

NOTA CLÍNICA

Resultados del tratamiento con 2-clorodesoxiadenosina en la histiocitosis de células de Langerhans resistente o en recaída. Estudio de 9 pacientes

Javier Grau^a, Josep-Maria Ribera^a, Mar Tormo², José-María Indiano^c, Javier Vercher^d, Virgilio Sandoval^e, Gemma Ramírez^f, Ana Sastre^g, Eduardo Flores^h y Javier García-Conde^b

^aHospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ^bHospital Clínico Universitario. Valencia. ^cHospital de Basurto. Bilbao. ^dHospital Can Misses. Ibiza. ^eHospital Virgen Blanca. León. ^fHospital Virgen de la Victoria. Málaga. ^gHospital La Paz. Madrid. ^hHospital Gregorio Marañón. Madrid.

FUNDAMENTO: Analizar los resultados del tratamiento con 2-clorodesoxiadenosina (2CdA) en 9 pacientes diagnosticados de histiocitosis de células de Langerhans (HCL) multisistémica, refractaria o en recaída, atendidos en 8 hospitales españoles entre 1993 y 1999.

PACIENTES Y MÉTODO: Se recogieron los siguientes datos de los 9 pacientes: edad, sexo, afección orgánica por la HCL, tratamiento inicial y respuesta al mismo, dosis, número de ciclos y forma de administración de la 2CdA, respuesta al tratamiento con 2CdA, toxicidad, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

RESULTADOS: La edad mediana era de 25 años (límites, 6-63). Todos ellos presentaban afección multiorgánica por la HCL, con disfunción grave de órganos en 4 casos. La 2CdA se administró como tratamiento de segunda línea en 7 casos y de tercera línea en dos. La dosis de 2CdA fue de 0,1 mg/kg y día durante 5 días en la mayoría de los pacientes, con un intervalo de 4 semanas entre los ciclos. Hubo respuesta completa (RC) en dos casos y parcial (RP) en 4 (respuesta global del 66%). La principal toxicidad fue la hematológica, con neutropenia de grado superior a 2 en 5 casos y trombocitopenia mayor de 2 en 5. Cuatro pacientes presentaron infecciones, con evolución fatal en uno de ellos. Tras una mediana de seguimiento de 8 meses (intervalo, 2-17), dos enfermos se hallan en RC (12 meses en ambos), 4 en RP (intervalo, 2-12 meses) y uno con enfermedad activa (17 meses). Los dos restantes fallecieron por progresión de la enfermedad y sepsis por *Aspergillus* spp., respectivamente. Las probabilidades actuariales de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al año fueron del 58% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 38-78%) y del 71% (IC del 95%, 54-88%), respectivamente.

CONCLUSIONES: La 2CdA es un fármaco eficaz en pacientes con HCL refractaria o en recaída, y su efecto tóxico principal es la mielodepresión. La utilidad de la 2CdA, aislada o en combinación con otros fármacos, en pacientes con HCL multisistémica, refractaria o en recaída, debe demostrarse en estudios controlados.

Palabras clave: Histiocitosis de células de Langerhans (HCL). Refractaria. Recaída. 2-clorodesoxiadenosina (2CdA).

Results of treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in refractory or relapsed Langerhans cell histiocytosis. Study of 9 patients

BACKGROUND: To analyse the results of the treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (2CdA) in 9 patients with refractory or relapsed Langerhans cell histiocytosis (LCH) treated in 8 Spanish hospitals between 1993 and 1999.

