

Difuzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. Popis dvou případů a přehled literatury

Z. Adam¹, L. Zahradová¹, M. Krejčí¹, L. Pour¹, R. Koukalová², Z. Řehák², J. Feit³, L. Křen³, M. Mechl⁴, V. Vašků⁵, A. Sirotková⁶, R. Hájek¹, J. Mayer¹

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

² Oddělení PET CT Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolcák, Ph.D.

³ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

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

⁵ I. dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

⁶ I. patologickoanatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, CSc.

Souhrn: Monoklonální gamapatie se může projevit více typy kožního postižení. Jedním z nich je plochý normolipemický xantom anebo nekrobiotický xantogranulom. V našem sdělení popisujeme dva pacienty s těmito kožními projevy. **První** z nich má rozsáhlá kožní ložiska plochých xantomů, monoklonální gamapatii s > 10% infiltrací kostní dřeni klonálními plazmocytami a nejasnou lymfadenopatií v oblasti retroperitonea dle PET-CT. Velikost této lymfadenopatie (histologicky bez maligní infiltrace a bez prokázané infekční etiologie) se v průběhu 4 let sledování zásadně nemění. Při opakovaných PET-CT kontrolách klesala hodnota SUV ze 7,5 na 3,8 v této infiltraci. Čtyři cykly léčby kombinací bortezomibu, cyklofosfamidu a dexametazonu nevedly k poklesu monoklonálního imunoglobulinu ani ke změnám kožních morf. Domníváme se, že abdominální lymfadenopatie souvisí s xantomatózou, ale souvislost se nepodařilo exaktně prokázat. **Druhého** pacienta sledujeme již přes 10 let, zpočátku jako MGUS, později jako asymptomatický mnohočetný myelom. V posledním roce se začaly objevovat ojediněle na horní končetině a čteněji na dolní končetině bolestivé infiltráty v podkoží a v kůži. Tyto infiltráty jsou zřetelné při pohmatu. Excelentně byly infiltráty znázorněny PET-CT zobrazením, na němž hlava, hrudník i břicho bylo bez patologického nálezu, skelet také bez osteolytických ložisek. Na dolních končetinách v kůži a v podkoží, zejména na obou bérkách, byly při CT zobrazení dobře zřetelné četné infiltráty, zasahující až do hloubky 2 cm. Největší infiltrát byl v distální části pravého bérce dorzálně o velikosti 3,5 × 2 × 10 cm. Při PET snímání v oblasti dolních končetin byla zřetelná patologická kumulace ve všech výše popsaných infiltrátech, v dolní části pravého bérce dosáhla kumulace glukózy 10,0 SUV. Při CT zobrazení dolních končetin je podkoží prosáklé se zvýšenou denzitou i v místech, kde není zvýšená kumulace ¹⁸fluoroglukózy. Po ozáření 40 Gy se zmenšila velikost infiltrátů v ozářené oblasti a vymizela jejich bolestivost. **Závěr:** PET-CT zobrazení informuje o mimokožních projevech plochých normolipemických xantomů a excelentně zobrazilo postižení kůže a podkoží nekrobiotickým xantogranulomem. Chemoterapie cyklofosamid, bortezomib a dexametazon nevedla ani k poklesu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu, ani ke zmenšení plošných normolipemických xantomů. Radioterapie cílená na velká ložiska xantogranulomu vedla k parciální regresi a vymizení bolestivosti infiltrátu.

Klíčová slova: monoklonální gamapatie – mnohočetný myelom – normolipemické xantomy – nekrobiotický xantogranulom – bortezomib – dexametazon – cyklofosamid – PET-CT vyšetření

Úvod

Xantom je označení pro žlutou či oranžovožlutavou plochu, mírně vyvýšenou nad povrch s ostrou hranicí oproti nepoškozené pokožce. Xantomy postihují nejčastěji oblasti očních víček, ale také flexorové části končetin a trup. Mohou být průvodním znakem hyper-

lipoproteinemie, ale existují také normolipemické formy.

Xantogranulom je označení pro žlutou či žlutooranžovou tkáň, která tvoří uzlíky (granulomy) a může výjimečně i ulcerovat (nekrobiotický xantogranulom).

V histologickém obraze plochých xantomů dominují makrofágy napl-

něné tukovými částicemi. V histologickém obraze xantogranulomu jsou mimo pěníných histiocytů s tukovými inkluzemi přítomny také zánětlivé buňky, lymfocyty, plazmocyt, makrofágy a obrovské Toutonovy buňky.

V rámci skupiny xantomatózních a xantogranulomatózních nemocí se

Diffuse plane normolipemic xanthomatosis and necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy – determining the disease stage with PET-CT and treatment experience. Two case studies and literature review

Summary: Monoclonal gammopathy may manifest itself through a range of skin disorders, including plane normolipemic xanthoma and necrobiotic xanthogranuloma. The present paper describes two patients with these cutaneous symptoms. The *first* has extensive areas of skin affected by flat xanthomas, monoclonal gammopathy with > 10% infiltration of bone marrow with clonal plasmocytes and, according to PET-CT, unclear lymphadenopathy in the retroperitoneal area. The size of this lymphadenopathy (histologically no malignant infiltration and no confirmed infectious aetiology) has not changed significantly over a 4-year follow-up. Repeated PET-CT scans showed decrease in SUV value in this infiltration from 7.5 to 3.8. Four cycles of treatment with a combination of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone brought neither reduction in monoclonal immunoglobulin nor change to skin morphology. We believe that the abdominal lymphadenopathy is associated with xanthomatosis but have been unable to confirm this unequivocally. The *second* patient is being followed up for more than 10 years, originally for MGUS, later for asymptomatic multiple myeloma. Last year, painful subcutaneous and cutaneous infiltrates, isolated on an upper limb and more frequent on lower limb, started to occur. These infiltrates are palpable. PET-CT imaging provided an excellent depiction of these infiltrates, showing no pathology on the head, chest and abdomen and no osteolytic foci on the skeleton. CT imaging showed clearly numerous infiltrates in the skin and subcutaneous tissue of lower limbs, particularly both shanks, reaching up to 2 cm in depth. The largest infiltrate, measuring 3.5 by 2 by 10 cm, was identified in the distal dorsal part of the right shank. PET imaging of lower limbs showed distinctly pathological accumulation in all infiltrates described above; the accumulation of glucose in the lower part of the right shank reached 10.0 SUV. CT images of lower limbs showed increased density saturated hypodermis even in the areas where there is no increased accumulation of ¹⁸F-fluoroglucose. Following 40 Gy irradiation, the size of infiltrate in the radiated area decreased and their soreness ceased. **Conclusion:** PET-CT imaging offered information on extra-cutaneous signs of plane normolipemic xanthomas and provided excellent depiction of the areas of the skin and hypodermis affected by necrobiotic xanthogranuloma. Chemotherapy with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone brought no reduction in monoclonal immunoglobulin concentration, and no reduction in plane normolipemic xanthomas. Radiotherapy targeted at large foci of xanthogranulomas led to partial regression and ceased infiltrate soreness.

