lymfatických uzlin na histologické vyšetření. Monoklonální imunoglobulin by měl být pravidelně sledován a při výrazném vzestupu doporučujeme opakované přešetření pacienta včetně odběru kostní dřeně a provedení nových zobrazovacích vyšetření s cílem odhalit případnou transformaci do maligní lymfoproliferace. Maligní potenciál Schnitzler-syndromu, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na onkologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by kliničtí onkologové měli být s tímto onemocněním seznámeni.

Literatura

- Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticairie chronique lésions osseuses macroglobulinémie IgM: maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1974; 81: 363–366.
- Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(5): 567–571.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(1): 37–44.
- de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37(3): 137–148.
- Gilson M, Abad S, Larroche C et al. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(6): 931.
- Loock J, Lamprecht P, Timmann C et al. Genetic predisposition (NLRP3-V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): 500–502.
- Eiling E, Schröder JO, Gross WL et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(8): 626–631.
- Kluger N, Bessis D, Guillot B. Tocilizumab as a potential treatment in Schnitzler syndrome. *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 479–480.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Schnitzlerův syndrom – popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci. *Vnitř Lék* 2008; 54(12): 1140–1153.
- Sanmartín O, Febrer I, Botella R et al. Urticarial lesions and monoclonal IgM gammopathy. Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130(9): 1193–1198.
- Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(1): 23–31.
- Berdy SS, Bloch KJ. Schnitzler's syndrome: a broader clinical spectrum. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(4): 849–854.
- Borradori L, Rybojad M, Puissant A et al. Urticarial vasculitis associated with a monoclonal IgM gammopathy: Schnitzler's syndrome. *Br J Dermatol* 1990; 123(1): 113–118.
- Janier M, Bonalet D, Blanc MF et al. Chronic urticaria and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(2 Pt 1): 206–211.
- Olsen E, Førre O, Lea T et al. Unique antigenic determinants (idiotypes) used as markers in a patient with macroglobulinemia and urticaria. Similar idiotypes demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes. *Acta Med Scand* 1980; 207(5): 379–384.
- Lecompte M, Blais G, Bisson G et al. Schnitzler's syndrome. *Skeletal Radiol* 1998; 27(5): 294–296.
- De Waele S, Lecouvet FE, Malghem J et al. Schnitzler's syndrome: an unusual cause of bone pain with suggestive imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175(5): 1325–1327.
- Flórez AF, Gallardo-Agromayor E, García-Barredo R et al. Radiological aid to clinical diagnosis of Schnitzler's syndrome: multimodality imaging approach. *Clin Rheumatol* 2008; 27(1): 107–110.
- Krejčí M, Adam Z, Hájek R. Mnohočetný myelom. *Klin Onkol* 2008; 21 (Suppl 1): 187–189.
- Pujol RM, Barnadas MA, Brunet S et al. Urticarial dermatosis associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(5 Pt 1): 855–857.
- Lipsker D, Cribier B, Maloel F et al. Chronic urticaria and IgA myeloma. *Acta Derm Venereol* 1998; 78(5): 395.
- Karakelides M, Monson KL, Volcheck GW et al. Monoclonal gammopathies and malignancies in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2006; 45(9): 1032–1038.
- Ščudla V, Budíková M, Petrová P et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 171–181.
- Fojtik Z, Adam Z, Krejčí M et al. Diferenciální diagnostika syndromu Schnitzlerové a dalších chorob způsobujících urtikaru, kostní bolesti a subfebrilie. In: Rovenský J, Pavelka K, Plank L et al (eds). *Vybrané kazuistiky v reumatologii*. Bratislava: SAP 2009: 81–101.
- Šedivá A. Poruchy regulace zánětu a periodické hořečky. *Alergie* 2006; 8(1): 36–41.
- Claes K, Bammens B, Delforge M et al. Another devastating complication of the Schnitzler's syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol* 2008; 158(1): 182–184.
- Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2226–2227.
- Šedivá A, Poloučková A, Podrazil M et al. Characterization of the B-cell compartment in a patient with Schnitzler syndrome. *Scand J Rheumatol* 2010; 40(2): 158–160.
- Lebbe C, Rybojad M, Klein F et al. Schnitzler's syndrome associated with sensorimotor neuropathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(2 Pt 2): 316–318.
- Eiling E, Möller M, Kreiselmaier I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 361–364.
- Thonhoffer R, Uitz E, Graninger W. Schnitzler's syndrome-exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology* 2007; 46(6): 1041–1042.
- de Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 542–544.
- Obořilová A, Adam Z. Schnitzler's syndrome. *Vnitř Lék* 1998; 44(7): 423–427.
- Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept-CAPS and beyond. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1182: 124–134.
- Church LD, McDermott MF. Canakinumab: a human anti-IL-1 β monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(6): 831–841.

4.2.2. PŘÍLOHA 24:

Szturz P, Štork J, Čermáková Z, Gottwaldová J, Šedivá A, Adam Z, Fojtík Z, Steyerová P, Vokáčová A, Koukalová R, Řehák Z, Mayer J.

Schnitzler-syndrom – paradigma multidisciplinárního přístupu u velmi vzácné diagnózy. Postgraduální medicína. 2014; 16: 74-80.

Stěžejní body publikace:

- Schnitzler-syndrom z pohledu 7 různých lékařských specializací (str. 241-245)
- český překlad nových, štrasburských diagnostických kritérií (str. 241)
- připojená obrazová dokumentace demonstruje celé spektrum významných nálezů u Schnitzler-syndromu od histopatologických změn, přes abnormality v laboratorních testech a na zobrazovacích modalitách až po typické kožní projevy (str. 242-244)

Schnitzler-syndrom

– paradigma multidisciplinárního přístupu u velmi vzácné diagnózy

¹MUDr. Petr Szturz, Ph.D., ²prof. MUDr. Jiří Štork, CSc., ³MUDr. Zdeňka Čermáková, ³Mgr. Jana Gottwaldová, ⁴prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc., ¹prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., ¹MUDr. Zdeněk Fojtík, CSc., ⁵MUDr. Petra Steyerová, ⁶MUDr. Alena Vokáčová, ⁷MUDr. Renata Koukalová, ⁷MUDr. Zdeněk Rehak, Ph.D., ¹prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

¹Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Interní hematologická a onkologická klinika

²Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Dermatovenerologická klinika

³Masarykova univerzita, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno, Oddělení klinické biochemie

⁴Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Motole, Ústav imunologie

⁵Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Radiodiagnostická klinika

⁶Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Ústav nukleární medicíny

⁷Masarykův onkologický ústav v Brně, PET centrum, Oddělení nukleární medicíny

Souhrn

Schnitzler-syndrom je velmi vzácné idiopatické onemocnění charakterizované především triádou: chronická kopřivka, monoklonální gamapatie (typu imunoglobulinu M nebo G) a prozánětlivý stav organismu. Dále jsou součástí diferenciální diagnostiky horečky nejasného původu, anémie chronických chorob, bolesti muskuloskeletálního systému a lymfadenopatie. S ohledem na rekurentní charakter zánětlivé odpovědi organismu, predispozici pro nadměrnou stimulovanou sekreci interleukinu-1 β a určité podobnosti s kryopyrinopatiemi (neutrofilní urtikariální dermatóza v kožní biopsii, téměř univerzální léčebný efekt receptorového antagonisty interleukinu-1 – anakinry, snad i mutace genu NLRP3) je Schnitzler-syndrom stále častěji řazen mezi získaná autoinflamatorní onemocnění. Tato práce zdůrazňuje multidisciplinární přístup k pacientům pohlížejíc na diagnózu Schnitzler-syndromu očima dermatologa, hematologa, onkologa, internisty, revmatologa, imunologa a patofyziologa. S ohledem na potenciálně život ohrožující komplikace (riziko přechodu do lymfoproliferativního onemocnění nebo rozvoje sekundární amyloidózy) si však

klademe za cíl oslovit co možná nejširší lékařskou obec. Za tímto účelem je článek doplněn obrazovou dokumentací zahrnující jak nálezy klinické, tak i výsledky zobrazovacích metod a laboratorního testování, stejně jako histopatologický rozbor kožní biopsie.

Klíčová slova

Schnitzler-syndrom • monoklonální imunoglobulin • cytokiny • interleukiny • anakinra • biologická léčba

Summary

Szturz, P., Štork, J., Čermakova, Z., Gottwaldova, J., Sediva, A., Adam, Z., Fojtik, Z., Steyerova, P., Vokacova, A., Koukalova, R., Rehak, Z., Mayer, J. Schnitzler syndrome a paradigm of multidisciplinary approach in a very rare diagnosis Schnitzler syndrome is a very rare idiopathic disease characterized above all by: chronic urticaria, monoclonal gammopathy (immunoglobulin M or G types) and proinflammatory state of the organism. Moreover, it should be considered in differential diagnosis of fever of unknown origin, chronic disease anemia, pains of the musculoskeletal system as well as lymphadenopathy. Due to recurring nature of inflammatory

response of the organism, predisposition for excessive stimulated interleukin-1 β secretion and certain similarities with cryopyrinopathies (neutrophilic urticarial dermatosis in skin biopsy, almost universal treatment efficacy of interleukin-1 receptor antagonist – anakinra, perhaps also NLRP3 gene mutation), Schnitzler syndrome is being increasingly classified as an acquired autoinflammatory disorder. In our work, we stress a multidisciplinary approach to Schnitzler syndrome from dermatologist's, hematologist's, oncologist's, internist's, rheumatologist's, immunologist's and pathophysiologist's points of view. Regarding potentially life-threatening complications however (risks of transformation into a lymphoproliferation and development of secondary amyloidosis), we aim to address as many medical specialties as possible. With this objective in mind, we have added to the article an illustrated supplementary material including clinical findings, results from imaging methods and laboratory tests as well as a histopathological examination of a skin biopsy.

Key words

Schnitzler syndrome • monoclonal immunoglobulin

• **cytokines** • **interleukins** •
anakinra • **biologic medication**

Triáda kopřivky, paraproteinémie a zá-
nětu vyzdvihuje ústřední charakteristiky
Schnitzler-syndromu, velmi vzácného
autoinflamatorního onemocnění posti-
hujícího především dospělé jedince muž-
ského pohlaví. Symptomatika je však
mnohem pestřejší a kromě recidivujících
epizod subfebrilií či febrilií jakožto pro-
jevů výše zmíněného zánětlivého stavu
zahrnuje bolesti kostí, kloubů a svalů.
Radiograficky, scintigraficky a histopa-
tologicky lze dále v některých případech
prokázat abnormality skeletu. Laboratorní
rozbor krve pak dokládá jak přítomnost
paraproteinémie (monoklonální gama-
patie) typu imunoglobulinu M (IgM)
či G (IgG), tak i výskyt prozánětlivého
stavu organismu nálezem leukocytózy,
zvýšené sedimentace erytrocytů (FW),
elevace C-reaktivního proteinu (CRP),
ale i dalších reaktantů akutní fáze (ferti-
tin, fibrinogen).⁽¹⁻³⁾ Diagnostická kritéria
uceleně shrnuje Tab.

Za uplynulých 40 let se od prvního popi-
su charakteristického souboru příznaků
francouzskou dermatoložkou Liliane
Schnitzlerovou⁽⁴⁾ ve světové literatuře
objevily, dominantně formou kazus-
tik, zprávy asi o 200 případech tohoto
onemocnění.^(2, 5) Zcela jistě tedy tato
jednotka splňuje statut nejen vzácného
onemocnění, definovaného na základě
nařízení Evropského parlamentu a Rady
číslo 141/2000 o léčivých přípravcích jako
život ohrožujícího nebo chronicky invali-
dizujícího chorobného stavu s prevalencí
nepřesahující pět postižených osob na
10 000 obyvatel Evropské unie,⁽⁶⁾ ale i sta-
tut onemocnění velmi vzácného, které
vymezuje Národní institut pro výzkum
zdraví (National Institute for Health
Research) ve Velké Británii prevalen-
cí nepřevyšující 1 : 100 000 obyvatel.⁽⁷⁾
Schnitzler syndrom je však často nesprá-
vně diagnostikován, a lze tedy předpo-
kládat, že jeho skutečný výskyt bude
vyšší. Literatura uvádí časový odstup
mezi prvními příznaky a stanovením
diagnózy asi pět let, což je s ohledem na
často těživý zdravotní stav pacientů velmi
dlouhá doba.⁽¹⁾

Přes svoji vzácnost zasahuje Schnitzler-
syndrom do zájmových oblastí mno-
ha různých lékařských specializací,
a v ambulancích se s ním tak mohou set-
kat nejen dermatologové, hematologové
a onkologové, ale i všeobecní internisté,
revmatologové a infektologové. Podobně
paraklinické obory (zobrazovací a labo-

Tab. Diagnostika Schnitzler-syndromu
Zde uvedená tzv. štrasburská kritéria byla publikována v roce 2013 na základě konsenzu
předních odborníků při setkání ve Štrasburku⁽²⁾ a nahrazují původní kritéria navržená
Lipskerem se spolupracovníky v roce 2001.⁽¹²⁾

Velká kritéria

chronický kopřivkový exantém
monoklonální IgM nebo IgG

Malá kritéria

recidivující febrilie
abnormální struktura kostí (na klasické scintigrafii skeletu nebo magnetické rezonanci)
nebo elevace kostní alkalické fosfatázy +/- bolesti kostí
neutrofilní urtikariální dermatóza
leukocytóza a/nebo elevace C-reaktivního proteinu

Diagnóza Schnitzler-syndromu je:

a) jistá

jsou-li přítomna obě velká kritéria
a zároveň nejméně dvě nebo tři další kritéria malá při IgM, resp. IgG paraproteinémii

b) pravděpodobná

jsou-li přítomna obě velká kritéria
a zároveň nejméně jedno nebo dvě další kritéria malá při IgM, resp. IgG paraproteinémii

Vždy nutno vyloučit jiné diferenciálně diagnostické příčiny:

hematoonkologické malignity (POEMS syndrom*, Waldenströмова makroglobulinémie,
mnohočetný myelom), autoimunitní onemocnění (Stillova nemoc vznikající v dospělosti,
systémový lupus erythematoses, získaný deficit C1q esterázového inhibitoru),
hereditární autoinflamatorní choroby (kryopyrin asociované syndromy, hyperIgD syndrom),
idiopatická chronická urtikarie (která může koexistovat s MGUS bez jakékoliv kauzality),
hypokomplementemická urtikariální vaskulitida, kryoglobulinémie

* polyneuropatie, organomegálie, endokrinní patologie, monoklonální gamapatie (zejména IgG a IgA),
kožní eflorescence (sklín)

ratorní metody) tvoří nedílnou součást
komplexního diagnostického algoritmu.
S cílem podpořit úzkou mezioborovou
spolupráci je tato práce proto koncipová-
na jako multidisciplinární mozaika po-
drobně vykreslující celou mnohotvárnost
projevů této velmi vzácné nozologické
jednotky. Jednotlivé pohledy odborníků
poskytují nejen informace o charakteris-
tických rysech Schnitzler-syndromu, ale
i podklady pro možnou diferenciálně-
diagnostickou rozvahu (zejména v pod-
kapitolách revmatologie a imunologie).

Schnitzler-syndrom ve světle mezioborové spolupráce

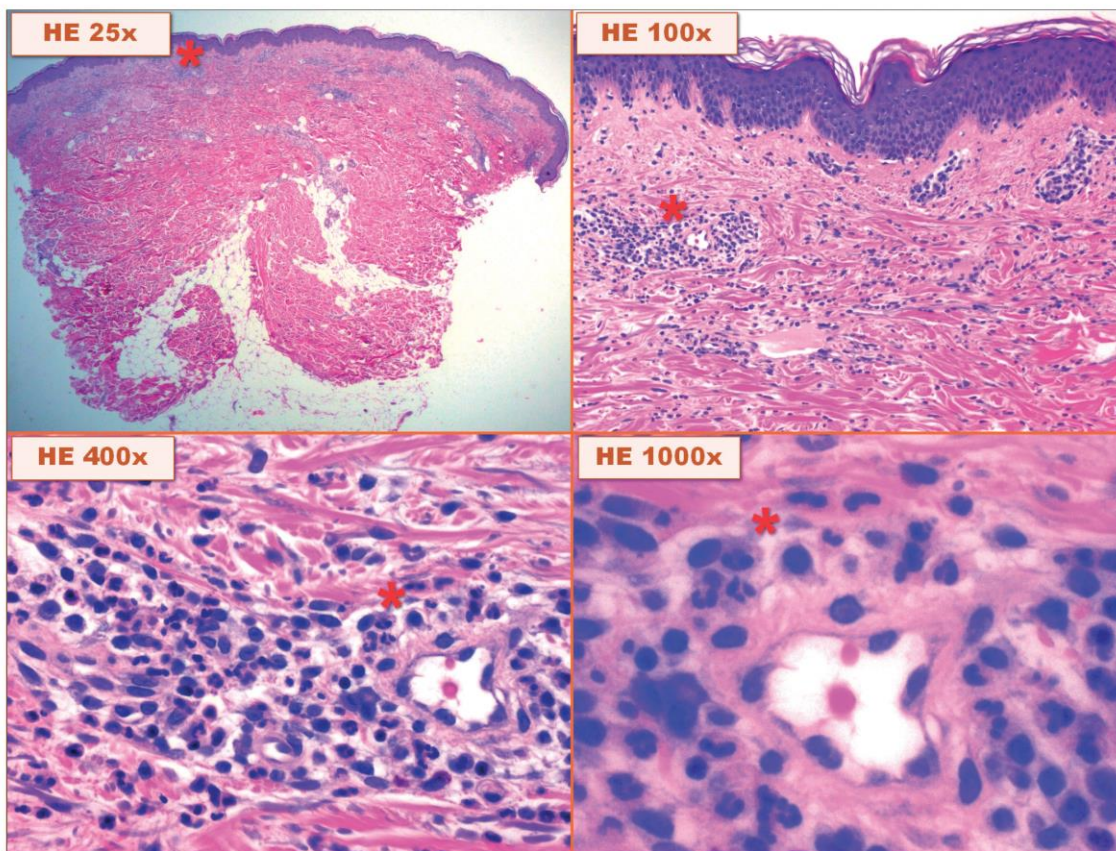
POHLED DERMATOLOGA

Chronické recidivující výsevy kopřiv-
kových pomfů, pupenů, jsou přítom-
ny u všech nemocných se Schnitzler-
syndromem a jsou zpravidla prvním pro-
jevem onemocnění. Pomfy představují
růžové ploché papuly až ložiska obvykle
velikosti 0,5-3 cm, méně často až urtika-
riální plochy prchavého trvání 12-24 h,
které se odhobují *ad integrum*. U některých
pacientů vznikají každý den nové morfy,
zatímco u jiných se vyskytují i několik

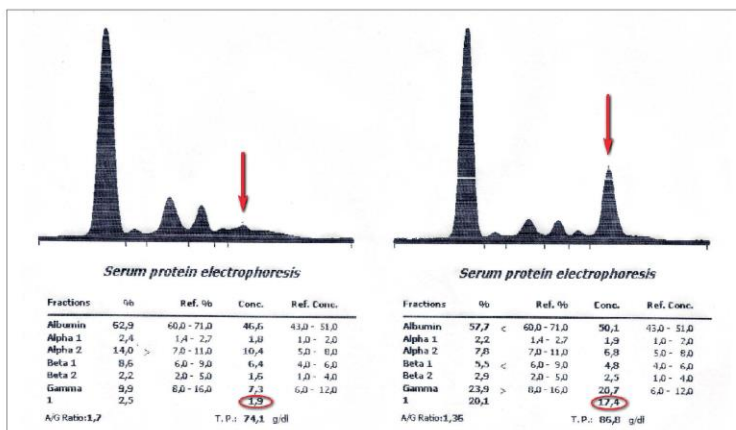
týdnů dlouhé klidové pauly, u většiny
popsaných případů však byly patologické
kožní erupce přítomny kontinuálně. K vý-
sevu nových morfů může dojít v souvislosti
s konzumací alkoholu, kořeněných jídel,
po tělesném vypětí nebo jiném stresu,
ale i bez zjevné příčiny. Postiženy bývají
obvykle končetiny a trup, zatímco hlava
a krk, stejně tak jako chodidla a ruce, zů-
stávají ušetřeny. Svědění je nekonstant-
ním příznakem, který může zpočátku
chybět a objevit se až s odstupem několika
měsíců či roků.^(5, 8)

Kieffer et al. vylčovali z nepřesně vy-
mezené skupiny tzv. neutrofilních ur-
tikarií klinickopatologickou jednotku,
kterou označili jako neutrofilní urtika-
riální dermatózu (neutrophilic urtica-
rial dermatosis).⁽⁹⁾ Jedná se o nemocné
s kožními projevy kopřivky s histologicky
charakterizovanými perivaskulárními
a intersticiálními neutrofilními infil-
tráty s leukocytoklazií bez přítomnosti
vaskulitidy (Obr. 1). Odlišit je nutné ur-
tikariální vaskulitidu s histopatologic-
kými známkami vaskulitidy (prosáknutí
endotelu, extravazace erytrocytů, fibri-
noidní nekróza cévní stěny), neutrofilní
urtikarii s perivaskulárním infiltrátem
s neutrofilny bez leukocytoklazií, která

hematoonkologie



Obr. 1 Neutrofilní urtikariální dermatóza jako charakteristický histologický nále z kožní biopsie z pomfu u pacientů se Schnitzler-syndromem, barvení hematoxilin-eosin (HE), zvětšení 25x, 100x, 400x a 1000x. Hvězdička označuje perivaskulární zánětlivé infiltráty z lymfocytů a neutrofilů v okolí normálních cév.



Obr. 2 Elektroforetické vyšetření séra poskytne informace o přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu (paraproteinu), který je pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu obligatorní. Koncentrace paraproteinu však může být různá, jak ilustrujeme tímto obrázkem (u pacienta vlevo 1,9 g/l, u pacienta vpravo 17,4 g/l).

bývá obrazem fyzikální kopřivky, a nále z u Sweetova syndromu, kde se typicky uvádí přítomnost dermálního edému. Neutrofilní urtikariální dermatóza se

vyskytuje jako součást Stillovy nemoci vzniklé v dospělosti, systémového lupus erythematoses, Schnitzler-syndromu a zřejmě i některých hereditárních au-

toinflatorních nemocí (skupina tzv. kryopyrinopatií). Pro tuto jednotku je rovněž typická absence léčebné odpovědi na antihistaminika.⁽¹⁰⁾

Jako nejpravděpodobnější mechanismus vzniku kožních změn u pacientů se Schnitzler-syndromem se jeví hypotéza, podle níž depozita monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v dermálně/epidermálním spojení spouštějí lokální zánětlivou reakci, která vede k erupci kopřivkové morfy na kůži. Tato depozita lze prokázat imunofluorescenčním vyšetřením a jedná se o stejné izotypy protilátek IgM, které cirkulují v krvi.^(8, 11)

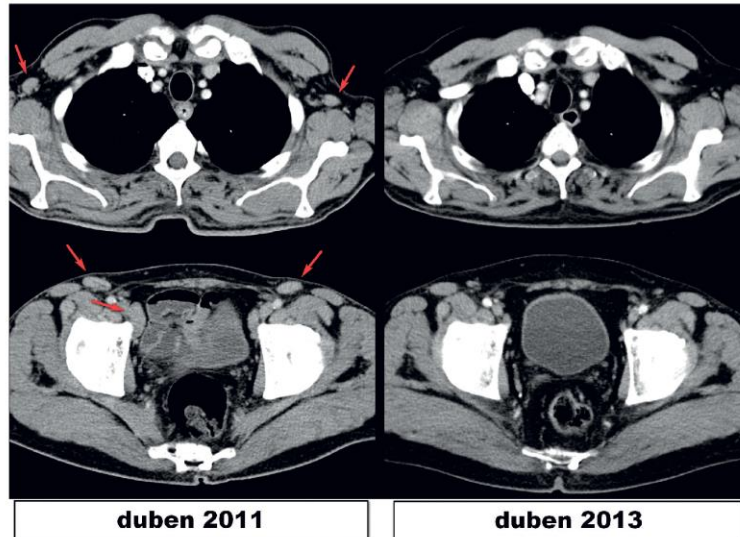
POHLED HEMATOLOGA

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM, případně IgG je nezbytná pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu. U 89 % nemocných se jedná o IgM typu kappa (Obr. 2). Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu je obvykle při stanovení diagnózy nízká (pod 10 g/l) a zůstává stabilní nebo se pozvolna

v průběhu času zvyšuje, obvykle o 0,5–1,0 g/l/rok. Vyšší hodnoty vyvolávají podezření na transformaci v maligní lymfoproliferaci (zvláště Waldenströmovu makroglobulinémii). Pro diferenciální diagnózu IgM gamapatií je zásadní biopsie kostní dřeně. Dle literárních údajů mělo v době stanovení diagnózy 80 % vyšetřených normální nález v kostní dřeni, u zbývajících 20 % byly nalezeny nespecifické polyklonální lymfocytární nebo plazmocytární infiltráty.⁽¹²⁾ Schnitzler-syndrom není jedinou monoklonální gamapatií s kožní manifestací v podobě chronické urtiky. Ta byla totiž popsána jak u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií a mnohočetným myelomem, tak i u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu.⁽¹³⁾

POHLED ONKOLOGA

Někteří autoři pohlížejí na Schnitzler-syndrom jako na premaligní stav, a to s ohledem na jeho možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (zejména Waldenströмова makroglobulinémie). Riziko transformace se tradičně odhaduje asi na 15–20 %, což přibližně odpovídá výskytu tohoto jevu u početnější skupiny pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS).⁽¹⁾ Skutečnosti však bude zřejmě více odpovídat nedávno publikovaný statistický rozbor databáze z Mayo Clinic, který není zatížen pozitivní selekcí těžkých forem choroby jako popisy jednotlivých případů či malých skupin pacientů a míru pravděpodobnosti stanovuje nižší, asi kolem 8%.⁽¹⁴⁾ K malignizaci pak dochází nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Kromě morbus Waldenström a lymfoplazmocytárního lymfomu se objevují případy splenickeho a nodálního lymfomu marginální zóny, chronické lymfatické leukémie a mnohočetného myelomu. Pro předpověď přechodu do maligní lymfoproliferace nebyly dosud popsány žádné prognostické faktory. Zajímavá je však etiopatogenetická spojitost mezi Schnitzler-syndromem a uvedenými malignitami. Jak bude podrobněji rozebráno dále v textu, v patogenези Schnitzler-syndromu mají význam dva cytokiny, interleukin-1 (IL-1) a interleukin-6 (IL-6). A právě sekvenční variace genů pro IL-1β a IL-6 se dává do souvislosti s chronickou lymfatickou leukémií, stejně tak jako působení samotného IL-6 ve funkci růstového faktoru patologických plazmocytů u mnohočetného myelomu.⁽¹⁰⁾ Další potenciálně závažné komplikace zahrnují těžký průběh anémie chronických chorob a ojedinele popisovaný roz-



Obr. 3 Schnitzler-syndrom představuje rovněž jednu z diferenciálnědiagnostických příčin zvětšených lymfatických uzlin. Vlevo na obrázcích z výpočetní tomografie je zachycena axilární (horní šipky), inguinální (šipky uprostřed) a parailická (šipka dole) lymfadenomegalie. V průběhu léčby došlo ke kompletní remisi této generalizované lymfadenopatie, jak ukazuje restagingové vyšetření vpravo.

voj sekundární (AA) amyloidózy u neléčených nemocných. Z hlediska mortality je však průběh příznivý, 91 % nemocných žije déle než 15 let. Pacient, který byl původně popsán Liliane Schnitzlerovou, zemřel 23 let od prvních příznaků nemoci na difúzní lymfoplazmocytární infiltraci jater a kostní dřeně. Schnitzler-syndrom se vyznačuje kolísavým průběhem s různě dlouhými klidovými pauzami a až na výjimky je choroba považována za chronicky invalidizující stav bez možnosti uzdravení.^(1, 12)

POHLED INTERNISTY A INFEKTOLOGA

Z možných infekčních příčin napodobujících některé typické projevy Schnitzler-syndromu je nutno vyloučit především hepatitidu B a C a dále i chronickou meningokokcémií. Intermitentně zvýšená tělesná teplota obvykle bez pocitu zimnice je popisována jako kardinální symptom Schnitzler-syndromu. I když u některých pacientů může dosáhnout až 40 °C, bývá teplota dobře tolerována a ochotně reaguje na nesteroidní antiflogistika. Muskuloskeletální postižení, jakožto další důležitý znak této nemoci, se vyskytuje asi u 80 % nemocných. Bolesti kostí, nejčastěji v oblasti pánve a holenních kostí, jsou popisovány u 59 % nemocných a často k nim přistupují ještě bolesti kloubů (kyčle, kolena, zápěstí, lokte). Nevedou však k jejich deformacím

ani k destrukci. V některých případech se mohou vyskytnout i myalgie. Literární prameny dále uvádějí palpačně zvětšené uzliny u 50 % nemocných a hepatosplenomegalii u 33 % nemocných (Obr. 3). Při histologickém vyšetření odpovídal nález pouze nespecifickým zánětlivým změnám. Trvale zvýšená hodnota sedimentace erytrocytů a CRP je charakteristickým laboratorním nálezem přítomným u všech nemocných. Trombocytóza a anémie chronických chorob je popisována u 10 % nemocných. U většiny byla zároveň pozorována trvalá leukocytóza.^(5, 12)

POHLED REVMATOLOGA

Autoimunitní nemoci představují významnou skupinu z rozsáhlého souboru možných diferenciálnědiagnostických příčin. Podobné kožní a systémové projevy (zejména febrilie) jako Schnitzler-syndrom může způsobovat Stillova nemoc vznikající v dospělosti. Kožní manifestací je v tomto případě makulopapulózní prchavá vyrážka lososově růžové barvy typicky v oblasti trupu a na končetinách. Odlišení těchto dvou chorobných stavů je možné laboratorními metodami, kdy u Schnitzler-syndromu dominuje monoklonální imunoglobulin IgM, zatímco u Stillovy choroby vysoké hodnoty feritinu, které jsou často vyšší než u jiných autoimunitních nebo zánětlivých onemocnění (typicky více než

hematoonkologie



Obr. 4 Kostní postižení projevující se různě intenzívnímí bolestmi patří mezi tzv. vedlejší diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu. Zde je vyobrazeno generalizované postižení skeletu (zejm. humery, femury, tibie) pomocí techneciové scintigrafie skeletu a kompletní remise nálezu po dvou letech léčby. Lehce vyšší aktivita v kalvě parietálně bilaterálně a laterálně v horních okrajích obou orbit neměla korelát při vyšetření výpočetní tomografií, jedná se o nespecifický nálezu nesouvisející s diagnózou Schnitzler-syndromu, neboť na rozdíl od ostatního postižení zůstávají tato ložiska v průběhu času nezměněna.

1000 µg/l). Glykosylovaná frakce feritinu, která u zdravých jedinců tvoří 50–80 % a u zánětlivých stavů klesá na 20–50 %, představuje však ještě specifitější uka-

zatel (u Stillovy choroby klesá až pod 20 %).⁽¹⁵⁾

Urtikariální vyrážka, teploty, artralgie a anémie jsou průsečíkem Schnitzler-syndromu a systémového lupus erythematoses. V rámci lupusu se však kožní projevy vyskytují v typických lokalizacích, jako je obličej, a jsou trvalejšího charakteru. Přítomny jsou rovněž orgánově nespecifické protilátky (ANA a anti-dsDNA), které jsou detekovány v nízkých titrech asi u 10 % Schnitzler-syndromu.⁽¹⁶⁾ U získaného C1q-inhibitoru jsou charakteristickým nálezem angioedémy a laboratorně zjišťujeme nízké hladiny složek komplementového systému (zejména C1q-inhibitoru).⁽¹⁷⁾

Schnitzler-syndrom způsobuje změny kostního metabolismu. Zvýšení kostní denzity je nejčastějším radiologickým nálezem. V oblastech zvýšené kostní denzity jsou často pociťovány bolesti. Osteolytická ložiska byla popsána u dvou nemocných a periostální apozice u dalších dvou pacientů.^(12, 18) Scintigrafie skeletu pomocí technecium pyrofosfátu odhalí ložiska se zvýšenou kostní přestavbou (Obr. 4).