PATIENTS AND METHOD: In the 9 patients the following data were recorded: age, sex, organ involvement by LCH, first treatment and response, dose, number of cycles and schedule of administration 2CdA, response to 2CdA treatment, toxicity, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

RESULTS: Median age was 25 years (range, 6-63). All patients had multiorganic involvement by LCH, with severe organ dysfunction in 4. 2CdA was administered as second line treatment in 7 cases and as third line in 2. The 2CdA dose was 0.1 mg/kg per day during 5 days in the majority of patients, and interval between cycles was 4 weeks. In 2 cases a complete remission (CR) was achieved and 4 cases attained a partial remission (PR) (overall response rate 66%). The main toxicity was hematologic, with neutropenia grade > 2 in 5 cases and thrombocytopenia > 2 in 5. Four patients had infections, with fatal evolution in one of them. After a median follow-up of 8 months (range 2-17), 2 patients remained in CR (12 months both), 4 in PR (range 2-12 months) and one had active disease (17 months). The other two died due to progressive disease and *Aspergillus* spp. sepsis, respectively. The actuarial probabilities of DFS and OS were 58% (95% CI, 38-78%) and 71% (95% CI, 54-88%), respectively.

CONCLUSIONS: 2CdA is an active drug for patients with refractory or relapsed LCH, and its main toxicity is myelosuppression. The usefulness of 2CdA, isolated or in combination with other drugs, in patients with refractory or relapsed LCH must be assessed in controlled studies.

Key words: Langerhans cell histiocytosis (LCH). Refractory. Relapsed. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA).

Med Clin (Barc) 2001; 116: 339-342

Estudio financiado en parte con la beca FIJC-P/EF 00 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

Correspondencia: Dr. J.M. Ribera.

Servicio de Hematología-Hemoterapia. Unidad Hematooncológica.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Carretera de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.

Correo electrónico: jmridera@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 30-12-2000; aceptado para su publicación el 1-2-2001

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) constituye una proliferación clonal de las células de Langerhans^{1,2}, células presentadoras de antígeno localizadas habitualmente en la epidermis, ganglios linfáticos, epitelio tímico y mucosa bronquial³. Se caracteriza por presentar una gran variabilidad clínica, desde formas localizadas con afección ósea a formas graves con lesión multisistémica. Los alcaloides de la vinca (vinblastina), antimetabolitos (metotrexato) o etopósido, aislados o en combinación y asociados a glucocorticoides o no, constituyen el tratamiento de las formas diseminadas. En los casos refractarios o en las recidivas se ha utilizado la 2-clorodesoxiadenosina (2CdA), la inmunomodulación con ciclosporina⁴ o interferón-α, el trasplante autógeno o alogénico de células progenitoras hematopoyéticas^{5,6} y el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD1a⁷. El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados del tratamiento con 2CdA en 9 pacientes diagnosticados de HCL multisistémica, refractaria o en recaída, atendidos en 8 hospitales españoles entre 1993 y 1999.

Pacientes y método

En cada paciente se evaluaron los siguientes parámetros: edad, sexo, hemoglobina (g/l), VCM (fl), leucocitos ($\times 10^9/l$), plaquetas ($\times 10^9/l$), urea (mg/dl), creatinina (mg/dl), GOT (U/l), GPT (U/l), fosfatasa alcalina (U/l), gamma-GT (U/l), LDH (U/l), glucemia (mg/dl), albúmina (g/l), colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), principales manifestaciones clínicas y número de órganos afectados en el momento del diagnóstico y previamente al tratamiento con 2CdA, radiografía y tomografía computarizada (TC) de tórax, aspirado o biopsia de médula ósea, tratamiento inicial y respuesta al mismo, dosis, número de ciclos y forma de administración de la 2CdA, efectos secundarios (hematológicos, gastrointestinales, renales, pulmonares, neurológicos e infecciosos, de acuerdo con la gradación de la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS)), respuesta al tratamiento con 2CdA, así como la fecha y localización de la recaída, muerte o del último control. El diagnóstico de HCL se efectuó de acuerdo con los criterios establecidos por el Writing Group of the Histiocyte Society⁸: diagnóstico de presunción cuando el aspecto histológico es el típico, lesión diagnóstica cuando además se demuestra positividad con S-100, y diagnóstico