Key words: monoclonal gammopathy – multiple myeloma – normolipemic xanthomas – necrobiotic xanthogranuloma – bortezomib – dexamethasone – cyclophosphamide – PET-CT imaging

v literatuře nejčastěji uvádějí následující jednotky:

- nekrobiotický xantogranulom asociovaný s monoklonální gamapatií,
- normolipemická xantomatóza asociovaná s monoklonální gamapatií,
- periokulární xantogranulom dospělých bez vazby na monoklonální imunoglobulin,
- juvenilní xantogranulom, který postihuje pouze mladé jedince, ale výjimečně i dospělé; tato nemoc má jak kožní, tak i mimokožní projevy,
- Erheimova-Chesterova nemoc, postihující dospělé osoby,
- xanthoma disseminatum.

Tyto nemoci mají podobné histologické složení. Rozdíly v uvedených jednotkách jsou spíše ve formě klinické prezentace než v morfologii. Možná proto se tyto názvy neodrazily ve WHO klasifikaci krevních (s tedy i histiocytárních) nemocí, která uvádí pouze jednotku diseminovaný juvenilní xantogranulom a pod tento termín shrnuje jako synonyma další jednotky, které mají podobný morfologický vzhled, obsahují pěníte histiocyty s tukovými

inkluzemi, ačkoliv jejich klinické formy se liší. V některých případech byla prokazatelná klonalita histiocytů, v jiných ne [1,2].

Oproti této sjednocující nomenklatuře WHO klasifikace krevních nemocí je terminologie dermatologické odborné literatury velmi divergentní (xantogranulom, eruptivní xantogranulom, nekrobiotický xantogranulom, xanthoma disseminatum, papulární xantom, generalizovaný eruptivní histiocytom, progresivní nodulární histiocytom). Jejich diferenciální diagnostiku popisují četní autoři [3,4,6]. Následující text přináší popis 2 případů a přehled publikované literatury o léčbě těchto nemocí.

Kazuistiky

Pacient s plochými normolipemickými xantomy asociovanými s monoklonální gamapatií

Muž, narozený v roce 1951, přišel poprvé v roce 2006 na vyšetření k lékaři pro difuzní plošnou normolipemickou xantomatózu. Žluté vystupující plochy postihovaly víčka, krk, flexorové

části končetin, literární stěnu trupu. Lipidy, cholesterol i triglyceridy byly zcela v mezích fyziologických hodnot.

Z ložiska xantomu byla odebrána histologie. Vzorek byl v roce 2006 hodnocen na 2 pracovištích s následujícím výsledkem: část kůže s normálně utvářenou epidermis, v dermis jsou mezi kolagenními pentlicemi a především perivaskulárně lokalizované pěníte histiocytární elementy s PAS negativním materiálem. Perivaskulárně jsou pěníte buňky provázené lymfocytárním infiltrátem. Histologický nálezn odpovídá plochému xantomu.

Pro nálezn monoklonální gamapatie byl tento muž předán na hematologické pracoviště k diferenciálně diagnostickému vyšetření monoklonální gamapatie.

Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu typu IgG κ v roce 2006 byla 11,2 g/l. V moči byly prokázány volné řetězce κ ve velmi nízké koncentraci do 0,04 g/l. β₂-mikroglobulin byl nízký, 1,48 mg/l. Při histologickém hodnocení válečku kostní dřene (trepanobiopsie) bylo zjištěno jen mírné zvýšení počtu plazmocytů na

5–9% všech jaderných elementů. Dle barvení λ a κ řetězců v plazmocitech se jednalo o klonální plazmocelulární populaci.

V rámci standardního postupu při diferenciálně diagnostickém vyšetření monoklonální gamapatie bylo provedeno RTG vyšetření skeletu, které neprokázalo osteolytická ložiska a vyšetření kostní denzity – bez průkazu osteoporózy.

Proto bylo provedeno PET-CT vyšetření s nálezem zvýšené akumulace radioaktivní glukózy ve 4 lymfatických uzlinách parakaválně. Jejich velikost byla stanovena na 23 mm.

Klasické sérologické vyšetření neprokázalo žádnou infekci, nebyla prokázána ani sarkoidóza. Pro podezření na maligní lymfom byla v prosinci roku 2006 provedena probatorní laparotomie a odběr uzlin na histologii. V morfologickém obraze nebyla prokázána malignita. Folikulární struktura lymfatické uzliny byla zachována, ale převážně v interfolikulárních prostorech a na obvodu folikulů byly přítomny četné nevelké nekazeifikující granulomy z epiteloidních buněk. Plazmatické buňky byly přítomny v obvyklé lokalizaci a kvantitě a byly polyklonální. Speciální barvení na acidorezistentní tyčinky, plísňe i bakterie bylo negativní. Uzlina byla bez známek primární či sekundární malignity, bez známek plazmocelulární dyskrasie či lymfomu, ale i bez známek zánětu.

Po roce (31. 10. 2007) bylo provedeno kontrolní PET-CT vyšetření. Opět byla nalezena zvýšená aktivita v několika na sebe navazujících uzlinách v oblasti retroperitonea ve výši L_2 , L_3 . Jejich průměr byl 18 mm. Navíc ve srovnání s minulým vyšetřením byla vyšší aktivita v jedné uzlině mediastina.

Kontrolní PET-CT vyšetření (27. 9. 2008) popsalo v úrovni hilu pravé ledviny několik splývajících zvětšených uzlin o celkové velikosti $4 \times 2 \times 2,9$ cm. Hodnota akumulace radioaktivní 18 F-fluorodeoxyglukózy byla 7,5 SUV. Uzlina v mediastinu byla jen mírně aktivní, hodnota SUV 2,6.

Na dalším kontrolním PET-CT vyšetření (3. 4. 2009) se zobrazil přetrvávající paket uzlin v dutině břišní zvýšeně kumulující radioaktivní glukózu (SUV 3,82). V mediastinu bez nálezu zvýšeně kumulace glukózy.

Tři roky od zjištění monoklonální gamapatie jsme měli tedy stále patologicky zvětšené uzliny v dutině břišní, přičemž nedocházelo ani k jejich regresi, ani k progresi. Tyto uzliny stále zvýšeně kumulovaly radioaktivní 18 F-fluorodeoxyglukózu.

Zvažovali jsme proto i Erdheimovu-Chesterovu nemoc s přítomným infiltrátem v retroperitoneálních uzlinách.

Při posledním PET-CT bylo vyšetření provedeno v rozsahu od horní poloviny stehů proximálně, nebyly snímány dlouhé kosti končetin, na nichž jsou obvykle nacházeny typické změny pro Erdheimovu-Chesterovu nemoc. Proto jsme přistoupili k vyšetření magneticou rezonancí, neboť tato metoda umí také odhalovat změny kostní dřene související s Erdheimovou-Chesterovou nemocí, jak jsou popsány ve Vnitřním lékařství [21].