IMUNOLOGICKÉ HLEDISKO

Původně označované jako hereditární periodické horečky tvoří tyto jednotky skupinu vrozených chorob, charakterizovanou zdánlivě nevyprovokovanými epizodami zánětu. Jelikož sdílejí se Schnitzler-syndromem mnoho společných charakteristik, považujeme za účelné rozvést i v této kapitole problematiku diferenciální diagnostiky.

Termín kryopyrinopatie zaštiťuje tři autosomálně dominantní onemocnění (familiární chladová urtika, Muckle-Wellsův syndrom a chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom). Podle některých autorů se však jedná o jeden patologický stav s variabilní manifestací, což je v souladu s existencí společné mutace genu NLRP3, dříve nazývaného CIAS1 (Cold Induced Autoinflammatory Syndrome 1 gene). Tento gen kóduje kryopyrin, který se spolupodílí na koordinaci iniciální zánětlivé odpovědi vedoucí ke zvýšení produkce IL-1β. Nadprodukce tohoto cytokinu pak zodpovídá za řadu klinických projevů (kožní vyrážka, teploty, artralgie, cefalea, konjunktivitida a další vznikajících po narození a přetrvávajících po celý život postižených jedinců.

Familiární středozezemní horečka vzniká mutací MEFV genu, který kóduje pyrin zasahující mimo jiné také do produkce cytokinů (zejména IL-1). Onemocnění je charakterizováno opakovanými atakami febrilií a serozitidami, především sterilní peritonitidou vyvolávající generalizovanou abdominální bolest hůře odlišitelnou od příznaků akutní apendicitidy. Podobně jako u Schnitzler-syndromu bývá postižena kůže v podobě exantému a dále i klouby. Příznaky periodické horečky spojeny s defektem receptoru pro tumor necrosis factor (TNF), jsou značně variabilní a stejně jako u Schnitzler-syndromu mohou být přítomny kožní projevy a myalgie. Často se však setkáváme i s bolestmi kostí, konjunktivitidou a periorbitálním edémem.

Syndrom hyperimmunoglobulinémie D souvisí s mutací pro mevalonát kinázu



před zahájením anakinry

po podání první dávky léku

Obr. 5 Anakinra je v současné době považována za lék volby pro pacienty se Schnitzler-syndromem. Již za několik hodin po aplikaci první dávky tohoto léku začal náš pacient pozorovat úlevu, odeznění pnutí v oblasti třísel, pocit snadnější chůze, bolesti kostí se rovněž nedostavily. Kopřivka do druhého dne do rána zcela vymizela a již se nevrátila. Paralelně s klinickou léčebnou odpovědí bylo možné pozorovat postupnou normalizaci zánětlivých markerů v krvi. Takto popsáný léčebný efekt je zcela typický, pozorovatelný u většiny nemocných po zahájení pravidelné aplikace anakinry.

způsobující mevalonovou aminoacidurii. Se Schnitzler-syndromem sdílí výskyt vysokých horeček, exantému a bolesti svalů a kloubů, u části pacientů však může docházet k rozvoji slizničních ulcerací (zejména v dutině ústní).

Pro PAPA syndrom je typická pyogenní sterilní artritida, pyoderma gangrenosum a kožní projevy ve formě akné.⁽¹⁹⁾

POHLED PATOFYZIOLOGA

Etiopatogeneze Schnitzler-syndromu je značně komplexní a doposud není zcela objasněna. Podle některých hypotéz podpořených klinickými i laboratorními daty je klíčovým bodem patogeneze zánět způsobený IL-1, který je považován za hlavní prozánětlivý cytokin a představuje zřejmě hnací sílu typických příznaků Schnitzler-syndromu. Rodina IL-1 sestává ze dvou agonistických proteinů IL-1 α (převážně v membránové formě) a IL-1 β (pouze v solubilní formě), dále pak z inhibitoru IL-1Ra (receptorový antagonist), který se váže na receptor IL-1 a inaktivuje jej. Ústřední roli IL-1 dokládá především univerzální léčebná odpověď na aplikaci rekombinantního IL-1Ra, anakinry (Kineret™, Sobi), tedy látky selektivně zaměřené na tlumení zánětu kompetitivní inhibicí hlavního prozánětlivého cytokinu. Již první injekce (100 mg subkutánně) navodí během několika hodin kompletní remisi nemoci (Obr. 5). Anakinra zcela odstraní svědění kůže, kopřivkovité projevy a zvýšenou tělesnou teplotu stejně tak jako bolesti pohybového systému a únavu.^(20, 21) Léčebný účinek anakinry se projeví také v laboratorních nálezech, kde je patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu včetně hladin proinflatorních cytokinů IL-6 a IL-18. IL-6 hraje důležitou roli při proliferaci plazmocytů a je spojován s chronicky zvýšenou hodnotou CRP, neutrofilii a s anémií chronických chorob přítomnou u těchto pacientů. IL-18, označovaný jako interferon gama indukující faktor, pak zastupuje proinflatorní cytokin z IL-1 rodiny štěpený kaspázou-1. Naproti tomu plazmatické hladiny IL-1 β a IL-1 α jsou u pacientů se Schnitzler-syndromem pod limitem detekce ELISA (< 1 pg/ml). Pro jejich stanovení v CD14+ buňkách (monocytech) lze použít stimulaci pomocí bakteriálního endotoxinu (lipopolysacharidu), která zvýší nejen sekreci IL-1, ale dále i IL-6 a tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α). Přes evidentní a zásadní příznivý vliv na zánět nemá však léčba blokadou IL-1 žádný vliv na monoklonální komponentu.^(13, 20-22)

Vzhledem ke krátkému biologickému poločas anakinry je její aplikace každodenní a po vysazení se příznaky dostávají do 24-48 hodin. Ačkoliv ve většině publikovaných případů navodila první injekce během několika hodin kompletní remisi nemoci, nově se v literatuře objevily sporadické případy rezistence vůči IL-1 blokadě anakinrou a rilonceptem (viz níže), které příznivě zareagovaly na antagonistu humánního receptoru pro IL-6, tocilizumab (RoActemra™, Roche).⁽²³⁾ Novinku v léčbě Schnitzler-syndromu představují další dva přípravky, které blokují IL-1 s delším biologickým poločasem než má anakinra. Riloncept (Arcalyst™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., aktuálně není v České republice registrován) je dimerický fúzní protein, který se skládá z extracelulární části receptoru pro IL-1 a z jeho akcesorního proteinu, které jsou oba navázány na Fc fragment IgG protilátky. Vzniklý komplex účinně blokuje IL-1.⁽²⁴⁾ Druhou účinnou molekulou zastupuje kanakinumab (Ilaris™, Novartis), humánní monoklonální protilátka proti lidskému IL-1 β , která po navázání na tento ligand brání jeho interakci s receptory pro IL-1 a následnému spuštění zánětlivé kaskády. Terapeutický úspěch kanakinumabu má důležitou patofyziologickou implikaci, podle níž je to právě IL-1 β zodpovídající za typické příznaky Schnitzler-syndromu. Zatímco anakinra blokuje jak IL-1 α , tak IL-1 β , kanakinumab selektivně atakuje toliko IL-1 β za plného léčebného účinku.⁽²⁵⁾ Význačným patogenetickým pilířem bude ale také IL-6, jak vyplývá z výsledků výše zmíněného laboratorního testování a především pak z léčebného benefitu specifického antagonisty, tocilizumabu.

Zatím ojedinělé nálezy aktivující mutace V198M v genu NLRP3 (nucleotidebinding domain protein and leucine-rich repeat containing gene family, pyrin domain containing 3) vysvětlují predispozici pro nadměrnou stimulovanou sekreci IL-1 β u pacientů se Schnitzler-syndromem. Rekurentní charakter zánětlivé odpovědi organismu, role IL-1 a určité podobnosti s kryopyrinopatiemi (neutrofilní urtikariální dermatóza, efekt IL-1Ra, snad i mutace, příp. polymorfismus genu NLRP3) nás pak opravňují klasifikovat Schnitzler-syndrom jako získané autoinflatorní onemocnění.^(1, 2, 26)

Závěry pro praxi

Chronická kopřivka představuje mnohdy nelehký diferenciálnědiagnostický

úkol a v některých případech se může jednat o Schnitzler-syndrom. Závěrem pro praxi by tedy mělo být doporučení pro screening na přítomnost monoklonální komponenty u pacientů s dermatiemi nereagujícími na standardní léčebné postupy. Existuje několik biochemických vyšetření, s jejichž pomocí stanovujeme přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v organismu. Podezření na monoklonalitu lze vyslovit již z pouhého vyšetření celkové bílkoviny v séru, příp. doplněného o kvantitativní rozbor jednotlivých imunoglobulinových tříd. Toto podezření následně potvrdíme elektroforetickými metodami, které jsou v laboratořích rovněž běžně dostupné. Definitivní výsledek pak poskytne imunofixace ze séra a z moči s denzitometrickým stanovením koncentrace měřeno paraproteinu (monoklonálního imunoglobulinu), případně doplněná o stanovení volných lehkých řetězců v séru. Následující specializovaná hematologická vyšetření zacílená na odhalení případné plazmocelulární dyskrázie, zahrnující především vyšetření kostní dřeně (pátrání po klonální plazmocelulární populaci), rentgenologické zhodnocení skeletu (hledání osteolytických ložisek), někdy i exstirpaci zvětšených lymfatických uzlin. Pokud není chorobné postižení krvetvorby potvrzeno a revmatologické, imunologické, onkologické ani infekcologické vyšetření neprokáží jednoznačnou patologii, je nutno zvážit diagnózu Schnitzler-syndromu a pacienta odeslat do specializovaného centra zabývajícího se touto velmi vzácnou, avšak stále poddiagnostikovanou jednotkou.

Práce byla podpořena granty IGA MZD NT12215, NT12130, NT13190, grantem MUNI/A/0723/2012, podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a MZ ČR – MZ RVO (FNBr, 65269705).

Prohlášení: autor je bez střetu zájmů.

Literatura

- LIPSKER, D. *The Schnitzler syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5, p. 38.
- SIMON, A., ASLI, B., BRAUN-FALCO, M., et al. *Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up*. Allergy, 2013, 68, p. 562-568.
- SZTURZ, P., ADAM, Z., ŠEDIVÁ, A., et al. *Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba*. Klin Onkol, 2011, 24, s. 271-277.
- SCHNITZLER, L. *Lésions urticariennes chroniques permanentes (érythème pétales)?* Cas cliniques, n° 46 B. Journée Dermatologique d'Angers, 28 octobre 1972.
- DE KONINGH, HD., BODAR, EJ., VAN DER MEER, JW., et al. *Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an*

hematoonkologie

emphasis on prognosis and treatment. Semin Arthritis Rheum, 2007, 37, p. 137-148.

6. European Parliament and Council Regulation (EC) No 141/2000 of 16 December 1999 on orphan medicinal products. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf [cit. 2013-10-27]

7. Applied Clinical Research on Very Rare Diseases. URL: <http://www.nihr.ac.uk/research/Pages/VeryRareDiseasesResearch.aspx> [cit. 2013-10-27]

8. JANIER, M., BONVALET, D., BLANC, MF., et al. *Chronic urtica and macroglobulinemia. Schnitzler's syndrome. Report of two cases.* J Amer Acad Dermatol, 1989, 20, p. 206-211.

9. KIEFFER, C., CRIBIER, B., LIPSKER, D. *Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature.* Medicine (Baltimore), 2009, 88, p. 23-31.

10. SOKUMBI, O., DRAGE, LA., PETERS, MS. *Clinical and histopathologic review of Schnitzler syndrome: the Mayo Clinic experience (1972-2011).* J Am Acad Dermatol, 2012, 67, p. 1289-1295.

11. OLSEN, E., FORRE, O., LEA, T., et al. *Unique antigenic determinants used as markers in a patient with macroglobulinemia urticaria. Similar idiotypes demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes.* Acta Med. Scand, 1980, 207, p. 379-384.

12. LIPSKER, D., VERAN, Y., GRUNENBERGER, F., et al. *The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature.* Medicine (Baltimore), 2001, 80, p. 37-44.

13. SZTURZ, P., ADAM, Z., KLABUSAY, M., et al. *Schnitzler-syndrom: popis případu, zkušenosti s léčbou glukokortikoidy a preparátem anakinra (Kineret™) a sledování cytokinové odpovědi organismu.* Vnitř Lék, 2011, 57, s. 97-112.

14. JAIN, T., OFFORD, CP., KYLE, R., et al. *Schnitzler syndrome - an under diagnosed clinical entity.* Haematologica, 2013, 98, p. 1581-1585.

15. JAROŠOVÁ, K. *Stillova choroba v dospělosti.* Čes Revmatol, 2006, 14, s. 159-163.

16. GILSON, M., ABAD, S., LARROCHE, C., et al. *Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra.* Clin Exp Rheumatol, 2007, 25, p. 931.

17. HAKL, R., KUKLÍNEK, P. *Hereditární angioedém.* Postgrad Med, 2013, 15, s. 86-89.

18. BERTRAND, A., FEYDY, A., BELMATOUG, N., et al. *Schnitzler's syndrome: 3-year radiological follow-up.* Skeletal Radiol, 2007, 36, p. 153-156.

19. ŠEDIVÁ, A. *Periodické horečky a autoinflamatorní onemocnění - klinický přístup.* Postgrad Med, 2012, 14, s. 174-179.

20. BESADA, E., NOSSENT, H. *Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review.* Clin Rheumatol, 2010, 29, p. 567-571.

21. PIZZIRANI, C., FALZONI, S., GOVONI, M., et al. *Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome.* Rheumatology (Oxford), 2009, 48, p. 1304-1308.

22. KLENER, P., et al. *Cytokiny ve vnitřním lékařství.* Praha: Grada Publishing, 1997, s. 64.

23. KRAUSE, K., FEIST, E., FIENE, M., et al. *Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome.* J Allergy Clin Immunol, 2012, 129, p. 848-850.

24. KRAUSE, K., WELLER, K., STEFANIAK, R., et al. *Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study.* Allergy, 2012, 67, p. 943-950.

25. De KONING, HD., SCHALKWIJK, J., VAN DER MEER, JW., et al. *Successful canakinumab treatment identifies IL-1β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome.* J Allergy Clin Immunol, 2011, 128, p. 1352-1354.

26. LOOCK, J., LAMPRECHT, P., TIMMANN, C., et al. *Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome.* J Allergy Clin Immunol, 2010, 125, p. 500-502.

e-mail: petr.szturn@fnbrno.cz

4.2.3. PŘÍLOHA 25:

Szturz P, Adam Z, Hájek R, Mayer J.

Successful anakinra therapy in 2 patients with Schnitzler syndrome.

Onkologie. 2011; 34: 265-268.

Impakt faktor v roce 2011 = 0,860

Stěžejní body publikace:

- popis léčby anakinrou a dalšími režimy u dvou pacientů se Schnitzler-syndromem (str. 248-250)
- cytokinová analýza ze série odběrů z periferní krve v období při zahájení anakinry (str. 249)
- publikace byla citována v nových, štrasburských doporučeních pro diagnostiku a léčbu vypracovaných panelem předních světových expertů (Simon et al., 2013)

Successful Anakinra Therapy in 2 Patients with Schnitzler Syndrome

Petr Szturz Zdeněk Adam Roman Hájek Jiří Mayer

Department of Internal Medicine – Hematooncology, Faculty of Medicine of Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

Introduction

Schnitzler syndrome is a rare multisystemic disease. Since 1974, when its characteristic set of symptoms was first described by French dermatologist Liliane Schnitzler [1, 2], about 100 cases of the disease have appeared in the world literature, mainly in the form of case reports. Diagnostic criteria and the most common symptoms are summarized in table 1. Because of its potential transformation into lymphoproliferative diseases such as marginal zone lymphoma, Waldenström’s macroglobulinemia and multiple myeloma, some authors consider Schnitzler syndrome to be a premalignant condition. The etiopathogenesis of Schnitzler syndrome is considerably complex and remains unknown. There are hypotheses which relate the disease to a dysregulation of the cytokine network

and interleukin-1 hypersecretion which appears to be responsible for the typical symptoms of Schnitzler syndrome [2, 3]. Herein, we report 2 cases of Schnitzler syndrome which were successfully treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret™, Amgen GmbH, Munich, Germany) and present our 15-year experience in the treatment of this disease.

Case Reports

Case 1

A 45-year-old male, born in 1944, had presented with urticarial rash at a number of dermatology clinics. In 1995, after detection of monoclonal IgM immunoglobulin in his serum, the patient was referred to our clinic with suspected Waldenström’s macroglobulinemia. At that time, the pa-

Table 1. Diagnostic criteria for Schnitzler syndrome (adapted from Lipsker et al. [5], De Koning et al. [6], and Gilson et al. [7]), and clinical and para-clinical findings in our 2 patients

Diagnostic criteria of Schnitzler syndrome ^a	Findings	
	case 1	case 2
<i>Major criteria</i>		
Urticarial skin rash (+/- pruritus)	urticaria on trunk, upper and lower limbs; pruritic	urticaria on chest and back; non-pruritic
Monoclonal IgM component (or IgG by variant type)	IgMκ = 17.4 g/l	IgMκ = 1.9 g/l
<i>Minor criteria</i>		
Intermittent fever or subfebrile episodes	subfebrile temperatures	severe attacks of fever with shaking chills
Arthralgia or arthritis or bone pain	pains in sacroiliac joint, pelvis and hip joints	joint pain (knees, ankles) and bone pain (shins and forearms)
Lymphadenopathy	negative	negative
Hepato- and/or splenomegaly	mild splenomegaly on computed tomography scan	negative
Pro-inflammatory state (leukocytosis, elevated erythrocyte sedimentation rate, elevated C-reactive protein)	C-reactive protein = 46 mg/l; erythrocyte sedimentation rate = 72 mm/h; leukocytes = 7.8×10^9 cells/l (normal)	C-reactive protein = 35.9 mg/l; erythrocyte sedimentation rate = 92 mm/h; leukocytes = 12.4×10^9 cells/l
Bone abnormalities on radiological or histological investigation	osteolytic-osteosclerotic changes in right iliac bone and cheekbones	hyperostosis of both clavicles and pelvic bones on computed tomography scan
Therapeutic response to interleukin-1 receptor inhibitor (anakinra)	resolution of urticaria, pruritus, subfebrile states, and pain; blood inflammatory markers normalized	resolution of urticaria, fevers, and pain; blood inflammatory markers normalized

^aDiagnosis of Schnitzler syndrome requires the presence of both major criteria together with the presence of 2 or more minor criteria and exclusion of the following disorders: hyper-IgD syndrome, adult-onset Still’s disease, hypocomplementemic urticarial vasculitis, acquired C1 inhibitor deficiency, cryoglobulinemia, systemic lupus erythematoses.

Table 2. An overview of the treatment regimens – and their effects – given to the first patient (case 1) over a 15-year period

Treatment regimens	Therapy effects and adverse reactions
Antihistamines	stable disease
Bisphosphonates (pamidronate 90 mg i.v. at 28-day intervals and later clodronate 900 mg i.v. at 14-day intervals or 1,500 mg at 28-day intervals)	effectively suppressed bone pain
Long-term prednisone 10–30 mg	only partial remission of skin symptoms and decompensation of diabetes
High-dose dexamethasone (40 mg orally days 1–4, 10–13 and 20–23 of a 28-day cycle for 3 months in total)	partial remission of skin symptoms only on the days when dexamethasone was given and decompensation of diabetes
2-chlorodeoxyadenosine (0.1 mg/kg/day i.v. over 7 days, 3 cycles in total)	remission of skin symptoms only for 14 days following the infusion
Interferon- α (3 MU subcutaneously 3 times weekly for 2 years in total)	only partial remission of skin symptoms and adverse reactions (flu-like syndrome, fatigue, depression)
Psoralen plus UV-A (PUVA) treatment, 2 years in total	reduction of skin lesions, but persisting pruritus
Cyclosporine A 5 mg/kg (total dose 300 mg) for 3 months	stable disease, complicated by a generalized skin fungal infection
Thalidomide 100 mg daily for 4 months	50% reduction of pruritus and adverse reactions (constipation, somnolence)
Bortezomib-based regimen (bortezomib 1.3 mg/m ² days 1, 4, 8 and 11, thalidomide 100 mg daily, and dexamethasone 40 mg days 1–4 and 8–11 of a 21-day cycle, 8 cycles in total)	remission of skin symptoms only for 1 month following the cycle and adverse reactions (thrombocytopenia, decompensation of diabetes), but decrease in serum IgM (from 19 g/l to 7.5 g/l)
Anakinra (from 10/2007 till present time)	complete remission

i.v. = Intravenous; MU = million units.

Table 3. Correlation between systemic cytokine response, levels of C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), treatment regimens, and therapy effects in the second patient (case 2)

Time of sampling	Actual therapy	CRP, mg/l	ESR, mm/h	IL-1 β , pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-18, pg/ml	TNF- α , pg/ml	Therapy effect and interpretation
25/1/2010	high-dose corticoid therapy	9.2	N/A	BDL	BDL	172.0	BDL	persisting effect of corticoids
27/1/2010 (BM)	discontinuation and start of corticoid replacement therapy	N/A	N/A	BDL	BDL	189.6	BDL	(no signs of Schnitzler syndrome)
23/2/2010	corticoid replacement therapy	31.1	N/A	BDL	5.7	810.5	BDL	disease exacerbation
23/2/2010	1 h after the 1st dose of anakinra	N/A	N/A	BDL	3.6	460.2	BDL	gradual remission of Schnitzler symptoms
24/2/2010	before the 2nd dose of anakinra	27.0	84.0	BDL	BDL	737.8	BDL	
25/2/2010	before the 3rd dose of anakinra	11.6	74.0	BDL	BDL	BDL	BDL	maximum effect of anakinra
26/2/2010	before the 4th dose of anakinra	4.7	70.0	BDL	BDL	186	BDL	(no signs of Schnitzler syndrome)
02/3/2010	before the 8th dose of anakinra	1.9	42.0	BDL	BDL	BDL	BDL	
18/3/2010	before the 24th dose of anakinra	< 1	35.0	BDL	BDL	197.2	BDL	

BM = Bone marrow; N/A = not available; BDL = below detection limit.

tient complained of unbearable itchiness of large urticarial skin lesions, and bone pain. Signs of a pro-inflammatory state of the body were evident (table 1). Other findings, including laboratory and radiological examinations as well as a bone marrow biopsy, were within the normal range. The working diagnosis was IgM monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS) with urticaria of unknown origin. Partial relief from itching and abatement of the urticarial rash were obtained with prednisone which was dosed at 10–30 mg per day and maintained as a long-term medication. In June 1996, the patient complained of worsening of his condition accompanied by subfebrile episodes which correlated with the formation of new urticarial lesions. A computed tomography (CT) scan of the pelvis demonstrated a combination of osteolytic-osteosclerotic lesions in the right iliac bone and mild splenomegaly. A bone scan showed abnormal isotope uptake in the right pelvis and the right sacroiliac joint. A skin lesion biopsy revealed a non-specific finding consistent with urticaria. The clinical presentation of rheumatoid arthritis and tests for rheumatoid factor, antinuclear antibodies, and cryoglobulin were negative, as were clinical, radiological, and serological screenings for infectious diseases. Based on these findings, the patient was diagnosed with Schnitzler syndrome. In November 2007, the patient was started on daily subcutaneous injections of anakinra. After the first injection, the ur-

ticaria regressed significantly, and after the third injection, both pruritus and rash resolved completely. The patient has been on anakinra monotherapy for 3 years (10/2007–10/2010) without any symptoms of Schnitzler syndrome, and even after the dosage interval was prolonged to 48 h, the therapy remained efficient. During the course of therapy, IgM levels oscillated between 14.7 g/l and 20.4 g/l. An overview of the different treatment regimens this patient received is given in table 2.

Case 2

Our second patient, male, born in 1963, displayed first symptoms at age 43. Again, the main presentation was an urticarial rash. Although the urticaria was non-pruritic, the eruptions were associated with severe attacks of fever accompanied by bone and joint pain. Initially, the patient was followed up at a dermatology clinic. Local dermatologic therapy and antihistamines did not ameliorate the symptoms, and corticoids (intravenous hydrocortisone or prednisone) had only partial and temporary effects. Then, in July 2009, serum protein electrophoresis revealed the presence of monoclonal IgM immunoglobulin, and the patient was referred to our clinic for further testing. Admission blood tests showed a pro-inflammatory state (table 1), renal and hepatic profiles were normal,

microbiological screening revealed no infectious etiology, immunological findings (antinuclear antibodies, rheumatoid factor, cryoglobulin, complement, C1 inhibitor) were negative or normal. CT scans of the clavicles and pelvic bones showed hyperostosis. A whole-body scintigram showed areas of increased radionuclide accumulation in the thorax, long bones (proximal humeri, proximal tibiae, and right distal femur), and sacral region. Bone marrow trephine biopsy showed no abnormalities. Based on these findings, the patient was diagnosed with Schnitzler syndrome. In this patient, we monitored systemic cytokine response detecting the most sensitive markers (interleukins IL-6 and especially IL-18), whereas the levels of IL-1 β and TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) were below the limit of detection for all measurements (table 3). With regard to therapy, the patient was initially treated with corticoids (methylprednisolone 48 mg p.o. daily for 7 months) which alleviated the symptoms but caused serious adverse reactions in the form of iatrogenic Cushing's syndrome. Lower doses of corticoids were insufficient, and a request was submitted to the insurer for expensive off-label use of anakinra. We discontinued the high-dose corticoids and started hydrocortisone replacement therapy in January 2010, when anakinra was finally approved. Surprisingly, methylprednisolone cessation was not immediately followed by exacerbation of Schnitzler syndrome, which only occurred 1 month later, in February 2010, when the typical symptoms reappeared and biological therapy was started. Within several hours of administering the first dose of anakinra, the urticarial rash resolved completely (fig. 1). Bone pains and fever subsided over a period of several days, along with normalization of blood inflammatory markers. There was only a slight increase in IgM levels (from 1.6 g/l to 3.7 g/l) for the next 8 months of anakinra therapy. No radiological follow-up was carried out with either patient during anakinra therapy.

Discussion

Schnitzler syndrome is an uncommon, difficult to diagnose disease. Until 2005, when the first report on successful biological therapy with anakinra appeared [4], therapy of this disease had been very frustrating. In all cases described, including those of our 2 patients, anakinra achieved complete remission with very good drug tolerance [2].

The diagnostic criteria presented in this paper are based on criteria established by Lipsker et al. [5] with adaptations made by De Koning et al. [6] who combined leukocytosis and elevated erythrocyte sedimentation rate into a single minor criterion, and by Gilson et al. [7] who were the first to propose therapeutic response to anakinra as a diagnostic test. Moreover, we added elevated C-reactive protein levels, which were described by De Koning et al. [6] as well, to the 'pro-inflammatory state' criterion, and united arthralgia/arthritis/bone pain into a single criterion due to their close relationship and for better distinction.

Our work, in accordance with the literature [3, 8], also confirms the correlation of IL-6 and IL-18 serum levels with disease activity. However, plasma levels of IL-1 β and IL-1 α in patients with Schnitzler syndrome are below the ELISA detection limit (<1 pg/ml). For their determination in peripheral blood mononuclear cells, it is possible to use bacterial endotoxin stimulation which requires further testing.



Fig. 1. In the second patient (case 2), the urticarial skin rash disappeared promptly after the first application of anakinra.

In conclusion, rare diseases can be identified when we include them into our differential diagnostics and indicate the necessary examination methods. Basic examinations of Schnitzler syndrome should include a serum protein electrophoresis, and bone marrow and skin biopsies. Exclusion of infection and malignancy is obligatory. Monoclonal immunoglobulin should be regularly monitored, and in the case of a substantial increase re-examination with the aim of diagnosing possible transformation into malignant lymphoproliferation is advisable. The potential of malignant evolution, the possibility of systemic amyloidosis development [5], and the fact that patients are often referred to oncology clinics due to monoclonal gammopathy are the main reasons why clinical oncologists should be aware of Schnitzler syndrome.

Acknowledgement

This work was supported in part by the IGA of The Ministry of Health (NT11154, NS10387), The Ministry of Education, Youth and Sports (LC06027, MSM0021622434) and MUNI/A/1012/2009.

Disclosure Statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Schnitzler L, Schubert B, Boasson M, Gardais J, Tourmen A: Urticaire chronique lesions osseuses macroglobulinémie IgM: Maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1974;81:363–366.
- 2 Besada E, Nossent H: Dramatic response to IL-1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010;29:567–571.
- 3 Looock J, Lamprecht P, Timmann C, Mrowietz U, Csemok E, Gross WL: Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:500–502.
- 4 Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R, Fernández-Luna JL: Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:2226–2227.
- 5 Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E: The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:37–44.
- 6 De Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A: Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:137–148.
- 7 Gilson M, Abad S, Larroche C, Dhote R: Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:931.
- 8 Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M, La Corte R, Donadei S, Di Virgilio F, Trotta F, Lo Monaco A: Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1304–1308.

4.2.4. PŘÍLOHA 26:

Szturz P, Adam Z, Klabusay M, Fojtík Z, Kadaňka Z, Stehlíková O, Chovancová J, Kalvodová L, Čorbová D, Starý K, Neubauer J, Prášek J, Koukalová R, Řehák Z, Hájek R, Mayer J.

Schnitzler-syndrom: popis případu, zkušenosti s léčbou glukokortikoidy a preparátem anakinra (Kineret™) a sledování cytokinové odpovědi organismu.

Vnitřní lékařství. 2011; 57: 97-112.

Stěžejní body publikace:

- podrobný popis průběhu onemocnění u pacienta se Schnitzler-syndromem z předcházející publikace (str. 254-260)
- role glukokortikoidů v indikaci Schnitzler-syndromu s důrazem na profil jejich nežádoucích účinků včetně ilustrativní doprovodné obrazové dokumentace (str. 256-259)
- přehledná klasifikace diferenciální diagnostiky Schnitzler-syndromu (str. 264)

Schnitzler-syndrom: popis případu, zkušenosti s léčbou glukokortikoidy a preparátem anakinra (Kineret™) a sledování cytokinové odpovědi organismu

P. Szturz¹, Z. Adam¹, M. Klabusay¹, Z. Fojtík¹, Z. Kadaňka², O. Stehlíková¹, J. Chovancová³, L. Kalvodová¹, D. Čorbová⁴, K. Starý⁵, J. Neubauer⁶, J. Prášek⁷, R. Koukalová⁸, Z. Řehák⁸, R. Hájek¹, J. Mayer¹

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

² Neurologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

³ Lékařská fakulta MU Brno, děkan prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

⁴ Dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.

⁵ Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

⁶ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁷ Klinika nukleární medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.