TABLA 1

Características de los 9 pacientes de la serie

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico*	Tratamiento previo	Órganos afectados
1 2	63 33	M V	Presunción Definitivo	Etopósido, radioterapia, interferón alfa Cirugía, vinblastina, prednisona	Maxilar superior e inferior y pulmón Cuerpo cabelludo, lesiones óseas múltiples (escápula izquierda, peñasco del temporal, mastoides, conducto auditivo externo), pulmón y SNC (diabetes insípida)
3 4	22 6	V V	Definitivo Definitivo	Vinblastina, prednisona Vinblastina, etopósido, prednisona, trasplante autógeno	Cadera, pulmón Lesiones óseas múltiples, adenopatías laterocervicales, axilares e inguinales, médula ósea e hígado
5 6	25 18	M V	Presunción Definitivo	Etopósido, radioterapia Vinblastina, etopósido, prednisona	SNC Lesiones cutáneas múltiples (cuero cabelludo, tronco y abdomen), pulmón y SNC (diabetes insípida)
7	23	M	Definitivo	Metotrexato, prednisona	Lesiones cutáneas (vulvar, axilar, cuero cabelludo), óseas (parietal, temporal y occipital), pulmón y SNC (diabetes insípida)
8	38	V	Lesión diagnóstica	Cirugía, prednisona, vinblastina, ciclosporina	Lesiones óseas múltiples, pulmón y SNC
9	40	M	Definitivo	Cirugía, radioterapia, etopósido	Lesiones cutáneas (tronco y vulvar), escápula y SNC (diabetes insípida)

*Criterios del Writing Group of the Histiocyte Society⁸. V: varón; M: mujer; SNC: sistema nervioso central.

definitivo cuando se observan gránulos de Birbeck citoplasmáticos en la ultraestructura, o hay expresión de CD1a en la superficie de las células tumorales. Se consideró respuesta completa la desaparición de las manifestaciones clínicas y radiológicas de la enfermedad; respuesta parcial, la reducción de más de un 50% de las mismas durante un mínimo de un mes, y fracaso, la reducción de menos de un 50% o progresión a pesar del tratamiento⁹. Se calcularon las curvas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global según el método de Kaplan y Meier¹⁰.

Resultados

Entre 1993 y 1999, 9 pacientes con HCL multisistémica refractaria o en recaída fueron atendidos en 8 hospitales españoles. La edad mediana fue de 25 años (extremos, 6-63) y 5 de ellos eran varones. El diagnóstico de HCL fue definitivo en 6 casos, lesión diagnóstica en uno y de presunción en 2. En el momento del diagnóstico se encontraban afectados los

siguientes órganos: huesos (7 casos), pulmones (6), sistema nervioso central (6), piel (4), hígado (1), ganglios linfáticos (1) y médula ósea (1). Había disfunción grave de órganos en 4 casos. El tratamiento inicial consistió en etopósido en 3 casos; vinblastina y etopósido (con prednisona o sin ella) en dos; vinblastina (con prednisona o sin ella) en 3, y metotrexato y prednisona en uno. Un paciente había recibido asimismo interferón- α . Tres pacientes recibieron radioterapia local y a 3 se les efectuó exérésis quirúrgica de la lesión (tabla 1). La 2CdA se administró como tratamiento de segunda línea en 7 casos y de tercera línea en dos (tras ciclosporina y trasplante autógeno de progenitores hematopoyéticos, respectivamente). La mediana de tiempo entre el último tratamiento y el inicio de la 2CdA fue de 5 meses (extremos, 2-