Celotělové MR vyšetření však přineslo necharakteristický nálezu v kostní dřeni dolních končetin. V kostní dřeni obou tibí jsou neostře ohraničená ložiska, která nemají charakter lytických ložisek myelomu, i když mají stejné signálové charakteristiky (nízký signál v T1 a vysoký signál v T2), obdobný nálezu je v obou femurech, kostech pánevních a kosti křížové. V oblasti páteře je kromě horizontálního sakra nálezu normální.

Vzhledem k progresivně se zvětšujícím plochým xantomům, které nemocného trápily stálým svěděním, jsme březnu roku 2009 provedli další trepanobiopsii. V ní již bylo popsáno 10% plazmocytů exprimujících lehké řetězce κ , čili 10% klonálních plazmocytů. Oproti první trepanobiopsii tedy mírné navýšení počtu plazmocytů.

Koncentrace monoklonálního IgG κ byla 11,7 g/l, koncentrace celkového IgG byla 16,07 g/l, IgM 0,64 g/l a IgA 1,39 g/l.

Klonální plazmocelulární proliferace v kostní dřeni a laboratorní nálezu spl-

nily kritéria mnohočetného myelomu dle Myeloma Working Group z roku 2003. Nález na skeletu při MR vyšetření a popisovaná kauzální souvislost plošného xantomu i nekrobiotického xantogranulomu s monoklonální gamapatií pak lze interpretovat jako plazmocelulární proliferace (symptomatický mnohočetný myelom) s poškozením těla formou kožních xantomových depozit. Stav kožního postižení ukazují obr. 1–6.

Pro léčbu jsem zvolili kombinaci CVD (cyklofosfamid 50 mg denně, bortezomib – Velcade 1,3 mg/m² i.v. 1., 4., 8. a 15. den a dexamezon 40 mg 1.–4. a dále 15.–18. den cyklu, který se opakoval v 28denních intervalech). Pacient absolvoval celkem 4 cykly této chemoterapie.

Kontrolní vyšetření po 4 cyklech chemoterapie však neprokázalo žádnou léčebnou odpověď. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu byla před zahájením léčby 9,4 g/l, po ukončení léčby byla 8,1 g/l. Krevní obraz byl před zahájením léčby i po jejím ukončení ve fyziologickém rozmezí.

Kožní projevy se také nijak nezměnily. Uvedená léčba neovlivnila ani plazmocelulární proliferaci a jí produkováný monoklonální imunoglobulin, ani xantomu. Kontrolní PET-CT vyšetření po uvedené léčbě prokázalo dle low dose CT přetrvávání patologické lymfadenopatie v dutině břišní, došlo však ke zmenšení uzlinové infiltrace na velikost 21×16 mm a akumulace 18 F-fluorodeoxyglukózy se zmenšila na SUV 3,82.

Léčba kombinací cyklofosfamidu, dexametazonu a bortezomibu byla v tomto případě po 4 cyklech bez léčebného efektu, ale také bez jakéhokoliv projevu toxicity. Parametry, dle nichž hodnotíme účinnost léčby, uvádíme v tab. 1.

Vzhledem k neúspěchu této léčby jsme od další léčby ustoupili a pacienta budeme jenom sledovat. Od chemoterapie jsme očekávali vymizení monoklonálního imunoglobulinu a s tím – při popisované kauzální souvislosti gamapatie a xantomů – také pomalé mizení xantomů. Toho se však nepoda-



Obr. 1–6. Kožní povrch s plochými ložisky normolipemických xantomů, které mají žlutooranžovou barvu a poměrně ostré ohraničení od nepostížené kůže.

Tab. 1. Parametry monoklonální gamapatie v době stanovení diagnózy, před léčbou a po léčbě.

	M-Ig/ Sg/l	Bílkovina v moči g/l	β_2 -mikroglo- bulin mg/l	FLC κ mg/l	FLC λ mg/l	κ/λ	Hb g/l	Trombocyty $10 \times 10^9/l$
v době diagnózy	11,2	0,04	1,48				141	166
před léčbou	9,4	0,08	2,18	41zvýš.	11	3,64	139	142
po léčbě	8,1	0,24	1,76				143	135

M-Ig/S – monoklonální imunoglobulin v séru, FLC – free light chain čili volné lehké řetězce, Hb – hemoglobin

řilo docílit. Jinou agresivnější léčbu bychom podali jedině při jednoznačných známkách další klinicky signifikantní progresi onemocnění.

Příčina mezenterální lymfadenopatie, která trvá nejméně 3 roky bez progresu či regrese, je zatím neobjasněná, možné vysvětlení uvádíme v diskuzi.

Popis pacienta s nekrobiotickým xantogranulomem v oblasti bérců

Pacient je u nás sledován od roku 1999 pro monoklonální gamapatii IgG κ . Po standardních vyšetřeních byla v roce 1999 diagnóza uzavřena jako monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS), bez průkazu myelomu či jiné lymfoproliferace. Koncentrace monoklonálního IgG κ byla v roce 1999 jen 12,6 g/l, koncentrace polyklonálních imunoglobulinů byla v mezích normy.

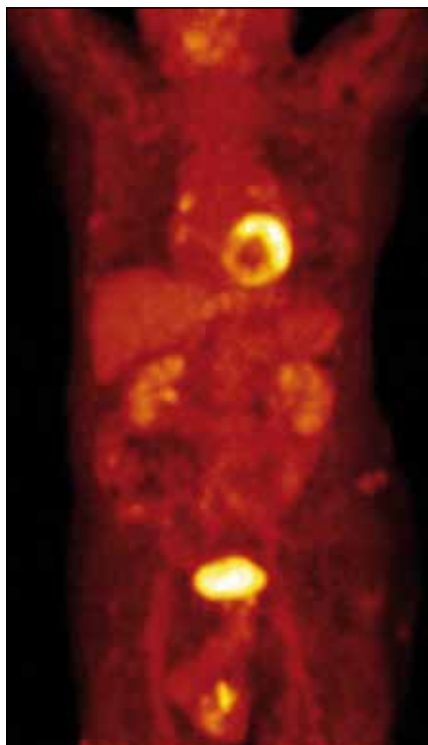
Tento muž byl 10 let kontrolován pro monoklonální gamapatii na našem pracovišti, koncentrace monoklonálního Ig se zvýšila, hodnoty se pohybovaly mezi 16 a 26 g/l. V březnu roku 2008 se nemocnému objevil nebolestivý nádorek na levém předloktí. Byla provedena excize ložiska, výsledek histologického vyšetření zněl: kožní excize s granulomatózními změnami nejasné etiologie, v diferenciální diagnóze necrobiosis lipoidica, nelze vyloučit polékové změny.

Nemocný neměl žádné jiné nové potíže, monoklonální imunoglobulin zůstal stabilní, nadále docházel na pravidelné kontroly.

