

16. Histiocytární nemoci

Zdeněk Adam, Luděk Pour, Marta Krejčí

16.1. Klasifikace histiocytárních chorob

Histiocytózy, neboli nemoci odvozené od histiocytárních a dendritických buněk, se vyskytují velmi vzácně, podstatně vzácněji než nemoci odvozené z buněk linie myeloidní nebo linie lymfocytární, či nemoci odvozené od buněk plazmocytárních. Nejčastější nemocí z této skupiny je histiocytóza z Langerhansových buněk.

V rámci tohoto textu uvedeme přehled všech klasifikací a následně stručný popis nejčastějších z nich. Podobně jako u jiných krevních chorob, i v oblasti histiocytárních nemocí existují vedle sebe dvě odborné skupiny, které tvoří klasifikace:

- WHO klasifikace krevních, která obsahuje také kapitolu věnovanou histiocytárním chorobám. Recentní WHO klasifikace histiocytárních chorob je z roku 2022 a navazuje na předchozí z roku 2017 (1, 2).
- Klasifikace odborné společnosti „*Histiocyte Society*“. Poslední verze této klasifikace byla zveřejněna v roce 2016 a do května 2023 nebyla aktualizována (3).

WHO klasifikace se dívá na novotvary z pohledu morfologického a molekulárně biologického. Klasifikace „*Histiocyte Society*“ popisuje sice také morfologii, ale převažuje pohled klinický, takže jejich pojetí obsahuje i reaktivní histiocytární procesy, které ve WHO klasifikaci nejsou uvedené. V běžném životě se setkáváme s popisy a s termíny vycházejícími z obou klasifikací, a proto je zde i zmíníme.

WHO klasifikace dendritických a histiocytárních chorob

WHO klasifikace dendritických a histiocytárních chorob z roku 2022 dokumentuje vznik histiocytárních neoplazií z buněk odvozených ze společného myelogenního progenitoru, z něhož vznikají buňky monocytární, histiocytární a dendritické linie. V páté WHO klasifikaci proběhly následující změny oproti předchozí:

- do histiocytárních chorob byly nově přiřazeny neoplazie odvozené z klonálních plazmocytoidních dendritických buněk,
- sarkomy z folikulárních dendritických buněk a fibroblastické tumory z retikulárních buněk byly z kapitoly histiocytárních chorob vyňaty a zařazeny do separátní kategorie,
- do kapitoly histiocytóz byla nově přiřazena Rosaiova-Dorfmanova choroba a nově byla vytvořena kategorie „ALK-pozitivní histiocytózy“,
- neoplazie, které vznikají ze stromální lymfoidní buňky, jako je „sarkom z folikulární dendritických buněk“ a „fibroblastický retikulární tumor“, jsou nyní nově řazené do zcela nové kategorie „*stroma-derived neoplasms of lymphoid tissues*“

Nemoci typu histiocytózy nebo sarkomu z Langerhansových buněk, Erdheimova-Chesterova choroba, juvenilní xantogranulom, Rosaiova-Dorfmanova choroba a histiocytární sarkom velmi často vykazují mutace genů MAPK signální cesty, jako je *BRAF*, *ARAF*, *MAP2K1*, *NRAS* and *KRAS*, i když s různou frekvencí. To znamená, že vývojová linie těchto morfologicky odlišných histiocytárních neoplazií je společná s ALK-pozitivními histiocytózami. Průkaz těchto genetických změn má léčebnou implikaci pomocí inhibitorů *BRAF* and *MEK* signální cesty.

U Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci, která byla vždy charakterizována S100-pozitivními velkými histiocyty, které vykazovaly známky emperipolesis, jsou taktéž často přítomné mutace v MAPK signální cestě. To opravňuje zařazení Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci mezi neoplastické

choroby. Průkaz mutací BRAF a MEK signální cesty otevírá prostor pro cílenou léčbu novými léky.

ALK-pozitivní histiocytózy vykazují velmi pestré klinickopatologické spektrum, s jednou společnou změnou, translokací na ALK genu (nejčastěji *KIF5B::ALK*). Proto u nich je úspěšná ALK-inhibiční terapie. ALK-pozitivní histiocytózy jsou diagnostikovány nejčastěji u dětí a postihují játra, slezinu a kostní dřen. Jejich průběh je protrahovaný, výjimečně se objevují spontánní či léčbou indukované remise.

Také mezi juvenilním xantogranulomem a Rosaiovou – Dorfmanovou chorobou existují přesahy. Proto by mělo být vždy provedeno vyšetření ALK positivity u všech nejasných proliferací, protože pozitivní výsledek může případy začlenit do ALK-pozitivních histiocytóz a otevřít tak cestu k cílené léčbě (1).

V některých případech se u stejného pacienta mohou nacházet lymfatické neoplazie se stejnou genetickou změnou. Pro tento jev byl vytvořen termín „transdiferenciace“. Terminologie IV. a poslední V. verze WHO klasifikace histiocytárních chorob je uvedena v tabulce 16.1.

Tabulka 16.1. Názvy neoplazií z dendritických a histiocytárních buněk dle 4. a 5. verze WHO klasifikace z roku 2022 a 2017.