36). La dosis de 2CdA fue de 0,1 mg/kg/día durante 5 a 7 días (6 casos), 5 mg/m² (2 pacientes) y 3 mg/m² (un enfermo), en infusión i.v. continua (5 casos) o de 2 h (4 enfermos). El número de ciclos administrados fue de 6 (3 casos), 5 (2), 4 (1), 3 (1), 2 (1) y 1 (1), y el intervalo entre ellos fue de 4 semanas (8 casos) o 3 (1). En dos casos se constató una respuesta completa y en 4 una respuesta parcial (respuesta global del 66%). La principal toxicidad fue la hematológica, con neutropenia de grado superior a 2 en 5 casos y trombocitopenia mayor de 2 en 5. Cuatro pacientes presentaron un proceso infeccioso, con aislamiento de *Enterococcus faecalis* (un caso), *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas cepacea* (un paciente) y *Aspergillus* spp. (un enfermo), con evolución fatal en uno de ellos. Tras una mediana de seguimiento de

TABLA 2

Resultados del tratamiento con 2-clorodesoxiadenosina

Paciente	Dosis y forma de administración de la 2CdA	N.º de ciclos de la 2CdA	Toxicidad*	Respuesta	Estado actual (tiempo desde la última dosis de 2CdA)
1	0,1 mg/kg/día en infusión de 2 h i.v. x 5 días, cada 4 semanas	5	Neutropenia grado 2 Trombocitopenia grado 2	Parcial	Vivo (12 meses)
2	0,1 mg/kg/día en infusión continua i.v. x 5 días, cada 4 semanas	3	Ninguna	Parcial	Vivo (3 meses)
3	0,1 mg/kg/día en infusión continua i.v. x 7 días, cada 4 semanas	2	Ninguna	Parcial	Vivo (8 meses)
4	5 mg/m ² en infusión continua i.v. cada 3 semanas	4	Neutropenia y anemia grado 1, trombocitopenia grado 2, sepsis por <i>P. cepacea</i>	Fracaso	Enfermedad activa (17 meses)
5	0,1 mg/kg/día en infusión de 2 h i.v. cada 4 semanas	1	Anemia grado 2, trombocitopenia grado 3, neutropenia grado 4, sepsis por <i>E. faecalis</i> y <i>P. aeruginosa</i>	Fracaso	Fallecido (3 meses, progresión)
6	5 mg/m ² en infusión continua i.v. cada 4 semanas	6	Neutropenia y gastrointestinal grado 2	Completa	Vivo (12 meses)
7	3 mg/m ² en infusión de 2 h i.v. x 5 días, cada 4 semanas	6	Neutropenia y trombocitopenia grado 2, herpes simple labial, otitis media e infecciones respiratorias de repetición	Completa	Vivo (12 meses)
8	0,1 mg/kg/día en infusión continua i.v. (4 ciclos) e infusión de 2 h i.v. x 5 días, cada 4 semanas (2 ciclos)	6	Ninguna	Parcial	Vivo (2 meses)
9	0,1 mg/kg/día en infusión de 2 horas i.v. x 7 días, cada 4 semanas	5	Neutropenia grado 2, trombocitopenia grado 3, sepsis por <i>Aspergillus</i> spp.	Fracaso	Fallecido (1 mes, sepsis por <i>Aspergillus</i> spp.)

*Clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

3 meses (intervalo, 2-17), 2 enfermos se hallan en respuesta completa (12 meses), cuatro en respuesta parcial (2, 3, 8 y 12 meses) y uno con enfermedad activa (17 meses). Los dos restantes fallecieron por progresión de la enfermedad y sepsis por *Aspergillus* spp., respectivamente (tabla 2). Las probabilidades actuariales de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al año fueron del 58% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 38-78%) y del 71% (IC del 95%, 54-88%), respectivamente.