V lednu roku 2009 se však objevil nový zdravotní problém. Nemocný si stěžoval na bolesti v oblasti pravé Achillovy šlachy. V průběhu několika



Obr. 7–9. Morfy nekrobiotického xantogranulomu na bércích.

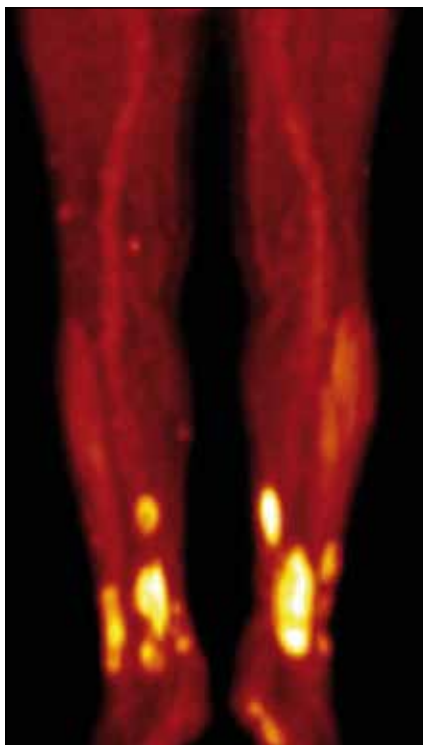


Obr. 10. PET CT trupu, není patologická aktivita.

měsíců se pak na bérkách obou dolních končetin objevily bolestivé indurace s maximem v oblasti obou Achilových šlach, bolestivé na tlak, ale i spontánně citlivé, zejména v noci (obr. 7–9). Původ této granulomatózní indurace neměl vysvětlení v žádném úrazu ani mechanickém dráždění. Proto jsme přistoupili k punkční biopsii z této indurace. Histologické vyšetření bylo uzavřeno jako rozsáhlý nekrobiotický xantogranulom, nález je stejný jako v histologickém vyšetření z tumoru levého předloktí.

V červenci roku 2009 byl nemocný pro zhoršující se bolestivost v místě postižení ošetřen na chirurgii, kde byla provedena evakuace nekrotických hmot a nemocnému se výrazně ulevilo, ložiska postižení se však dále rozšiřovala. U pacienta jsme provedli kontrolní trepanobiopsii s cílem zjistit, zda se monoklonální gamapatie již netransformovala v mnohočetný myelom. V kostní dřeni bylo nalezeno 10–15% plazmocyťů, což již odpovídá diagnóze mnohočetného myelomu.

V lednu roku 2010 jsme provedli první PET-CT vyšetření se snímáním



Obr. 11. PET CT končetin, je zřetelná velmi vysoká akumulace 18 fluorodeoxyglukózy v oblasti xantogranulomů, svědčící o jejich vysoké metabolické aktivitě.

rozšířeným i na dolní končetiny. Hlava, hrudník, břicho bylo bez patologického nálezu, skelet také bez zřetelných osteolytických ložisek při CT zobrazení. Na dolních končetinách v kůži a v podkoží, zejména na obou bérkách, byly při CT zobrazení dobře zřetelné četné infiltráty, zasahující až do hloubky 2 cm. Největší infiltrát byl v distální části pravého bérce dorzálně o velikosti $3,5 \times 2$ cm a v kraniokaudálním rozměru až 10 cm. Nečetné drobné morfy byly také v podkoží obou stehien. Jeden drobný infiltrát byl mediálně od paty vlevo. I v místech, kde není pozitivita PET obrazu, je podkoží bérců prosáklé se zvýšenou denzitou.

PET zobrazení prokazuje mírně vyšší aktivitu v oblasti plicních hilů, ale stejný obraz byl již v roce 2008. Při snímání dolních končetin byla zřetelná patologická akumulace 18 fluorodeoxyglukózy ve všech viditelných infiltrátech na CT obraze. Na některých místech, zejména v oblasti dolní části pravého bérce, dosáhla kumulace glukózy značně vysoké hodnoty – 10,0 SUV (obr. 10 a 11).

Léčba pacienta je obtížně proveditelná pro jeho vyšší věk, tíživou sociální situaci a malou mobilitu. Radioterapie na bolestivé největší infiltráty na DK však vedla k jejich podstatnému zmenšení a k vymizení bolestivosti.

Vysvětlení pojmu SUV

SUV (standard uptake value) je veličina vyjadřující poměr mezi lokální a průměrnou koncentrací radiofarmaka v těle, a vztahuje se tedy k úrovni tkáňového metabolismu. Časté je užívání cut-off hodnot k rozlišení mezi benigním a maligním nálezem (za tzv. „hranici malignity“ je považována $SUV_{max} 2,5$). Hodnoty SUV nejsou platné všeobecně, jsou závislé na mnoha faktorech, jako např. glykemii, časovém odstupu vyšetření od podání radiofarmaka, somatotypu pacienta a v neposlední řadě na tzv. „partial volume effect“ (vede k podhodnocení intenzity metabolismu u malých ložisek), mohou se lišit podle vyšetřovacího pracoviště a jsou specifické i pro jednotlivé typy tumorů.

Navzdory určité relativitě této veličiny byla v četných pracích prokázána výpovědní hodnota týkající se reakce na léčbu, délky trvání remise, doby přežití atd. Jinými slovy, tumory s vyšší hodnotou SUV_{max} mají signifikantně horší prognózu. U zobrazených tumorů odráží SUV mj. zvýšenou celularitu, počet mitóz a hladinu proliferčních markerů a vykazuje vysokou míru korelace s histopatologickými markery nádorové agresivity.

Diskuze

Normolipemická plochá xantomatóza asociovaná s monoklonální gamapatií

Difuzní plochá normolipemická xantomatóza asociovaná s monoklonální gamapatií byla poprvé popsána Altmanem a Winkelmannem v roce 1962. Typickými klinickými projevy jsou žluté až oranžové plošné plaky s palpačně i vizuálně zřetelnými okraji.

Typicky se xantomy objevují v obličejí v oblasti očí, na laterální straně krku a laterálních plochách trupu a dále na

končetinách v oblastech flexorů. Ložiska obvykle bývají symetricky uložená a většinou jsou symptomatická [6].

Parametry metabolismu tuků jsou obvykle v normě. Již v roce 1966 si povšiml Lynch souvislosti normolipemické ploché xantomatózy s monoklonální gamapatií, což potvrdily i další zprávy [7,8]. Dle přehledu publikovaných případů provází difuzní normolipemickou xantomatózu obvykle monoklonální imunoglobulin obsahující λ řetězce [9,10]. Histopatologicky je xantomatóza charakterizovaná kumulací pěníných histiocytů s inkluzemi lipidů.