⁸ Oddělení nukleární medicíny, PET Centrum Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák

Souhrn: Schnitzler-syndrom je vzácné idiopatické onemocnění charakterizované chronickou kopřivkou, přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM a dalšími, méně častými znaky. V této kazuistice přinášíme zprávu o dalším případě tohoto onemocnění, které postihlo muže narozeného v roce 1963. První příznaky, výsevy nesvědivé kopřivky, se u pacienta objevily ve 43 letech. Dále byly přítomny bolesti kostí (zejména holenních) a kloubů (zejména kolenních). Později se přidaly prudké záchvaty horečky, zimnice a třesavky s bolestmi kostí a kloubů, při kterých docházelo k výsevu nových kopřivkovitých morf. Nejprve byl muž bez větších léčebných výsledků sledován na dermatovenerologii, poté byl však pro nález monoklonálního IgM κ (sérová koncentrace 1,9 g/l) odeslán na naše pracoviště k diferenciální diagnostice gamapatie. Na CT vyšetření se zobrazila hyperostóza klavikul a pánevních kostí. Zesílení kortikalis bylo popsáno na CT i v dlouhých kostech dolních končetin, kde byla scintigrafií skeletu prokázána zvýšená akumulace technecium pyrofosfátu nalezená rovněž v oblasti hrudního koše a os sacrum. Z krevních odběrů byl patrný prozánětlivý stav organismu (CRP 35,9 mg/l, sedimentace erytrocytů 92 mm/hod, leukocyty $12,4 \times 10^9/l$). Po vyloučení jiných diferenciálně diagnostických příčin byla u pacienta stanovena diagnóza Schnitzler-syndrom. Léčebně jsme zpočátku využívali efektu kortikoidů, které sice příznaky nemoci mírnily, přinášely s sebou však závažné nežádoucí účinky v podobě iatrogenního Cushingova syndromu. Obrat v léčbě nastal až při zahájení pravidelné medikace anakinrou (antagonista IL-1 receptoru), která při velmi dobré toleranci minimalizovala příznaky Schnitzler-syndromu. V této práci jsme využili měření sérových hladin interleukinů ke sledování aktivity tohoto onemocnění. Nejsenzitivějšími ukazateli byly interleukiny IL-6 a zejména IL-18, jejichž hladiny byly nejvyšší v době klinické exacerbace choroby, zatímco hladiny IL-1β a TNF-α (tumor necrosis factor) byly při všech měřeních pod limitem detekce. S ohledem na množící se zprávy o úspěšnosti biologické léčby anakinrou a s ohledem na naši pozitivní zkušenost navrhuje, aby byla léčebná odpověď na anakinru zařazena mezi diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu, což má význam zejména v diferenciální diagnostice tohoto onemocnění.

Klíčová slova: Schnitzler-syndrom – autoinflatorní onemocnění – monoklonální gamapatie – mnohočetný myelom – Cushingův syndrom – interleukiny

Úvod

Schnitzler-syndrom je vzácné multisystémové onemocnění s nejasnou patogenezi, které bylo poprvé v literatuře popsáno v roce 1974 francouzskou dermatoložkou Liliane Schnitzler jako soubor příznaků, jimž dominuje chronická kopřivka spojená s kostními změnami (kombinace hyperostózy a osteolýzy), lymfadenopatií a s přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM [1]. Další typické symptomy zahrnují teploty, bolesti kostí

a kloubů a některé laboratorní a zobrazovací nálezy (tab. 1, upraveno podle Lipsker et al [2]). Dosud bylo ve světové literatuře popsáno něco málo přes 100 případů, lze však předpokládat, že skutečný výskyt této choroby je mnohem vyšší [3].

Někteří autoři pohlízejí na Schnitzler-syndrom jako na prekancerózu, a to s ohledem na jeho možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (nejčastěji Waldenströмова makroglobulinemie, dále mnohočetný mye-

lom, případně lymfom marginální zóny) [3]. V poslední době se však stále častěji objevují zprávy o úloze cytokinů, solubilních proteinů a peptidů regulujících prostřednictvím receptorů různé procesy svého mikroprostředí [4], především pak interleukinu-1, který je považován za hlavní prozánětlivý cytokin modulující produkci dalších prozánětlivých cytokinů, chemokinů a adhezivních molekul. A právě nadměrná sekrece interleukinu-1 zřejmě odpovídá za typické příznaky Schnitzler-syn-

Schnitzler syndrome: case report, the experience with glucocorticoid and anakinra (Kineret™) therapies and monitoring of systemic cytokine response

Summary: Schnitzler syndrome is a rare idiopathic disease characterized by chronic urtica, presence of monoclonal IgM immunoglobuline and further, less common symptoms. This case report describes another case of this disease affecting a male adult born in 1963. The first symptoms, eruptions of non-pruritic urticarial rash, appeared in this patient at the age of 43. In addition, bone pains (mainly tibias) and joint pains (mainly knees) were present. Later on however, severe attacks of fever, chills and shaking together with bone and joint pains were added to during which new urticarial eruptions appeared. Primarily, the man was followed up without any substantial therapeutic results at a department of dermatovenerology, subsequently, due to a finding of monoclonal IgM κ immunoglobulin (serum concentration 1.9 g/l) he was referred to our department for the reason of gammopathy being a differential diagnosis. On a CT scan hyperostosis in clavicular and pelvic bones was identified. Also on the CT, an increase in cortical thickness was described in the long bones of the lower extremities, where areas of technetium pyrophosphate accumulation were identified on a bone scintigraphy. These areas were found in the chest and sacral regions as well. From the blood exams, the proinflammatory status of the organism was apparent (CRP 35.9 mg/l, erythrocyte sedimentation rate 92 mm/h, leukocytes $12.4 \times 10^9/l$). After excluding other differential diagnoses, the patient was diagnosed with Schnitzler syndrome. As regards therapy, we made initial use of the effect of corticoids which abated the symptoms, however, these were causing serious adverse reactions in the form of iatrogenous Cushing's syndrome. The therapy took a turn only after biologic therapy with anakinra (interleukin-1 receptor antagonist) had started, which minimized the Schnitzler symptoms with very good drug tolerance. In the work we measured serum levels of interleukins for disease activity monitoring. The most sensitive were interleukins IL-6 and especially IL-18 the levels of which were the highest at the time of clinical exacerbation of the disease, whereas the levels of IL-1 β and TNF- α (tumour necrosis factor) were during all measurements below the limit of detection. Concerning the growing numbers of the reports on successful biological therapy with anakinra and our positive experience, we propose that the therapeutic response to anakinra should be included within the diagnostic criteria of Schnitzler syndrome, which is significant above all in differential diagnosis thereof.

Key words: Schnitzler syndrome – autoinflammatory diseases – monoclonal gammopathy – multiple myeloma – Cushing's syndrome – interleukins

Tab. 1. Diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu a klinické a paraklinické nálezy u našeho pacienta.

Diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu	Nálezy u našeho pacienta
Velká kritéria	
kopřivkový exantém (\pm pruritus)	typický kopřivkovitý charakter, hlavně na hrudníku a zádech, bez pruritu
monoklonální imunoglobulin třídy IgM (nebo IgG u variantního typu)	IgM κ 1,9 g/l
Malá kritéria	
intermitentní subfebrilie či febrilie	prudké záchvaty horečky, zimnice a třesavky
artralgie (artritida) nebo bolesti kostí	bolesti kloubů (kolena, kotníky) a kostí (holenní, předloketní), intenzita na vizuálně analogové škále až 10/10
lymfadenopatie	nebyly nalezeny
hepato- a/nebo splenomegalie	
prozánětlivý stav organismu (leukocytóza, zvýšená sedimentace erytrocytů, elevace C-reaktivního proteinu)	CRP 35,9 mg/l sedimentace erytrocytů 92 mm/hod leukocyty $12,4 \times 10^9/l$
abnormální struktura kostí prokázána radiograficky nebo histologicky (smíšená osteolyticko-osteosklerotická nebo hyperostotická ložiska)	hyperostóza nalezená na CT zejména v klíčních kostech bilaterálně a v obou lopatkách kostí kyčelních
léčebná odpověď na podání antagonisty interleukinu-1 (anakinry)	vymizení urtiky a febrilních stavů, ústup bolestí, normalizace zánětlivých markerů v krvi
Diagnóza Schnitzler-syndromu je splněna:	
jsou-li přítomna obě velká kritéria	
jsou-li zároveň přítomna nejméně 2 další kritéria malá	
a jsou-li vyloučeny jiné diferenciálně diagnostické příčiny (tab. 4)	

dromu, což nás opravňuje k zařazení této vzácné jednotky mezi autoinflammatory onemocnění [5].

V této kazuistice popisujeme průběh onemocnění u muže, u něhož byla diagnóza stanovena po více než 2 letech od nástupu prvních symptomů. Pacient podstoupil léčbu kortikosteroidy, která sice mitigovala příznaky nemoci, přinášela s sebou však zároveň tíživé nežádoucí účinky v podobě iatrogenního Cushingova syndromu. Po více než 1/2 roce kortikoterapie byla u muže zahájena pravidelná subkutánní aplikace preparátu anakinra (výrobní název Kineret™), která pak během několika dnů uvedla onemocnění do kompletní remise.

Popis případu**První příznaky onemocnění**

Nyní 46letý muž sledovaný asi 8 měsíců na naší klinice s diagnózou Schnitzler-syndromu datuje počátky svého onemocnění do období prosince roku 2006, kdy poprvé pozoroval výsev nesvědlivých splyvajících mapovitých ložisek na trupu, horních a dolních končetinách. Tyto asymptomatické kopřivkovité morfy se zpočátku objevovaly asi v měsíčních intervalech a opět mizely. Postupně se bezpřízna-



Obr. 1. CT komponenta PET/CT vyšetření (září roku 2009) prokázala hyperostotické postižení klíčních kostí bilaterálně. Žádná patologická ložiska hypermetabolizmu glukózy se na PET komponentě nezobrazila.

kové intervaly zkracovaly a výsevy byly stále častější. S těmito obtížemi byl poprvé vyšetřen na dermatologické ambulanci se závěrem: pityriasis rosea Gilbert. Při zavedené lokální léčbě se však kožní vyrážka objevovala i nadále. V této době byl pacient rovněž vyšetřen na hematologické ambulanci, kde byl sledován pro subklinickou formu idiopatické trombocytopenické purpury, a z krevních odběrů byly získány následující výsledky: C-reaktivní protein 4,7 mg/l (v normě) a hemoglobin 140 g/l (v normě). V předchorobí muže žádná jiná sledovaná onemocnění nebyla, trvalou medikací pacient nepoužíval. Nápadný byl pouze jeho náruživý nikotinismus se spotřebou až 20 cigaret denně od 18 let života.

Asi po 3/4 roku od prvního výsevu kopřivky začaly u muže bolesti obou horních kostí, jejichž intenzita vrcholila vždy navečer. Pacient uvedl, že se bolesti často objevovaly spolu s výsevem nových kopřivkových morf. Později, zhruba na přelomu let 2007 a 2008, se přidaly i bolesti předloketních kostí, dále pak kolenních kloubů, částečně i kotníků. Přítomna byla rovněž zvýšená kožní citlivost oboustranně v oblasti bérců. Všechny tyto jmenované potíže s postupem času kulminovaly v noci společně se zimnicí, pocením a třesavkou pod obrazem prudce probíhající záchvatů. Pacient si sám tělesnou teplotu nikdy neměřil, proto na existenci horečky jako typického příznaku Schnitzler-syndromu lze z pacientovy anamnézy pouze usuzovat. Subjektivně nejhůře vnímané byly bolesti kolen,

kteří se zpočátku vyskytovaly s četností jednou za 2 týdny, později se však obtíže stupňovaly, až bolestivé ataky nastupovaly 3krát denně a dosahovaly na vizuálně analogové škále (visual analogue scale – VAS) intenzity až 10/10.

Vzhledem k dominantnímu nálezu ve formě kožní vyrážky se pacient rozhodl navštívit další pracoviště s dermatologickou specializací, kde byl od června do října v roce 2008 sledován a jeho stav uzavřen jako chronická recidivující urtika. Výsledky vstupních krevních odběrů z června roku 2008 svědčily pro zánětlivé postižení (sedimentace 77 mm/hod, CRP 35,9 mg/l), leukocytóza nebyla ($9,3 \times 10^9/l$), zachycena však byla mírná anémie (hemoglobin 124 g/l). V rámci sanace infekčních fokusů byl muž odeslán na extrakci několika kariézních zubů, avšak zcela bez efektu. Léčba poté do října roku 2008, kdy muž pro absenci výraznějších léčebných výsledků odmítl další péči, probíhala cestou kortikoterapie (prednison, hydrokortizon) a lokální dermatologické léčby. Jediné, co snad, dle pacientových slov, zabíralo, byly infuze s hydrokortizonem, antihistaminika postrádala výraznějšího účinku. Po svém rozhodnutí přerušit tuto formu léčby byl pacient odkázán na dalších několik měsíců pouze na systémový účinek analgetik (Brufen, Algifen). Pokles v červené krevní řadě v té době již dále dovyšetřen nebyl.

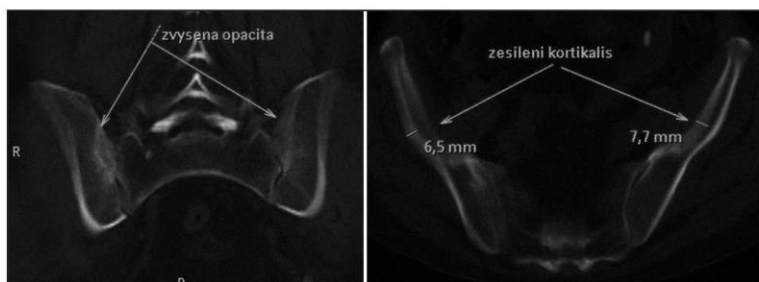
Stanovení diagnózy

Po téměř roce od přerušení dispenzarizace na kožní klinice, v červnu roku

2009, se zastupující praktický lékař při běžné kontrole rozhodl pro podezření na revmatologické onemocnění (bolesti pohybového aparátu, kožní vyrážka) zahájit nespecificky symptomatickou léčbu glukokortikoidy a nasadil pacientovi metylprednizolon per os v dávce 3krát 16 mg denně. S obdobnou indikací, tedy se záměrem prokázat případné revmatologické onemocnění, byly zároveň provedeny krevní odběry. Zjištěna byla pozitivní imunofixace v séru prokazující přítomnost paraproteinu IgM κ a pacient byl odeslán v červenci roku 2009 na naši hematologickou kliniku pro podezření nikoliv na revmatologickou chorobu, ale na mnohočetný myelom. Další laboratorní výsledky ukázaly zvýšenou sedimentaci (92 mm za 1 hod a 110 mm za 2 hod), leukocytózu ($12,4 \times 10^9/l$) s neutrofilii ($10,76 \times 10^9/l$) a hypochromní mikrocytární anémii (hemoglobin 115 g/l, střední objem erytrocytů 77,4 fl, střední množství hemoglobinu v erytrocytech 25,2 pg).

Pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu jsme využili diagnostická kritéria (tab. 1) dle pracovní skupiny Lipsker et al [2]. Tato kritéria jsme, jak bude dále v textu vysvětleno, doplnili o jedno malé kritérium zohledňující dosud publikovanou bezchybnou účinnost biologické léčby anakinrou a dále o rozšíření zánětlivých ukazatelů o elevaci C-reaktivního proteinu.

Na základě anamnestického a klinického vyšetření byla naplněna 2 malá kritéria (zvýšená tělesná teplota, artralgie a bolest kostí) a 1 velké krité-



Obr. 2. Na CT vyšetření (únor roku 2010) byla popsána hyperostóza v oblasti lopat kostí kyčelních oboustranně.

rium (kopřivkový exantém). Denzitometrické měření elektroforézy séra ukázalo přítomnost monoklonálního IgM κ v koncentraci 1,9 g/l (druhé velké kritérium), nález v moči byl negativní. V období, kdy na naší klinice byly odebrány vstupní odběry, užíval pacient již více než měsíc vysoké dávky kortikoidů (48 mg metylprednizolonu denně), proto zvýšená hladina leukocytů ($13,4 \times 10^9/l$) a fyziologické hodnoty sedimentace (7 mm/hod), CRP (4,2 mg/l), stejně tak jako hemoglobinemie (139 g/l) či fibrinogenemie (3,5 g/l) byly touto léčbou jistě zkresleny. Opírat se však můžeme o hodnoty z června roku 2010 (sedimentace 92 mm/hod, leukocyty $12,4 \times 10^9/l$, hemoglobin 115 g/l) svědčící pro aktivitu Schnitzler-syndromu a odpovídající rovněž např. za subjektivně udávanou sníženou fyzickou zdatnost.

Skiagrafické vyšetření skeletu neprokázalo žádnou významnou patologii, změny zachycené na vyšetření skeletu pomocí magnetické rezonance lze považovat za nesignifikantní. Pacient byl rovněž vyšetřen pomocí PET/CT vyšetřovací modalit (září roku 2009), která sice žádnou patologickou kumulaci radiofarmaka neprokázala, CT komponenta však zachytila hyperostózu v oblasti klíčních kostí, kde byla patrná nápadná sklerotizace bilaterálně se zesílením kortikalis (obr. 1). To bylo na CT nápadné také v jiných lokalizacích, např. v kostech dolních končetin a předloktí. Přibližně za 1/2 roku jsme CT vyšetření opakovali (únor roku 2010) a v nálezů byla popsána hyperostóza v oblasti lopat kostí kyčel-

ních oboustranně (obr. 2). Pacient byl rovněž vyšetřen (srpen roku 2009) na celotělové scintigrafii skeletu (obr. 3), která ukázala abnormálně zvýšenou aktivitu radiofarmaka (technecium pyrofosfátu) v celém hrudním koši, nehomogenně vyšší aktivita byla popsána také v proximálních polovinách obou humerů, v distální třetině levého femuru a v proximální polovině obou tibií. Vysoká aktivita byla nalezena také v os sacrum. Hodnoty kostní density kyčle a bederní páteře měřené metodou DEXA byly v normě.

V rámci diferenciatně diagnostických rozvah byla indikována dále trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní. Výkon byl stejně jako CT vyšetření opakován s odstupem asi 1/2 roku a u žádného z obou vyšetření nebyla nalezena patologie v kostní dřeni. Nutno však podotknout, že samotný výkon odběru kostní dřene byl neobvykle technicky obtížný, a to zejména pro tuhost a nepoddajnost kyčelní kosti v místě odběru, což korelovalo s nálezem na CT zobrazení, kde se zobrazila, jak je výše uvedeno, hyperostóza.

K vyloučení záměny zdroje pacientových obtíží za případné revmatologické nebo jiné autoinflamatorní onemocnění bylo doplněno rovněž revmatologické konzilium. Klinicky i laboratorně však nebyla prokázána aktivita zánětlivého revmatického onemocnění, kritéria pro systémové onemocnění pojiva tedy splněna nebyla.

Pacient byl proto definitivně předán do péče naší ambulance s diagnózou Schnitzler-syndrom (nálezy u našeho pacienta shrnuje tab. 1). S ohledem na



Obr. 3. Celotělový scintigram skeletu (srpen roku 2009) ukázal abnormálně zvýšenou aktivitu radiofarmaka v celém hrudním koši (včetně chrupavčitých částí žebere, sternu a klavikul). Nehomogenně vyšší aktivita byla dále popsána v proximálních polovinách obou humerů, v distální třetině levého femuru a v proximální polovině obou tibií. Vysoká aktivita radiofarmaka je rovněž patrná v kosti křížové a v oblasti obou sakroiliakálních skloubení.

množící se zprávy o excelentní léčebné odpovědi při aplikaci anakinry (firmní název Kineret™), bylo i pro našeho pacienta požádáno u pojišťovny o schválení této biologické léčby. Než však byla žádost vyřízena, byli jsme na přechodnou dobu nuceni pokračovat v preskripci metylprednizolonu, a to i přes zjevně nežádoucí účinky kortikoterapie, které však dle rozhovorů s pacientem byly tak jako tak únosnější než projevy Schnitzler-syndromu.

Kortikoterapie a rozvoj Cushingova syndromu

Užívání metylprednizolonu znamenalo pro pacienta výraznou úlevu od potíží, odeznění bolestí, záchvatů i kopřivky, ale asi po 2 měsících, na přelomu srpna a září roku 2009, se dostavily obtíže nové, naznačující iatrogenní poškození organismu vysokými dávkami kortikoidů (48 mg metylprednizolonu

Tab. 2. Průběh onemocnění, laboratorní nálezy a léčba.

Období	Stav onemocnění	Laboratorní hodnoty	Léčba	Léčebný efekt
12/2006	první příznaky onemocnění: intermitentní výsevy nesvědivé kopřivky na trupu, horních a dolních končetinách		lokální dermatologická léčba	stable disease
jaro 2007	výsevy jsou stále častější, sledován na dermatologii jako pityriasis rosea Gilbert (nesprávná diagnóza)	CRP 4,7 mg/l (v normě) hemoglobin 140 g/l (v normě) trombocyty $112 \times 10^9/l$ (pokles, idiopatická trombocytopenická purpura, ITP)		stable disease
podzim 2007	přidávají se bolesti kostí (nejprve hloenních, později předloketních)		analgetika	stable disease
přelom 2007/2008	nově bolesti kloubů (zejména kolenních) a výskyt prudkých záchvatů bolestí spolu s horečkou, zimnicí a třesavkou			
6–8/2008	obtíže trvají sledován na dermatologii jako chronická recidivující urtika	CRP 35,9 mg/l (elevace)	sanace chrupu	stable disease
		sedimentace erytrocytů 77 mm/hod (elevace)	antihistaminika	stable disease
		leukocyty $9,3 \times 10^9/l$ (v normě) hemoglobin 124 g/l (pokles) trombocyty $226 \times 10^9/l$ (v normě)	glukokortikoidy i.v. (hydrokortizon)	parciální remise
8/2008–6/2009	pacient pro nedostatečný efekt dosa- vadní léčby odmítá další sledování na dermatologii a dále „přežívá“ na lé- cích od bolesti		analgetika	stable disease
6/2009	zastupující praktický lékař vyslovuje podezření na revmatologické one- mocnění, ordinuje empiricky kortiko- idní léčbu, která vede k částečné úlevě od potíží; na biochemické žádance lékař rovněž požaduje elektroforetické vyšetření bílkovin séra	sedimentace erytrocytů 92 mm/hod leukocyty $12,4 \times 10^9/l$ (elevace) hemoglobin 115 g/l trombocyty $382 \times 10^9/l$ patrná je progresse prozánětlivého stavu u pokročilého onemocnění	zavedena em- piricky kortiko- terapie: glu- kokortikoidy p.o. (metylprednizo- lon 3krát 16 mg denně)	parciální remise
7/2009	na základě suspektního elektroforeo- gramu doplňuje laboratoř imunofi- xaci ze séra, která potvrzuje nález mo- noklonálního imunoglobulinu IgM; pro podezření na mnohočetný mye- lom je pacient odeslán ke sledování na naše pracoviště, kde jsme stanovili diagnózu Schnitzler-syndromu	CRP 4,2 mg/l (v normě) sedimentace erytrocytů 7 mm/hod (v normě) hemoglobin 139 g/l (v normě) – tedy normalizace při účinné korti- koidní léčbě leukocyty $13,4 \times 10^9/l$ (elevace při kortikoidech) trombocyty $146 \times 10^9/l$ (ITP)	podána žá- dost o schvá- lení Kineretu™, v mezidobí po- kračováno s glu- kokortikoidy p.o.	
7/2009–1/2010	iatrogenní Cushingův syndrom při dlouhodobé kortikoterapii			
1/2010	přetrvávají příznaky iatrogenního Cushingova syndromu, schválen Kineret™, jeho podání však odloženo pro trvání parciální remise i při přeru- šení vysokodávkované kortikoterapie		nastavena sub- stituční korti- koidní léčba v postupně kle- sajících dávkách	
2/2010	exacerbace Schnitzler-syndromu (nej- prve bolesti kostí a kloubů, poté výsev kopřivky)		hydrokortizon 20 mg p.o. denně	exacerbace Schnitzler-syn- dromu
23. 2. a 24. 2. 2010	zahájení terapie Kineretem™, během několika hodin od aplikace 1. dávky úplné vymizení kopřivky, pacient je bez stálých bolestí	CRP 27 mg/l sedimentace erytrocytů 84 mm/hod fibrinogen > 7g/l (elevace) trombocyty $180 \times 10^9/l$	Kineret™ 100 mg s.c. in- jekce každý den trvale	kompletní remise
3/2010	pokles zánětlivých markerů v krevních odběrech	CRP neměřitelné sedimentace erytrocytů 35 mm/hod (elevace) fibrinogen 5,6 g/l (elevace) trombocyty $190 \times 10^9/l$		



Obr. 4. Změny koloritu pacientova obličeje před, v průběhu a po ukončení kortikoidní léčby.

Fotografická dokumentace této kazuistiky je publikována s písemným souhlasem sledovaného pacienta.

odpovídá 192 mg hydrokortizonu, což svým účinkem nahrazuje téměř 10násobek endogenní produkce kortizolu za den). Měnil se kolorit jeho tváře, který dostával cushingoidní vzhled (obr. 4), začaly jej pálit obě oči, objevily se otoky dolních končetin, kolem kotníků a na bérkách se tvořily podlitiny. Během několika následujících týdnů se změnila

distribuce tělesného tuku s nahromaděním zejména v abdominální krajině. Postupně muž ztrácel svalovou sílu, zejména na dolních končetinách, až po zhruba 1/2 roku trvající vysokodávkované kortikoterapii nebyl pacient schopen sám vstát ze dřepu do stoje.

Tyto nové obtíže byly pro něj velmi těžké, a nelze se proto divit, že se muž



Obr. 5. Typická faciotrunkální obezita s měsíčkovitým obličejem a hubenými končetinami u pacienta s rysy Cushingova syndromu.

pokoušel sám si kortikoidy vysadit. Po přerušení pravidelné medikace glukokortikoidy však vždy nejpozději do 2 dnů kožní eflorescence spolu s dalšími příznaky Schnitzler-syndromu ve své původní intenzitě opět recidovaly. Po 7 měsících od zahájení kortikoidní léčby byl pacient v lednu roku 2010, kdy byla biologická léčba schválena,



Obr. 6. Kopřivka postihovala hlavně hrudník a krk. Horní končetiny byly postiženy v menším rozsahu.

konečně objednan na termín přijetí na naše oddělení k zahájení aplikace anakinry (Kineretu™) při postupném snižování dávky glukokortikoidů jako prevenci rozvoje syndromu z odnětí kortikoidů [6].

Objektivně byly u muže patrné typické známky Cushingova syndromu, tedy faciotrunkální obezita s měsíčkovitým obličejem a hubenými končetinami se zvláště vyjádřenou hypotrofií proximální svalové skupiny dolních končetin, porucha glukózové homeostázy (glykemie nalačno 6,4 mmol/l), hypertenze (vstupní arteriální tlak 145/90 mm Hg), časté močení, kožní mykotické postižení v obou axilách, akné a otoky dolních končetin (obr. 5). Biochemické vyšetření ranního vzorku krve ukázalo supresi hypotalamo-pituito-adrenální osy pod clonou vysokodávkované kortikoterapie (sérový kortizol 75,4 nmol/l a ACTH < 5 pg/ml). Snižování dávky kortikoidů bylo proto nutné provádět postupně tak, aby měla hypotalamo-pituito-adrenální osa pacienta možnost se plně restaurovat [7, 8].

Vzhledem k přítomnosti proximální svalové slabosti byl pacient v únoru roku 2010 vyšetřen neurologickým konziliářem. Závěr z klinického a elektromyografického vyšetření zněl: steroidní myopatie s maximem nálezu na kořenových svalech dolních končetin po

dlouhodobém užívání kortikoidů s lehkou axonální polyneuropatií pravděpodobně při monoklonální gamapatii.

Zahájení biologické léčby anakinrou (Kineretem™)

Během 10 dnů od přijetí pacienta na oddělení se nám podařilo snížit perorální dávky glukokortikoidů na 30 mg hydrokortizonu denně s částečnou responzivitou adrenokortikální dráhy (ranní sérový kortizol 170 nmol/l) a dobrou subjektivní tolerancí, avšak bez jakékoliv formy exacerbace základního onemocnění, tedy bez nutnosti zahájení léčby anakinrou, a proto byl pacient dne 5. 2. 2010 v uspokojivém klinickém stavu propuštěn z našeho oddělení. Příčinu takovéto neočekávané remise Schnitzler-syndromu se nám zcela objasnit nepodařilo. Lze se domnívat, že nastavená substituční kortikoidní léčba v postupně se snižujících dávkách (60 mg hydrokortizonu klesající každé 3 dny o 10 mg na výstupních 30 mg hydrokortizonu při dimisi) byla s to tlumit příznaky Schnitzler-syndromu. V předcházejících pokusech, kdy pacient sám přerušil kortikoterapii, nebyl totiž zajištěn ani bazální dávkou kortikoidů a k exacerbaci onemocnění vždy došlo.

Druhý týden po propuštění, kdy muž dle doporučení sledujícího endokrino-

loga snížil substituční dávku hydrokortizonu na 20 mg denně, se začaly u našeho pacienta projevovat bolesti pat, na VAS (vizuální analogové škále) dosahující intenzity 5–6/10, při došlápnutí 8–9/10. Částečně úlevovou polohu hledal v chůzi po špičkách. Záchvatovitě přicházely bolesti kolen, asi 3–4krát za den, na VAS až 8/10. Dále byly přítomny i trvalé bolesti kostí holenních, na VAS stabilně kolem 7/10. Současně s těmito obtížemi se výrazně zvýšila na dotek citlivost kůže na obou bérkách. Nejintenzivnější bolesti (10/10 na VAS), reagující pouze na dvojkombinaci Algifenu s Brufenem, postihovaly pravou polovinu hlavy. Hemikranie se objevovaly nárazovitě přes den a neměly vazbu na žádnou činnost. Všechny tyto obtíže pokračovaly střídavě až do 19. 2. 2010, kdy se vpředu na hrudi v oblasti výstřihu objevil urtikariální exantém. Druhý den ráno se vyrážka rozšířila na celá prsa, týž den večer na záda a pak i na obě stehna.

Celkově zesláblý a vyčerpaný, s bolestmi všech kloubů (zejména ramenních, kolenních a kotníků) a s nesvědlicelotělovou kopřivkou, vynechávající oblast hlavy a aker a postihující dominantně hrudník a krk (obr. 6), byl muž přijatý na naše oddělení s diagnózou exacerbace Schnitzler-syndromu k zahájení biologické léčby.



Obr. 7. Léčbu anakinrou (Kineret™) jsme u pacienta zahájili v únoru roku 2010 a na fotografiích můžeme sledovat promptní vymizení kopřivkových morf během několika hodin od první aplikace léku.

Bezprostředně po aplikaci 1. dávky Kineretu™, která proběhla dne 23. 2. 2010 formou podkožní injekce v abdominální krajině, se žádné lokální ani celkové změny neprojeví. Aplikace proběhla bez komplikací, bez jakýchkoli bezprostředních nežádoucích reakcí. Asi za 2 hodiny bylo patrné, jak se kožní morfy vpředu na hrudníku slévají a mění se jejich konfigurace. Po 6 hodinách začala vyrážka blednout a pacientovi polevily bolesti kolen a pomalu ustupovaly i obtíže s ostatními klouby. Druhý den ráno původní kopřivkové pomfy na hrudi již patrně nebyly (obr. 7), kůže byla čistá, jen na předloktí a stehnech byly nalezeny ojediněle světle červené papuly s centrálním výbledem, které další den rovněž vymizely. Zároveň s odezníváním těchto příznaků ustupovaly otoky na dorzech chodidel. Po

3. ampulce Kineretu™ byl muž bez stálých bolestí, bez kožní vyrážky a jediné, co ještě přetrvávalo, byla povšechná ztuhlost kloubů horních a dolních končetin a celková svalová slabost, tedy zřejmě přetrvávající nežádoucí účinky dlouhodobé kortikoterapie.

Průběh onemocnění včetně laboratorních nálezů, léčby a léčebného efektu shrnuje tab. 2.

Sledování cytokinové odpovědi organismu u pacienta

Popis metodiky

Vzorky krve a kostní dřeně byly do laboratoře flowcytometrie a celulární terapie transportovány ve zkumavkách s EDTA a zpracovány do 4 hod po odběru. Po centrifugaci (10 min při 250 g) byla plazma odsáta a uchována při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do analýzy.

Ke stanovení hladin jednotlivých cytokinových molekul (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) byly použity soupravy Instant ELISA (firmy Bender MedSystems GmbH, Rakousko) dle návodu od výrobce. Absorbance byla měřena při vlnové délce 450 nm laboratorním přístrojem SUNRISE Absorbance Reader vybaveným softwarem Kim32 (Schoeller Pharma, Praha).