WHO klasifikace z roku 2022 (1)	WHO klasifikace z roku 2017 (2)
1 Neoplazie z plazmocytárních dendritických buněk (Plasmacytoid dendritic cell neoplasms)	
1.1 Proliferace zralých plazmocytoidních dendritických buněk asociovaná s myeloidní neoplazií (<i>Mature plasmacytoid dendritic cell proliferation associated with myeloid neoplasm</i>)	
1.2 Neoplazie z blastických plazmocytoidních dendritických buněk (<i>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</i>)	
2 Neoplazie z Langerhansových buněk a další dendritické neoplazie	
2.1 Neoplazie z Langerhansových buněk	
2.1.1 Histiocytóza z Langerhansových buněk	Histiocytóza a sarkom
2.1.2 Sarkom z Langerhansových buněk	z Langerhansových buněk
2.2 Jiné neoplazie z dendritických buněk	
2.2.1 Indeterminate dendritic cell tumour	Indeterminate cell tumor
2.1.2 Interdigitating dendritic cell sarcoma	Interdigitating dendritic cell sarcoma.
3 Histiocytární neoplazie	
Juvenilní xantogranulom	Diseminovaný juvenilní xantogranulom
Erdheimova – Chesterova choroba	Erdheimova Chesterova choroba
Rosaiova – Dorfmanova choroba	Nebyla ve WHO klasif. z roku 2017
ALK – pozitivní histiocytózy	Nejsou ve WHO klasif. z roku 2017
Histiocytární sarkom	Histiocytární sarkom

Neoplazie, které ve IV. verzi klasifikace patřily do kapitoly histiocytární choroby a nyní je pro ně v rámci V. verze definována nová kategorie odděleně od histiocytárních a dendritických neoplazií.	
	Fibroblast dendritic cell sarcoma
	Fibroblastic reticular cell tumor
	Follicular dendritic cell sarcoma

Klasifikace „Working Group of the Histiocyte Society“ z roku 2016

Klasifikace tvořená „*Histiocyte Society*“ obsahuje více klinických pohledů a zaměřuje se na ty čtenější, ale méně agresivní nemoci a obsahuje definice některých jednotek, které ve WHO klasifikaci nejsou, neboť jsou spíše reaktivní než neoplastické etiologie, například hemofagocytující lymfohistiocytóza, skupina mukokutáních histiocytárních proliferací. Jednotlivá onemocnění tato klasifikace odvozuje od koncových zralých buněk s odpovídající, imunofenotypem.

První klasifikace histiocytóz, zveřejněna v roce 1987 skupinou *Working Group of the Histiocyte Society*, definovala tři zásadní kategorie: 1) *Langerhans cell histiocytosis*, 2) *non-Langerhans cell histiocytoses* a 3) maligní histiocytózy.

V roce 2016 navrhla *Working Group of the Histiocyte Society* novou klasifikaci. Tato nová klasifikace dělí histiocytární choroby do celkem 5 velkých skupin:

- skupina histiocytóz z Langerhansových buněk,
- skupina kožních a mukokutáních histiocytóz,
- skupina maligních histiocytóz,
- skupina Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci,
- skupina hemofagocytujících lymfohistiocytóz a syndrom aktivace makrofágů (3).

Autoři klasifikace *Histiocyte Society* do první skupiny k histiocytózám z Langerhansových buněk již tehdy přiřadili i Erdheimovu-Chesterovu nemoc, kterou poslední WHO klasifikace krevních chorob řadí jako samostatnou jednotku, zatímco předposlední WHO klasifikaci ji řadila pod kapitolu juvenilní xantogranulom. Autoři *Histiocyte Society* klasifikace uvádějí, že v histologických vzorcích se často podařilo identifikovat současně obě nemoci, a že obě nemoci mají některé společné vlastnosti: postihují stopky hypofýzy a způsobují diabetes insipidus. Při dlouhém trvání obou těchto nemocí se jako pozdní komplikace vyskytuje neurodegenerativní onemocnění mozku. Tyto přesuny jen ilustrují, jak málo o této skupině nemocí víme. Klasifikace *Histiocyte Society* uvádí tabulka 16.2. A k této základní tabulce klasifikace *Histiocyte Society* patří ještě následující formy kožních a mukokutáních histiocytóz. *Working Party of Histiocyte Society* definuje kožní a mukokutánní formy a vytváří označení kožní formy xantogranulomových chorob, viz tabulka 16.3.

Tabulka 16.2. Klasifikace histiocytárních chorob dle *Histiocyte Society* z roku 2016.

Klasifikace histiocytóz a neoplazií odvozených od makrofágových a dendritických buněčných linií z roku 2016 dle <i>Histiocyte Society</i> (3)
1. skupina:
<i>Langerhans cell histiocytosis (LCH)</i>
LCH postihující jeden systém (orgán)
LCH postihující plíce

LCH postihující více systému (orgánů) vyjma rizikových, kterými je kostní dřeň slezina a játra.
LCH postihující více systému (orgánů) včetně postižení rizikových
1. skupina: Erdheimova Chesterova choroba a její formy ECD klasická forma ECD bez postižení kostí ECD asociovaná s jiným myeloproliferativním / myelodysplastickým syndromem Extrakutánní nebo diseminovaná forma juvenilního xantogranulomu s mutací aktivující MAPK dráhu nebo ALK translokací Smíšená forma ECD a LCH
2. skupina: <i>Non-LCH histiocytoses of skin and mucosa</i> Skupina xantogranulomu Non-xantogranulomové morfy Kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou, viz tabulka 3
3. skupina: Maligní histiocytózy Primární <ul style="list-style-type: none"> • Indetermined dendritic cell tumor • Indeterminate cell sarcoma • Langerhans cell sarcoma • Histiocytic sarcoma • Malignant histiocytosis Sekundární maligní histiocytózy provázející maligní lymfoidní či myeloidní neoplázie
4. skupina: Rosai-Dorfman Disease <ul style="list-style-type: none"> • bez nebo s IgG4 related disease a její formy
5. skupina: Hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

Tabulka 16.3. Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic dle *Histiocyte Society* klasifikace.