Discusión

La HCL es una entidad poco frecuente y de etiología no aclarada, caracterizada por la proliferación clonal^{1,2} de células de Langerhans que infiltran diferentes órganos. Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos derivadas del sistema mononuclear fagocítico. La mayor parte de los pacientes diagnosticados de HCL son niños, y su incidencia, si bien es difícil de establecer dado el amplio espectro clínico de la enfermedad, es de 1/2.000.000 niños/año¹¹. La incidencia en adultos representa una tercera parte de los casos infantiles¹². La presentación clínica de la enfermedad es muy variable, desde la lesión ósea solitaria a la afección multisistémica, acompañada de disfunción orgánica o no. En adultos, los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel, el pulmón y los huesos¹³. La diabetes insípida también es bastante común, con una frecuencia de entre el 5 y el 50%, según las series¹⁴. La afección hepática, esplénica, ganglionar y de médula ósea es menos frecuente. El pronóstico de la enfermedad viene dado por el número de órganos afectados y la presencia de disfunción orgánica. Las lesiones óseas solitarias pueden ser tratadas con curetaje en el momento de la biopsia diagnóstica, y si producen dolor, con metilprednisolona intralesional¹⁵. Las lesiones poliostóticas, si son sintomáticas, pueden responder a una tanda corta de glucocorticoides sistémicos o indometacina. La radioterapia local a dosis bajas (6-10 Gy) debería reservarse para aquellas lesiones inaccesibles al tratamiento intralesional o que comprometen estructuras vitales como el nervio óptico o la médula espinal¹³. Las lesiones cutáneas leves y moderadas se tratan habitualmente con glucocorticoides tópicos, y las graves con mostaza nitrogenada¹⁶. La afección ganglionar puede remitir espontáneamente o responder a los glucocorticoides sistémicos, y la quimioterapia se reserva para los casos resistentes.

En la enfermedad multisistémica se ha utilizado la monoquimioterapia con vinblastina o etopósido, asociado a metilprednisolona¹⁷, y la poliquimioterapia con

diferentes combinaciones de metilprednisolona, vinblastina, 6-mercaptopurina, etopósido y metotrexato, con una tasa de respuesta del 60 al 80% según las diferentes series, aunque se registran recaídas en el 40 al 60% de los casos¹⁸⁻²¹. Así mismo, se está evaluando la utilización de 2CdA como tratamiento de primera línea en estudios clínicos controlados. En los casos de HCL refractarios o en las recidivas, se han utilizado la 2CdA, la inmunomodulación con ciclosporina⁴ o interferón-α, el trasplante autógeno o alógénico de progenitores hematopoyéticos^{5,6} y el tratamiento con anticuerpos monocionales anti-CD1a⁷. La 2CdA es un análogo de las purinas con efecto citotóxico *in vitro* e *in vivo* frente a los linfocitos quiescentes y en división, así como para los monocitos²². Varios autores han demostrado la eficacia de la 2CdA en pacientes con HCL resistente o en recaída²³⁻²⁵. En la serie aquí referida, basada en una recogida retrospectiva de enfermos con HCL multisistémica refractaria o en recidiva, se obtuvo una respuesta global del 66%, similar a la observada en otras series⁹. El principal efecto tóxico fue la mielodepresión, de intensidad similar a la registrada en otras hemopatías malignas en las que se ha utilizado la 2CdA, como la tricoleucemia o la leucemia linfática crónica. Así, 5 pacientes presentaron una neutropenia de grado igual o superior a dos, con aislamiento de gérmenes gramnegativos y hongos (*Aspergillus* spp.) en tres de ellos. Cuatro pacientes presentaron una trombocitopenia de grado igual o superior a dos, sin complicaciones hemorrágicas graves. Varios estudios han puesto de manifiesto una asociación inesperadamente alta de HCL con otras neoplasias, principalmente leucemias agudas²⁶. En los casos de leucemia aguda diagnosticadas con posterioridad a la HCL, se ha postulado que esta asociación podría deberse al tratamiento recibido con etopósido (inhibidor de la topoisomerasa II) u otros quimioterápicos, si bien en la mayoría de estos casos no se han detectado las alteraciones cromosómicas características de este tipo de leucemias²⁷. Así mismo, la 2CdA también puede incrementar el riesgo de aparición de segundas neoplasias tanto por su efecto inmunosupresor, al producir una disminución prolongada del recuento de linfocitos CD4, como por la inhibición de la síntesis y reparación del ADN²⁸. En esta serie no se ha observado la aparición de segundas neoplasias, aunque el período de seguimiento es muy corto.