Nekrobiotický xantogranulom

Nekrobiotický xantogranulom je vzácná granulomatózní kožní choroba, pro niž jsou charakteristické žluté až žlutooranžové kožní morfy charakteru plak, papul a nodulů, které se postupně slévají do větších ploch, průměru 0,5–2 a více cm. V těchto ložiscích jsou někdy přítomny teleangiektazie. Asi u poloviny pacientů dochází časem k ulceracím s následným jizvením těchto ložisek [11]. Kožní ložiska postihují jak trup, tak končetiny. Periorbitální krajina je postižena v 80–85% případů [12]. Proto s očními komplikacemi se na oční specialisty obrací 50–80% všech pacientů s nekrobiotickým xantogranulomem. Infiltráty způsobují pokles víčka a omezují oční hybnost, někdy diplopii, skleritidu, snížený vizus, keratitidu. Infiltrace víček může způsobit ptózu a omezit mobilitu oka. Nekrobiotický xantogranulom byl poprvé popsán v roce 1980 Kossardem [12].

Nekrobiotický xantogranulom bývá také velmi často asociován s monoklonální gamapatií nejistého významu či s mnohočetným myelomem. Monoklonální imunoglobulin bývá obvykle typu IgG κ [13–16].

Výjimečně byl nekrobiotický xantogranulom popsán ve spojitosti s chronickou lymfatickou leukémií či ne Hodgkinským lymfomem [17]. V literatuře bylo publikováno přibližně 100 případů [11]. Nekrobiotické xantogranulomy jsou tvořeny pěnínými

buňkami (histiocyty s tukovými inkluzemi), lymfocyty a obrovskými Teutonovými buňkami, které se jinak běžně nacházejí kolem cizích těles. Místa bývá přítomna kolagenní nekrobióza [18–20].

Mimokožní projevy nekrobiotického xantogranulomu

Nekrobiotický xantogranulom může postihnout i mimokožní oblasti. Nejčastěji byly makroskopicky a mikroskopicky podobné morfy nalezeny v respiračním traktu, laryngu, faryngu, bronších a v plicích. Další, často popisovanou lokalizací nemoci bylo srdce. Výjimečně byly masy xantogranulomu popsány v slzné žláze, slezině, kostní dřeni, ve frontální kosti lebeční, v příčně pruhovaných svalech a dále v okolí ledvin, ovarii a ve stěvách [12,13,18–29,31–43]. Citovaná literatura dokládá, že nekrobiotický xantogranulom se může vyskytovat i jinde než na kůži obličeje, ta nemusí být vůbec postižena. Nekrobiotický xantogranulom může překvapit i v mimokožních lokalizacích.

Takže postižení podkoží dolních končetin bez postižení hlavy a trupu, jak uvádíme u druhého pacienta, je jedna z mnoha možných lokalizací nemoci.

Patofyziologii normolipemické ploché xantomatózy a nekrobiotického xantogranulomu vysvětluje více hypotéz, žádná však není jednoznačně prokázána

Tvorba komplexů monoklonálního imunoglobulinu s lipoproteiny

Již před více lety byla vyslovena hypotéza, že monoklonální imunoglobulin (M-Ig) formuluje komplexy s cirkulujícími lipoproteiny a že tyto komplexy M-IgG – low-density lipoproteiny se deponují v kůži, kde jsou fagocytovány makrofágy, které nakonec vytvářejí ložiska pěníných buněk [44,45].

Patologicky zvýšená aktivita makrofágů

Mastura popsal pacienta s nekrobiotickým xantogranulomem a hypolipidemií a prokázal zvýšenou fagocytární

aktivitu makrofágů. Z tohoto pozorování odvodil hypotézu, že makrofágy jsou stimulovány (makrofágy stimulujícím faktorem nebo C3b částí komplexu) a to vede ke zvýšené fagocytóze lipidů makrofágy. Tuky napěchované makrofágy se pak ukládají v určitých typických „odpadních skládkách“, takže výsledkem jsou depozita makrofágů napěchovaných lipidovými partikulami v určitých oblastech organismu. Na vytvořené depozitum reaguje organizmus zánětlivou reakcí se vznikem obrovských Toutonových buněk [46].

Vazba monoklonálního imunoglobulinu na receptory pro low density lipoproteiny

Nejčastěji uváděná hypotéza vychází ze skutečnosti, že histopatologická analýza ložisek xantogranulomů prokázala monoklonální imunoglobulin vázaný na low density lipoproteiny [47]. Tato hypotéza předpokládá, že monoklonální protein u těchto pacientů je funkčně podobný lipoproteinům, váže se svým Fc fragmentem na lipoproteinové receptory monocytů a indukuje formování xantomů či xantogranulomů [22,46,48].

Zcela ojedinělá je infekční hypotéza

Zcela ojedinělá byla zpráva Zenglera, který u 6 ze 7 studovaných pacientů našel přítomné borrelie [49].

V literatuře jsou popisovány i případně bez paraproteinu a jejich počet se odhaduje na 20% [50].

Podobné jednotky – juvenilní xantogranulom

a Erdheimova-Chesterova choroba

U dětí byl popsán případ žlutých kožních morf bez vazby na paraproteinemii jako xanthoma disseminatum a tato jednotka byla u popsaného dítěte považována za histiocytární proliferaci ze skupiny non-Langerhans cell histiocytóz. Šlo o 5letého chlapce, u něhož byly přítomny kožní xantomatózní projevy, byl však také přítomen diabetes insipidus a poškození kostí kalvy. Diabetes insipidus byl u těchto dětských

forem popsán ve 40% případů [51,52]. Těmto pediatrickým případům juvenilního diseminovaného xantogranulomu se může podobat v dospělosti průběh Erdheimovy-Chesterovy nemoci. Odpovídá tomu popis 49letého muže, který si stěžoval na patologickou únavu, vyšetření prokázalo patologické masy v oblasti retroperitonea. Histologie prokázala mezenterickou panikulitidu se zánětlivou infiltrací tvořenou lymfocyty a makrofágy, v této retroperitoneální mase však nebyly popsány typické pěníte buňky, takže histologie odpovídala nespecifickému zánětu. Teprve později byly prokázány pěníte buňky retrobulbárně a diagnóza byla uzavřena jako Erdheimova-Chesterova nemoc [53]. To je důvod, proč u prvního pacienta, kde histologie prokázala jen nespecifické zánětlivé změny, které však spontánně v průběhu 3 let neodezněly a ani se nenašlo přijatelné vysvětlení, uvažujeme, že by se mohlo jednat o první příznak této formy xantogranulomatózy.

Uvedením tohoto případu chceme poukázat na to, že hranice mezi nekrobiotickým xantogranulomem vázaným na monoklonální gamapatií, plochými normolipemickými xantomy a Erdheimovou-Chesterovou nemocí není nikterak ostrá. Všechny tyto nemoci obsahují pěníte histiocyty a není vůbec jasné, proč v některých případech se nemoc omezí na kůži a tvoří ploché normolipemické xantomy, někdy se vyskytuje ve formě nekrobiotického xantogranulomu a u dětí pak ve formě juvenilního diseminovaného xantogranulomu a u dospělých ve formě Erdheimovy-Chesterovy nemoci.