Rodina xantogranulomových onemocnění	Juvenilní xantogranulom (JXG)
	Xantogranulom dospělých (AXG)
	Solitární retikulohistiocytom (SRH)
	Benigní cefalická histiocytóza (BCH)
	Generalizovaná erupivní histiocytóza (GEH)
	Progresivní nodulární histiocytóza (PNH)
Nexantogranulomová skupina	Kožní Rosaiova-Dorfmanova choroba (RDD)
	Nekrobiotický xantogranulom (NXG)
	Kožní histiocytóza nespecifikovaná
Kožní „non-Langerhans cell histiocytózy“ se systémovým postižením	Xantogranulom
	Multicentrická retikulohistiocytóza (MRH)

V dalším textu uvedeme charakteristiku jednotlivých jednotek v pořadí dle poslední verze WHO klasifikace

16.2. Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

Diagnózu histiocytózy z Langerhansových buněk lze stanovit pouze histologickým vyšetřením a rozbor morfologických znaků necháme patologům.

Zde naopak zmíníme klinické projevy. Pro rozsah postižení platí stále původní členění, uvedené v tabulce 16.4.

Tabulka 16.4. Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých.

Postižení jednoho systému	
Lokalizované postižení jednoho systému	Monoostotické kostní ložisko
	Izolované kožní postižení
	Izolované postižení lymfatické uzliny
Mnohočetné postižení jednoho orgánu či systému	Polyostotické postižení
	Mnohočetné postižení lymfatických uzlin
	Plicní forma
Postižení s vysokým rizikem následného postižení CNS	Postižení obličejových kostí, sinusů, maxily, temporální, mastoideální, sfenoidální, etmoideální, zygomatické kosti a orbitální krajiny s propagací tumoru do nitra lebky.
Multisystémová choroba	
Nízké riziko	Diseminované postižení více orgánů, ale nejsou postiženy rizikové orgány.
Vysoké riziko	Diseminované postižení více orgánů s postižením alespoň jednoho rizikového orgánu (hematopoetický systém, plíce, játra, slezina)

Jednotlivé klinické projevy

Kostní projevy LCH

Histiocytóza z Langerhansových buněk v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska, podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy, následuje pak osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu. U některých pacientů jsou kostní ložiska různého stáří, hojící se místa mají sklerotický lem. Ne všechna musí bolet. Zduření tkání, přiléhajících ke kosti, signalizuje, že choroba prorůstá do okolí a mnohdy zduření nad kostí upozorní na ložisko. Klasickou metodou průkazu ložisek je rentgenový snímek. Kostní ložiska mohou a nemusí mít dostatečně zvýšenou osteoneogenezu, takže podobně jako mnohočetný myelom, nemusí být detekovatelná scintigrafií skeletu pomocí technecium-pyrofosfátu, zato FDG-PET/CT je vykreslí vždy.

Izolované kostní ložisko lze léčit lokální metodou, kyretáží do zdravé tkáně, nebo radioterapií, případně instilací depotních glukokortikoidů do ložiska, v případě vícečetných ložisek se doporučuje po určitou dobu podávat bisfosfonáty.

Za zvláště riziková kostní ložiska jsou považovány kostní defekty v oblasti orbitální se supraorbitálními infiltráty a obecně postižení obličejových kostí. Uvedené postižení je spojené s vyšší pravděpodobností pozdějšího postižení CNS.

Kožní projevy LCH

Kožní manifestace jsou u Langerhansovy histiocytózy velmi časté a mohou být vůbec prvními zachytitelnými projevy nemoci. Infiltrace kůže buňkami Langerhansovy histiocytózy často postihuje intertriginózní oblasti (perianální oblast, vulva, třísla, pupek). Typickou morfolou je hnědorůžová papula velikosti 1-5 mm, při tendenci ke splývání, zvláště v oblasti kůže křtice, se objevuje i tvorba šupinek (šupení). Popisovány jsou i vezikuly a pustuly. Papulózní projevy

jsou často hodnoceny jako nespecifické či ekzémové. Šupící plošky jsou zaměňovány se seboreickou dermatitidou, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté části hlavy. To, že jde o kožní projev LCH, nelze rozpoznat při makroskopickém pohledu, ale pro rozpoznání je vždy potřeba provést excisi a histologické hodnocení vzorku. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje.

Plicní projevy LCH

Respirační cesty jsou postiženy častěji 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.

Infiltrace plic vyvolává restriční změny, které předcházejí rentgenologickým změnám. Radiografický nález je tvořen cystami a intersticiálními nodulárními opacitami, uloženými obvykle blíže hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je HRCT, s jehož pomocí je možno rozpoznat tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou častěji v horních lalocích, méně jich je ve středních lalocích a vynechávají kostodiafragmatický úhel. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně. Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobují spontánní pneumotorax. Cysty představují i problém pro cestování letadlem, protože při sníženém tlaku mohou cysty prasknout a způsobit pneumotorax. Plicní formu lze diagnostikovat histologicky po odběru vzorku torakoskopicky anebo metodou bronchoalveolární laváže s flowcytometrickou detekcí patologických buněk exprimujících znaku CD1a proteinu S-100.

Postižení endokrinního systému a CNS u LCH

Histiocytóza z Langerhansových buněk, podobně jako jiné histiocytózy, má afinitu k hypotalamu a hypofýze, které často postihuje. Diabetes insipidus je nejznámější endokrinní projev LCH. Zvláště v dětském věku však deficit nepostihuje pouze sekreci adiuretinu, ale občas dochází v důsledku nemoci k deficitu i dalších hormonů, včetně poškození tvorby somatotropinu. Defekt tvorby somatotropinu vzniklý v dětství má za následek nejen malý vzrůst, ale nedostatek somatotropinu může být příčinou i neúspěchu *in vitro* fertilizace, protože přiměřená tvorba somatotropinu či jeho substituce jsou podmínkou úspěšného zakončení gravidity.