Výsledky měření

Při sledování cytokinové odpovědi organismu u pacienta se Schnitzler-syndromem byly nejsenzitivnějšími ukazateli interleukiny IL-6 a zejména IL-18, zatímco hladiny IL-1 β a TNF- α byly při všech měřeních pod limitem detekce. Nejvyšší hodnoty prozánětlivých cytokinů (IL-6 a IL-18) byly naměřeny v době klinické exacerbace choroby před zahájením léčby protilátkou za přítomnosti typických bolestí, kožních příznaků a elevace dalších sérových zánětlivých markerů (CRP, sedimentace erytrocytů). Nízké hladiny IL-6 a IL-18 pak byly naměřeny v bezpříznakovém období (při kortikoterapii stejně tak jako v průběhu léčby Kineretem™). Hladiny cytokinů stanovené ze vzorku kostní dřeně před zahájením terapie se nelišily od hladin v periferní krvi. Výsledky uvádí tab. 3 a grafy 1 a 2.

Diskuze

Cytokiny a etiopatogeneze onemocnění

Etiopatogeneze Schnitzler-syndromu není dosud zcela objasněna. Schnitzler-syndrom se podobá některým autoimunitním onemocněním, proto byla hledána korelace s cytokinovou odpovědí. Existují hypotézy uvádějící onemocnění do souvislosti s hypersekrecí interleukinu-1 (IL-1) [3,9,10]. Interleukin-1 reguluje síť prozánětlivých cytokinů. Rodina interleukinu-1 sestává ze dvou agonistických proteinů IL-1 α (převážně v membránové formě) a IL-1 β (pouze v solubilní formě), dále pak z inhibitoru IL-1Ra (receptorový antagonist), který se váže na receptor IL-1 a inaktivuje jej [3,11].

Tab. 3. Sledování cytokinové odpovědi organismu u pacienta se Schnitzler-syndromem před a po zahájení biologické léčby anakinrou (Kineret™).

	Časové zařazení odběru vzorku	Typ vzorku	IL-1β [pg/ml]	IL-6 [pg/ml]	IL-18 [pg/ml]	TNF-α [pg/ml]	Interpretace nálezu
25. 1. 2010	přerušena vysokodávkovaná kortikoterapie a nastavena kortikoidní substituce (v den odběru 60 mg hydrokortizonu), bez příznaků Schnitzler-syndromu	PK	low	low	172,0	low	efekt kortikoidů
27. 1. 2010		KD	low	low	189,6	low	efekt kortikoidů
23. 2. 2010	20 mg hydrokortizonu denně (kortikoidní substituce), před zahájením léčby anakinrou	PK	low	5,7	810,5	low	exacerbace nemoci, bez léčby
23. 2. 2010	1 hod po podání 1. dávky anakinry	PK	low	3,6	460,2	low	první hodiny po zahájení biologické léčby anakinrou
24. 2. 2010	před 2. aplikací	PK	low	low	737,8	low	
25. 2. 2010	před 3. aplikací	PK	low	low	low	low	maximální efekt Kineretu™
26. 2. 2010	před 4. aplikací	PK	low	low	186,0	low	maximální efekt Kineretu™
2. 3. 2010	před 8. aplikací	PK	low	low	low	low	maximální efekt Kineretu™
18. 3. 2010	před 24. aplikací	PK	low	low	197,2	low	maximální efekt Kineretu™

PK – periferní krev, KD – kostní dřeň

U pacientů se Schnitzler-syndromem je nalézána zvýšená plazmatická koncentrace interleukinu-6 (IL-6) [5,12], který hraje důležitou roli při proliferaci plazmocytů a je spojován s chronicky zvýšenou hodnotou CRP a s anémií chronických chorob, jež je pro tento syndrom rovněž typická. Zvýšené sérové hladiny dalšího interleukinu, IL-18 (cytokinu z IL-1 rodiny štěpeného kaspázy-1), byly zjištěny u dvou pacientů léčených anakinrou (Kineret™) [13]. Plazmatické hladiny IL-1β a IL-1α jsou však u pacientů se Schnitzler-syndromem pod limitem detekce ELISA (< 1 pg/ml) [10,11,13]. Pro jejich stanovení v CD14⁺ buňkách (monocytech) lze použít stimulaci pomocí bakteriálního endotoxinu (lipopolysacharidu), tato měření jsme však neprováděli.

Aktivita nemoci u našeho pacienta korelovala se sérovou hladinou IL-6 a IL-18, nikoliv však s hladinou tumor necrosis factor α (TNF-α) a IL-1β. Naše práce tedy ve shodě s li-

teraturou potvrzuje korelaci sérových hladin IL-6 a IL-18 s aktivitou nemoci a podtrhuje význam stanovení těchto cytokinů v rámci diagnostiky i dalšího sledování nemoci.

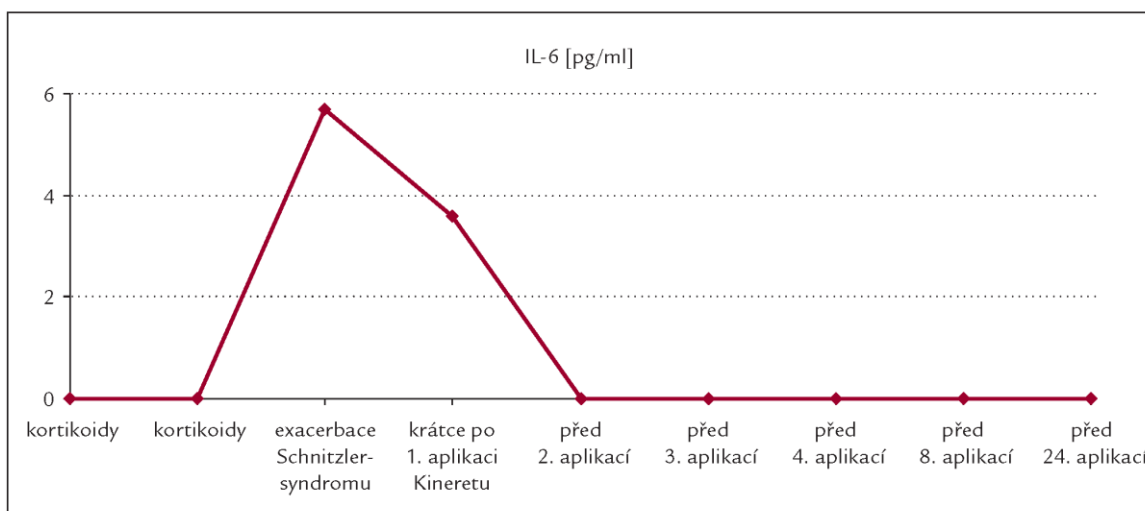
Typické příznaky nemoci

Kožní projevy

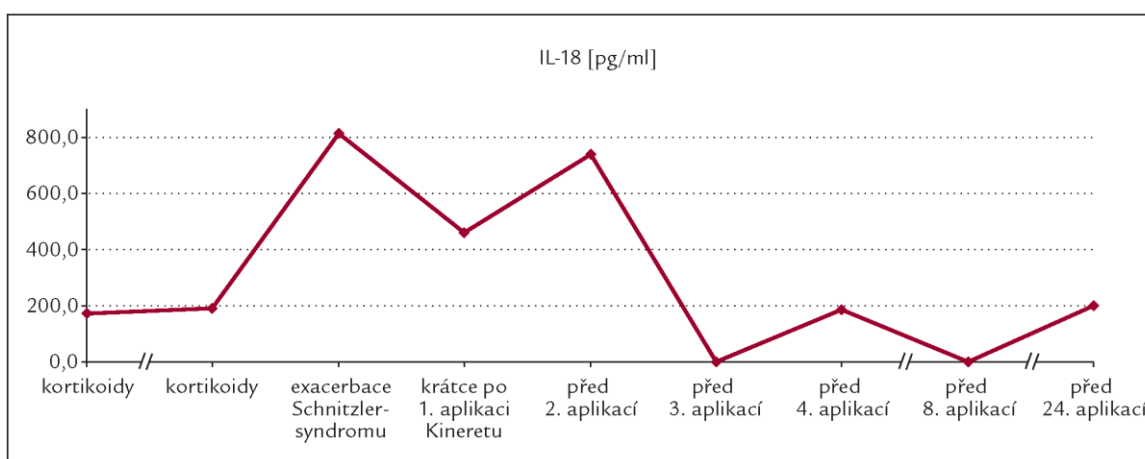
Dominujícím příznakem onemocnění jsou kopřivkové morfy. Primární eflorescencí u kopřivky je plošně papulózně vyvýšená, ostře ohraničená tuhá morfa různé velikosti. Výsev se u většiny kopřivek objevuje náhle, během několika minut, a v poměrně krátkém čase spontánně odeznívá, je prchavý. Při vitropresi prosvítá žlutavá barva sérové insudace. Při tlaku z boku lze vyvolat fenomén pomerančové kůry, způsobený vtahováním vlasových folikulů kůže. U chronických urtikárií dochází k výsevům nových eflorescencí po dobu delší než 6 týdnů.

U nemocných se Schnitzler-syndromem jsou popisovány kožní změny charakteru chronicko-recidivující až

chronicko-kontinuální kopřivky. Jsou popisovány jako erytematózní makulopapulózní ložiska až splývající červené plaky velikosti od 0,5 až po více než 10 cm v průměru. Všechna ložiska mají stejnou barvu i tvar. Denně se mohou objevovat nové výsevy, trvající 12–36 hod a potom pomalu mizící. U některých pacientů vznikají každý den nové morfy, zatímco u jiných se vyskytují i několik týdnů dlouhé křídlové pauzy, u většiny popsaných případů však byly patologické kožní erupce přítomny kontinuálně [14,15]. U některých pacientů byl popsán výsev nových morf v souvislosti s konzumací alkoholu, kořeněných jídel či stresem. Postiženy bývají obvykle končetiny a trup, zatímco hlava a krk, stejně tak jako chodidla a ruce zůstávají ušetřeny. Svědění je nekonstantním příznakem, které může zpočátku chybět a objevit se až s odstupem několika měsíců či roků [16], může se však jednat o jinak zcela asymptomatickou kožní vyrážku.



Graf 1. Průběh změn koncentrace interleukinu-6 podle tab. 3.



Graf 2. Průběh změn koncentrace interleukinu-18 podle tab. 3.

Histologický nález z lézí nejčastěji odpovídá neutrofilní urtikárii, výjimečně pak leukocytoklastické vaskulitidě [17]. Jako nejpravděpodobnější mechanismus jejich vzniku se jeví hypotéza, podle níž depozita monoklonálního imunoglobulinu typu IgM v dermálně/epidermálním spojení spouštějí lokální zánětlivou reakci, která vede k erupci kopřivkové morfy na kůži. Tato depozita lze prokázat imunofluorescenčním vyšetřením [18–22] a jedná se o stejné izotypy protilátek IgM, které cirkulují v krvi [23].

U našeho pacienta nebyly výsevy provázené pruritem, pálením ani bolestí

v místě vyrážky. Morfy měly typický kopřivkovitý charakter, byly prchavé a v počátku se objevovaly v několikátých denních intervalech. Výsevy postihovaly hlavně hrudník a záda, v menším rozsahu i horní a dolní končetiny. Hlava, dlaně ani plosky postiženy nebyly. Ke zintenzivnění nových výsevů kopřivky došlo po několika měsících společně se záchvaty bolestí kostí a kloubů a horečnatými stavy. Ani po více než dvouletém průběhu nemoci se u pacienta nevykysnul pruritus kůže. Angioedém se neobjevil a vyvolávajících faktorů charakteru stravy, alkoholu nebo stresu si pacient nepovšimnul.

Teplota a další symptomy

Intermitentně zvýšená tělesná teplota obvykle bez pocitu zimnice je popisována jako kardinální symptom této nemoci. I když u některých pacientů může dosáhnout až 40 °C, bývá teplota dobře tolerována a ochotně reaguje na nesteroidní antiflogistika. Příčina teploty není jasná, Lipsker popisuje zvýšenou hladinu interleukinu-6, zatímco hladina tumor necrosis factor α (TNF- α) byla v normálním rozmezí [2]. U našeho pacienta se vyskytovaly prudké záchvaty horečky, zimnice a třesavky. Jelikož dominantně se v těchto záchvatech projevovaly bolesti kostí a kloubů, uží-

val pacient nesteroidní antiflogistika (ibuprofen) v analgetické indikaci.

Muskuloskeletální postižení je tedy dalším důležitým znakem této nemoci, vyskytuje se asi u 80 % nemocných. Bolesti kostí, nejčastěji v oblasti pánve a holenních kostí, jsou popisovány u 59 % nemocných a často k nim přistupují ještě bolesti kloubů (kyčle, kolena, zápěstí, lokte). Nevedou však k jejich deformacím ani k destrukci. V některých případech byly uvedeny i myalgie [24,25]. Bolesti u našeho pacienta postihovaly v sestupné intenzitě: hlavu (ve formě hemikranie), kolena, holenní kosti, paty, kotníky, předloketní kosti. Myalgie přítomny nebyly.

Palpačně zvětšené uzliny byly popsány u 50 % nemocných a hepatosplenomegalie u 33 % nemocných. Při histologickém vyšetření odpovídal nález pouze nespecifickým zánětlivým změnám [2]. Tyto nálezy u našeho pacienta chyběly.

Laboratorní a zobrazovací nálezy

Monoklonální imunoglobulin typu IgM a další laboratorní ukazatele

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM je nezbytná pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. U 89 % nemocných se jedná o κ IgM. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgM je obvykle při stanovení diagnózy nízká (pod 10 g/l) a zůstává stabilní nebo se pozvolna v průběhu času zvyšuje, obvykle o 0,5–1,0 g/l za rok [2], což odpovídá nálezu IgM κ v séru u našeho pacienta a jeho vývoji v čase (v červenci roku 2009 byla koncentrace 1,9 g/l a v březnu roku 2010 2,4 g/l). Vyšší hodnoty vyvolávají podezření na transformaci ve Waldenströmovu makroglobulinemii.

Trvale zvýšená hodnota sedimentace erytrocytů a CRP je charakteristickým laboratorním nálezem přítomným u všech nemocných. Trombocytóza a anémie chronických chorob je popisována u 10 % nemocných. U většiny byla zároveň pozorována trvalá leukocytóza. Z krevních odběrů provede-

ných v červnu roku 2008 a červnu roku 2009, tedy před podáním kortikoidní léčby, ale i v červenci roku 2009, tedy po měsíční medikaci metylprednizolonem, byla prokázána hypochromní mikrocytární anémie. Takto laboratorně popsaný typ anémie je typický pro její sideropenickou formu, může se však jednat i o pokročilou formu anémie chronických chorob [26]. Metabolismus železa nebyl v roce 2008 ani v roce 2009 vyšetřen. Přesto se domníváme, že se jednalo právě o anémii chronických chorob při Schnitzler-syndromu, neboť při kontrole za hospitalizace v lednu roku 2010 (po 7 měsících účinné kortikoidní léčby) byla anémie normochromní normocytární (hemoglobin 126 g/l, střední objem erytrocytů 89,8 fl, střední množství hemoglobinu v erytrocytech 30,1 pg) při fyziologických hodnotách metabolismu železa (sérové železo 13,4 μ mol/l, feritin 183,7 μ g/l, transferin 2,23 g/l).

Změny skeletu

Schnitzler-syndrom způsobuje změny kostního metabolismu. Zvýšení kostní denzity je nejčastějším radiologickým nálezem. V oblastech zvýšené kostní denzity jsou často pocíťovány bolesti [27–30]. Osteolytická ložiska byla popsána u 2 nemocných [2,31] a periostální apozice u dalších 2 pacientů [27,32,33]. Scintigrafie skeletu pomocí technecium pyrofosfátu odhalí ložiska se zvýšenou kostní přestavbou [27].

Hyperostotická ložiska byla u našeho pacienta prokázána v obou klíčních kostech a pánvi, částečně i v kostech dolních končetin a předloktí. Na scintigramu zvýšeně akumulovaly radiofarmakum zejména oblast hrudního koše a kosti křížové a dále i humery a skelet dolních končetin. Korelaci výskytu hyperostotických ložisek, zvýšené aktivity radiofarmaka a subjektivně udávané bolesti splňovala oblast holenních kostí.

Diferenciální diagnostika

Nemoci, které se také mohou projevovat erytémem a urtikou, uvádí tab. 4 [24,34–36] a v následujících ka-

pitolách podrobněji rozebíráme vybrané nejvýznamnější jednotky.

Hematoonkologická onemocnění

Pro diferenciální diagnózu IgM gamapatií je zásadní biopsie kostní dřene [37]. V době stanovení diagnózy mělo 80 % vyšetřených normální nález v kostní dřeni, u zbývajících 20 % byly nalezeny nespecifické polyklonální lymfocytární nebo plazmocytární infiltráty [2]. Schnitzler-syndrom není jedinou monoklonální gamapatií s kožní manifestací v podobě chronické urtiky. Ta byla totiž popsána jak u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinemii [38] a mnohočetným myelomem [39], tak i u pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu [40,41].

Autoimunitní nemoci

Autoimunitní nemoci představují další skupinu z rozsáhlého souboru možných diferenciálně diagnostických příčin. Podobné kožní a systémové projevy (zejména febrilie) jako Schnitzler-syndrom může způsobovat Stillova nemoc vznikající v dospělosti. Kožní manifestací je v tomto případě makulopapulózní prchavá vyrážka lososově růžové barvy typicky v oblasti trupu a na končetinách [42]. Odlišení těchto dvou chorobných stavů je možné pomocí laboratorní metody, kdy u Schnitzler-syndromu dominuje monoklonální imunoglobulin IgM, zatímco u Stillovy choroby vysoké hodnoty feritinu, které jsou obvykle vyšší než u jiných autoimunitních nebo zánětlivých onemocnění (typicky více než 1 000 μ g/ml). Glykozylovaná frakce feritinu, která u zdravých jedinců tvoří 50–80 % a u zánětlivých stavů klesá na 20–50 %, představuje však ještě specifitější ukazatel, když u Stillovy choroby klesá až pod 20 % [42].

Urtikariální vyrážka, teploty, artralgie a anémie jsou průsečíkem Schnitzler-syndromu a systémového lupus erythematodes. V rámci lupusu se však kožní projevy vyskytují v typických lo-

Tab. 4. Diferenciální diagnostika Schnitzler-syndromu.

Onemocnění	Rozlišovací znaky od Schnitzler-syndromu
A. Hematoonkologická onemocnění	
monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)	může koincidovat s urtikou jiné etiologie, případně i s dalšími znaky Schnitzler-syndromu, chybí však léčebná odpověď na anakinru (Kineret™)
POEMS syndrom	polyneuropatie, organomegálie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie (zejména IgG a IgA), kožní eflorescence (skin)
Waldenströmova makroglobulinemie	infiltrace kostní dřevě lymfoplazmocytárním lymfomem
mnohočetný myelom	nález v kostní dřevě, CRAB kritéria (hyperkalcemie, renální insuficience, anémie, kostní poškození)
lymfomy	nález při histologickém vyšetření lymfatické uzliny a kostní dřevě
B. Autoimunitní onemocnění	
Stillova nemoc vznikající v dospělosti (Adult-onset Stills disease – AODS)	nepřítomnost monoklonálního IgM, zvýšené hodnoty feritinu
systémový lupus erythematoses	klinické znaky lupusu, přítomnost antinukleárních protilátek
získaný deficit C1q esterázového inhibitoru	obvykle angioedémy, nízká koncentrace C4, nízké funkční hodnoty C1
C. Hereditární autoinflatorní onemocnění	
1. kryopyrin asociované syndromy (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes – CAPS)	chybí paraprotein
1a. familiární chladová urtika (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome – FCAS)	mutace <i>NAPL3</i> genu (1q44), dědičnost autozomálně dominantní
1b. Muckle-Wellsův syndrom – MWS	hluchota, urtika asociovaná s chladem
1c. chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome – CINCA)	hluchota, meningitida
2. familiární středozevní horečka (Familial Mediterranean fever – FWF)	mutace <i>MEFV</i> genu (16p13), autozomálně recesivní dědičnost bolest břicha (sterilní peritonitida), amyloidóza
3. periodické horečky spojené s defektem receptoru pro TNF (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome – TRAPS)	mutace <i>TNFRSF1A</i> genu (12p13.2), autozomálně dominantní dědičnost bolest břicha, konjunktivitida, periorbitální edém, amyloidóza
4. hyperIgD syndrom (Hyperimmunoglobulinemia D with recurrent fever – HIDS)	mutace <i>MVK</i> genu (12q24), dědičnost autozomálně recesivní vysoké hodnoty imunoglobulinu třídy IgD (polyklonální) bolesti břicha, slizniční ulcerace
5. syndrom spojený s pyogenní sterilní artritidou, pyoderma gangrenosum a akné (Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome – PAPA syndrome)	mutace <i>CD2BP1</i> genu (15q24-q25.1), dědičnost autozomálně dominantní
D. Jiné	
1. idiopatická chronická urtikaria	přítomna léčebná odpověď na antihistaminika, chybí paraprotein
2. hypokomplementemická urtikariální vaskulitida	hypokomplementemie, glomerulonefritida, uveitida, břišní bolesti
3. pozdní tlaková urtikarie	chybí paraprotein i prozánětlivý stav organismu, není anémie
4. kryoglobulinemie	závislost projevů na teplotě a průkaz kryoglobulinu
5. Morbus Behçet	slizniční ulcerace, uveitida, neurologické příznaky
6. mastocytóza	histologický průkaz mastocytů v morfě
7. infekční nemoci (hepatitida B a C, chronická meningokokcémie)	mikrobiologické vyšetřovací metody

kalizacích, jako je obličej, a jsou trvalejšího charakteru. Přítomny jsou rovněž orgánově nespecifické protilátky

(ANA a anti-dsDNA), které jsou detekovány v nízkých titrech asi u 10% Schnitzler-syndromu [43].

U získaného C1q-inhibitoru jsou charakteristickým nálezem angioedémy a laboratorně zjišťujeme nízké hladiny

složek komplementového systému (zejména C1q-inhibitoru).

Autoinflatorní onemocnění

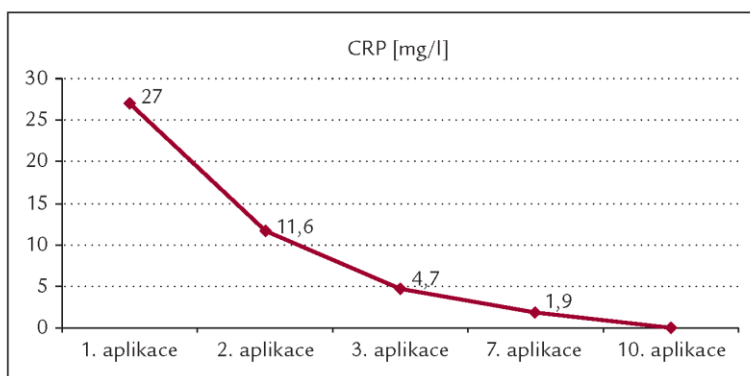
Původně označovány jako hereditární periodické horečky tvoří tyto jednotky skupinu vrozených chorob charakterizovanou zdánlivě nevyprovokovanými epizodami zánětu.

Termín kryopyrinopatie zaštiťuje tři autozomálně dominantní onemocnění (familiární chladová urtika, Muckle-Wellsův syndrom a chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom). Podle některých autorů se však jedná o jeden patologický stav s variabilní manifestací, což je v souladu s existencí společné mutace genu NLRP3, dříve nazývaného CIAS1 (Cold Induced Autoinflammatory Syndrome 1 gene). Tento gen kóduje kryopyrin, který se spolupodílí na koordinaci iniciální zánětlivé odpovědi vedoucí ke zvýšení produkce interleukinu-1 β . Nadprodukce tohoto cytokinu pak zodpovídá za řadu klinických projevů (kožní vyrážka, teploty, artralgie, cefalea, konjunktivitida a další) vznikajících po narození a přetrvávajících po celý život postižených jedinců [44].

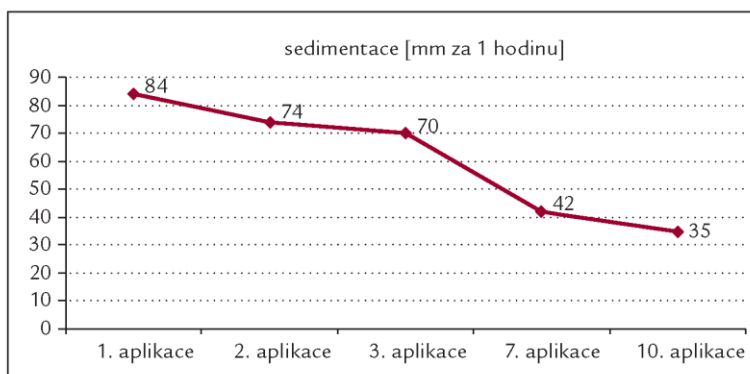
Familiární středozezemní horečka vzniká mutací MEFV genu, který kóduje pyrin zasahující mimo jiné také do produkce cytokinů (zejména interleukinu-1). Onemocnění je charakterizováno opakovanými atakami febrilí a serozitidami, především sterilní peritonitidou vyvolávající generalizovanou abdominální bolest hůře odlišitelnou od příznaků akutní apendicitidy [45]. Podobně jako u Schnitzler-syndromu bývá postižena kůže v podobě exantému a dále i klouby.

Příznaky periodické horečky spojené s defektem receptoru pro tumor necrosis factor (TNF) jsou značně variabilní a stejně jako u Schnitzler-syndromu mohou být přítomny kožní projevy a myalgie. Často se však setkáváme i s bolestmi kostí, konjunktivitidou a periorbitálním edémem [36].

Syndrom hyperimmunoglobulinemie D souvisí s mutací pro mevalonát kinázu



Graf 3. Postupný pokles hodnot C-reaktivního proteinu jako markeru prozánětlivého stavu organismu po zahájení pravidelné každodenní medikace anakinrou (Kineret™).



Graf 4. Postupný pokles hodnot sedimentace erytrocytů jako markeru prozánětlivého stavu organismu po zahájení pravidelné každodenní medikace anakinrou (Kineret™).

způsobující mevalonovou aminoacidurií. Se Schnitzler-syndromem sdílí výskyt vysokých horeček, exantému a bolestí svalů a kloubů, u části pacientů však může docházet k rozvoji slizničních ulcerací (zejména v dutině ústní).

Pro PAPA syndrom je typická pyogenní sterilní artritida, pyoderma gangrenosum a kožní projevy ve formě akné [46].

Léčba Schnitzler-syndromu

Zatím nebyl zdokumentován žádný případ spontánní remise Schnitzler-syndromu [3] a do roku 2005, kdy se objevila první zpráva o úspěšné biologické terapii preparátem anakinra [9], byla terapie této choroby svízelná a frustrující a žádný z popsaných léčebných postupů nevedl u všech případů k žádoucí léčebné odpovědi.

Blokátory cyklooxygenázy se mohou uplatnit při symptomatické léčbě teploty a bolestí kostí a kloubů, nemají však až na výjimky [47] žádný vliv na kožní projevy [20–22,27]. Bolesti kostí mírní či zcela odstraňují rovněž bisfosfonáty [48]. Antihistaminika jsou u Schnitzler-syndromu na kožní projevy neúčinná [18,22,27]. Léky, které inhibují migraci neutrofilů, jako je kolchicin či dapson, byly také testovány, ale jejich přínos nebyl nikterak přesvědčivý [19,49]. Vyzkoušeny byly také hydroxychlorochin a chlorochin [18], dále plazmaferéza [18,23] a nitrožilní imunoglobuliny [50], stejně tak jako chemoterapeutické léčebné režimy [2]. Vše ovšem bez podstatné léčebné odpovědi.

V předchozích letech bylo popsáno několik alespoň středně účinných alternativ. Léčba interferonem α snižo-

vala v několika případech dlouhodobě intenzitu svědění a rozsah kopřivkového výsevu [9]. Nicméně tato léčba je účinná jen po dobu aplikace a po přerušení se vracejí původní projevy nemoci. Parciální remisí navodil thalidomid [51], ale jeho dlouhodobé použití bylo limitováno jeho neurotoxicitou. Fototerapie metodou PUVA v několika případech zmírnila kožní projevy této nemoci [2]. Glukokortikoidy sice snižují intenzitu kožních projevů, ale pro dosažení léčebného efektu je zapotřebí dostatečně vysokých dávek (48 mg metylprednizolonu u našeho pacienta), které prohlubují jejich nežádoucí účinky ve formě iatrogenního Cushingova syndromu.

Zásadní změnu přinesl až zcela nový preparát anakinra (Kineret™), rekombinantní antagonistu receptoru pro interleukin-1. S pomocí medicínské vyhledávací databáze MEDLINE jsme našli práce dokumentující úspěšné využití anakinry celkem u 19 nemocných se Schnitzler-syndromem [3,9,30,43,52–64]. Společně s naším

pacientem se jedná o 20 případů. Nejdelší zkušenost s podáváním preparátu anakinra, popsána v literatuře, je 3letá. Po celou dobu podávání tohoto léku zůstal nemocný bez jakýchkoliv známek onemocnění [51]. Ve všech popsanych případech navodila 1. injekce ihned kompletní remisí nemoci. Anakinra odstranila zcela svědění kůže a kožní projevy. Léčebný účinek anakinry se u našeho pacienta projevil také v laboratorních nálezech, kde byl patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu (graf 3 a 4). Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu anakinry je její aplikace každodenní a trvalá a po vysazení se příznaky dostávají do 24–48 hod [24,59]. Po obnovení pravidelné administrace je však dosaženo stejného účinku jako při primoléčbě.

Dosud chybí jakékoliv zprávy o neúspěšnosti této formy biologické léčby. Dovolujeme si tedy vyslovit domněnku, že jedním z charakteristických rysů Schnitzler-syndromu je léčebná odpověď na podání preparátu anakinra.

A mezi diagnostická kritéria tohoto onemocnění, jak je v roce 2001 popsal Lipsker [2], proto připojujeme kritérium další, tedy léčebnou odpověď na anakinru (tab. 1). Jelikož monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) může koincidovat s urtikou jiné etiologie, ale i s dalšími příznaky Schnitzler-syndromu, nabývá toto kritérium léčebné odpovědi na anakinru praktického významu jako přesné diferenciální měřítko k odlišení těchto dvou patologických stavů.

Závěry pro praxi

1. Chronická kopřivka představuje mnohdy nelehký diferenciálně diagnostický úkol a v některých případech se může jednat o Schnitzler-syndrom. Diagnostický algoritmus u pacienta přicházejícího k lékaři s chronickou kopřivkou přehledně uvádí tab. 5.
2. Měření sérových hladin interleukinů IL-6 a IL-18 lze využít při diagnostice Schnitzler-syndromu a při sledování jeho aktivity.

Tab. 5. Chronická kopřivka bývá často tím prvním, co přivede pacienta k lékaři. Následující algoritmus ukazuje cestu ke stanovení správné diagnózy.

Od chronické kopřivky ke Schnitzler-syndromu	
1. anamnéza	bolesti kloubů a kostí? zvýšená tělesná teplota, zimnice, třesavka, pocení?
2. klinické vyšetření	zvýšená tělesná teplota? periferní lymfadenopatie? hepato/splenomegalie?
3. laboratorní vyšetření	prozánětlivý stav organismu? imunoglobulinopatie?
3a. krevní obraz	leukocytóza? anémie chronických chorob?
3b. základní biochemie	elevace CRP?
3c. další laboratorní známky zánětlivé reakce organismu	zvýšená sedimentace erytrocytů, nárůst fibrinogenu, feritinu a dalších
4. rozšířená laboratorní vyšetření	
4a. kvantitativní stanovení imunoglobulinů	hypergamaglobulinemie M?
4b. elektroforéza séra	podezření na přítomnost monoklonálního gradientu
4c. imunofixace ze séra a z moči a denzitometrické stanovení, příp. stanovení volných lehkých řetězců v séru	průkaz a kvantita monoklonálního imunoglobulinu

Prokážeme-li u pacienta přítomnost monoklonálního imunoglobulinu, následuje série dalších vyšetření (zejména vyšetření kostní dřeně a skeletu, případně biopsie zvětšených lymfatických uzlin) jako součást diferenciálně diagnostického procesu každé nově zjištěné monoklonální gamapatie. V případě, že se jedná o pacienta s chronickou kopřivkou a s přítomností monoklonálního imunoglobulinu třídy IgM (event. IgG), měli bychom na existenci Schnitzler-syndromu vzpomenout a zahrnout jej do naší diagnostické rozvahy.