Klinické příznaky jsou popsány v úvodu. Informace o léčbě těchto případů jsou dostupné pouze z popisu případů, žádné klinické studie neřeší otázku, co považovat za optimální léčbu těchto nemocných. Největší soubor publikovali autoři z Mayo kliniky, kteří od roku 1994 do roku 2007 registrovali celkem pouze 17 případů s nekrobiotickým xantogranulomem. Mayo klinika je pracoviště, které

mimo jiné soustředí nemocné s monoklonální gamapatií z rozsáhlých oblastí USA. I tato práce tedy dokladuje, jak vzácná je tato porucha.

Zkušenosti s léčbou těchto výjimečných případů

V literatuře lze nalézt četné léčebné postupy, které však byly jen výjimečně úspěšné. Nekrobiotický xantogranulom i difuzní ploché xantomy představují chronické, pomalu progredující onemocnění. Operační léčba nebyla nikdy dlouhodobě úspěšná. V popisu skupiny nemocných, publikovaném Mehreganem a Winkelmannem v roce 1992, byla nejčastěji léčebná odpověď popisována po chlorambucilu, léčebné odpovědi po melfalanu nebyly tak časté. Po nitroložiskové aplikaci kortikoidů nedocházelo ke zlepšení. Jeden pacient se zlepšil po plazmaferéze.

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

Kortikosteroidy

Zevní aplikace kortikosteroidů (masti, krémy) na plochy xantogranulomu nevedla k léčebnému úspěchu [17,54,55]. Několik pacientů odpovědělo na nitroložiskovou aplikaci kortikosteroidů [56,57] a na systémovou aplikaci kortikosteroidů [50,58–61,63], ale po této léčbě v některých případech došlo k recidivě nemoci [63].

Alkylační cytostatika

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

Po léčbě cyklofosfamidem bylo u 4 léčených popsáno zlepšení, zatímco u dalších 4 nebyl pozorován žádný pří-

nos této léčby. Cyklofosamid byl přínosem také u podobné nemoci, xanthoma disseminatum [56,64–70].

Z pacientů, kteří byli léčeni chlorambucilem, došlo u 6 ke zlepšení [12,26,66,70,71] a u 3 se nedostavil žádný léčebný efekt [59,65].

Melfalan byl snad používán nejčastěji. Uvádí se, že asi 10 ze 12 pacientů se po léčbě melfalanem zlepšilo [74–79], ačkoliv v jednom případě došlo k recidivě nemoci.

Ve 3 případech nekrobiotického xantogranulomu byla podána kombinovaná chemoterapie pro jinou přítomnou hematologickou nemoc, zpočátku došlo k regresi xantogranulomu, ale po ukončení léčby kožní morfy recidivovaly [56].

Antimetabolity

Po metotrexátu nebyla popsána léčebná odpověď, zatímco po azathioprinu s kortikosteroidy bylo popsáno zlepšení [26,80]. Pro zhodnocení účinku metabolitů je však málo údajů.

Thalidomid

Thalidomid byl použit v kombinaci se steroidy a uvádí se, že došlo ke zlepšení očních příznaků [71,78].

Interferon α

Byl použit a v jednom případě se uvádí zlepšení [61,81].

Vinblastin

U dětských forem xanthoma disseminatum bez monoklonálního Ig se používá kortikoterapie a dále léčba vinblastinem jako u histiocytózy z LCH buněk [51].

Další léčebné postupy

Plazmaferéza také nepřinesla očekávaný užitek [71,82]. Mechanická abraze nebo ablativní laserová léčba je jednou z mála forem, jak léčit normolipemickou xantomatózu [83,84].

Vysokodávkovaná chemoterapie

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných

buněk byla zatím použita zcela výjimečně a z první pozitivní výsledek nelze zevšeobecňovat [85].

Nové léky – Revlimid

V literatuře jsem našli první zprávu o ústupu monoklonální gamapatie i kožních projevů nemoci při léčbě revlimidem [86]. Je možné, že tento lék bude přinášet úspěchy tam, kde předchozí léčebné postupy selhaly.

V našich případech jsme na základně vysoce pravděpodobné souvislosti monoklonální gamapatie s normolipemickými plochými xantomy, ale i s nekrobiotickým xantogranulomem přistoupili v 1. případě k léčbě, která obsahovala 2 pro tuto diagnózu často používané léky, alkylační cytostatikum (cyklofosfamid) a glukokortikosteroid (dexametazon) a k těmto lékům, u nichž byl popsán efekt v případě xantogranulomu, jsme přidali bortezomib. Tato trojkombinace je vysoce účinná u mnohočetného myelomu, vede velmi často ke kompletním remisím. Při léčbě touto kombinací jedné naší pacientky vymizel monoklonální imunoglobulin typu IgA a vymizely i kožní příznaky způsobené monoklonálním imunoglobulinem – IgA pemphigus. Tato pacientka je již 2 roky od léčby stále v kompletní remisi.

Léčbu jsem podal s nadějí, že při dosažení kompletní hematologické remise (tedy při úplném vymizení monoklonálního imunoglobulinu) by měly ustupovat i xantomy, pokud je pravdivá hypotéza o kauzální souvislosti.

V našem případě však tato léčba nedvedla k vymizení monoklonálního imunoglobulinu ani k vymizení xantomů, takže nemůžeme potvrdit ani vyvrátit hypotézu o souvislosti monoklonálního imunoglobulinu a normolipemických xantomů.

V 2. případně nekrobiotického xantogranulomu jsme pro závažný stav nemocného použili pouze kurativní radioterapii na bolestivé podkožní ložiska xantomu v dávce 40 Gy. Po ní došlo k výraznému zmenšení těchto morf, ale jen v ozářeném poli. Literární údaj o excelentní účinnosti revli-

midu jsme zatím neověřili. Prokázali jsme přínos PET-CT zobrazení v případě pacienta normolipemickými xantomy (nález 4 roky trvající lymfadenopatie zatím neobjasněné etiologie). V případně pacienta s nekrobiotickým xantogranulomem PET-CT vyšetření prokázalo schopnost excelentně detekovat jak v low dose CT, tak v PET obrazy mnohočetné postižení měkkých tkání dolních končetin s vysokou kumulací ¹⁸fluorodeoxyglukózy.