Lymfadenopatie

Histiocytóza obvykle nedělá výraznou lymfadenopatii. Pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení. U našich pacientů jsme se setkali jak s případem lokalizované lymfadenopatie, kterou vyléčil operační výkon, tak s případem generalizované lymfadenopatie, která měla stejný obraz při PET/CT zobrazení jako generalizovaný ne Hodgkinův lymfom.

Uši a zevní sluchovod

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. Proto by u každé dlouhodobé afekce, připomínající zánět zevního zvukovodu, by mělo být histologicky ověřeno, zda se nejedná o první projev LCH. Nemoc totiž dále progreduje do vnitřního ucha a bohužel je často diagnostikovaná až při operaci pro proces, který destruuje celé vnitřní ucho.

Oči

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětská lékařská se s ní setkávají u 20 až 30 % nemocných Langerhansovou histiocytózou. Projevuje se ptózou víčka, edémem papily a poruchou funkce VII. nervu. Může být poškozen i

optický nerv, což si někdy kromě systémové léčby vynutí i akutní léčbu nitroložiskovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii.

Sami jsme se setkali pouze s případy postižení zevní stěny orbity, které vyřešil operační výkon.

Játra a slezina

Játra i slezina mohou být touto chorobou také postižena, což se projeví jejich zvětšením. Infiltrace jater může vyvolat příznaky jaterního selhání (pokles koncentrace albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenka bez výrazného zvýšení jaterních enzymů). U chronických forem může vzniknout periportální fibrotizace s příznaky shodnými se sklerotizující cholangitidou a obstrukční biliární žloutenkou, kterou je nutno na základě biopsie odlišit od primární sklerotizující cholangitidy a adekvátně léčit.

Dutina ústní

Počínající infiltrace se v dutině ústní projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít i k postižení kostí a uvolňování zubů či hypertrofii dásní. Progrese infiltrátů pak vytváří ulcerace v ústech. Někdy je projev LCH v ústech bez histologie nerozeznatelný od paradentózy, projevuje se zánětem dásní, a někdy proces přechází i na kostní strukturu čelisti. Diagnostické je až histologické vyšetření.

Trávicí trakt

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové neprospívání a hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejšímu postižení trávicího traktu. Anální kanál a perianální oblast jsou infiltrovány často a tvoří tak součást kožního postižení. Infiltrace kůže perianálně je makroskopicky nerozeznatelná od ekzému, pouze histologické vyšetření kůže může identifikovat LCH. Někdy má nemoc v této oblasti podob verukovitých výrůstků podobných kondylomatům (4-8).

Léčba

V dospělém věku je tato nemoc vzácnější, a tak i léčebných doporučení garantovaných odbornými společnostmi je méně. Před deseti lety, v roce 2013, vzniklo první Evropské doporučení, které však dlouho nemělo reedici (4).

Před několika lety vznikla publikace Mayo Clinic Histiocytosis Working Group, která taktéž shrnuje léčebné postupy (5).

Až v roce 2022 se bylo konečně zveřejněno doporučení vytvoření mezinárodní skupinou expertů. Léčba se liší dle míry postižení organismus. Toto doporučení analyzuje veškeré dosavadní zkušenosti (6).

Radioterapie

Nejčastěji se její použití popisuje u unifokálního či multifokálního kostního postižení. Počty léčebných odpovědí se pohybují kolem 79-100 %. Není zcela jednota v doporučené dávce a je poměrně značný rozptyl publikovaných dávek od 1,4 Gy do 45 Gy. Ale obecně je považováno za optimální dávku 10-20 Gy pro dospělé při klasickém fracionování a 10 Gy pro děti.

Léčba izolovaného postižení kůže

Kožní excize lze limitovat na solitární nevelká ložiska, ale neměla by se provádět v žádném případě mutilující operace. V případně multisystémového postižení reagují kožní morfy obvykle na systémovou léčbu.

V případě *single system* postižení omezeného na kůži lze použít fototerapie, psoralen a ultrafialové záření (PUVA), nebo ozáření úzkým pásmem ultrafialového světla (UV) B.

Při postižení kůže lze však s úspěchem použít i ozáření nízké energetickými elektrony – *electron beam irradiation*.

Léčba izolované plicní formy LCH

Prognózu izolované formy LCH není možné v době stanovení diagnózy dostupnými metodami stanovit. Asi u 40-50 % pacientů dojde částečnému či úplnému vymizení abnormalit na HRCT

vyšetření bez terapeutického zásahu. Spontánní vymizení plicní formy se však popisuje pouze v souvislosti s ukončením kouření, vyléčením závislosti na cigaretovém kouři. Pacienty je potřeba komplexně sledovat včetně funkčních plicních vyšetření a myslet na možnost rozvoje plicní hypertenze.

Pokud vyloučení cigaretového kouře ze života pacienta s plicní formou nevede k regresi v průběhu několika měsíců, pokud je nemoc je stále aktivní a jsou zřetelné nové plicní noduly na HRCT plic, je nutno zvážit medikamentózní léčbu.

Za léčbu první linie u primární plicní formy LCH se stále považují glukokortikosteroidy. Účinnost glukokortikosteroidů je sice popisována, ale nebyla prokázána klinickými studiemi. Za standardní se považuje podávání prednisonu v dávce 1 mg/kg/den po dobu 1 měsíce s následující redukcí dávky v průběhu několika dalších měsíců.