3. Navrhujeme, aby byla léčebná odpověď na anakinru zařazena mezi diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu, což mimo jiné umožní diferenciálně diagnosticky odlišit např. takové chorobné stavy jako monoklonální gamapatií nejasného významu (MGUS) asociovanou s urtikou.
4. Dlouhodobá kortikoterapie, ačkoliv efektivní u řady onemocnění včetně Schnitzler-syndromu, s sebou přináší mnoho nežádoucích účinků v podobě iatrogenního Cushingova syndromu. Mělo by být proto vždy snahou lékařů hledat léčebné režimy minimalizující nutnost použití kortikoidů.

Poděkování

Velmi vzácné nemoci nemohou být předmětem zkoumání klinických studií. Registrace léků pro tyto nemoci nejsou tedy obsaženy v SPC dokumentaci, a přitom je nutné tyto choroby také léčit. Proto ani Schnitzler-syndrom nebude v registrační dokumentaci léčiv. Se žádostí o schválení této zcela výjimečné léčby jsme se obrátili na Všeobecnou zdravotní pojišťovnu, která ji schválila. Chceme proto poděkovat Oddělení revizních lékařů KP VZP ČR pro JMK za velmi vstřícný přístup při zajišťování úhrady léčby preparátem anakinra – Kineret™ pro dlouhodobě trpícího člověka.

Fotografická dokumentace této kauzistiky je publikována s písemným souhlasem sledovaného pacienta.

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, NS9671, NS10387 a NS10406.

Literatura

1. Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticaire chronique lesions osseuses macroglobulinémie IgM: Maladie de Waldenström? *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1974; 81: 363–366.

2. Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome: four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 37–44.
3. Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL-1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 567–571.
4. Klener P et al. Cytokiny ve vnitřním lékařství. Praha: Grada Publishing 1997.
5. Kluger N, Bessis D, Guillot B. Tocilizumab as a potential treatment in Schnitzler syndrome. *Med Hypotheses* 2009; 72: 479–480.
6. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev* 2003; 24: 523–538.
7. Marek J. Léčba kortikoidy. Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390–3. Praha: ČLS JEP 2002.
8. Brunová J, Bruna J. Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií. Praha: Maxdorf 2009.
9. Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2226–2227.
10. Looek J, Lamprecht P, Timmann C et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 500–502.
11. Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M et al. Dysfunctional inflammasome in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1304–1308.
12. Asahina A, Sakurai N, Suzuki Y et al. Schnitzler's syndrome with prominent neutrophil infiltration misdiagnosed as Sweet's syndrome: a typical example of urticarial neutrophilic dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: e123–e126.
13. Migliorini P, Del Corso I, Tommasi C et al. Free circulating interleukin-18 is increased in Schnitzler syndrome: a new autoinflammatory disease? *Eur Cytokine Netw* 2009; 20: 108–111.
14. Tomková H, Shirafuji Y, Arata J. Schnitzler's syndrome versus adult onset Still's disease. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 118–121.
15. SanMartín O, Febrer I, Botella R et al. Urticarial lesions and monoclonal IgM gammopathy. Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1193–1198.
16. Almerigogna F, Giudizi MG, Cappelli F et al. Schnitzler's syndrome: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 214–219.
17. Kropp JD, Czarnetzki BM. Urticaria – vasculitis und Schnitzler's syndrome. *Allergologie* 1994; 17: S17–S20.
18. Berdy SS, Bloch KJ. Schnitzler's syndrome: a broader clinical spectrum. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 849–854.
19. Borradori L, Rybojad M, Puissant A et al. Urticarial vasculitis associated with monoclonal IgM gammopathy, Schnitzler's syndrome. *Brit J Dermatol* 1990; 123: 113–118.
20. Morita A, Sakakibara S, Yokota M et al. A case of urticarial vasculitis associated with macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome). *J Dermatol* 1995; 22: 32–35.
21. Lautenschlager S, Itin PH. Schnitzler's syndrome. *Hautarzt* 1993; 44: 781–784.
22. Janier M, Bonvalet D, Blanc MF et al. Chronic urticaria and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 206–211.
23. Olsen E, Førre O, Lea T et al. Unique antigenic determinants used as markers in a patient with macroglobulinemia urticaria. Similar idiotypes demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes. *Acta Med Scand* 1980; 207: 379–384.
24. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 137–148.
25. de Koning HD, van der Meer JW, Simon A. Comment on: Schnitzler's syndrome – exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1741.
26. Ščudla V, Adam Z, Ščudlová M. Současné možnosti diagnostiky a léčby anémie chronických chorob. *Vnitř Lék* 2001; 47: 400–406.
27. Lecompte M, Blais G, Bisson G et al. Schnitzler's syndrome. *Skeletal Radiol* 1998; 27: 294–296.
28. De Saint-Pierre V, Ehrhart A, Baron D et al. Systemic urticaria, sclerosing osteopathy, monoclonal gammopathy (Schnitzler's syndrome). Apropos of a case. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992; 59: 288–292.
29. De Waele S, Lecouvet FE, Malghem J et al. Schnitzler's syndrome: an unusual cause of bone pain with suggestive imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1325–1327.
30. Flórez AF, Gallardo Agromayor E, García-Barredo R et al. Radiological aid to clinical diagnosis of Schnitzler's syndrome: multimodality imaging approach. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 107–110.
31. Ferrando FJ, Pujol J, Hortells JL et al. Schnitzler's syndrome: report of a case with bone osteolysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4: 203–205.
32. Bertrand A, Feydy A, Belmatoug N et al. Schnitzler's syndrome: 3-year radiolo-

- gical follow-up. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 153–156.
33. Dupuy O, Pinede L, Coppere B et al. Schnitzler's syndrome with stable course over a 18-year period. Report of a case. *Presse Med* 1995; 24: 1402.
34. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. Maligní krevní nemoci. Praha: Grada Publishing 2008.
35. Adam Z. Diferenciální diagnostika monoklonálních gamapatií. *Intern Med pro Prax* 2004; 5: 279–283.
36. Šedivá A. Poruchy regulace zánětu a periodické horečky. *Alergie* 2006; 1: 36–41.
37. Adam Z, Šmardová J, Ščudla V. Waldenströmova makroglobulinemie – klinické projevy, diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. *Vnitř Lék* 2007; 53: 1325–1337.
38. Pujol RM, Barnadas MA, Brunet S et al. Urticarial dermatosis associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 855–857.
39. Lipsker D, Cribier B, Maloisel F et al. Chronic urticaria and IgA myeloma. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 395.
40. Karakelides M, Monson KL, Volcheck GW et al. Monoclonal gammopathies and malignancies in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1032–1038.
41. Lipsker D, Boeckler P. Cutaneous manifestations of paraproteinemia and their mechanisms. *Presse Med* 2007; 36: 1135–1140.
42. Jarošová K. Stillova choroba v dospělosti. *Čes Revmatol* 2006; 14: 159–163.
43. Gilson M, Abad S, Larroche C et al. Treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 931.
44. Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 288–298.
45. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577–609.
46. Farasat S, Aksentijevich I, Toro JR. Autoinflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol* 2008; 144: 392–402.
47. Doutre MS, Beylot C. Chronic urticaria and monoclonal IgM: treatment with ibuprofen. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 143–144.
48. Obořilová A, Adam Z. Schnitzler's syndrome. *Vnitř Lék* 1998; 44: 423–427.
49. Machet L, Vaillant L, Machet MC et al. Schnitzler's syndrome and associated with pseudoxanthoma elasticum. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1991; 72: 22–24.
50. Lebbe C, Rybojad M, Klein F et al. Schnitzler's syndrome with sensorimotor neuropathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 316–318.
51. de Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 542–544.
52. Schneider SW, Gaubitz M, Luger TA et al. Prompt response of refractory Schnitzler syndrome to treatment with anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (Suppl 5): S120–S122.
53. Crouch R, Akhras V, Sarkany R. Schnitzler's syndrome: successful treatment with anakinra. *Australas J Dermatol* 2007; 48: 178–181.
54. Eiling E, Möller M, Kreislermaier I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 361–364.
55. Klemmer N, Lenain P, Balguerie X et al. Effectiveness of anti-IL1 in Schnitzler's syndrome. *Jt Bone Spine* 2007; 74: 509–510.
56. Thonhoffer R, Uitz E, Graninger W. Schnitzler's syndrome – exacerbation after anti-TNF treatment. *Rheumatology* 2007; 46: 1041–1042.
57. Eiling E, Schröder JO, Gross WL et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy – an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 626–631.
58. Devlin LA, Wright G, Edgar JD. A rare cause of a common symptom, Anakinra is effective in the urticaria of Schnitzler Syndrome: a case report. *Cases J* 2008; 1: 348.
59. Kluger N, Rivière S, Guillot B et al. Efficacy of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) on a refractory Schnitzler's syndrome. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 287–288.
60. Frischmeyer-Guerrero PA, Rachamalla R, Saini SS. Remission of Schnitzler syndrome after treatment with anakinra. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 617–619.
61. Adam Z, Krejčí M, Pour L. Schnitzlerův syndrom – popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1140–1153.
62. Saiz E, Gálvez J, Mora A et al. Síndrome de Schnitzler y anakinra. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 357–358.
63. Lazarevic V, Markuszewska A, Stenberg B et al. Schnitzler's syndrome – okänt, sällsynt med behandlingsbart. *Läkartidningen* 2008; 105: 3348–3351.
64. Gallo R, Sabroe RA, Black AK et al. Schnitzler's syndrome: no evidence for autoimmune basis in two patients. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 281–284.

MUDr. Petr Szturz

www.fnbrno.cz

e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 30. 6. 2010

Přijato po recenzi: 16. 8. 2010

4.2.5. PŘÍLOHA 27:

Szturz P, Šedivá A, Žurek M, Adam Z, Štork J, Čermáková Z, Steyerová P, Vokáčová A, Hrbek J, Sýkora M, Špička I, Mechl Z, Mayer J.

Léčba anakinrou u Schnitzler-syndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky.

Klinická onkologie 2014; 27: 111-126.

Stěžejní body publikace:

- statistická analýza souboru 6 pacientů se Schnitzler-syndromem (str. 274-281)
- polymorfismus Q703K v genu NLRP3 jako potenciální prediktor nedostatečné účinnosti anakinry u Schnitzler-syndromu (str. 283)
- laboratorní sledování ukazatelů kostního metabolismu (str. 281)

Léčba anakinrou u Schnitzler-syndromu – výsledky první retrospektivní multicentrické studie šesti pacientů z České republiky

Anakinra Treatment in Schnitzler Syndrome – Results of the First Retrospective Multi-center Study in Six Patients from the Czech Republic

Szturz P.¹, Šedivá A.², Žurek M.³, Adam Z.¹, Štork J.⁴, Čermáková Z.⁵, Steyerová P.⁶, Vokáčová A.⁷, Hrbek J.⁸, Sýkora M.⁹, Špička I.¹⁰, Mechl Z.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

³ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinní LF UP a FN Olomouc

⁴ Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ Oddělení klinické biochemie, FN Brno

⁶ Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁷ Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

⁸ Radiologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁹ Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice

¹⁰ I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Schnitzler-syndrom představuje velmi vzácné získané autoinflamatorní onemocnění převážně dospělých jedinců vyznačující se typickou kombinací chronicky recidivující kopřivky a monoklonální gamapatie typu imunoglobulinu M nebo G, která predisponuje pacienty k rozvoji maligní lymfoproliferace. V této práci analyzujeme výsledky biologické léčby anakinrou na národní úrovni s cílem poskytnout data pro efektivní farmakoekonomický odhad, položit základy celostátního registru pacientů, zvýšit osvětu odborné veřejnosti a optimalizovat péči o tyto nemocné. **Soubor pacientů a metody:** Do retrospektivní studie (10/2006–9/2013) bylo zařazeno šest mužů s jistou diagnózou Schnitzler-syndromu ověřenou dle nových štrasburských kritérií. Všichni byli předlčení antihistaminiky, nesteroidními antiflogistiky a glukokortikoidy. Čtyři pacienti absolvovali dvě nebo více léčebných linií zahrnujících intravenózní bisfosfonáty, 2-chlorodeoxyadenozin (kladribin), interferon- α , PUVA fotochemoterapii, cyklosporin A, thalidomid, bortezomib, chlorambucil, cyklofosamid, kolchicin a metotrexát. Žádný z těchto preparátů však nevykazoval dostatečnou účinnost při uspokojivé toleranci. Monoterapie anakinrou byla zahájena ve standardním dávkování 100 mg podkožně denně. **Výsledky:** U pěti pacientů (83 %) bylo dosaženo kompletní, u jednoho pacienta (17 %) parciální remise. Při kompletní remisi došlo k ústupu kopřivky a bolestí (během několika hodin), normalizaci laboratorních markerů zánětů (během několika dnů) a úpravě kostního metabolismu měřeného ukazateli osteoblastické osteoformace a osteoklastické osteoresorpcí v jednom případě (během několika týdnů). U pacienta v parciální remisi s prokázaným Q703K polymorfismem v genu *NLRP3* přetrvávají artralgie a sporadické exacerbace kopřivky a febrilní při normalizovaných zánětlivých ukazatelích (včetně hladin interleukinu-6 a interleukinu-18). Medián sledování při probíhající léčbě je aktuálně 30,5 měsíce (37,2 \pm 31,2; n = 6). V jednom případě kompletní remise jsme prodloužili interval dávkování na 48 hodin. Během podávání anakinry nedošlo k rozvoji žádných závažných nežádoucích projevů. **Závěr:** V indikaci Schnitzler-syndromu je anakinra účinným, ověřeným a bezpečným preparátem s možností dlouhodobého podávání při zachování původní efektivity a tolerance. Tento lék blokující cestou interleukinu-1 autonomní zánětlivou reakci organismu je všeobecně uznávaným lékem první volby a měl by být dostupný ve standardním dávkování všem pacientům se Schnitzler-syndromem.

Klíčová slova

Schnitzler-syndrom – monoklonální gamapatie – interleukiny – anakinra – proteiny akutní fáze – osteogeneze

Práce byla podpořena granty IGA MZ ČR č. NT12215, NT12130, NT13190, grantem MUNI/A/0723/2012, podpořeno MZ ČR – MZ RVO (FNBr, 65269705).

This study was supported by grants of Internal Grant Agency of the Ministry of Health No. NT12215, NT12130, NT13190, project MUNI/A/0723/2012 and by MH CZ – DRO (FNBr, 65269705).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Petr Szturz, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: petr.szturz@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 9. 2013

Přijato/Accepted: 26. 9. 2013

Summary

Background: Schnitzler syndrome is a very rare, acquired, autoinflammatory disease of mostly adult onset with characteristic combination of chronic recurrent urticaria and monoclonal immunoglobulin M or G gammopathy predisposing the patients to malignant lymphoproliferation. In this work, we analyzed the results of biological therapy with anakinra on a national level aiming to supply data for effective pharmacoeconomic estimates, lay the grounds of nationwide patient registry, raise awareness among professional public and optimize provided health care. **Patients and Methods:** The retrospective study (10/2006–9/2013) included six males with definite Schnitzler syndrome verified by the new Strasbourg criteria. All patients were pretreated with antihistamines, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids. Four patients underwent two or more treatment lines including intravenous bisphosphonates, 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine), interferon- α , PUVA photochemotherapy, cyclosporine A, thalidomide, bortezomib, chlorambucil, cyclophosphamide, colchicine and methotrexate. Anakinra monotherapy was initiated in standard dosing (100 mg subcutaneously daily). **Results:** Complete and partial remissions were achieved in five (83%) and one patients (17%), respectively. Complete remission was characterized by urticaria and pain regression (within hours), normalization of inflammatory markers (within days) and bone metabolism improvement assessed by the markers of osteoblastic osteoformation and osteoclastic osteoresorption in one case (within weeks). With normalized inflammatory markers (including interleukin-6 and interleukin-18), arthralgia and sporadic exacerbations of urticaria and fevers persist in the patient in partial remission with proven Q703K polymorphism in *NLRP3* gene. The median treatment follow-up was 30.5 months (37.2 ± 31.2 (n = 6)). The dosing interval was prolonged in one case of complete remission to 48 hours. No serious adverse reactions occurred during anakinra application. **Conclusion:** In Schnitzler syndrome, anakinra represents an effective, verified and safe medication with potentially long-term administration not compromising its original efficacy and subjective tolerance. Anakinra, blocking autonomous inflammatory reaction of the organism via interleukin-1 pathway, is a generally accepted first line treatment that should be made available in standard dosing for all Schnitzler patients.

Key words

Schnitzler syndrome – monoclonal gammopathy – interleukins – anakinra – acute-phase proteins – osteogenesis

Úvod

Na Schnitzler-syndrom, vzácné multisystémové onemocnění s neznámou patogenezi, se v současnosti pohlíží jako na získanou autoinflatorní chorobu postihující především dospělé jedince mužského pohlaví (poměr 1,76 : 1) s mediánem věku v době diagnózy 51 let [1,2]. Charakteristický soubor příznaků byl poprvé popsán v roce 1972 a pak uceleně

publikován v roce 1974 francouzskou dermatoložkou Lilliane Schnitzler [3,4]. Během následujících 40 let se ve světové literatuře objevily, dominantně formou kazuistik, zprávy asi o 200 případech tohoto onemocnění, které byly statisticky shrnuty ve dvou rozsáhlých pracích [2,5]. Lze však předpokládat, že skutečná prevalence této jednotky, vyznačující se typickou kombinací chronické kopřivky

(obr. 1) a monoklonální gamapatie typu imunoglobulinu M (IgM), je mnohem vyšší a podle autorské skupiny Jain et al může dosahovat až 1,5 % všech pacientů s IgM paraproteinémií (obr. 2) [6]. Další často se vyskytující příznaky zahrnují recidivující epizody subfebrilií či febrilií, bolestí kostí, kloubů a svalů. Radiograficky, scintigraficky a histopatologicky lze v některých případech prokázat



Obr. 1. Typický nález kopřivkového exantému u Schnitzler-syndromu (případ 6).

Nesvědivé pomfy byly mapovitého vzhledu, výsevy postihovaly hlavně záda a horní končetiny s přechodem na ventrální část hrudníku. Za několik hodin po podání první dávky anakinry urtikariální morfy zcela vymizely.

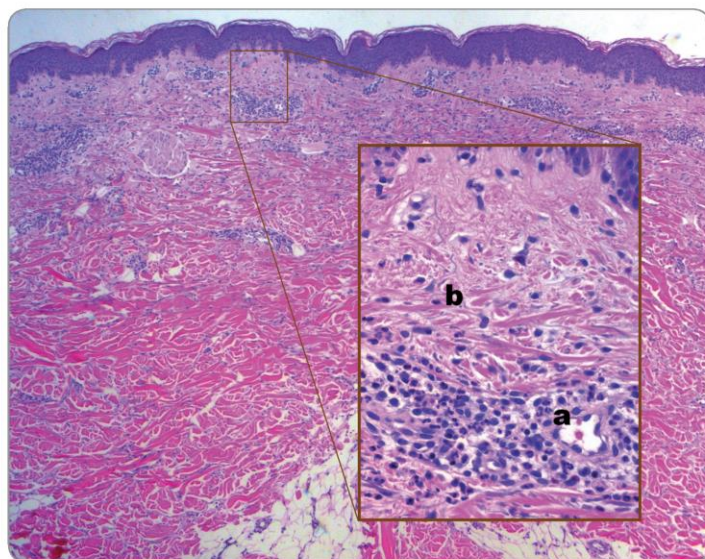
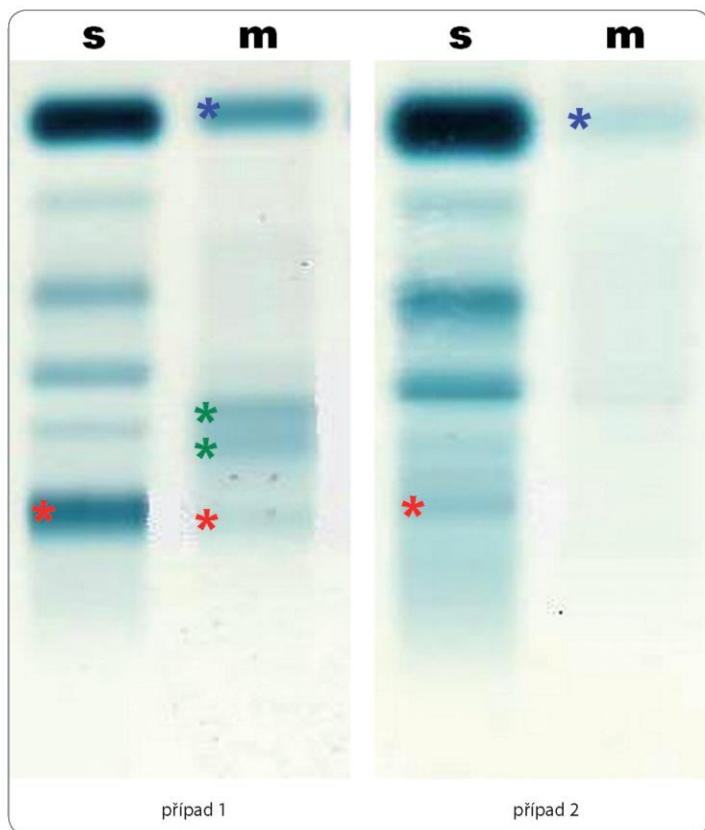
Tab. 1. Souhrnný pohled na diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu.

Diagnostická kritéria Schnitzler-syndromu	
Původní kritéria podle Lipskera z roku 2001 [8]	Upravená štrasburská kritéria z roku 2013 [2]
velká kritéria	
kopřivkový exantém	chronický kopřivkový exantém
monoklonální IgM	monoklonální IgM nebo IgG
malá kritéria	
febrilie	recidivující febrilie
artralgie nebo artritida	abnormální struktura kostí (na klasické scintigrafii skeletu nebo magnetické rezonanci) nebo elevace kostní alkalické fosfatázy +/- bolesti kostí
bolesti kostí	neutrofilní urtikariální dermatóza
hmatné lymfatické uzliny	leukocytóza a/nebo elevace C-reaktivního proteinu
hepato- a/nebo splenomegalie	
zvýšená sedimentace erytrocytů	
leukocytóza	
abnormální struktura kostí	
diagnóza Schnitzler-syndromu je	
splněna, jsou-li přítomna obě velká kritéria a zároveň nejméně 2 další kritéria malá	a) jistá
	jsou-li přítomna obě velká kritéria a zároveň nejméně 2, nebo 3 další kritéria malá při IgM, resp. IgG paraproteinemii
	a) pravděpodobná
	jsou-li přítomna obě velká kritéria a zároveň nejméně 1, nebo 2 další kritéria malá při IgM, resp. IgG paraproteinemii
vždy nutno vyloučit jiné diferenciálně diagnostické příčiny	
hematoonkologické malignity (POEMS syndrom*, Waldenströмова makroglobulinemie, mnohočetný myelom), autoimunitní onemocnění (Stillova nemoc vznikající v dospělosti, systémový lupus erytematodes, získaný deficit C1q esterázového inhibitoru), hereditární autoinflamatorní choroby (kryopyrin asociované syndromy, hyper IgD syndrom), idiopatická chronická urtikarie (která může koexistovat s MGUS bez jakékoliv kauzality), hypokomplementemická urtikariální vaskulitida, kryoglobulinemie	
* polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie (zejména IgG a IgA), kožní eflorescence (skin)	
Kritéria navržená Lipskerem se spolupracovníky v roce 2001 byla po více než jednu dekádu v odborných kruzích plně respektována a za uvedenou dobu se dočkala jen kosmetických úprav. Na současná kritéria, která vycházejí z retrospektivní studie 196 popsaných případů (Lipsker analyzoval do té doby publikovaných 52 případů), je však stále třeba nahlížet jako na provizorní, a to až do té doby, než bude jejich validita potvrzena v prospektivní klinické studii.	

zat abnormity skeletu a z laboratorního rozboru krve bývá patrná leukocytóza s neutrofilii, zvýšená sedimentace erytrocytů (fåhraeus-westergren – FW), elevace C-reaktivního proteinu (C-reactive protein – CRP), ale i dalších reaktantů

akutní fáze (ferritin, fibrinogen) [7]. V roce 2013 byla na základě konsenzu předních odborníků při setkání ve Štrasburku upravena původní diagnostická kritéria publikovaná v roce 2001 Lipskerem se spolupracovníky, jak ukazuje tab. 1 [2,8].

Kožní změny charakteru chronicko-recidivující až chronicko-kontinuální kopřivky bývají obvykle hlavním příznakem nemocných. Erytematózní makulopapulózní ložiska mohou splývat do geografických ploch velikosti i více než 10 cm



Obr. 2. Elektroforéza séra (s) a moči (m) u dvou pacientů demonstrující rozmanitost nálezů u Schnitzler-syndromu.

Případ 1 (odběry v 7/2013): koncentrace monoklonálního imunoglobulinu M κ v séru = 17,5 g/l (červeně), proteinurie 0,39 g/l s albuminurií (modře) a gradienty kompletní molekuly paraproteinu (červeně) a volných lehkých řetězců κ (zeleně).

Případ 2 (odběry v 7/2009): koncentrace monoklonálního imunoglobulinu M κ v séru = 1,9 g/l (červeně), proteinurie 0,2 g/l s albuminurií a transferinurií (modře) bez nálezů monoklonální komponenty.

v průměru. K výsevu nových morf dochází v souvislosti s konzumací alkoholu, kořeněných jídel, po tělesném vypětí nebo jiném stresu, ale i bez zjevné příčiny. Postiženy bývají obvykle končetiny a trup, zatímco hlava a krk, stejně tak jako chodidla a ruce, zůstávají ušetřeny. Svědění je nekonstantním příznakem, který může zpočátku chybět a objevit se až s odstupem několika měsíců či roků [5,9]. Histologický nález neutrofilní urtikariální dermatózy (obr. 3) je společný pro Schnitzler-syndrom. Stillovu nemoc vzniklou v dospělosti, systémový lupus erythematosus a zřejmě i některá hereditární autoinflamatorní onemocnění (skupina kryopyrin asociovaných syndromů) [10]. Přítomnost monoklonálního IgM (u minoritní skupiny IgG) je nezbytná pro stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu. U 89 % nemocných se jedná o IgM typu κ . Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu je obvykle při stanovení diagnózy nízká (pod 10 g/l) a zůstává stabilní nebo se pozvolna v průběhu času zvyšuje rychlostí 0,5–1 g/l/rok. Vyšší hodnoty vyvolávají podezření na transformaci do maligní lymfoproliferace (zvláště Waldenströmovy makroglobulinemie) [1]. Detailní

Obr. 3. Neutrofilní urtikariální dermatóza v kožní biopsii z pomfu na paži u případu 4.

Nález zánětlivých infiltrátů z lymfocytů a neutrofilů intersticiálně a v okolí normálních cév (bez známek vaskulitidy) (a), v mírně prosáklém vazivu horního koría (b) odpovídá klinicky patrnému pomfu. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 40x, ve výjezu 400x.

Tab. 2. Základní demografické a diagnostické charakteristiky sledované kohorty pacientů se Schnitzler-syndromem.

Případ	Rok narození, pohlaví	Věk při stanovení diagnózy	Věk při prvních příznacích	Hlavní diagnostická kritéria (vstupní nálezy)	
				chronická rekurentní kopřivka (oblasti postižení, přítomnost pruritu, event. vyvolávající faktor)	monoklonální imunoglobulin (typ a koncentrace v séru)
1	1944, M	52	45 (kopřivka)	trup, horní a dolní končetiny, svědivá	IgM κ (17,40 g/l)
2	1963, M	46	43 (kopřivka)	trup, horní a dolní končetiny, zpočátku nesvědivá, během několika let svědivá	IgM κ (1,90 g/l)
3	1949, M	63	60 (subfebrilie, bolesti kostí)	trup, stehna, nesvědivá, zpočátku se výsev objevoval po osprchování a odezněl vždy do 2 hodin	IgM κ (6,60 g/l)
4	1955, M	55	53 (kopřivka)	trup, stehna, nesvědivá, v zimě zhoršení, přes léto období remise	IgM κ + λ (4,65 g/l)
5	1965, M	41	37 (kopřivka, febrilie)	zejména trup, dále horní a dolní končetiny, zpočátku nesvědivá, postupně s občasným svěděním, vstupně masivní poštípání hmyzem	IgM κ (4,25 g/l)
6	1957, M	54	48 (kopřivka)	zejména záda a horní končetiny, méně ventrální část hrudníku a dolní končetiny, nesvědivá	IgM κ (2,92 g/l)

analýza jednotlivých příznaků je součástí práce dříve publikované v Klinické onkologii [7].

Etiopatogeneze Schnitzler-syndromu je značně komplexní a doposud není zcela objasněna. Podle některých hypotéz podpořených klinickými i laboratorními daty je klíčovým bodem patogeneze zánět způsobený interleukinem-1 (IL-1), který je považován za hlavní prozánětlivý cytokin a představuje zřejmě hnací sílu typických příznaků Schnitzler-syndromu [2,11]. Jeho ústřední roli dokládá především univerzální léčebná odpověď na aplikaci selektivního receptorového antagonisty IL-1, anakinry (Kineret™, Sobi), jehož význam v této indikaci bude dále podrobně rozbrán. Zatím ojedinělé nálezy aktivující mutace V198M v genu *NLRP3* (nucleotide-binding domain protein and leucine-rich repeat containing gene family, pyrin domain containing 3) vysvětlují predispozici pro nadměrnou sekreci solubilní formy IL-1 (IL-1β) u těchto pacientů [12,13]. S ohledem na recidivující charakter zánětlivé odpovědi organismu, výše zmíněnou roli IL-1 a jisté podobnosti s kryopyrinopatiemi (tedy přítomnost neutrofilní urtikariální dermatózy, terapeutického

efektu inhibitoru IL-1 a snad i mutace, případně polymorfizmu genu *NLRP3*) je Schnitzler-syndrom stále častěji řazen mezi získaná autoinflatorní onemocnění [1,2]. Nicméně jeho maligní potenciál, možnost rozvoje systémové amyloidózy a skutečnost, že pacienti jsou často odesíláni na hematologické kliniky k diferenciální diagnostice monoklonální gamapatie, jsou hlavní důvody, proč by měli být onkologové seznámeni s touto raritní jednotkou.

Schnitzler-syndrom lze považovat za poddiagnostikované a často nesprávně diagnostikované onemocnění. Literatura uvádí typický časový odstup mezi prvními příznaky a stanovením diagnózy asi pět let [1]. V České republice dosud neexistuje žádný registr, který by sdružoval pacienty s touto diagnózou na národní úrovni, stal se platformou pro odbornou diskuzi mezi zdravotnickými centry a základem pro efektivní farmakoekonomický odhad. Tento článek si klade za cíl existující deficit částečně kompenzovat. Na základě spolupráce mezi třemi klinickými pracovišti zde představujeme první multicentrickou retrospektivní analýzu výsledků biologické terapie anakinrou u šesti případů. Jedinečnost této studie spočívá dále v tom, že k datu

odeslání příspěvku do redakce zahrnuje všechny pacienty se Schnitzler-syndromem z České republiky na uvedené léčbě. Práce tedy poskytuje cenná referenční data pro diskuzi s financujícími subjekty k zajištění plnohodnotné zdravotní péče pro tuto skupinu nemocných. Připojená obrazová dokumentace pak zachycuje některé klinické a paraklinické nálezy, které dokreslují komplexnost probírané tematiky a dokládají tak potřebu pečlivé diferenciální diagnostiky, často s úzkou mezioborovou spoluprací.

(Pozn. k terminologii: tradované eponymum „Schnitzlerův syndrom“ by správně mělo být dle svého původu nahrazeno označením „syndrom Schnitzlerov“). Abychom však předešli nejasnostem, prosazujeme v našich publikacích neutrální název „Schnitzler-syndrom“, kterým se rovněž přibližujeme terminu „Schnitzler syndrome“ užívanému v anglosaské literatuře.)