Závěry pro praxi

- V případě nálezu plochých xantomů či xantogranulomu je nutno pomýšlet na souvislost s monoklonální gamapatií a vyšetřit přítomnost monoklonálního imunoglobulinu.
- V případě xantomu či xantogranulomu asociovaného s monoklonální gamapatií je přínosné provedení PET-CT vyšetření, které může odhalit mimokožní projevy této nemoci. V případě postižení končetin je nutno požádat o rozšíření snímání PET-CT i na tyto končetiny.
- PET-CT má excelentní potenciál potvrdit diseminaci xantogranulomů v kůži i hlouběji, intenzita akumulace ¹⁸fluorodeoxyglukózy souvisí s mírou agresivity nemoci. Pokud jsou snímány i končetiny, může PET-CT odhalit typickou akumulaci ¹⁸fluorodeoxyglukózy v epifyzách dlouhých kostí končetin.
- Pro uvedené nemoci není definována léčba první volby, popsané zkušenosti s léčbou shrnujeme v diskuzi. V případě xantogranulomu vedla radioterapie k vymizení bolestivosti a zmenšení morfy v ozářeném poli [87].

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. Janssen D, Fölster-Holst R, Harms D et al. Clonality in juvenile xanthogranuloma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 812–813.

2. Decaux O, Laurat E, Perlat A et al. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 457–461.

3. Alexander AS, Turner R, Uniata L et al. Xanthoma disseminatum: a case report and literature review. *Br J Radiol* 2005; 78: 153–157.

4. Vick VL, Wilson MW, Fleming JC et al. Orbital and eyelid manifestations of xanthogranulomatous diseases. *Orbit* 2006; 25: 221–225.

5. Asarch A, Thiele JJ, Ashby-Richardson et al. Cutaneous disseminated xanthogranuloma in adult: a case report and review of the literature. *Cutis* 2009; 83: 243–249.

6. Altman J, Winkelmann RK. Diffuse normolipemic planae xanthoma. Generalized xanthelasma. *Arch Dermatol* 1962; 85: 633–640.

7. Lynch PJ, Winkelmann RK. Generalized plane xanthoma and systemic disease. *Arch Dermatol* 1966; 93: 639–640.

8. Williford PM, White WL, Jorizzo JL et al. The spectrum of normolipemic plane xanthoma. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 572–575.

9. Taylor JS, Lewis LA, Battle JD Jr et al. Plane xanthoma and multiple myeloma with lipoprotein-paraprotein complexing. *Arch Dermatol* 1978; 114: 425–431.

10. Marcoval J, Moreno A, Bordas X et al. Diffuse plane xanthoma: clinicopathologic study of 8 cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 439–442.

11. Wood AJ, Wagner MV, Abbott JJ et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol* 2009; 145: 279–284.

12. Kossard S, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 257–270.

13. Ugurlu S, Bartley GB, Gibbon LE. Necrobiotic xanthogranuloma: long term outcome of ocular and systemic involvement. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 651–657.

14. Mehregan DA, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma. *Arch Dermatol* 1992; 128: 94–100.

15. Finan MC, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. A review of 22 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 376–388.

16. Martínez Fernández M, Rodríguez Prieto MA, González J et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 328–331.

17. Oumeish OY, Oumeish I, Tarawneh M et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with paraproteinemia and non-Hodgkin's lymphoma developing into chronic

- lymphocytic leukemia: the first case reported in the literature and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006; 45: 306–310.
18. Winkelmann RK, Dahl PR, Pernicario C. Asteroid bodies and other cytoplasmic inclusions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 967–970.
 19. Randell PL, Heenan PJ. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinaemia. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 114–115.
 20. Robertson DM, Winkelmann RK. Ophthalmic features of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 173–183.
 21. Adam Z, Balšíková K, Pour L et al. Diabetes insipidus, následovaný po 4 letech dysartrií a lehkou pravostrannou hemiparézou – první klinické příznaky Erdheim-Chesterovy nemoci. Popis a zobrazení případu s přehledem informací o této nemoci. *Vnitřní Lék* 2009; 55: 1173–118.
 22. Martínez Fernández M, Rodríguez Prieto MA, González J et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with myeloma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 328–331.
 23. Fernández-Herrera J, Pedraz J. Necrobiotic xanthogranuloma. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 108–113.
 24. Machado S, Alves R, Lima M et al. Cutaneous necrobiotic xanthogranuloma (NXG): successfully treated with low dose chlorambucil. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 458–462.
 25. Hunter L, Burry AF. Necrobiotic xanthogranuloma: a systemic disease with paraproteinemia. *Pathology* 1985; 17: 533–536.
 26. Fortson JS, Schroeter AL. Necrobiotic xanthogranuloma with IgA paraproteinemia and extracutaneous involvement. *Am J Dermatopathol* 1990; 12: 579–584.
 27. Bara C, Barbarot S, Hamitou M et al. Systemic necrobiotic xanthogranuloma with initial pericardial and pulmonary involvement. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 341–344.
 28. Novak PM, Robbins TO, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with myocardial lesions and nodular transformation of the liver. *Hum Pathol* 1992; 23: 195–196.
 29. Shah KC, Poonnoose SI, Georgie R et al. Necrobiotic xanthogranuloma with cutaneous and cerebral manifestations. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2004; 100: 1111–1114.
 30. Umberto I, Winkelmann RK. Necrobiotic xanthogranuloma with cardiac involvement. *Br J Dermatol* 1995; 133: 438–443.
 31. Yasukawa K, Kato N, Hamasaka A et al. Necrobiotic xanthogranuloma: isolated skeletal and muscle involvement and unusual changes. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 729–731.
 32. Winkelmann RK, Litzow MR, Umberto IJ et al. Giant cell granulomatous pulmonary and myocardial lesions in necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1028–1033.
 33. Bakir B, Unuvar E, Terzibasoglu E et al. Atypical lung involvement in a patient with systemic juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 325–327.
 34. Amer R, Peer J, Pappo O et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with choroidal infiltration and syncytial giant cell hepatitis. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 189–192.
 35. Betts CM, Pasquinielli C, Costa AM et al. Necrobiotic xanthogranuloma without periorbital involvement: an ultrastructural investigation. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25: 437–444.
 36. Orsey A, Paessler M, Lange BJ et al. Central nervous system juvenile xanthogranuloma with malignant transformation. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 927–930.
 37. Ozcelik U, Dogru D, Akcoren Z et al. Xanthoma disseminatum: a child with respiratory system involvement and bronchiectasias. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 84–87.
 38. Smith HC, Sargent LD, Lundin DB. Necrobiotic xanthogranuloma of the chest wall. *Dermatol Online J* 2006; 12: 12–16.
 39. Stockman A, Delanghe J, Geerts ML et al. Diffuse plane normolipemic xanthomatosis in a patient with chronic lymphatic leukaemia and monoclonal gammopathy. *Dermatology* 2002; 204: 351–354.
 40. Stork J, Kodetová D, Vosmík E et al. Necrobiotic xanthogranuloma presenting as a solitary tumor. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 453–456.
 41. Spicknall KE, Mehregan DA et al. Necrobiotic xanthogranuloma. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1–10.
 42. Tucker NA, Discepolo MJ, Blanco G et al. Necrobiotic xanthogranuloma without dermatologic involvement. *Can J Ophthalmol* 1997; 32: 396–399.
 43. Ferrara G, Palombi N, Lipizzi A et al. Nonnecrobiotic necrobiotic xanthogranuloma. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 306–308.
 44. Bullock JD, Bartley GB, Campbell RJ et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. Case report and pathogenetic theory. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 342–354.
 45. Hafner O, Witte T, Schmidt RE et al. Necrobiotic xanthogranuloma in IgG κ plasmacytoma and Quincke edema. *Hautarzt* 1994; 45: 339–343.
 46. Matsuura F, Yamashita S, Hirano K et al. Activation of monocytes in vivo causes intracellular accumulation of lipoprotein-derived lipids and marked hypocholesterolemia – a possible pathogenesis of necrobiotic xanthogranuloma. *Atherosclerosis* 1999; 142: 355–365.
 47. Jeziorska M, Hassan A, Mackness MI et al. Clinical, biochemical, and immunohistochemical features of necrobiotic xanthogranulomatosis. *J Clin Pathol* 2003; 56: 64–68.
 48. Langlois S, Brochot P, Reguiat Z et al. Necrobiotic xanthogranuloma with multiple myeloma. Case report and pathogenic hypotheses. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 120–122.
 49. Zelger B, Eisendle K, Mensing C et al. Detection of spirochetal micro-organism by focus bloating microscopy in necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1026–1030.
 50. Chang SE, Lee WS, Lee MW et al. A case of necrobiotic xanthogranuloma without paraproteinemia presenting as a solitary tumor on the thigh. *Int J Dermatol* 2003; 42: 470–472.
 51. Yagci B, Varan A, Altinock G et al. Xanthoma disseminatum in a child with cranial involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 310–312.
 52. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 256–264.
 53. Moore FO, Berne JD, Fox AD. Mesenteric panniculitis and Erdheim-Chester disease: xanthogranulomatous diseases confused with malignancy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 326–327.
 54. Nestle FO, Hofbauer G, Burg G. Necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy of the IgGλ type. *Dermatology* 1999; 198: 434–435.
 55. Wee SA, Shupack JL. Necrobiotic xanthogranuloma. *Dermatol Online J* 2005; 11: 24–25.
 56. Cornblath WT, Dotan SA, Trobe JD et al. Varied clinical spectrum of necrobiotic xanthogranuloma. *Ophthalmology* 1992; 99: 103–107.
 57. Elner VM, Mintz R, Demirci H et al. Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 69–73.
 58. Sabet LM, Wexler D, Salama S et al. An unusual cause of refractive chronic bilateral leg ulceration. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 432–437.
 59. Chave TA, Chowdhury MM, Holt PJ. Recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma responding to pulsed high-dose dexamethasone plus maintenance therapy with oral prednisone. *Br J Dermatol* 2001; 144: 158–161.
 60. Valentine EA, Friedman HD, Zamkoff KW et al. Necrobiotic xanthogranuloma