Onemocnění refrakterní k léčbě prednisonem, nebo při intoleranci dlouhodobého podávání prednisonu, je pak indikováno, stejně jako u multisystémové formy, k léčbě 2-chlorodeoxyadenosinem, synonymem kladribinem, preparát LITAK. Lék se podává v dávce 5 mg/m² ve formě podkožní injekce 5 dní po sobě v 4-5 týdenních intervalech. Obvykle se podávají 4 cykly.

U pacientů s plicní formou LCH je třeba řešit opakované spontánní pneumotoraxy hrudními drenážemi nebo s pomocí pleurodéz.

Léčba multisystémového postižení

Lékem volby pro multisystémové postižení se stal kladribinem. A i když se píše, že kladribin se aplikuje pacientům nad 18 let, tak v mnoha z citovaných publikací byl použit pro léčbu dětských pacientů s LCH. Obvykle se podává v monoterapii v počtu 4-6 cyklů

Intenzivní polychemoterapeutické režimy, používané pro lymfomy, obsahující etoposid, například CHOEP, či MACOB B, jsou sice efektivní, ale měly by se používat jen ve vzácných případech agresivních forem LCH.

V roce 2010 byla prokázána mutace BRAF^{V600E} u pacientů s LCH a bylo prokázáno, že proliferace těchto buněk je závislá na MAPK aktivační cestě. U 25 % až 65 % případů LCH je nalézána patogenní varianta BRAF^{V600E}. Protein BRAF hraje důležitou roli v MAPK signální dráze.

Proto americká agentura *Food and Drug Administration* (FDA) schválila dva inhibitory BRAF^{V600E} kinázy, vemurafenib a dabrafenib pro léčbu Erdheimovy-Chesterovy choroby, jejíž buňky obsahují uvedenou mutaci a používá se i pro léčbu histiocytózy z Langerhansových buněk, pokud mají tuto mutaci (4-8)

Sledování po léčbě

LCH může přejít do chronického stádia, ale může také recidivovat i po dosažení remise nemoci. Proto pacienty po ukončené léčbě je třeba sledovat. A protože LCH je také spojena s vyšším rizikem dalších malignit ve srovnání s průměrnou populací, je cílem kontrol jak včasné podchycení recidivy této nemoci, tak i časná diagnostika jiných maligních onemocnění (6).

16.3. Histiocytóza z indeterminovaných buněk (*Indeterminate cell tumor*)

Indeterminate cell tumor (histiocytóza z indeterminovaných buněk) je choroba morfologicky podobná LCH, odlišit ji lze na základě imunofenotypu. Je podstatně vzácnější než LCH a postihuje dominantně kůži ve formě makul a papul. Nemoc je odvozená od indeterminovaných buněk, které jsou považovány za prekursorů Langerhansových buněk. Nejčastěji je postižena kůže morfami typu papulí, nodulů a plaků. Méně často nemoc postihuje lymfatické uzliny či slezinu). Pro léčbu této nemoci lze použít kladribin podobně jako pro léčbě histiocytózy z Langerhansových buněk (9-15).

16.4. Juvenilní xantogranulom

Juvenilní xantogranulom je nejčastější non-Langerhansovou histiocytózou, která je dominantně diagnostikována v dětském věku.

Benigní forma je charakterizována solitárními či vícečetným kožními ložisky, které se objevují obvykle v prvních letech života. Kožní morfy mají barvu od červené po žlutou, a většinou tvoří noduly či papuly, které se objevují na obličeji, krku, trupu. Diagnostické pro tuto chorobu je imunohistochemie.

Kožní morfy u dětí obvykle spontánně regredují, pokud však juvenilní xantogranulom má mimokožní ložiska (viscerální či v CNS), pak se pro tuto chorobu používá termínu systémový juvenilní xantogranulom. Ten může postihovat v rámci mimokožní lokalizace centrální nervový systém a také játra a slezinu.

Pro léčbu systémového juvenilního xantogranulomu nebylo zatím publikována oficiální mezinárodní doporučení, v jednotlivých případech byl přínosem kladribin anebo klofarabin (16-23).

16.5. Erdheimova Chesterova choroba

Projevy a diagnostika Erdheimovy Chesterovy choroby

Erdheimova Chesterova choroba (*Erheim-Chester disease*) je histiocytární onemocnění, které patřilo ve čtvrté verzi WHO klasifikace do skupiny juvenilního xantogranulomu, zatímco v páté verzi samostatnou jednotkou. Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou, postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí, šetřící epifýzy. Radiologický nález je pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5-8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti. Erdheimova Chesterova choroba představuje vlastně systémovou formu xantogranulomatózního onemocnění.

Patologické infiltráty tvoří pěníte histiocyty, histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a příměs malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje neurčitá fibróza. Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu a lemem pěníte cytoplazmy na periferii. Histiocyty vykazují pozitivitu CD68, CD163 a faktoru XIIIa, a jsou negativní při barvení S100, CD1a a langerinem. Nemoc je považována za blízkou formu juvenilního xantogranulomu, histologicky jsou obě jednotky identické.