Soubor pacientů a metody Pacienti

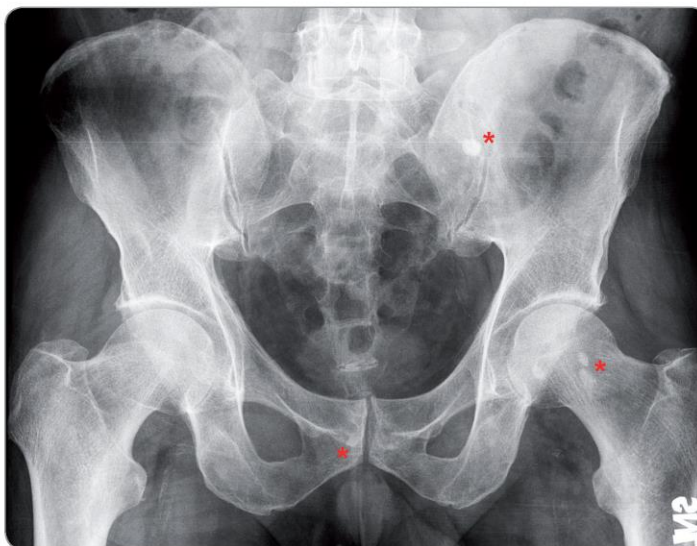
Do této retrospektivní studie bylo zařazeno šest pacientů s diagnostikovaným Schnitzler-syndromem, u nichž byla v průběhu 6leté doby sledování od

Tab. 3. Hlavní klinické a paraklinické nálezy u sledované kohorty pacientů v době stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu. S ohledem na několikaletý odstup od prvních příznaků mohou být některé nálezy (zejména laboratorní) v době stanovení diagnózy zkresleny do té doby podávanou empirickou léčbou (především glukokortikoidy). V případě 4 byla splněna všechna malá i velká diagnostická kritéria.

Případ	epizody (sub)febrilií	Klinické příznaky			hepato-, spleno-, megálie	proinflama- torní stav organizmu	Paraklinické nálezy		diagnos- tická kožní biopsie
		artralgie, artritida, bolesti kostí	lymfadenopatie				abnormální struktura kostí	diagnostická kritéria	
1	subfebrilie	bolesti v sakroiliakálním sklo- bení, pánvi a kyčlích	ne	(mírná sple- nometagálie dle CT)	CRP = 46 mg/l, FW = 72 mm/ /hod	osteolyticko- osteosklerotické změny v pravé kyčelní kosti a v obou lících kostech (CT)	zvýšená aktivita v pánevní kosti a sakroiliakálním kloubu vpravo (TcS)	nespeci- fické změny odpovída- jící urtikárii	
2	febrilie	bolesti kloubů (ko- lena, kot- níky), bolesti kostí (holeně, předloktí)	ne	ne	leukocyty = 12,4 × 10 ⁹ /l, CRP = 35,9 mg/l, FW = 92 mm/hod	hyperostóza obou klíčních a pánevních kostí (CT)	oblasti zvýšené aktivity v oblasti hrudníku, dlou- hých kostech kon- četin (proximální humery a tibie, pravý distální femur) a v sakrální oblasti (TcS)	neprove- dena	
3	febrilie	bolesti zpo- čátku jen ho- lenních kostí, postupně předloktí a ramenou	ne	ne	leukocyty = 10,8 × 10 ⁹ /l, CRP = 29,5 mg/l, FW = 30 mm/ /hod	bez jednoznačné patologie	zvýšená aktivita v oblasti obou tibíí (TcS)	superfi- ciální peri- vaskulární dermatitida s eozinofilii	
4	febrilie	bolesti zpo- čátku pánev- ních kostí, dále obou holenních kostí, po- stupně až bo- lesti celého těla	generalizo- vaná lymfa- denopatie (axily, třísla; dle CT dále v pánvi a prekardiálně)	ne	leukocyty = 18,7 × 10 ⁹ /l, CRP = 190,3 mg/l	bez jednoznačné patologie	ložiska zvýšené aktivity v dlou- hých kostech hor- ních a dolních končetin (TcS)	neutrofilní urtikariální dermatóza	
5	febrilie	bolesti kloubů, bo- lesti kostí (tibie)	ne	ne	leukocyty = 20,6 × 10 ⁹ /l, CRP = 86 mg/l	bez jednoznačné patologie	bez hypermeta- bolizmu fluoro- deoxyglukózy dle PET, TcS neprovedena	superfi- ciální peri- vaskulární dermatitida s eozinofilii	
6	subfebrilie	bolesti zá- pěstí, loket- ních a ramen- ních kloubů	ne	(mírná sple- nometagálie dle ultrazvuku)	leukocyty = 11,2 × 10 ⁹ /l, CRP = 27,4 mg/l	osteoplastické okrsky v sakru, hlavici levého fe- muru a vpravo podél symfýzy (RTG)	bez hypermeta- bolizmu fluoro- deoxyglukózy dle PET, TcS neprovedena	urtikariální vaskulitida	

CRP – C-reaktivní protein, FW – sedimentace erytrocytů, RTG – konvenční radiografie, CT – výpočetní tomografie, MRI – magne-
tická rezonance, TcS – klasická scintigrafie skeletu, PET – pozitronová emisní tomografie

10/2006 do 9/2013 zahájena a podávána biologická léčba anakinrou ve třech klinických centrech České republiky (u čtyř pacientů ve FN Brno, u dalších dvou ve FN v Motole a ve FN Olomouc, tab. 2). U všech zařazených pacientů byla diagnóza Schnitzler-syndromu stanovena na základě původních Lipskerových kritérií z roku 2001 [8] a její platnost jsme později ověřili z pohledu nových štrasburských kritérií z roku 2013 [2], podle nichž se vždy jednalo o jistou diagnózu, kdy byla splněna obě velká kritéria a alespoň dvě další kritéria malá (ve třech případech splněna dvě, ve dvou případech tři, v jednom případě všechna čtyři; tab. 3). Zevrubná diferenciální diagnostika zahrnovala dermatologická, imunologická, revmatologická, onkologická a mikrobiologická vyšetření, která doplňovala zobrazovací metody radiologické (ultrasonografie, konvenční radiografie (RTG), výpočetní tomografie (CT), magnetická rezonance (MRI)) i scintigrafické (klasická scintigrafie skeletu pomocí technecia pyrofosfátu (TcS), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT), pozitronová emisní tomografie s 18F-fluorodeoxyglukózou (PET nebo hybridní vyšetření PET/CT)) (obr. 4–6). Stanovení diagnózy Schnitzler-syndromu předcházelo u všech pacientů období různě dlouhého pátrání po příčině chronické kopřivky, recidivujících febrilií, bolesti muskuloskeletálního systému a případně i proinflamatorního stavu organismu (zejména neinfekční elevace CRP), kdy zásadní obrát správným diagnostickým směrem nastal až po zjištění přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu v séru. Na výše uvedené tři klinická pracoviště byli pacienti odesláni s diagnózou Schnitzler-syndromu (případ 4), vysokým podezřením na toto onemocnění (případ 3), v rámci diferenciální diagnostiky paraproteinemie (případ 1, 2), blíže nespecifikované imunologické poruchy (případ 5) či systémového onemocnění pojiva (případ 6). Spektrum aplikovaných vyšetřovacích modalit jsme v případech 1, 2 a 5 rozšířili o molekulárně biologickou analýzu *NLRP3* genu ze vzorku bioptované kůže, kdy jsme zjišťovali výskyt mutací a polymorfizmů v rozsáhlém exonu 3, který jimi bývá nejčastěji zasažen.



Obr. 4. Osteoplastická ložiska ve skeletu pánve u případu 6.

Patrné jsou okrsky osteosklerózy v oblasti hlavice levého femuru, při okraji symfýzy vpravo a podél sakroiliakálního skloubení vlevo v kosti křížové (označeno červeně).

Léčba

Spektrum léčebných modalit použitých ve sledované kohortě tvořila dominantně systémová terapie (cytostatika, monoklonální protilátky, imunomodulancia a další preparáty) podávaná parenterálně i perorálně, přičemž u případu 1 jsme využili i světloléčbu kožních příznaků v podobě metody PUVA (psoralen + UV-A záření). Operativa našla uplatnění při diagnostických výkonech (pět diagnostických kožních biopsií a jeden odběr lymfatické uzliny). Před zahájením anakinry absolvoval každý pacient nejméně jednu léčebnou linii (glukokortikoidy), větší předlženost byla zaznamenána ve čtyřech případech. Aplikované režimy shrnuje tab. 4. Kortikoterapie úplně potlačila projevy Schnitzler-syndromu v případě 2, kde se však poměrně vysoká kumulativní dávka metylprednisolonu promítla do obrazu těžké formy Cushingova syndromu. Ve zbylých případech hodnotíme efekt glukokortikoidů jako parciální či minimální remisí. Pouze v případě 1 jsme pozorovali částečný nebo časově omezený účinek rovněž u jiných preparátů, z nichž si však jen bisfosfonáty (v chronologickém pořadí pamidronát, klodronát,

ibandronát, vše parenterálně) uchovaly dlouhodobý terapeutický potenciál při zvládnutí bolestí kostí, nicméně ostatní symptomy neovlivňovaly. Antihistamina byla zcela neúčinná, nesteroidní antiflogistika měla jen aditivní analgetický, případně antipyretický význam napříč celou kohortou. Přínos žádného z těchto léků tudíž nelze hodnotit jako dostatečný, a to i z důvodu mnohdy nezadebatelných nežádoucích reakcí.

Léčbu biologickým preparátem anakinra jsme u pacientů zahájili ve standardním dávkování 100 mg denně podkožní injekcí po vysvětlení očekávaného přínosu a možných rizik s podepsáním informovaného souhlasu. Po vstupní krátkodobé hospitalizaci probíhala aplikace anakinry v domácím prostředí s plnou soběstačností všech zařazených pacientů. Sledování léčebné odpovědi se opíralo o klinické zhodnocení zdravotního stavu (kožní nález, měření tělesné teploty, anamnestické stanovení míry bolesti na vizuálně analogové škále) a laboratorní měření reaktantů proinflamatorního stavu organismu ze vzorků periferní krve (množství leukocytů a neutrofilních granulocytů, hodnoty CRP, FW, feritinu, fibrinogenu).



Obr. 5. Generalizovaná lymfadenopatie u případu 4 na CT hrudníku, břicha a pánve.

Postižené uzliny zahrnují oblasti axilární (A, D, velikost do 19 × 11 mm, dle ultrazvuku dosahovala největší uzlina vpravo 32 mm v průměru), precardiální (B, nález zvětšených uzlin zde je vždy patologický), paravertebrální (C, šipka dole, velikost do 25 × 16 mm) a tříselné (C, E, velikost do 23 × 11 mm, dle ultrazvuku dosahovala největší uzlina 50 mm). Histologický rozbor exstirpované lymfatické uzliny z levé axily ukázal pouze nespecifické změny při reaktivní uzlinové hyperplazii bez známek maligního postižení.

Jako doplňkové vyšetření sloužilo u vybraných pacientů monitorování hladin IL-6 a IL-18 (případ 2) a dále i ukazatelů kostního metabolismu (případy 3 a 4). Termínem „kompletní remise“ jsme označili stav charakterizovaný úpl-

ným odezněním kožních příznaků, epizod zvýšených tělesných teplot a bolestí pohybového aparátu při normalizaci krevních zánětlivých parametrů. Podmínky kompletní remise tedy nezahnují vymizení patologických změn na

zobrazovacích modalitách (lymfadenopatie, osteoskleróza), i když např. Terpos et al uvádějí u čtyř pacientů se Schnitzler-syndromem po mediánu 6 měsíců léčby anakinrou významný pokles metabolické aktivity osteoblastických lézí

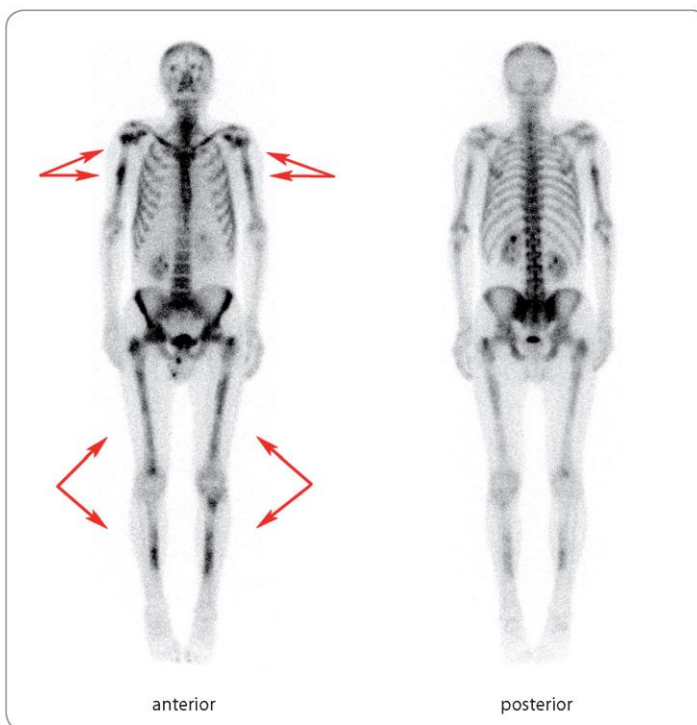
dle TcS [14]. Scintigrafické nálezy totiž nemusejí vždy korelovat s klinickým obrazem, jak dokládáme případem 4, u něhož sice neukázala kontrolní TcS po dvou letech medikace chlorambucilu, prednisonu a cyklofosfamidu žádné z původních patologických osteoblastických okrsků (obr. 6), celkový klinický prospěch při přetrvávajících bolestech pohybového aparátu byl ale nevýznamný. Podobně není pro hodnocení efektivity léčby směrodatná hladina monoklonálního imunoglobulinu, která zůstává nezměněna či pozvolna narůstá. Monitorování paraproteinemie, stejně tak jako stavu lymfatických uzlin se ovšem doporučuje v rámci sekundární prevence maligní lymfoproliferace [2].

Výsledky

V této retrospektivní multicentrické studii pacientů se Schnitzler-syndromem léčených anakinrou jsme hodnotili celkem šest mužů. Věk při prvních příznacích, které zahrnovaly kopřivku ($n = 5$), zvýšenou tělesnou teplotu ($n = 2$) a bolesti kostí ($n = 1$), se pohyboval v rozmezí od 37 do 60 let ($47,7 \pm 7,3$; $n = 6$), věk v době stanovení diagnózy pak v rozpětí od 41 do 63 let ($51,8 \pm 7,0$; $n = 6$). Medián latence od prvních příznaků ke stanovení správné diagnózy byl 3,5 roku ($4,2 \pm 1,8$; $n = 6$). Počátek doby sledování pacientů na uvedených třech klinických pracovištích se ve většině případů překrýval s obdobím definitivního potvrzení diagnózy. Medián celkové doby sledování, který se následně počítal vždy k datu poslední ambulantní kontroly (9/2013), je 70 měsíců ($71,2 \pm 59,5$; $n = 6$). Elektroforéza séra prokázala u pěti pacientů monoklonální IgM κ a v případě 4 biklonální IgM κ , λ s mediánem koncentrace rovným $4,45 \text{ g/l}$ ($6,29 \pm 5,18$; $n = 6$). Všichni pacienti byli postiženi chronicky recidivující kopřivkou, ve třech případech (50 %) doprovázenou svěděním (tab. 2). Další

Obr. 7. Kompletní remise Schnitzler-syndromu po zahájení anakinry u případu 5.

Trvalý ústup kopřivkového exantému byl doprovázen odezněním horeček, bolestí a proinflamatorního stavu organismu při výborné lékové toleranci standardního dávkování 100 mg denně podkožní injekcí.



Obr. 6. Mnohočetné postižení skeletu u případu 4 na TcS.

Patrná je ložiskově zvýšená akumulace radiofarmaka v proximálních metafýzách a diafýzách obou humerů, v proximální a distální metafýze a diafýze pravého femuru, v proximální metafýze a diafýze levého femuru a v diafýzách obou tibií, mírně v obou klíčních kostech. Dále je mírně zvýšená akumulace radiofarmaka v oblasti lumbosakrálního přechodu, která je však spíše charakteru degenerativních změn.



Tab. 4. Přehled podaných léčebných linií se zaměřením na neúčinnější, biologickou terapii pomocí preparátu anakinra v indikaci Schnitzler-syndromu. Antihistaminika neprokázala účinnost u žádného pacienta, podobně byla nesteroidní antiflogistika zkoušena napříč celou kohoutou, avšak jen s parciálním a nekonstantním efektem v analgetické a antipyretické indikaci.

Případ	Léčebné linie před anakinrou			Léčba anakinrou			
	chronologický výčet	kortikoterapie, její efektivita a nežádoucí účinky	jiné režimy vedoucí k remisi	termín zahájení	dávkování	celková délka léčby (měsíce)	léčebný efekt
1	bisfosfonáty, prednison, dexametazon, 2-chlorodeoxyadenosin, interferon- α , PUVA fotochemoterapie, cyklosporin A, thalidomid, bortezomib	dlouhodobě prednison 10–30 mg denně, pulzní terapie dexametazonem 40 mg, parciální remise, ale dekompenzace diabetu mellitu	bisfosfonáty (bolesti kosti), 2-chlorodeoxyadenosin, interferon- α , PUVA, thalidomid, bortezomib	10/2007	100 mg v intervalu 24–48 hod	71+	kompletní remise
2	methylprednisolon	methylprednisolon 48 mg denně 7 měsíců, kompletní remise, ale cushingoidní habitus, ztráta svalové síly, otoky dolních končetin	žádné	2/2010	100 mg denně	43+	parciální remise
3	prednison	prednison 20 mg denně, parciální remise	žádné	4/2013	100 mg denně	5+	kompletní remise
4	chlorambucil, prednison, cyklofosfamid	prednison 20 mg denně, parciální remise	žádné	6/2013	100 mg denně	3+	kompletní remise
5	kolchicin, prednison	prednison 1 mg/kg s postupným snižováním, minimální efekt	žádné	10/2006	100 mg denně	83+	kompletní remise
6	cyklosporin A, metotrexát	prednison 20 mg denně, parciální remise, ale hypertenze, hyperlipoproteinemie, porucha glukózové tolerance	žádné	3/2012	100 mg denně	18+	kompletní remise

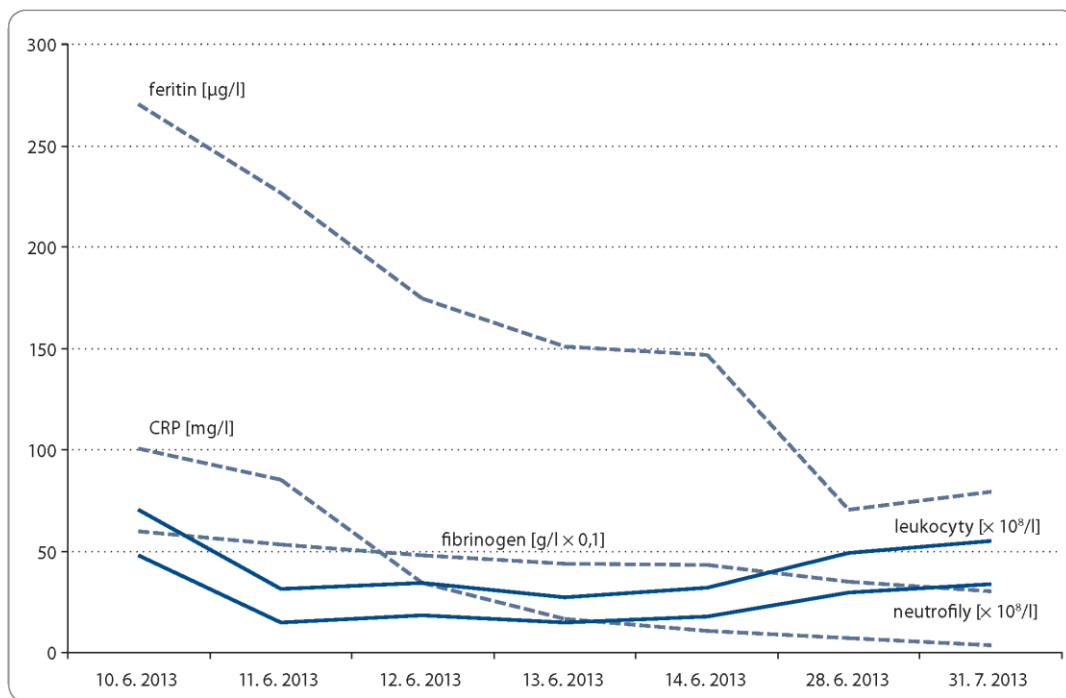
+ označuje pokračující léčbu

chorobné příznaky ve sledované kohortě tvořily (tab. 3): zvýšená tělesná teplota (100 %), bolesti kostí a kloubů (100 %), přičemž u čtyř pacientů (67 %) se jednalo o bolesti holenních kostí, dále laboratorní známky zánětu (100 %) a abnormální struktura kostí dle TcS (67 %) a dle CT nebo RTG (50 %). Hmatné zvětšené lymfatické uzliny byly zjištěny jen u jednoho pacienta (případ 4), stejně tak příznačný nálezy neutrofilní urtikariální dermatózy ukázal jen jeden histopatologický rozbor (případ 4) z celkem pěti diagnostických kožních biopsií. Zajímavá je však vazba na onemocnění prostaty

u dvou pacientů (karcinom prostaty u případu 3, prostatitida u případu 5) v počátečních fázích Schnitzler-syndromu. Analýza *NLRP3* genu potvrdila Q703K polymorfismus u případu 2.

Zahájení léčby anakinrou představovalo zlomové řešení vedoucí během několika hodin k ústupu kopřivky (obr. 7) a bolestí a v řádu několika dnů k normalizaci laboratorních markerů zánětu (graf 1, 2), stejně tak jako hladin IL-6 a IL-18 v případu 2. Kompletní (83 %) nebo parciální (17 %) remise onemocnění bylo dosaženo u všech sledovaných subjektů s mediánem délky podá-

vání anakinry 30,5 měsíce ($37,2 \pm 31,2$; $n = 6$) (tab. 4). Podrobný popis léčebného úspěchu v případech 1 a 2 jsme zveřejnili v dřívějších publikacích [15,16]. Interval mezi jednotlivými 100 mg dávkami, který standardně činí 24 hod, jsme v případu 1 prodloužili až na 48 hod při uspokojivé toleranci, kdy je pacient schopen sám si jej regulovat dle aktuálního zdravotního stavu. Příznivý vliv blokády signalizační dráhy IL-1 jsme zaznamenali i při laboratorním hodnocení kostní remodelace (tab. 5). Přes rychlou a jednoznačnou léčebnou odpověď na anakinru u případu 2 nedošlo k úplnému vymizení



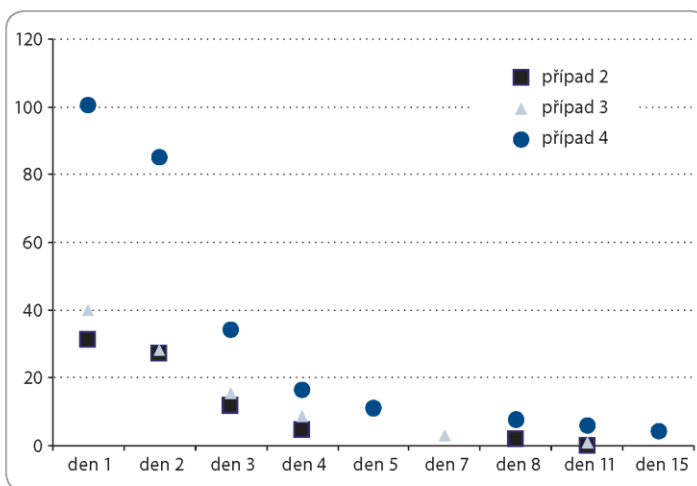
Graf 1. Laboratorní změny v průběhu léčby anakinrou u případu 4.

Po zahájení pravidelné medikace anakinry došlo k postupnému poklesu sérových ukazatelů zánětu (feritin, CRP, fibrinogen) doprovázeného ústupem kožních příznaků (do 24 hodin) a odezněním bolestí kostí (během několika dnů). Po 1,5 měsíci léčby u pacienta přetrvává pouze mírná svalová slabost daná fyzickou dekondíci při dlouhodobé kortikoterapii. Přestože v době diagnózy dosahovala hodnota leukocytů $17,54 \times 10^9/l$, při zahájení anakinry byla ve fyziologickém rozmezí, což vysvětlujeme cytostatickým účinkem několikaměsíční předcházející terapie cyklofosfamidem. Nežádoucí účinky anakinry se v krevním obrazu projeví poklesem počtu neutrofilních granulocytů. Tato neutropenie však byla mírná (nadir = $1,47 \times 10^9/l$), nekomplikovaná a trvala jen 1 týden (11.–17. 6. 2013). Pozn.: Pro grafické účely byly u některých ukazatelů (fibrinogen, leukocyty, neutrofilny) pozměněny jednotky měření.

Graf 2. Hodnoty CRP [mg/l] u třech pacientů v průběhu zahájení léčby anakinrou.

V průběhu několika dnů po zahájení pravidelné léčby anakinrou došlo u všech pacientů k normalizaci hodnoty CRP (normální rozmezí: 0–5 mg/l).

všech projevů onemocnění a u pacienta nadále přetrvávají artralgie, k nimž se asi po roce a půl podávání anakinry připojily námahou vyvolané ataky kopřivkových výsevů a febrilií s frekvencí přibližně jednou za dva měsíce při normalizovaných zánětlivých ukazatelích. Ačkoliv nebyla etiologie kloubních příznaků zpočátku zcela jednoznačná, vzhledem k dalšímu vývoji je lze přiřadit k symptomatice Schnitzler-syndromu a stav nyní hodno-



Tab. 5. Laboratorní sledování kostního metabolismu (případ 4).

Datum odběru	Aktuální terapie	Míra aktivity onemocnění		Ukazatele kostní přestavby			
		klinicky	laboratorně	osteoblastická osteoformace			osteoklastická osteoresorpce
				(míra a četnost kopřivky, teplot a bolestí)	CRP (C-reaktivní protein)	b-ALP (kostní izoenzym alkalické fosfatázy)	
			norma: 0–5 mg/l	norma: 23–75 %	norma: 14–46 ng/ml	norma: 21–78 µg/l	norma: 0–0,704 µg/l
10. 4. 2013	prednison, cyklofosfamid	parciální remise	13,1	34,2	7,49	11,9	0,551
10. 6. 2013	bez léčby	exacerbace	100,7	46,9	16,19	32,3	0,475
14. 6. 2013	po 4 dávkách anakinry	postupné navození kompletní remise	10,9	40,6	22,32	46,5	0,634
28. 6. 2013	v průběhu léčby anakinrou		7	31,2	26,81	65	0,558
31. 7. 2013			3,5	20,7	27,08	87,8	0,715

Hodnoty ukazatelů kostní přestavby [45] jsou vztaženy k aktivitě nemoci v různých fázích terapie. U pacientů se Schnitzler-syndromem se v literatuře popisuje akcentovaná funkce osteoblastů, která není vyvážená zvýšenou kostní resorpcí, což následně vede ke vzniku osteosklerotických lézí [14]. Naše výsledky ukazují korelaci mezi hodnotami b-ALP a aktivitou choroby vyjádřenou pomocí CRP, přičemž je patrný pokles b-ALP v průběhu účinné biologické léčby anakinrou. Na rozdíl od b-ALP jsou hladiny OSTK, PINP a CTx ovlivněny kortikoterapií, která suprimuje novotvorbu kostí na úkor stimulované osteoresorpce [46,47]. V souladu s těmito poznatky je u našeho pacienta po ukončení prednisonu postupným vysazováním patrný nárůst OSTK a PINP související zřejmě s obnovou kostní remineralizací. Paralelní nárůst osteoresorpce (vyjádřený ukazatelem CTx) pak dokládá remisi Schnitzler-syndromu, pro nějž je charakteristické, jak je výše uvedeno, narušení rovnováhy mezi těmito dvěma protichůdnými, ale úzce spjatými ději. Podobný vývoj hodnot b-ALP a CTx popsali ve své práci rovněž Kastritis et al u pacientů léčených pefloxacinem [31]. Naše data mimo jiné ukazují na škodlivé účinky dlouhodobé, osteoporogenní kortikoterapie, která u našeho pacienta probíhala od 9/2011 do 6/2013.

tíme jako parciální remisi. S ohledem na omezenou dostupnost biologika nebyla intenzita dávkovacího schématu zatím stupňována. S relapsem původní symptomatiky jsme se setkali dále v případě 5 při exacerbaci chronické cholecystitidy, jednalo se jen o krátkodobé zhoršení stavu. Během podávání anakinry nedošlo ve sledované kohortě k rozvoji žádných závažných nežádoucích projevů (tedy stupně III a IV dle CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, verze 4.0) či jiných interakcí vynucujících si přerušování terapie, případně úpravu dávkování. Neutrofilní granulocytopenie se v naší kohortě nevyskytly, nebo byly přechodné, jak přehledně znázorňuje graf 1.

Diskuze

Některí autoři pohlížejí na Schnitzler-syndrom jako na premaligní stav, a to

s ohledem na možný přechod do lymfoproliferativního onemocnění (lymfom marginální zóny, Waldenströmova makroglobulinemie, mnohočetný myelom). Riziko transformace se tradičně odhaduje asi na 15–20 %, což přibližně odpovídá výskytu tohoto jevu u početnější skupiny pacientů s monoklonální gamapatií nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) [1]. Skutečnosti však bude zřejmě více odpovídat nedávno publikovaný statistický rozbor databáze z Mayo Clinic, který není zatížen pozitivní selekcí těžkých forem choroby, jako popis jednotlivých případů či malých skupin pacientů, a míru pravděpodobnosti stanovuje nižší, asi kolem 8 % [6]. K malignizaci pak dochází nejdříve po 10–20 letech od prvních příznaků nemoci. Pro předpověď přechodu do ma-

liní lymfoproliferace nebyly dosud popsány žádné prognostické faktory, v rovném signálem může být narůstající hodnota paraproteinu. Další potenciálně závažné komplikace zahrnují těžký průběh anémie chronických chorob a ojedinele popisovaný rozvoj sekundární (AA) amyloidózy u neléčených nemocných. Z hlediska mortality je však průběh příznivý, 91 % nemocných žije déle než 15 let [8,17]. Pacient, který byl původně popsán Liliane Schnitzler, zemřel 23 let od prvních příznaků nemoci na difuzní lymfoplazmocytní infiltraci jater a kostní dřeni [18].

Ačkoliv se Schnitzler-syndrom vyznačuje kolísavým průběhem s různými dlouhými klidovými pauzami, dlouhou dobu byla choroba považována za chronicky invalidizující, bez možnosti uzdravení. Jistý názorový obrat nastal po zveřejnění

Tab. 6. Léčebná doporučení u Schnitzler-syndromu.