En definitiva, la 2CdA es un fármaco eficaz en pacientes con HCL refractaria o en recaída, y su efecto tóxico principal es la mielodepresión. La verdadera utilidad de la 2CdA, aislada o en combinación con otros fármacos, en adultos y niños

con HCL refractaria o en recaída, e incluso como terapia de primera línea en pacientes de alto riesgo, debe basarse en estudios controlados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH et al. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 154-160.
- Willman CL. Detection of clonal histiocytes in Langerhans cells histiocytosis: biology and clinical significance. *Br J Cancer* 1994; 70: 29-33.
- García-Bragado F, Ezpeleta I. Histiocitosis de células de Langerhans: una perspectiva clínico-patológica. *Haematologica* 2000; 85 (Supl 2): 163-170.
- Arico M, Colella R, Conter V, Indolfi P, Pession A, Santoro N et al. Cyclosporine therapy for refractory Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 12-16.
- Morgan G. Myeloablative therapy and bone marrow transplantation for Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer* 1994; 70 (Supl 23): 52-53.
- Kinugawa N, Imashuku S, Hirota Y, Yamada K, Yamamoto A, Akazai A et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 935-998.
- Kelly KM, Pritchard J. Monoclonal antibody therapy in Langerhans cell histiocytosis feasible and reasonable? *Cancer* 1994; 70 (Supl 23): 54-55.
- Henter J-I, Elinander G, Öst A, and the FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; 18: 29-33.
- Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1999; 93: 4125-4130.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
- Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark, 1975-1989. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 387-388.
- Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 259-268.
- Malpas JS, Norton AJ. Langerhans cell histiocytosis in the adult. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 540-546.
- Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, Prayer D. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 287-305.
- Egeler RM, Thompson RC, Voute PA, Nesbit ME. Intralesional infiltration of corticosteroids in localised Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 1992; 12: 811-814.
- Sheehan MP, Atherton DJ, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: an effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 1991; 119: 317-321.
- Ladisch S, Gadner H, Arico M, Broadbent V, Grois N, Jakobson A et al. Langerhans cell histiocytosis-I: a randomized trial of etoposide versus vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 107-110.
- Ceci A, DeTerlizzi M, Colella R, Loiacono G, Baldacci D, Surico G et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-HX 83 study. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 265-270.
- Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. A treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 72-80.
- Broadbent V, Gadner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 327-338.
- Sastre A, Astigarraga I, Cuselo JM, Melo M, Par-

- do N. Histiocitosis de células de Langerhans. Protocolo SEOP-HCL96. An Esp Pediatr 1999; 51 (Supl 127); 19-20.
22. Carrera CJ, Terai C, Lotz M, Curd JG, Piro LD, Beutler E et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine towards human monocytes in vitro and in vivo. A novel approach to immunosuppressive therapy. J Clin Invest 1990; 86: 1480-1488.23. Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine induced complete remissions in Langerhans cell histiocytosis. Ann Intern Med 1994; 121: 430-432.
24. Dimopoulos MA, Theodorakis M, Kostis E, Papadimitris C, Moulopoulos LA, Anastasiou-Nana M. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Leuk Lymphoma 1997; 25: 187-189.
25. Stine KC, Sailors 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: 288-292.
26. Egeler RM, Neglia JP, Arico M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME et al. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 369-378.
27. Haupt R, Fears TR, Heise A, Gadner H, Loiacono G, De Terlizzi R et al. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans cell histiocytosis in Italian and Austrian-German populations. Int J Cancer 1997; 71: 9-13.
28. Seto S, Carrera CJ, Wasson DB, Carson DA. Inhibition of DNA repair by deoxyadenosine in resting human lymphocytes. J Immunol 1986; 136: 2839.