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace:

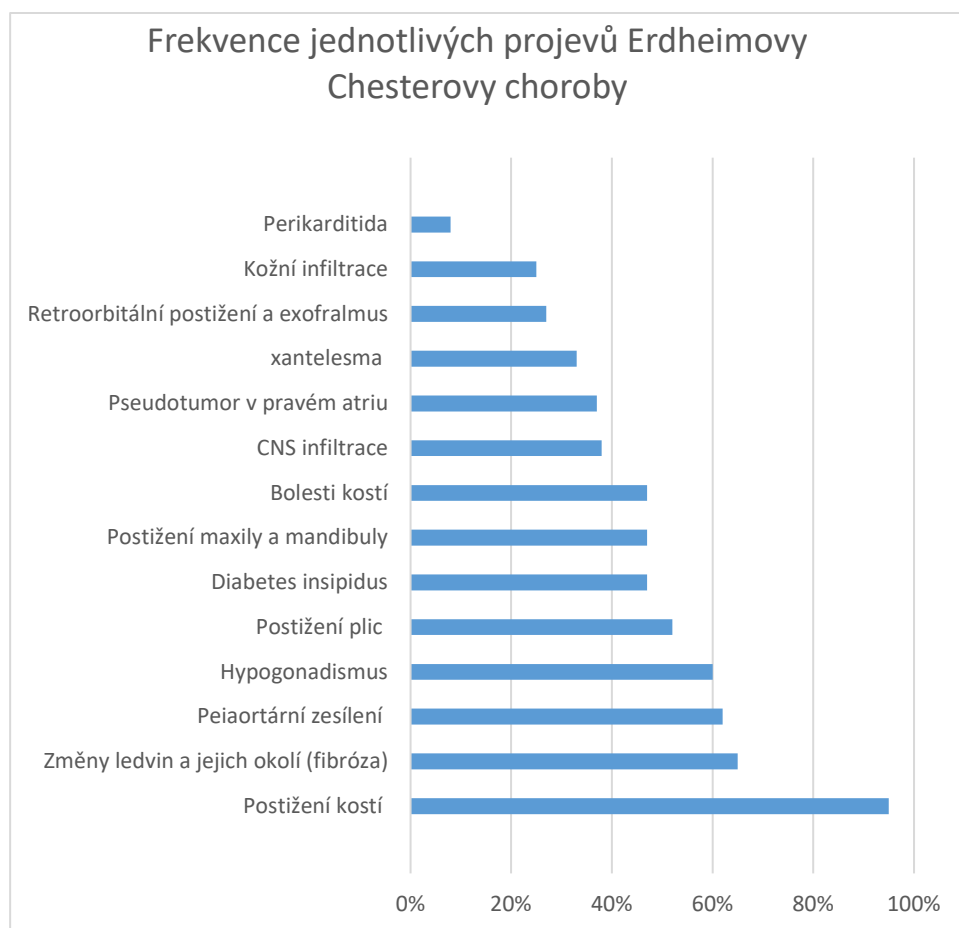
- postižení hypotalamu s následným diabetem insipidem a hypopituitarismem,
- retroperitonální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou,
- ložiska na očních víčkách vzhledu xantalesmat a xantomů, exoftalmus,
- postižení plic, plicní fibróza,
- zesílení cévní stěby velkých cév (periaortitida)
- infiltrace CNS, způsobující ataxii či parézy,
- infiltrace viscerálních orgánů, kostí,
- infiltráty na kůži, v orbitě a v paranasálních dutinách.

Klinicky se nemoc projevuje bolestmi končetin a může způsobit klasické zánětlivé projevy zvané v tomto případě „B-symptomy“, úbytek hmotnosti, subfebrilie či febrilie, noční pocení, patologickou únavu. Laboratorně tomu odpovídají vysoké hodnoty CRP obvykle s normální hodnotou prokalcitoninu.

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezářídka byl popsán fatální konec (24-34).

Četnost projevů ilustruje graf 16.1.

Graf 16.1. Grafické znázornění frekvence jednotlivých projevů (viz citace 24).



Léčba Erdheimovy Chesterovy nemoci

Pohled na léčbu se neustále vyvíjí, v tomto textu se přidržíme posledního mezinárodního doporučení pro léčbu.

- Pro pacienta s multisystémovým onemocněním s prokázanou *BRAF*^{V600} mutací a život ohrožujícím průběhem zejména s postižením kardiovaskulárním či neurologickým se dnes pro léčbu první linie doporučují BRAF-inhibitory, vemurafenib nebo dabrafenib. Výběr BRAF-inhibitoru by se měl řídit dle nežádoucích účinků preparátů a dle zkušeností ošetřujícího lékaře s preparátem.
- U případů s mutací *BRAF*^{V600} ale bez závažného orgánového poškození je na zvážení zda použít BRAF-inhibitor nebo imunosupresivní či cytostatickou léčbu, dle závažnosti ECD a závažnosti nežádoucích účinků zvolené léčby.
- Pro pacienta bez prokázání mutace BRAF se dnes doporučuje využít metod molekulární biologie (NGS) a ke zjištění jiných alterací signální cesty MAPK-ERK, které by byly ovlivnitelné MEK-inhibitory.

- Empirická léčba MEK-inhibitory nemutovaných BRAF^{V600} s nevyšetřenou signální cestou MAPK se považuje za přijatelný v akutních případech se závažným kardiálním či neurologickým postižením.
- Pro pacienty s postižením CNS se doporučuje použít vyšších dávek (BRAFinhibitorů), nebo duální terapie, pokud by byla tolerována pacientem, ale i plátcem zdravotní péče.
- Pro pacienty, kteří nesplňují podmínky pro podání cílené léčby, se doporučuje stále IFN- α nebo lépe PEG-IFN- α , který je lépe tolerován. Retrospektivní studie 165 ECD pacientů z francouzského registru potvrdila benefit léčby pomocí INF- α .
- V případech smíšené histologie (ECD/LCH overlap), je však léčba IFN- α nedostatečně účinná a je vhodnější cílená léčba. Problémem cílené léčby je však relaps nemoci po ukončení léčby, takže je nutná prolongované podávání těchto léků.
- U pacientů, jejichž stav umožňuje podání systémové chemoterapie, nebo u pacientů netolerujících cílenou léčbu, se doporučuje léčba kladribinem. Výhodou této léčby je časově omezený interval jejího podávání a naděje na dlouhodobější remisi.
- Pro pacienty s menším rozsahem choroby, která postihuje kosti a retroperitoneum, se doporučují biologické léky blokující interleukinu-1, ponejvíce anakinra (24-34).