Terapeutický algoritmus u jisté nebo pravděpodobné diagnózy Schnitzler-syndromu [2]	
uspokojivá kvalita života, nízké CRP (< 30 mg/l)	snížená kvalita života, elevace zánětlivých markerů
léčba	
pečlivé sledování	anakinra (100 mg/den)
kolchicin (1–2 mg/den)	při nedostatečné účinnosti a jisté diagnóze:
nesteroidní antiflogistika (NSA)	a) navýšit dávkování na 2–3 × 100 mg/den
pefloxacin (2 × 400 mg/den)	b) přidat kolchicin a/nebo pefloxacin
hydroxychlorochin (2 × 200 mg/den)	c) tocilizumab
sledování	
proinflamatorní stav organismu každé 3 měsíce: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, CRP	proinflamatorní stav organismu každých 6–12 měsíců

MGUS (jednou ročně, pokud monoklonální Ig < 10 g/l; 2krát ročně, pokud 10–30 g/l; každé 3 měsíce, pokud > 30 g/l); elektroforéza séra, kreatinin, kalcium (při IgG variantě), laktátdehydrogenáza, proteinurie

Přiřazení k mírnější formě onemocnění je zatíženo nezanedbatelným rizikem podhodnocení subjektivně vnímané kvality života, kterou bývá pacient často schopen dostatečně posoudit až při srovnání s podáváním účinné léčby. Z tohoto důvodu by v každém nejednoznačném případě měla být nemocnému nabídnuta terapie anakinrou v první linii.

dvou případů spontánní remise, které byly publikovány v roce 2010 a 2011. U prvního pacienta došlo po osmi letech k samovolnému útlumu aktivity nemoci trvajícímu již více než pět roků, během nichž se chladem či stresem indukovaná exacerbace vyskytla jednou, maximálně dvakrát do roka při neměnné hladině monoklonálního imunoglobulinu (30 g/l) [1]. Druhým byl případ muže předléčeného antihistaminiky, kortikoidy a nesteroidními antiflogistiky, u něhož se po 3letém průběhu Schnitzler-syndromu přesmykla produkce IgM k na třídu IgG k s následným pozvolným a úplným snížením hladiny paraproteinu doprovázeným odezněním všech původních příznaků nemoci (kopřivka, únava, bolesti kloubů a kostí dolních končetin). Tento pozoruhodný průběh nemoci upozornil na potenciální kauzalitu mezi monoklonální gamapatií a typickou klinickou manifestací tohoto syndromu [19].

Do roku 2005, kdy se objevila první zpráva o úspěšné biologické terapii preparátem anakinra [20], byla léčba této choroby svízelná a frustrující a lékem první volby se na dlouhou dobu staly nesteroidní antiflogistika a kortikosteroidy. Blokátory cyklooxygenázy sice účinkovaly při symptomatické léčbě teploty a bolesti kostí a kloubů, neměly

však většinou žádný vliv na kožní projevy [21]. Obdobně glukokortikoidy na jedné straně snižují intenzitu kožních projevů a povšechné zánětlivé reakce, ale pro dosažení léčebného efektu je zapotřebí takových dávek (obvykle minimálně 20 mg prednisonu), při jejichž dlouhodobém užívání vznikají velmi nepříjemné nežádoucí účinky v podobě iatrogenního Cushingova syndromu [15]. Vyzkoušeny byly také kolchicin (Colchicum-Dispert[™]) [8,22], dapson [23], hydroxychlorochin (Plaquenil[™]) a chlorochin [24], dále plazmaferéza [23,25] a nitrožilní imunoglobuliny [26], cytostatika (metotrexát, cyklofosfamid, chlorambucil) a imunosupresiva (azathioprin, cyklosporin) [8], rituximab [27], inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α (etanercept, adalimumab) [28], s významnějším léčebným efektem i interferon α [20], thalidomid [29], fototerapie metodou PUVA [8] a pefloxacin (Abaktal[™]), antibiotikum fluorochinolonové řady, který kromě svých antimikrobiálních účinků vykazuje rovněž imunomodulační a antiinflamatorní vlastnosti [30,31]. Antihistaminika jsou u Schnitzler-syndromu na kožní projevy neúčinná [24,32]. Bolesti kostí však mohou mírnit, či zcela odstraňovat bisfosfonáty [16].

Zásadní změnu přinesl až preparát anakinra, antagonistu lidského receptoru pro IL-1 získaný rekombinantní technologií z buněk *Escherichia coli*, tedy látka selektivně zaměřená na tlumení zánětlivého cytokinu. Již první injekce (100 mg subkutánně) navodí během několika hodin kompletní remise nemocí [11]. Anakinra odstraní zcela svědění kůže, kopřivkovité projevy, zvýšenou tělesnou teplotu, stejně tak jako bolesti pohybového systému a únavu. Léčebný účinek anakinry se projeví také v laboratorních nálezech, kde je patrný pokles zánětlivé odpovědi organismu, včetně hladin proinflamatorních cytokinů IL-6 a IL-18 [15]. IL-6 hraje důležitou roli při proliferaci plazmocytů a je spojován s chronicky zvýšenou hodnotou CRP, neutrofilii a s anémií chronických chorob přítomnou u těchto pacientů [33]. IL-18, označovaný jako interferon γ indukující faktor, pak zastupuje proinflamatorní cytokin z IL-1 rodiny štěpený kaspázou-1 [34]. Naproti tomu plazmatické hladiny IL-1 β (výhradně solubilní forma IL-1) a IL-1 α (převážně membránová forma IL-1) jsou u pacientů se Schnitzler-syndromem pod limitem detekce ELISA (< 1 pg/ml) [12,35]. Pro jejich stanovení v CD14⁺ buňkách (monocy-

tech) lze použít stimulaci pomocí bakteriálního endotoxinu (lipopolysacharidu), která zvyšuje nejen sekreci IL-1, ale dále i IL-6 a tumor nekrotizujícího faktoru- α (TNF- α). Ryan et al v *ex vivo* podmínkách ukázali, že IL-1 inhibitor tlumí stimulanou hypersekreci jak samotného IL-1, tak i IL-6 a TNF- α , čímž poskytli důkaz podporující klinickou odpověď po podání anakinry [36]. Přes evidentní a zásadní příznivý vliv na zánět nemá však léčba blokadou IL-1 žádný vliv na monoklonální komponentu [11]. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu anakinry je její aplikace každodenní a trvalá a po vysazení se příznaky dostavují do 35–45 hodin [1].

Z těchto a mnoha dalších pozorování upevňujících postavení anakinry v léčbě pacientů se Schnitzler-syndromem čerpali účastníci mezinárodního expertního setkání ve francouzském Štrasburku v květnu 2012 při přípravě oficiálních terapeutických doporučení, která podle závažnosti chorobných projevů dělí nemocné do dvou skupin a zahrnují rovněž problematiku dispenzarizace (tab. 6) [2]. U lehkých forem se kromě standardních režimových opatření (vystříhání se faktorů vyvolávajících vzplanutí příznaků) připouští i možnost bedlivého sledování bez medikamentózních zásahů. Při nedostatečné toleranci pak lze vyzkoušet některý z následujících preparátů – kolchicin (účinný asi jen ve čtvrtině případů, ale příznivý bezpečnostní profil a běžně dostupný na lékařský předpis), nesteroidní antiflogistika (v analgetické indikaci při sporadických exacerbacích), pefloxacin (zřejmě největší potenciál z této skupiny, použití však limitováno nežádoucími účinky, zejména tendinopatií), hydroxychlorochin (především u bolestivých kloubů, výborný bezpečnostní profil, ale jen ojediněle dostatečný efekt). Naopak v podmožně závažnějších forem Schnitzler-syndromu má anakinra dominantní pozici (stupeň doporučení C podle zásad medicíny založené na důkazech). Léčebné alternativy uváděné štrasburskými doporučeními v případě mírného průběhu onemocnění se ale vztahují jen k minoritní skupině pacientů. S ohledem na všeobecně udávaný dlouhý interval od příznaků k diagnóze se totiž u většiny nemocných

rozvine torpidní forma vyžadující cílenou biologickou léčbu. Navíc ostatní preparáty, jak je shrnuje tab. 6, vykazují podstatně nižší účinek při potenciálně vyšší toxicitě a jejich upřednostnění v klinické praxi může znamenat jen další oddálení inhibitorů IL-1 se zbytečným prodlužováním expozice pacientů škodlivému působení prozánětlivého stavu organismu. Z těchto důvodů naše pracovní skupina jednoznačně podporuje podání anakinry v rámci léčby první linie u všech pacientů s jistou diagnózou Schnitzler-syndromu.

Ačkoliv ve většině publikovaných případů navodila první injekce během několika hodin kompletní remisi nemoci, nově se v literatuře objevily sporadické případy rezistence vůči IL-1 blokadě anakinrou a rilonceptem (viz níže), které příznivě zareagovaly na antagonistu humánního receptoru pro IL-6, tocilizumab (RoActemra[™], Roche) [37]. Bude to zřejmě otázka několika následujících let, zdali se skutečně potvrdí členění Schnitzler-syndromu na pravděpodobně převažující okruh nemocných odpovídajících na anti-IL-1 léčbu a na minoritní skupinu určenou pro anti-IL-6 preparáty. Štrasburský konsenzus nicméně pro případy nedostatečné rezpozitivity doporučuje v první řadě navýšit dávkování anakinry na 200–300 mg denně. Na druhé straně u pacientů dobře kompenzovaných anakinrou by měla být vždy snaha nastavit nejnižší účinné dávkování (prodloužením intervalu na 36–48 hodin, podobně jako u našeho případu 1, nebo aplikací jen části ampulky). Pozornost si v této souvislosti zaslouhuje nález Q703K polymorfizmu v genu *NLRP3*, který jsme odhalili u případu 2, nikoliv ale v případech 1 a 5. Podle nedávno publikované studie totiž může tato varianta predisponovat její nositele k rozvoji klinických projevů podobných těm, které doprovázejí hereditární autoinflamatorní syndromy [38]. Můžeme tak spekulovat o podílu této abnormality potencující proinflamatorní stav organismu na nedostatečné léčbě odpovědi na standardní dávkování anakinry u případu 2. Zde by řešení mohl přinést intenzifikovaný režim, podání inhibitoru IL-6 anebo jiného blokátoru IL-1 (viz níže).

S ohledem na popsání dva případy spontánní remise doporučuje štrasburské usnesení dále přerušit léčbu anakinrou po dvou letech kompletní remise ke zhodnocení, zda-li dojde k rozvoji původních symptomů. Toto pozastavení by mělo trvat alespoň dva týdny, neboť díky kompenzatorním mechanismům může dojít ke vzplanutí příznaků ihned po přerušení aplikace. Někteří experti navrhuji před ukončením anakinry překlenovací terapii kolchicinem (zpočátku tři měsíce, při trvání remise následně prodloužení na dalších 3–6 měsíců) [4]. U našich případech 1, 2, 5 léčených více než dva roky jsme však k těmto krokům nepřistoupili (v případě 2 nebyla dosažena kompletní remise, případ 1 absolvoval během téměř 20 let 10 linií léčby, hodnotíme jej tedy jako těžkou, špatně kompenzovatelnou formu, podobně jako případ 6, u něhož byl s neúspěchem zkušeno i kolchicin). Délka terapie u ostatních pacientů (případy 3, 4, 6) dosud uvedenou hranici nepřesáhla.

Anakinra má výborný bezpečnostní profil, nežádoucí účinky jsou mírné a vyskytují se s nízkou frekvencí (dyspepsie, infekční komplikace, neutropenie), častější kožní reakce bývají jen přechodné [39]. V průběhu podávání by laboratorní odběry měly zahrnovat počet neutrofilních granulocytů, jaterní testy, cholesterol a triglyceridy. Možnou kontraindikací představuje léková hypersenzitivita a pokles glomerulární filtrace pod 30 ml/hod [4]. V našem souboru nebyla anakinra spojována s žádnými závažnými nežádoucími projevy. Naše výsledky dále prokazují velmi dobrou toleranci léku při dlouhodobém užívání (medián 30,5 měsíce).

Novinku v léčbě Schnitzler-syndromu představují další dva přípravky používané v indikaci kryopyrinopatií, které blokují IL-1 s delším biologickým poločasem, než má anakinra. I přes jejich nesporný efekt a komfort pro pacienty je však zatím nelze pro nízkou nákladovou efektivnost a nedostatek relevantních dat ze studií zahrnout do běžných terapeutických schémat. Riloncept (Arcalyst[™], Regeneron Pharmaceuticals, Inc., aktuálně není v České republice registrován) je dimerický fúzní protein, který se skládá z extracelulární části recep-

toru pro IL-1 (IL-1R1) a z jeho akcesorního proteinu (IL-1R-AcP), které jsou oba navázány na Fc fragment IgG protilátky. Vzniklý komplex účinně blokuje IL-1 [40]. Výhodou je možnost aplikovat 160 mg podkožně v intervalu jednoho týdne, přičemž iniciační nasyčovací dávka odpovídá 2násobku, tedy 320 mg. Zatím jediná publikace hodnotí bezpečnost a efektivitu u osmi pacientů v rámci prospektivní, jednocentrové, otevřené studie. Při dosažení čtyř kompletních a tří parciálních remisí (jeden případ rezistence) byla tolerance rilonaceptu vynikající, žádné závažné nežádoucí účinky hlášeny nebyly [41].

Druhou účinnou molekulou zastupuje kanakinumab (Ilaris™, Novartis), humánní monoklonální protilátka proti lidskému IL-1 β , která po navázání na tento ligand brání jeho interakci s receptory pro IL-1 a následnému spuštění zánětlivé kaskády [42]. Aplikuje se 150 mg podkožní injekcí a doporučený dávkovací interval je osm týdnů. Dle medicínské databáze MEDLINE vedl kanakinumab ve všech čtyřech zdokumentovaných případech ke kompletní remisí Schnitzler-syndromu, a to při absenci jakýchkoliv závažných nežádoucích účinků. Tento terapeutický úspěch má navíc jednu neméně důležitou patofyziologickou implikaci, podle níž právě IL-1 β zodpovídá za typické příznaky Schnitzler-syndromu. Zatímco anakinra blokuje jak IL-1 α , tak IL-1 β , kanakinumab selektivně atakuje toliko IL-1 β za plného léčebného účinku [43,44].

Závěr

U Schnitzler-syndromu bývá chronická kopřivka, někdy provázená intenzivním pruritem, obvykle prvním příznakem nemocných, který je přivede k lékaři. Jelikož je diferenciální diagnostika urtikariálních morf značně rozsáhlá, bývá při sporadických zprávách o Schnitzler-syndromu v odborném tisku toto onemocnění často diagnostikováno opožděně. Bez znalosti správné diagnózy je však léčba frustrující a její výsledky neuspokojivé. Dosud nejúčinnější terapie spočívá v blokádě IL-1 pravidelnou aplikací anakinry, která má nejen ústřední postavení v nejnovějších, štrasburských doporučeních, ale prokázala

rovněž jednoznačný efekt v námi prezentované kohortě šesti pacientů ze tří klinických pracovišť v rámci České republiky.

Anakinra je účinný, ověřený a bezpečný preparát s možností dlouholetého podávání při zachování původní efektivity a tolerance. Užívání anakinry zcela odstraní všechny nepříjemné, často invalidizující příznaky Schnitzler-syndromu tím, že potlačí autonomní zánětlivou reakci v organizmu. Tento lék by měl být v rámci první linie dostupný ve standardním dávkování 100 mg denně všem pacientům s prokázanou diagnózou Schnitzler-syndromu. Věříme, že zde prezentovaná data se stanou nejen podkladem pro efektivní farmakoekonomický odhad v rámci skupiny velmi vzácných diagnóz na národní úrovni, ale že rovněž poskytnou klinickým lékařům ucelené argumenty při jednání s plátcí zdravotní péče. Zároveň je však třeba vyzdvihnout úlohu vysoce specializovaných centralizovaných zdravotnických služeb úzce spjatých s existencí celostátního registru, jehož vznik bychom chtěli touto cestou podnítit a podpořit tak mezioborovou a mezicentrovou spolupráci zacílenou na optimalizaci péče o pacienty se Schnitzler-syndromem.

Literatura

- Lipsker D. The Schnitzler syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 38.
- Simon A, Asli B, Braun-Falco M et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy* 2013; 68(5): 562–568.
- Schnitzler L. Lésions urticariennes chroniques permanentes (érytheme pétaaloïde?) Cas cliniques, n° 46 B. *Journé Dermatologique d'Angers*, 28 octobre 1972.
- Schnitzler L, Schubert B, Boasson M et al. Urticairic chronique lesions osseuses macroglobulinémie IgM. *Maladie de Waldenström?* *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1974; 81: 363–366.
- de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW et al. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37(3): 137–148.
- Jain T, Offord CP, Kyle R et al. Schnitzler syndrome: an under diagnosed clinical entity. *Haematologica* 2013; 98(10): 1581–1585.
- Szturz P, Adam Z, Šedivá A et al. Schnitzler-syndrom: diagnostika a léčba. *Klin Onkol* 2011; 24(4): 271–277.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(1): 37–44.
- SanMartín O, Feber I, Botella R et al. Urticarial lesions and monoclonal IgM gammopathy. Schnitzler's syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130(9): 1195–1198.
- Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and

review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88(1): 23–31.

- Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2010; 29(5): 567–571.
- Look J, Lamprecht P, Timmann C et al. Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): 500–502.
- Rowczenio DM, Trojer H, Russell T et al. Clinical characteristics in subjects with NLRP3 V198M diagnosed at a single UK center and a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(1): R30.
- Terpos E, Asli B, Christoulas D et al. Increased angiogenesis and enhanced bone formation in patients with IgM monoclonal gammopathy and urticarial skin rash: new insight into the biology of Schnitzler syndrome. *Haematologica* 2012; 97(11): 1699–1703.
- Szturz P, Adam Z, Klabusay M et al. Schnitzler-syndrom: popis případu, zkušenosti s léčbou glukokortikoidy a preparátem anakinra (Kineret™) a sledování cytokinové odpovědi organizmu. *Vnitř Lék* 2011; 57(1): 97–112.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Zhodnocení dvouleté léčby Schnitzlerova syndromu (kopřivkové velkoplošné morfy, monoklonální IgM gamopatie a osteolyticko-osteosklerotické změny skeletu) preparátem anakinra (Kineret). *Vnitř Lék* 2009; 55(12): 1196–1197.
- Claes K, Bammens B, Delforge M et al. Another devastating complication of the Schnitzler's syndrome: AA amyloidosis. *Br J Dermatol* 2008; 158(1): 182–184.
- Verret JL, Leclach C, Rousset MC et al. Schnitzler syndrome and Waldenström disease. Fatal outcome of the original case. *Ann Dermatol Venerol* 1993; 120(6–7): 459–460.
- Asli B, Brouet JC, Ferman J. Spontaneous remission of Schnitzler syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(1): 87–88.
- Martinez-Taboada VM, Fontalba A, Blanco R et al. Successful treatment of refractory Schnitzler syndrome with anakinra: comment on the article by Hawkins et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7): 2226–2227.
- Florez AF, Gallardo Agromayor E, Garcia-Barredo R et al. Radiological aid to clinical diagnosis of Schnitzler's syndrome: multimodality imaging approach. *Clin Rheumatol* 2008; 27(1): 107–110.
- Šedivá A, Poloučková A, Podrazil M et al. Characterization of the B-cell compartment in a patient with Schnitzler syndrome. *Scand J Rheumatol* 2011; 40(2): 158–160.
- Borradori L, Rybojad M, Puissant A et al. Urticarial vasculitis associated with monoclonal IgM gammopathy, Schnitzler's syndrome. *Brit J Dermatol* 1990; 123(1): 113–118.
- Berdý SS, Bloch KJ. Schnitzler's syndrome: A broader clinical spectrum. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(4): 849–854.
- Olsen E, Forre O, Lea T et al. Unique antigenic determinants used as markers in a patient with macroglobulinemia urticaria. Similar idiotypes demonstrated in the skin and on peripheral blood lymphocytes. *Acta Med Scand* 1980; 207(5): 379–384.
- Lebbe C, Rybojad M, Klein F et al. Schnitzler's syndrome with sensorimotor neuropathy. *J Amer Acad Dermatol* 1994; 30(2 Pt 2): 316–318.
- Eiling E, Möller M, Kreiselmair I et al. Schnitzler syndrome: treatment failure to rituximab but response to anakinra. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 361–364.
- Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E et al. Schnitzler's syndrome improvement after anti-TNF-alpha therapy. *Joint Bone Spine* 2010; 77(5): 491.
- de Koning HD, Bodar EJ, Simon A et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 542–544.

30. Asli B, Bienvenu B, Cordoliani F et al. Chronic urticaria and monoclonal IgM gammopathy (Schnitzler syndrome): report of 11 cases treated with pefloxacin. *Arch Dermatol* 2007; 143(8): 1046–1050.
31. Kastiris E, Katoulis A, Terpos E et al. Schnitzler's syndrome: increased levels of bone formation and angiogenesis factors are reduced after successful pefloxacin treatment. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8(6): 359–362.
32. Janier M, Bonvalet D, Blanc MF et al. Chronic urtica and macroglobulinemia (Schnitzler's syndrome): report of two cases. *J Amer Acad Dermatol* 1989; 20(2 Pt 1): 206–211.
33. Asahina A, Sakurai N, Suzuki Y et al. Schnitzler's syndrome with prominent neutrophil infiltration misdiagnosed as Sweet's syndrome: a typical example of urticarial neutrophilic dermatosis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(4): e123–e126.
34. Migliorini P, Del Corso I, Tommasi C et al. Free circulating interleukin-18 is increased in Schnitzler syndrome: a new autoinflammatory disease? *Eur Cytokine Netw* 2009; 20(3): 108–111.
35. Pizzirani C, Falzoni S, Govoni M et al. Dysfunctional inflammation in Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(10): 1304–1308.
36. Ryan JG, de Koning HD, Beck LA et al. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 260–262.
37. Krause K, Feist E, Fiene M et al. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 848–850.
38. Vitale A, Lucherini OM, Galeazzi M et al. Long-term clinical course of patients carrying the Q703K mutation in the NLRP3 gene: a case series. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(6): 943–946.
39. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB et al. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(11): 2838–2846.
40. Stahl N, Radin A, Mellis S. Rilonacept-CAPS and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 124–134.
41. Krause K, Weller K, Stefaniak R et al. Efficacy and safety of the interleukin-1 antagonist rilonacept in Schnitzler syndrome: an open-label study. *Allergy* 2012; 67(7): 943–950.
42. Church LD, McDermott MF. Canakinumab: a human anti-IL-1 β monoclonal antibody for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(6): 831–841.
43. de Koning HD, Schalkwijk J, van der Meer JW et al. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 β as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(6): 1352–1354.
44. Vanderschueren S, Knockaert D. Canakinumab in Schnitzler syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(4): 413–416.
45. Štúdla V, Budíková M, Petrová P et al. Analýza sérových hladin vybraných biologických ukazatelů u monoklonální gamapatie nejistého významu a mnohočetného myelomu. *Klin Onkol* 2010; 23(3): 171–181.
46. Paglia F, Dionisi S, De Geronimo S et al. Biomarkers of bone turnover after a short period of steroid therapy in elderly men. *Clin Chem* 2001; 47(7): 1314–1316.
47. Engvall IL, Svensson B, Tengstrand B et al. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(6): R128.

5. Vaskulopatie (Mnohočetná angiomatóza)

Vaskulopatie v pojetí pracovní skupiny pro velmi vzácné diagnózy při Interní hematologické a onkologické klinice FN Brno tvoří ne zcela přesně vymezenou skupinu vaskulárních nádorů, k nimž kromě hemangiomů, mnohočetných angiomatóz a angiosarkomů přiřazujeme i pacienty s těžkou formou hereditární hemoragické teleangiektázie (morbus Rendu-Osler-Weber) vyžadující antiangiogenní léčbu preparáty jinak používanými v onkologii (thalidomid, bevacizumab). Tato kapitola se však bude zabývat podrobněji pouze jedním z těchto velmi vzácných chorobných jednotek, mnohočetnou angiomatózou u dospělých pacientů.

Vícečetné, progresivně proliferující angiodysplazie, které zároveň postihují více orgánů či tkání, definují onemocnění s označením mnohočetná angiomatóza. Vedle histiocytóz a Castlemanovy choroby je dalším chameleonem mezi neoplastickými chorobami. Ačkoliv jsou krvácivé komplikace pro tuto jednotku typické, nemusejí stát v popředí klinických příznaků a mírné chronické krevní ztráty často dlouho unikají pozornosti nemocného, ale i zdravotníků, zvláště pokud se jedná o mladého pacienta bez dalších komorbidit. Symptomatologii tak mohou dominovat např. bolesti zad při postižení obratlových těl vedoucích k angiomem indukované osteolýze nebo neurčité bolesti v oblasti břicha, kdy angiomatózní hmoty rostou v peritoneální dutině nebo ve stěně žaludku či střev. V dalším průběhu se pak dlouhodobé krevní ztráty zažívacím traktem promítnou do postupně se prohlubující symptomatické sideropenické anémie, podobně jako ztráty bílkovin angiomatózními útvary střeva mohou v delším časovém horizontu působit hypoproteinémií.

Diagnostika, léčba a sledování

Radiodiagnostická detekce angiomů je možná pomocí CT či magnetické rezonance. Scintigraficky lze při použití FDG-PET/CT detekovat v obratlích postižených hemangiomy sníženou metabolickou aktivitu v porovnání s fyziologickými hodnotami ve zbytku páteře. Nálezy však nemusí být specifické a definitivní výsledek poskytne až histologické ověření bioptovaného materiálu.

V případech symptomatického onemocnění s mnohočetným postižením mají lokální a lokoregionální intervence jen pomocný význam a hlavní důraz je kladen na léčbu systémovou.

Pacientovi s mnohočetnou angiomatózou sledovanému na naší klinice jsme od roku 2005 podávali interferon-alfa, který byl později doplněn a následně vystřídán jiným antiangiogenním preparátem, thalidomidem. Tento léčebný přístup sice byl s to nemoc stabilizovat, ale při dávkách redukováných postupem času pro hromadící se tíživé nežádoucí účinky jsme pozorovali narůstající aktivitu onemocnění. V dané situaci až lenalidomid, jako vylepšená alternativa thalidomidu vyznačující se odlišným spektrem toxicity, pozastavil u našeho pacienta progresi onemocnění na téměř 1 rok.

V rámci sledování pacientů doporučujeme periodické vyšetřování zobrazovacími metodami (FDG-PET, CT, magnetická rezonance) a laboratorní testování. Velké hemangiomy totiž mohou vést k rozvoji lokalizované intravaskulární koagulace s konzumpcí koagulačních faktorů a někdy i k sekvestraci destiček s následnou trombocytopenií. V krevních odběrech proto aktivitu choroby měříme nejen na základě hladiny hemoglobinu, ale rovněž hodnocením počtu trombocytů, sérových koncentrací D-dimerů a fibrinogenu a výsledků etanol gelifikačního testu (PŘÍLOHA 28).

5.1. PŘÍLOHA 28:

Szturz P, Adam Z, Řehák Z, Koukalová R, Křen L, Moulis M, Krejčí M, Mayer J.

Salvage lenalidomide in four rare oncological diseases.

Tumori. 2013; 99: e251-256.

Impakt faktor v roce 2013 = 1,090

Stěžejní body publikace:

- popis průběhu onemocnění u pacienta s mnohočetnou angiomatózou a výsledky dlouhodobého sledování pacientů popsaných v PŘÍLOHÁCH 9 A 19 (str. 290-292)
- patofyziologické zdůvodnění účinnosti lenalidomidu v těchto léčebných indikacích (str. 293-294)
- jeden z prvních popisů účinné léčby imunomodulačními látkami u angiomatózy (str. 291-292)

Salvage lenalidomide in four rare oncological diseases

Petr Szturz¹, Zdenek Adam¹, Zdenek Rehak², Renata Koukalova², Leos Kren³, Mojmir Moulis³, Marta Krejci¹, and Jiri Mayer¹

¹Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Brno; ²Department of Nuclear Medicine, PET Center at the Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno; ³Department of Pathology, University Hospital Brno and Masaryk University, School of Medicine, Brno, Czech Republic

ABSTRACT

In rare disorders, there are often no standard therapy recommendations. Patients with refractory disease may require novel experimental approaches. Applied as second- up to fourth-line treatment, lenalidomide (10-25 mg perorally on days 1-21 in a 28-day cycle) was used in our cohort of four adult patients with aggressive, multisystem and relapsing diseases. Complete and long-lasting remissions (more than 1 year, no maintenance therapy) were achieved in patients with Langerhans cell histiocytosis (11 cycles, combination with dexamethasone and etoposide, consolidated by allogeneic blood stem cell transplant) and plasma-cell Castleman disease (15 cycles, monotherapy). Mixed response with complete disappearance of brain infiltrates was reached in Erdheim-Chester disease (6 cycles, monotherapy) and gastrointestinal bleeding was well controlled in multiple angiomas (9 cycles, combination with thalidomide). For disease activity evaluation each patient underwent fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography scan imaging, which was complemented by clinical and laboratory investigations.

Introduction

Not only is it the low prevalence that bonds the 4 entities described here, but there is also diversity in their clinical picture, nearly escalating to an artful, chameleon-like camouflage. Pathological Langerhans cells as well as foamy histiocytes of Erdheim-Chester disease may proliferate and accumulate in virtually any tissue. An analogous situation arises in multiple angiomas with widespread invasion of histologically benign vascular tumors. Sometimes presenting a diagnostic challenge requiring repeated surgical biopsies, multicentric Castleman disease manifests with extensive lymphadenopathy, nonspecific general symptoms and laboratory abnormalities.

The malignant potential of the said disorders does not apply to their histopathological characteristics but to their unpredictable, life-threatening courses, justifying the need for a systemic therapeutic approach. Applied as the second- up to fourth-line treatment in our cohort of 4 patients, lenalidomide was used in multisystem, relapsing cases.

Case reports

During a 23-year period from November 1, 1989, to March 1, 2013, 24 patients with adult Langerhans cell histiocytosis, 2 with Erdheim-Chester disease, 3 with multiple angiomas and 7 with multicentric Castleman disease were followed up at our department. Four cases demonstrated refractory disease, making them potential candidates for experimental treatment. We received lenalidomide for our patients after enrollment in the Celgene's Compassionate Use Program (Celgene Corporation, Sum-

Key words: Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, angiomas, Castleman disease.

Acknowledgment: This work was supported in part by institutional resources for supporting the research organization provided by the Ministry of Health of the Czech Republic to the Masaryk Memorial Cancer Institute; MH CZ-DRO (FNBr, 65269705); research project of the Ministry of Education, Youth and Sports: MSM0021622434; IGA grants of the Ministry of Health: NT12215-4/2011, NT13190-3/2012 and project MUNI/A/0723/2012.

Correspondence to: Petr Szturz, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel +420-5-32232934; fax +420-5-32233603; email petr.szturz@fnbrno.cz

Received November 20, 2012; accepted March 15, 2013.

mit, New Jersey, USA). Based on our experience, we chose a dosing scheme used in multiple myeloma, i.e. 10-25 mg perorally on days 1-21 in a 28-day cycle. Antithrombotic prophylaxis with low-molecular-weight heparin was implemented in all patients but Case 3.

The first patient, a male born in 1973 (Case 1), was diagnosed with multisystem Langerhans cell histiocytosis affecting the lymph nodes, skin and lungs at the age of 35. The initial manifestation was reminiscent of a lymphoma with expressed B symptoms (night sweats, fever, weight loss, fatigue) and generalized lymphadenopathy. Early after the first-line treatment, the disease relapsed with dissemination into the bones and even an aggressive regimen completed by autologous peripheral blood stem cell transplant did not prevent a second relapse (Figure 1A). The patient was then started on lenalidomide monotherapy, which was later enhanced with dexamethasone and etoposide to boost a slower, though convincing response to single-agent therapy. The achieved nearly complete remission (Figure 1B) was consolidated by allogeneic blood stem cell transplant following reduced-intensity conditioning. During follow-up, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) showed complete disease remission at 3 months (Figure 1C) and 17 months (Figure 1D) after transplant. In March 2013, clinical and laboratory examinations confirmed a sustained disease-free status.

In the second case, a male born in 1965 (Case 2), it took more than 4 years to reveal the etiology behind pituitary stalk infiltration as Erdheim-Chester disease manifesting with diabetes insipidus. Moreover, osteosclerosis of the long bones, laboratory signs of a proinflammatory state (C-reactive protein 72.6 mg/L, fibrinogen 5.9 g/L), neurological symptoms (dysarthria) and pathological fatigue were present. Although magnetic resonance imaging (MRI) revealed partial regression of multiple brain lesions after initial systemic therapy, progressive metabolic activity in the long bones was documented on PET. In March 2010, the patient was started on lenalidomide monotherapy leading to complete resolution on MRI but showing further progression on PET after 6 cycles. Nevertheless, the patient had remained clinically stable until March 2011, when he commenced receiving anakinra as third-line therapy.