- with IgA multiple myeloma: a case report and literature review. *Am J Hematol* 1990; 35: 283–285.
- 61.** Venencie PY, Le Bras P, Toan ND et al. Recombinant interferon α -2b treatment of necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 666–667.
- 62.** Scupham RK, Fretzin DB. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1389–1391.
- 63.** Plotnick H, Taniguchi Y, Hashimoto K et al. Periorbital necrobiotic xanthogranuloma and stage I multiple myeloma. Ultrastructure and response to pulsed dexamethasone documented by magnetic resonance imaging. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 373–377.
- 64.** Kossard S, Chow E, Wilkinson B et al. Lipid and giant cell poor necrobiotic xanthogranuloma. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 374–378.
- 65.** Wells J, Gillespie R, Zardawi I. A case of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 213–215.
- 66.** Meyer S, Szeimies RM, Landthaler M et al. Cyclophosphamide-dexamethasone pulsed therapy for treatment of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia and ocular involvement. *Br J Dermatol* 2005; 153: 443–445.
- 67.** Stover DG, Alapati S, Regueira O et al. Treatment of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 130–133.
- 68.** Seaton, ED, Pillai GJ, Chu AC. Treatment of xanthoma disseminatum with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 2004; 150: 346–349.
- 69.** Flann S, Wain EM, Halpern S et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 248–251.
- 70.** Chave TA, Hutchinson PE. Necrobiotic xanthogranuloma with two monoclonal paraproteins and no periorbital involvement at presentation. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 493–496.
- 71.** Hauser C, Schifferli J, Saurat JH. Complement consumption in a patient with necrobiotic xanthogranuloma and paraproteinemia. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 908–911.
- 72.** Torabian SM, Fazel N, Knuttel R. Necrobiotic xanthogranuloma treated with chlorambucil. *Dermatol Online J* 2006; 12: 11–12.
- 73.** Luck J, Layton A, Noble BA. Necrobiotic xanthogranuloma with orbital involvement. *J R Soc Med* 1992; 85: 357–358.
- 74.** Criado PR, Vasconcellos C, Pegas JR et al. Necrobiotic xanthogranuloma with λ paraproteinemia: case report of successful treatment with melphalan and prednisone. *J Dermatolog Treat* 2002; 13: 87–89.
- 75.** Ito Y, Nishimura K, Yamanaka K et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia: an atypical case. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 40–43.
- 76.** Russo CG. Necrobiotic xanthogranuloma with scleroderma. *Cutis* 2002; 70: 311–316.
- 77.** Saeki H, Tomita M, Kai H et al. Necrobiotic xanthogranuloma with paraproteinemia successfully treated with melphalan, prednisolone and skin graft. *J Dermatol* 2007; 34: 795–797.
- 78.** Wilhelmus KR, Yen MT, Rice L et al. Necrobiotic xanthogranuloma with posterior scleritis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 748.
- 79.** Ziemer M, Wedding U, Sander CS et al. Necrobiotic xanthogranuloma – rapid progression under treatment with melphalan. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 363–365.
- 80.** Hayden A, Wilson DJ, Rosenbaum JT. Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 434–436.
- 81.** Georgiou S, Monastirli A, Kapranos N et al. Interferon α monotherapy for necrobiotic xanthogranuloma. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 484–485.
- 82.** Finelli LG, Ratz JL. Plasmapheresis, a treatment modality for necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 351–354.
- 83.** Lorenz S, Hohenleutner S, Hohenleutner U et al. Treatment of diffuse plane xanthoma of the face with the erbium: YAG laser. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1413–1415.
- 84.** Vieira V, Del Pozo J, Martínez W et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with lymphoplasmacytic lymphoma. Palliative treatment with carbon dioxide laser. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 182–185.
- 85.** Goede JS, Misselwitz B, Taverna C et al. Necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2007; 86: 303–306.
- 86.** Silapunt S, Chon SY. Generalized necrobiotic xanthogranuloma successfully treated with lenalidomide. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 273–276.
- 87.** Histiocyte society. Available from: www.histiocytesociety.org/site/.

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

Doručeno do redakce: 19. 2. 2010
Přijato po recenzi: 12. 5. 2010

www.urologickelisty.cz