Sledování po léčbě

FDF-PET/CT je metodou volby, doporučuje se ve 3. a 6. měsíci po zahájení léčby. Dle nejvíce postiženého orgánu (srdce, mozek, orbity) se pak doporučuje cílené vyšetřování (CT nebo MRI). Vzhledem k tomu, že fibróza je součástí patologického procesu, tak ani při maximální potlačení aktivity nemoci nevymizení fibrotické změny postižených orgánů

C-reaktivní protein je zvýšen u 80 % případů a jeho pokles signalizuje léčebnou odpověď Endokrinopatie jsou ale obvykle neměnné. Naopak, pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit. V průběhu sledování se mohou projevit myeloidní neoplazie, a proto je třeba kontinuálně sledovat krevní obraz (24).

16.5. Rosaiova Dorfmanova nemoc

Rosaiova Dorfmanova nemoc (synonymum sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií), *anglicky Rosai-Dorfman Disease – (RDD)*.

typicky postihuje krční uzliny a často tvoří masivní lymfadenopatii. Nicméně může mít i mimouzlinové projevy, které se popisují u 43 % nemocných. Nejčastěji je postižena kůže, paranasální dutiny, kosti a retroorbitální prostor. Nemoc je popisována i intrakraniálně, postihuje tvrdou plenu mozkovou. Na zobrazovacím vyšetření nemoc může vypadat jako meningiom, ale vyšetření mozkomíšního moku může pomoci v odlišení těchto nemocí. Zcela výjimečně může nemoc způsobit pachymeningitidu. Uvádí se, že v případě Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci obsahují ložiska vyšší počet IgG4+ plazmocytů, a proto je odlišení od *IgG4 related disease* velmi obtížné, ne-li nemožné. Laboratorní abnormality jsou nespecifické, zvýšená sedimentace erytrocytů, leukocytóza, zvýšený feritin, polyklonální hypergamaglobulinémie a někdy i autoimunitní hemolytická anémie (35-46). Histiocyte Society (3) uvádí několik forem Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (RDD), viz tabulka 16.4

Tabulka 16.5. Formy Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (*Rosai-Dorfman Disease – RDD*) dle klasifikace *Histiocyte Society* (3).

Familiární RDD	Celkem 3 familiární formy
Nodální (klasická) RDD	Bez <i>IgG4 related disease</i>
	S <i>IgG4 related disease</i>

Extranodální RDD	Kostní forma RDD
	CNS forma RDD bez <i>IgG4 related disease</i>
	CNS forma s <i>IgG4 related disease</i>
	Postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s nebo bez <i>IgG4 related disease</i>
RDD asociovaná s neoplazií	Asociace s leukémií, nebo lymfomy či LCH nebo ECD
RDD asociovaná s poruchou imunity	RDD asociovaná se systémovým lupusem, RDD asociovaná s idiopatickou juvenilní artritidou, RDD asociovaná s autoimunitní anémií, RDD asociovaná s infekcí HIV.

Emperipolesis (průnik jiné krvinky do histiocytu, aniž by došlo k jeho destrukci) je základním z morfoloogických znaků této nemoci. Emperipolesis je tedy jiný jev než fagocytóza, při níž dochází k destrukci pohlcené buňky. Histologie ložisek Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřevňové sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty pohlcují i lymfocyty, které zůstávají v cytoplazmě histiocytární buňky neporušené (tzv. emperipolesis, latinsky emperipolesis). Velké buňky jsou pozitivní s protilátkou proti S100 a histiocytárními markery (CD68, CD163).

Léčba Rosaiovy Dorfmanovy choroby

V nezávažných případech je vhodnou alternativou sledování, protože 20-50 % pacientů s nodálními či kožními manifestacemi má spontánní remise. V případě izolované kožní formy nemoci je operační odstranění ložiska neúčinnější léčbou. Chirurgická intervence může přinést profit při závažné multifokální formě nemoci

Glukokortikoidy obvykle zmenší jak velikost ložiska, tak i symptomy. V případech orbitálního poškození měl v některých případech léčebný účinek prednison v dávce 40-70 mg denně. Při srovnání s jinými imunitními chorobami (například sarkoidóza), se zde používá vyšší dávky prednisonu (>0.5 mg/kg/den) anebo dexametazonu (8-20 mg/den).

Sirolimus a prednison vedl k léčebné odpovědi v jedné práci 80 % pacientů s ECD, ale zatím je málo dalších prací, potvrzujících přínos sirolimu u této nemoci

Léčba pomocí klasické chemoterapie má smíšené výsledky, testovány byly velmi pestré režimy se střídavými úspěchy a neúspěchy.

Nukleosidová analoga, kladribin a klofarabin mají vyšší potenciál léčebné odpovědi. Kladribin se podává v dávce 2,1-5 mg/m²/den 5 dní po sobě v 28denních intervalech, podává se 4 až 6 cyklů. Tato léčba přináší remise i u pacientů, jejichž nemoc je refrakterní na glukokortikoidy.

Clofarabin se podává v dávce 25 mg/m²/den také 5 dní po sobě v podobném počtu cyklů. Tyto dva léky se doporučují v závažnějších případech, kdy potenciální přínos převáží nežádoucí účinky těchto léků.