Back and abdominal pain, hematemesis, sideropenic anemia and hypoproteinemia were the presenting symptoms in a male patient born in 1977 (Case 3). In May 2005, following 2 years of inconclusive diagnostic investigations, pathological findings in a biopsied specimen during exploratory laparotomy was consistent with multiple angiomatosis affecting the visceral organs, mediastinum and skeletal system. The next 5 years we were adapting the applied antiangiogenic treatment, comprising various combinations of interferon-alpha and thalidomide, to a fragile balance between disease activity on the one hand and adverse drug reactions on the other (fatigue and depression

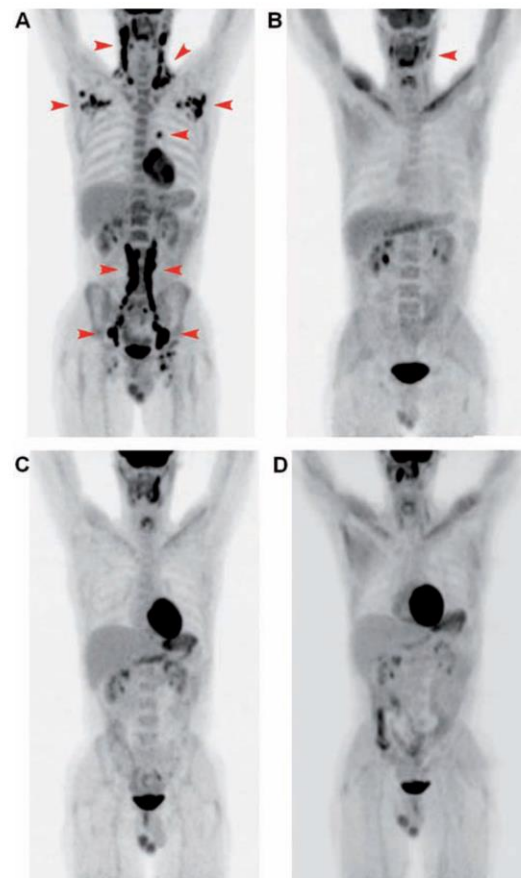


Figure 1 - Maximum-intensity projection visualizations of whole-body PET scans in Case 1. A) PET/CT in October 2010. Red arrows indicate lymph node involvement. B) August 2011. Red arrow indicates residual lymph node infiltration. C) December 2011. D) February 2013.

with interferon, neuropathy with thalidomide). Based on radiological and radionuclide evaluation of the vascular tumors (PET, CT and MRI), serum levels of D-dimers and fibrinogen, ethanol gelification test results, hemoglobin levels and thrombocyte counts, the disease activity was assessed. In May 2010, forced by the exhausted applicability of thalidomide and interferon alpha, we decided on lenalidomide administration (9 cycles in total). Due to a mild increase in D-dimers (from 10.8 to 17.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and a decrease in hemoglobin (from 135 to 117 g/L) after the first 2 months, lenalidomide monotherapy, facilitating substantial relief of neuropathy, was abandoned and enhanced by thalidomide later on. The combination regimen managed to stabilize the disease for 6 months, until an acute hemoglobin decrease appeared in April 2011, which made the patient

eligible for further treatment options (propranolol, sunitinib, paclitaxel, bevacizumab, octreotide).

Multicentric plasma-cell Castleman disease, manifesting with generalized lymphadenopathy, splenomegaly, vasculitis and increased serum markers of inflammation (C-reactive protein 35.4 mg/L, fibrinogen 4.7 g/L), was diagnosed in a male patient born in 1961 (Case 4). PET/CT in September 2008 revealed a large pelvic mass located dorsally from the left common iliac vessels (Figure 2A). The resulting compression of adjacent structures was an indication for systemic therapy. After first-line chemotherapy failure, we opted for less aggressive treatment with thalidomide, leading to a 50% reduction in tumor size. The thalidomide-based regimen was interrupted once by a short period of tocilizumab applications which, however, could not keep the disease in remission. In October 2010, due to progressive adverse effects of thalidomide (neuropathy) and glucocorticoids (Cushing syndrome), the treatment was switched to lenalidomide monotherapy, resulting in metabolic remission (SUVmax from 6.15 to 2.70) as well as size regression (diameter from 29 to 19 mm) as documented in Figures 2B and 2C. According to restaging PET/CT in July 2012 (Figure 2D) and clinical and laboratory investigations in March 2013, the achieved remission has been maintained.

An overview of the applied regimens and their effects is shown in Table 1, while the histopathological findings are reviewed in Figure 3. In all 4 cases, the overall toler-

ance of lenalidomide was excellent; hematological treatment-related toxicities, a major concern with lenalidomide, were mostly mild, which could be explained by the absence of bone marrow involvement in the patients (Table 2). Available separately are detailed reports depicting the disease courses in Cases 1 and 4 until August 2011^{1,2}. Here we present the previously unpublished final data including a 1-year disease-free follow-up without any maintenance therapy.

Discussion

Exhibiting potent antiinflammatory, antiangiogenic and immunomodulatory effects, lenalidomide is a functional and structural analog of thalidomide with reduced neurotoxic adverse events. Triggered by the first successful treatment in 1987³, thalidomide gained popularity in managing low-risk mucocutaneous and/or bone forms of Langerhans cell histiocytosis. A phase II trial of thalidomide in repeatedly relapsing cases was published in 2007⁴. Of 7 evaluable patients with low-risk organ involvement (i.e., skin, bone, lymph node or pituitary), 4 and 3 achieved complete and partial responses, respectively. Conversely, in the high-risk group (i.e., involving lung, liver, spleen or bone marrow) the mortality reached 100%. Reviewing the available literature, we have found only 1 report of an overall favorable response in a patient with high-risk organ involvement (lungs). However, the treatment was complicated by fatal sepsis⁵. In Erdheim-Chester disease, a related non-Langerhans cell histiocytosis, no similar articles have been published so far.

Encouraged by the antiangiogenic activity of thalidomide in vascular dysplasias, hemangiomas and telangiectasias, the first experimental applications of lenalidomide in this area included multifocal epithelioid hemangioendothelioma with disease stabilization after 6 years of lenalidomide administration⁶ and hereditary hemorrhagic telangiectasia, where lenalidomide proved superior to thalidomide in the prevention of gastrointestinal bleeding⁷.

Thalidomide is well established in the management of multicentric Castleman disease. Several case reports documented its efficacy as monotherapy⁸ or in combination with prednisone and cyclophosphamide⁹. Excellent results of 91% complete remissions were achieved with a multiagent regimen with rituximab in 11 mostly human immunodeficiency virus-positive patients¹⁰.

Complete and long-lasting disease remissions were obtained with lenalidomide in Cases 1 and 4 of our cohort, which had previously demonstrated refractory disease that was difficult to manage. A mixed response with complete disappearance of brain infiltrates was obtained in Case 2 and gastrointestinal bleeding was well controlled in Case 3. A March 2013 MEDLINE search of the English medical literature did not retrieve

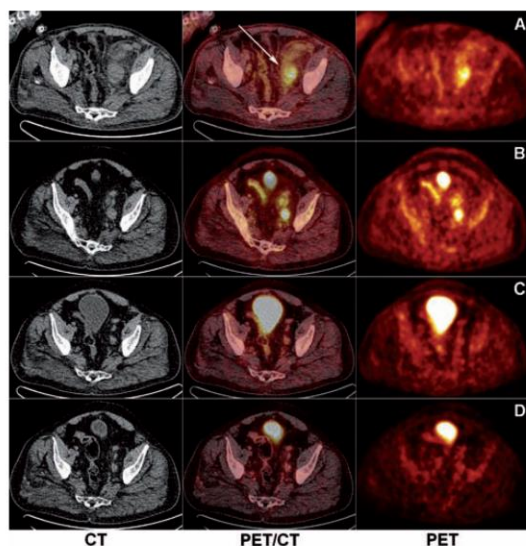


Figure 2 - CT, fused PET/CT and PET axial scans above the level of the left acetabular roof in Case 4. A) September 2008. Maximum standardized uptake value (SUVmax) on PET = 4.21, diameter on CT = 48 mm, see white arrow. B) September 2010. C) January 2012. D) Restaging PET/CT in July 2012 (SUVmax = 2.22).

Table 1 - Lines of treatment in the described cases

Case	Treatment regimens (in chronological order)	Treatment outcomes
1	Cladribine-based regimen (cladribine 10 mg SC on days 1-5, cycles 1-6; cyclophosphamide 300 mg and methylprednisolone 250 mg IV on days 1-5, cycles 4-6) and concomitant radiotherapy of the perianal area (20 Gy in 10 fractions).	Complete remission (ultrasonography) with the first relapse after 2 months.
	CHOEP chemotherapy (cyclophosphamide 750 mg/m ² , doxorubicin 50 mg/m ² and vincristine 1.4 mg/m ² IV on day 1, cycles 1-2; etoposide 100 mg/m ² IV on days 1-3, cycles 1-4; prednisone 100 mg PO on days 1-5, cycles 1-4) completed with autologous peripheral blood stem cell transplant after high-dose chemotherapy.	Complete remission (PET/CT) with the second relapse after 5 months.
	Lenalidomide-based treatment (lenalidomide 25 mg PO on days 1-21, cycles 1-11; dexamethasone 40 mg PO once a week, cycles 2-11; etoposide 100 mg IV on days 22-24, cycles 6-10) consolidated by allogeneic blood stem cell transplant following reduced-intensity conditioning.	Complete remission (PET/CT, December 2011) with continuing, long-term duration.
2	Cladribine-based regimen (cladribine 5 mg/m ² , cyclophosphamide 150 mg/m ² , dexamethasone 24 mg PO on days 1-5, cycles 1-6 with cladribine monotherapy in cycles 1-3).	Mixed response (regression on brain MRI, but progression on PET in the long bones).
	Lenalidomide monotherapy (25 mg PO on days 1-21, cycles 1-6).	Complete remission on brain MRI, but further progression on PET.
3	Interferon alpha monotherapy (6 million units SC 3 times weekly) for 9 months.	Partial remission on CT and stable disease based on laboratory data.
	Interferon alpha (3 million units SC 3 times weekly) with thalidomide (100 mg PO daily) for 24 months.	Stable disease, but adverse effects.
	Thalidomide monotherapy (100 mg PO daily) for 11 months.	Stable disease, but adverse effects.
	Interferon alpha monotherapy (3 million units SC 3 times weekly) for 2 months.	Stable disease, but adverse effects.
	Thalidomide monotherapy (50-100 mg PO daily) for 6 months.	With 100 mg stable disease, but adverse effects, and with 50 mg progressive disease.
4	Lenalidomide-based regimen (lenalidomide 10 mg PO on days 1-21, cycles 1-3 and 7-12; thalidomide 50-100 mg PO daily, cycles 4-12).	Stable disease for almost 12 months.
	R-CHOP chemotherapy (rituximab 375 mg/m ² , cyclophosphamide 750 mg/m ² , doxorubicin 50 mg/m ² , vincristine 2 mg IV on day 1, prednisone 100 mg PO on days 1-5, cycles 1-3).	Progressive disease clinically and stable disease on CT.
	Thalidomide-based regimen (cyclophosphamide 50 mg, thalidomide 100-200 mg PO on days 1-28, dexamethasone 20 mg PO on days 1-4 and 15-18, cycles 1-10).	Partial remission (PET/CT).
	Tocilizumab monotherapy (400 mg IV every 2 weeks, i.e., 50% dose reduction due to a limited supply of the drug, 5 applications in total).	Progressive disease clinically and stable disease on CT.
	Thalidomide-based regimen (cyclophosphamide 50 mg, thalidomide 100 mg PO on days 1-28, dexamethasone 20 mg PO on days 1-2 and 15-16, cycles 1-2.5).	Stable disease clinically, but adverse effects.
	Lenalidomide monotherapy (25 mg PO on days 1-21, cycles 1-15).	Metabolic (PET, January 2012) and clinical remissions with continuing, long-term duration.

Treatment cycles were at 28-day intervals except for R-CHOP with 21-day cycle intervals.

SC, subcutaneously; IV, intravenously; PO, perorally; PET, positron emission tomography; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging.

any relevant reports of lenalidomide therapy in other patients diagnosed with these disorders.

Substantially mediated via cytokine modulations, the mechanisms of action of thalidomide and its more potent derivative lenalidomide are complex. These drugs downregulate the production of proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6), as well as vascular endothelial growth factor (VEGF), which promotes angiogenesis¹¹.

Increased expression of TNF- α was demonstrated in lesional cells of Langerhans cell histiocytosis and also Erdheim-Chester disease^{12,13}. Consequently, targeted anti-TNF therapies using etanercept and infliximab, respectively, proved effective in both entities^{14,15}. Analogously, anti-IL-6 agents (tocilizumab, siltuximab) and anti-VEGF antibody (bevacizumab) were successfully applied in multicentric Castleman disease characterized by IL-6 overproduction and multiple angiomas defined by

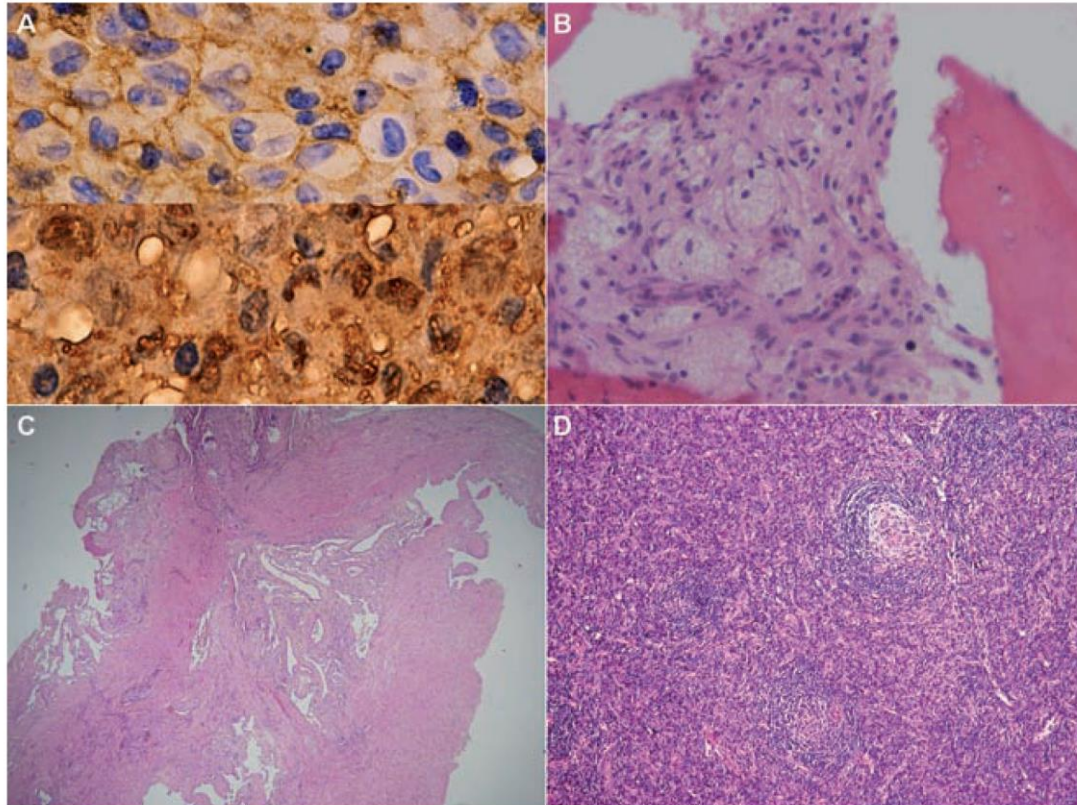


Figure 3 - Histological findings. A) Case 1, lymph node, immunohistochemical staining, magnification $\times 1000$: positivity for CD1a antigen (upper part) and S100 protein (lower part) causes brown membrane staining and brown nuclear and cytoplasmic staining, respectively. B) Case 2, bone marrow, hematoxylin-eosin, magnification $\times 200$: foamy histiocytes replacing the hematopoietic cells. C) Case 3, gastric wall, hematoxylin-eosin, magnification $\times 40$: vasoformative structures lined by bland endothelium. D) Case 4, lymph node, hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$: enlarged interfollicular regions densely infiltrated by mature plasma cells.

Table 2 - Main toxicities during lenalidomide administration

Case	Hematological toxicities						Other adverse events
	Beginning of the 1 st cycle			Lowest values during treatment			
	Leu ($\times 10^9$ cells/L)	Hb (g/L)	Thrombo ($\times 10^9$ cells/L)	Leu ($\times 10^9$ cells/L)	Hb (g/L)	Thrombo ($\times 10^9$ cells/L)	
1	12.50	122	539	5.57	107	150	Nasopharyngitis (Oct 2010)
2	9.47	127	377	6.55	122	298	No
3	5.86	135	157	3.93	75*	138	No
4	9.12	141	315	4.80	113	225	Bronchitis (Oct 2010)

*Acute decrease due to gastrointestinal bleeding.

Leu, leukocytes (normal range: $4-10 \times 10^9$ cells/L); Hb, hemoglobin (normal range: 130-176 g/L); Thrombo, thrombocytes (normal range: $150-350 \times 10^9$ cells/L).

VEGF dysregulation, respectively^{16,17}. These translational findings of molecular-targeted therapies together with additional immunoregulatory effects and direct antitumor properties substantiate the novel treatment strategy with lenalidomide in the discussed diagnoses.

In conclusion, we propose lenalidomide as a standard component in the treatment of Langerhans cell histiocytosis and multicentric Castleman disease, even as frontline therapy. In cases of Erdheim-Chester disease and multiple angiomatosis it is an attractive alternative

agent whose efficacy needs to be further investigated to delineate its exact indication range. Obviously, clinical studies confirming these preliminary data are required. In the setting of rare diseases, however, innovative trial designs (i.e., adaptive trials or using Bayesian statistics) and stable economic resources (e.g., drug funding) should be thoughtfully considered¹⁸. To address these challenging new issues, an ongoing campaign, "Rare Cancers Europe" (<http://www.rarecancerseurope.org>), has been established by the European Society of Medical Oncology.

References

1. Szturz P, Adam Z, Reháč Z, Koukalová R, Slaisová R, Stehlíková O, Chovancová J, Klabusay M, Krejčí M, Pour L, Hájek R, Mayer J: Lenalidomide proved effective in multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Acta Oncol*, 51: 412-415, 2012.
2. Szturz P, Adam Z, Chovancová J, Stehlíková O, Klabusay M, Reháč Z, Koukalová R, Krejčí M, Pour L, Zahradová L, Hájek R, Mayer J: Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease. *Leuk Lymphoma*, 53: 2089-2091, 2012.
3. Gnassia AM, Gnassia T, Bonvalet D, Puissant A, Goudal H: Histiocytose X avec "granuloma eosinophile vulvaire". Effect spectaculaire de la thalidomide. *Ann Dermatol Venerol*, 114: 1387-1389, 1987.
4. McClain KL, Kozinetz CA: A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*, 48: 44-49, 2007.
5. Mauro E, Fraulini C, Rigolin GM, Galeotti R, Spanedda R, Castoldi G: A case of disseminated Langerhans' cell histiocytosis treated with thalidomide. *Eur J Haematol*, 74: 172-174, 2005.
6. Sumrall A, Fredericks R, Berthold A, Shumaker G: Lenalidomide stops progression of multifocal epithelioid hemangioendothelioma including intracranial disease. *J Neurooncol*, 97: 275-277, 2010.
7. Bowcock SJ, Patrick HE: Lenalidomide to control gastrointestinal bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia: potential implications for angiodysplasias? *Br J Haematol*, 146: 220-222, 2009.
8. Starkey CR, Joste NE, Lee FC: Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol*, 81: 303-304, 2006.
9. Zhao X, Shi R, Jin X, Zheng J: Diffuse hyperpigmented plaques as cutaneous manifestation of multicentric Castleman disease and treatment with thalidomide: report of three cases. *J Am Acad Dermatol*, 65: 430-432, 2011.
10. Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M, Ceasay M, Corderoy S, Marcus R, Schey S: Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease. *Br J Haematol*, 158: 421-423, 2012.
11. Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, Verma A: Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol*, 2: 36, 2009.
12. Dagna L, Giralda S, Langheim S, Rizzo N, Bozzolo EP, Sabbadini MG, Ferrarini M: Erdheim-Chester disease: report on a case and new insights on its immunopathogenesis. *Rheumatology (Oxford)*, 49: 1203-1206, 2010.
13. Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, Laman JD, Claassen E: Differential In situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis: abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood*, 94: 4195-4201, 1999.
14. Henter JI, Karlén J, Calming U, Bernstrand C, Andersson U, Fadeel B: Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med*, 345: 1577-1578, 2001.
15. Dagna L, Corti A, Langheim S, Guglielmi B, De Cobelli F, Dogliani C, Fragasso G, Sabbadini MG, Ferrarini M: Tumor necrosis factor as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol*, 30: e286-290, 2012.
16. Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH, Fishman EK: Castleman disease: the great mimic. *Radiographics*, 31: 1793-1807, 2011.
17. Smith AR, Hennessy JM, Kurth MA, Nelson SC: Reversible skeletal changes after treatment with bevacizumab in a child with cutaneous visceral angiomas with thrombocytopenia syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 51: 418-420, 2008.
18. Porta C: How to identify active novel agents in rare cancers and then make them available: a need for a paradigm shift. *Eur Urol*, 62: 1020-1021, 2012.

Přehled dosažených výsledků

Následující tabulka uvádí v přehledném souhrnu všechny významné výsledky a inovativní počiny. Vysvětlující komentář je pak zahrnutý v závěrečné stati této habilitační práce.

Sledované diagnózy	Diagnostický přínos	Terapeutický přínos
Histiocytární choroby		
Histiocytóza z Langerhansových buněk	Nová metodika hodnocení difúzní plicní aktivity pomocí FDG-PET/CT	Nová účinná léčba lenalidomidem Nové poznatky o účinné léčbě kladribinem
Erdheimova-Chesterova choroba	Nové poznatky o možnosti klinického hodnocení účinné léčby anakinrou Význam celotělového FDG-PET/CT včetně vyšetření celých dolních končetin	Nové poznatky o významu a bezpečnosti dlouhodobé aplikace anakinry Význam kladribinu u pacientů s infiltrací hypofýzy
Kikuchiho-Fujimotova choroba	Nové poznatky o možné souvislosti se systémovým lupusem erytematodem	Význam a účinnost kortikoterapie u relabující formy
Castlemanova choroba		
Castlemanova choroba	Význam FDG-PET/CT a cytokinové analýzy v diagnostice a sledování	Nová účinná léčba lenalidomidem Nová léčebná doporučení pro multicentrickou formu
Kožní projevy monoklonálních gamapatií		
IgA pemfigus	Nové poznatky o možnosti klinického hodnocení účinné léčby bortezumibem a	Nová účinná léčba bortezumibem a lenalidomidem

	lenalidomidem Význam screeningu na paraprotein u pemfigoidních projevů	
Skleredém	Nové poznatky o možnosti klinického hodnocení účinné léčby lenalidomidem Význam screeningu na paraprotein u sklerodermoidních chorob	Nová účinná léčba lenalidomidem
Schnitzler-syndrom	Nový diagnostický algoritmus pro použití v klinické praxi Nové poznatky o možné souvislosti s Erdheimovou-Chesterovou chorobou	Nové poznatky o významu a bezpečnosti dlouhodobé aplikace anakinry
Vaskulopatie		
Mnohočetná angiomatóza	Možnosti laboratorního sledování aktivity choroby	Jeden z prvních popisů účinné léčby imunomodulačními látkami u angiomatózy

Závěr

Velmi vzácné diagnózy v pozici samostatně stojících jednotek se snadno ztratí v každodenní rutině klinické praxe a jejich umístění na stránkách odborných žurnálů bývá spíše zpestřením nežli předmětem živých diskuzí. Semknou-li se však v jeden, byť heterogenní celek, nelze jejich narůstající medicínský i socioekonomický rozměr přehlédnout. Počátky zde prezentované práce, jejímž vyústěním je řada tuzemských i zahraničních publikací a přednášek, pilotní informační internetový portál a unikátní registr pacientů, se rodily v pozdních odpoledních hodinách na hematologickém lůžkovém oddělení nemocnice v období asi před pěti lety. Důkladný rozbor anamnézy, pečlivé klinické vyšetření a úzká spolupráce s kolegy z jiných pracovišť. To byly hlavní autorovy nástroje a jejich zřejmě nejvěrnější ztvárnění zde poskytují kazuistiky o pacientovi s agresivní formou histiocytózy z Langerhansových buněk (PŘÍLOHA 5) a o pacientovi se Schnitzler-syndromem (PŘÍLOHA 26), historicky druhém literárně doloženém případě tohoto onemocnění v České republice.

Priority, jimiž se příprava této vědecké činnosti řídila, zahrnovaly: 1) vývoj nových diagnostických metod a léčebných schémat, 2) včasnou a účelnou farmakoterapii, 3) osvětu široké odborné i laické veřejnosti a 4) koordinaci péče o nemocné. V rámci plnění **první priority** byla vyvinuta a ověřena nová metoda pro měření difúzní metabolické aktivity histiocytózy z Langerhansových buněk v plicním parenchymu, která umožňuje monitorování léčebné odpovědi, sledování pacientů po léčbě a má potenciál také při screeningu plicního postižení u prokázané histiocytózy postihující jiné orgány (PŘÍLOHY 5, 6). U pacientky s Kikuchiho-Fujimotovou chorobou pak výsledky cytokinové analýzy hovoří ve prospěch možného etiopatogenetického vztahu se systémovým lupusem (PŘÍLOHA 13).

Inovativní terapeutické intervence se soustředily na skupinu imunomodulačních preparátů, molekulárně cílených léčiv a rovněž klasických cytotoxických chemoterapeutik. Důležitým zjištěním při podávání lenalidomidu u pacienta s histiocytózou z Langerhansových buněk a u pacienta s Castlemanovou chorobou byla především účinnost u chemorezistentních forem onemocnění a dále i dlouhé bezpříznakové přežití dokumentované v obou případech (PŘÍLOHY 9, 19, 28). Lenalidomid rovněž stabilizoval progredující formu mnohočetné angiomatózy s přijatelnými nežádoucími účinky (PŘÍLOHA 28). Míra postižení kožních projevů asociovaných s mnohočetným myelomem popsanych v PŘÍLOHÁCH 21, 22 přímo souvisela s hladinou monoklonálního imunoglobulinu v organizmu a ke kompletní regresi

kožního nálezu proto došlo po jeho eradikaci režimem s bortezumibem u IgA pemfigu a skleredému, stejně tak jako při podstatném snížení jeho koncentrace v prvním případě režimem s lenalidomidem. Anakinra vykazuje jistou aktivitu u revmatoidní artritidy, v léčbě Schnitzler-syndromu však znamenalo její zavedení do klinické praxe bez nadsázky revoluční krok. Neméně důležité jsou znalosti o výborné toleranci a bezpečnosti při její dlouhodobé aplikaci, a to nejen v indikaci Schnitzler-syndromu, ale také u odlišné nozologické jednotky s překvapivými klinickými a paraklinickými překryvy, Erdheimovy-Chesterovy choroby (PŘÍLOHY 11, 12, 27).

Druhá stanovená priorita, včasná a účelná farmakoterapie, prostupuje napříč většinou publikovaných spisů. Jak totiž vyplývá z retrospektivních studií, pacienti s velmi vzácnými diagnózami bývají nesystematicky rozptýleni po různých zdravotnických zařízeních, kde zůstávají často po různě dlouhou dobu, a to i několik let, sledováni s nesprávnou diagnózou a dle toho neefektivně léčeni. V jiných případech pak může být vynakládáno neadekvátní diagnostické úsilí, kdy nemocní opakovaně podstupují neindikovaná vyšetření a jsou tak vystavováni možným komplikacím plynoucím z invazivních či radiodiagnostických procedur. Společným jmenovatelem předkládané kritické analýzy je neúčelná alokace zdravotnických zdrojů (PŘÍLOHY 1, 27). Klíčem k řešení této otázky by se měl stát nově založený registr pacientů, který má poskytovat platné údaje pro efektivní farmakoeconomický odhad (část 2., kapitola 3.). Navržený diagnostický algoritmus pro Schnitzler-syndrom pak poskytuje rychlou orientaci v celé škále specializovaných vyšetření a umožňuje tak včasné stanovení správné diagnózy (PŘÍLOHA 23). U multicentrické formy Castlemanovy choroby byla na základě obsáhlé literární rešerše a letitých zkušeností na Interní hematologické a onkologické klinice vypracována doporučení pro systémovou léčbu (PŘÍLOHA 18).

Racionální farmakoterapie v oblasti velmi vzácných nemocí dále úzce souvisí s podáním *off-label* léčivých přípravků. Pro farmaceutické firmy totiž není finančně výhodné investovat do registračních studií léků u diagnóz s často neměřitelnou incidencí. Léčebná rozhodnutí se tedy neopírají o velké registrační studie, standardní doporučovaná léčba registrovanými preparáty ve většině případů neexistuje. Jako reálné východisko se nabízí použití v *off-label* indikaci léčivé přípravky registrované pro jiné nemoci. *Off-label* indikace je regulována zákonem o léčivech (§ 8 odst. 3 a 4 zákona č. 378/2007 Sb), který jej přísně vymezuje na případy, kdy není distribuován jiný léčivý přípravek obdobných terapeutických vlastností. Formální žádost je však nutné vždy doložit aktuálním vědeckým poznáním,

pacienti musejí být zevrubně o problematice informováni a s navrhovaným postupem souhlasit.

Nedílnou součástí aktivit na poli velmi vzácných diagnóz tvoří osvěta široké veřejnosti, která současně ztělesňuje **třetí prioritu** této habilitační práce. Vedle publikačních výstupů, přednášek a posterových sdělení spočívá těžiště zvyšování všeobecného povědomí v nově vybudovaném pilotním internetovém portálu velmi vzácných diagnóz, který podává ucelený obraz současného stavu diskutované problematiky a představuje jedinečnou platformu pro snadnou a dostupnou komunikaci mezi lékařem a pacientem i mezi odborníky navzájem (část 2. kapitola 2.). Internetové médium se tak stává rovněž optimálním prostředkem k naplnění **čtvrté priority**, koordinace péče o nemocné. Regionální koncept provázanosti zdravotnických služeb pro pacienty diagnostikované velmi vzácnými chorobami je silným argumentem pro vytvoření sítě spolupracujících center na úrovni národní a pro jednání s plátcí zdravotní péče o podpoře takového plánu.

Z důvodu své mimořádně nízké prevalence stojí velmi vzácná onemocnění často na okraji zájmu odborných společností. Jejich důsledný rozbor však může poskytnout poznatky přesahující je svým významem. Nová diagnostická metodika pro histiocytózu z Langerhansových buněk má potenciál pro využití u jiných drobnoložiskových plicních procesů. Zkušenosti s podáním kladribinu v první linii u pacientů s histiocytózou z Langerhansových buněk rozšiřují možnosti tohoto léku pro celou skupinu histiocytárních nemocí. Poznání vztahu Kikuchiho-Fujimotovy choroby k systémovému lupusu, Castlemanovy choroby k lymfoproliferacím a Schnitzler-syndromu k získaným auto-inflamatorním nemocem přispívá k objasnění některých úseků etiopatogeneze příslušných čtenějších nozologických jednotek. Zájem o velmi vzácná onemocnění tedy neznamená jen investici do nepatrné oblasti na okraji lékařského vědění, ale může přinést nové informace o příbuzných jednotkách tím, že rozeznáme jejich vzájemné vztahy a pochopíme příčinné souvislosti. V blízké budoucnosti nelze očekávat uspořádání rozsáhlých randomizovaných klinických studií zabývajících se těmito nemocemi, lze však usilovat o to, aby plánované studie zaměřily svoji pozornost zároveň na předchorobí a důsledně informovaly o výskytu ojedinělých případů některého z velmi vzácných onemocnění, které by následně mohly být předmětem metaanalytických výzkumů. I zde totiž platí motto Národní organizace pro vzácné nemoci (*The National Organization for Rare Disorders*): „Sami jsme vzácní, spolu jsme silní“ (*Alone we are rare. Together we are strong.*).