Thalidomid a lenalidomid má taktéž prokázán dobrý efekt, přičemž druhý z nich se lépe toleruje. U pacientů s RDD byl prokázán také přínos rituximab, zvláště pokud se RDD skloubila s nějakou autoimunitou. Ale opět, ne všichni pacienti na tuto léčbu reagují.

Na rozdíl od Erdheimovy Chesterovy nemoci a histiocytózy z Langerhansových buněk u této nemoci mutace *BRAF*^{V600E} nejsou pozorovány, a tak není relevantní použití inhibitorů BRAF. MEK inhibitory se v této indikaci teprve testují. Radioterapie je u této nemoci středně účinná, obvykle se používají dávky od 30 do 50 Gy (35-43)

16.6. ALK-pozitivní histiocytózy

ALK-pozitivní histiocytózy jsou vzácným podtypem histiocytárních neoplazií, poprvé popsány v roce 2008 u tří dětí s multisystémovým onemocněním, postihujícím játra a hemopoetický systém.

Tato jednotka byla následně předmětem sérií dalších popisů případů, což ukázalo, že spektrum s ALK-pozitivních histiocytóz je relativně pestré.

Největší skupina pacientů s ALK-pozitivní histiocytózou byla popsána nedávno, zahrnovala data 39 pacientů, z nichž 37 mělo prokázáno rearanžování ALK.

ALK-pozitivní histiocytózy se u dětí manifestovaly multisystémovým postižením jater a hemopoetického systému (skupina 1A: 6/39), nebo multisystémovým postižením (skupina 1B: 10/39). Postižení jednoho systému bylo diagnostikováno z 23 z 39 (skupina 2). Postižení nervového systému v tomto souboru mělo 19 (49 %) pacientů, (7 ze skupiny 1B a 12 ze skupiny 2).

Histologie odpovídala v třetině případů klasickému obrazu xantogranulomu, zatímco u ostatních pacientů měla ložiska charakter denzních monomorfních infiltrátů bez přítomnosti histiocytů obsahujících lipidy. Ložiska ALK-pozitivní histiocytózy měla někdy vřetenovitou či epiteloidní morfolonii.

Histiocyty u ALK-pozitivních histiocytóz mohou nabývat různých tvarů, včetně velkých oválných buněk, pěníných buněk, vřetenovitých buněk a někdy jsou mnohojaderné, včetně Teutonových gigantických buněk. Neoplastické histiocyty vykazují pozitivitu makrofágových markerů a často vykazují znaky aktivace MAPK signální cesty. I v případech ALK-pozitivních histiocytóz může být pozorována emperipolesis.

Morfologická diagnostika ne vždy dochází k jednoznačnému závěru a zásadní je tedy molekulárně biologický průkaz ALK translokace. Fúzní gen KIF5B-ALK byl detekován u 27 pacientů, zatímco CLTC-ALK, TPM3-ALK, TFG-ALK, EML4-ALK, a DCTN1-ALK fúzní geny byly identifikovány jen v jednotlivých případech.

Léčebná odpověď byla pozorována u 11 z 11 pacientů léčených ALK inhibicí, v 10 případech šlo o pacienty s neurologickým postižením.

(1, 44-46).

16.7. Histiocytární sarkom

Do skupiny maligních chorob, odvozených od histiocytů, patří dle WHO histiocytární sarkom. Před zavedením imunofenotypizace byla diagnóza maligní histiocytózy stanovena mnohem častěji, protože četné B- i T-buněčné lymfoproliferace byly považovány za histiocytární malignity. V současné době jsou pathology diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina se manifestuje kožními ložisky (solitární či mnohočetná) a poslední třetina vzniká extranodálně, často v oblasti zažívacího traktu.

Někteří nemocní mají systémové postižení s mnohočetnými ložisky, jehož popis se může shodovat s dřívějšími popisy maligní histiocytózy. WHO klasifikace by nyní pro tento stav použila termínu generalizovaná či diseminovaná forma histiocytárního sarkomu (1-3).

Lokalizovaný histiocytární sarkom

Tato jednotka je odvozena od fagocytujících mononukleárních buněk ve stadiu tkáňové fixace a diferenciaci, tj. zralých makrofágů. Může vzniknout jak v kůži, tak zažívacím traktu či

v kostech. Pokud se nepodaří totální odstranění s lemem zdravé tkáně, tak tento tumor je poměrně rezistentní k následné chemoterapii případně i k radioterapii (1-3).

Diseminovaný histiocytární sarkom, synonymem maligní histiocytóza

Někteří pacienti s histiocytárním sarkomem mají mnohočetné postižení včetně hepatomegalie a splenomegalie, což odpovídá staršímu popisu maligní histiocytózy. Tento termín se dnes již nepoužívá a místo něj se používá termín diseminovaný histiocytární sarkom.

Tato diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukémie s generalizovaným postižením orgánů. Maligní histiocytózu velmi často provází vysoké horečky nad 39°C, splenomegalie (100 %), lymfadenopatie (92 %), hepatomegalie (67 %). Mohou však být infiltrovány i jiné orgány, například plíce, mozek, kůže, což k výše uvedeným příznakům může přidat dušnost či bolesti hlavy. Někdy způsobuje osteolýzu a s ní spojené bolesti kostí. Kožní manifestace může nabývat různých podob, od benigně vyhlížejícího exantému až po četné kožní tumory trupu a končetin. Postižení střeva se často projeví obstrukčními příznaky.

Nemoc charakterizují následující laboratorní změny: trombocytopenie (92 %), anémie (92 %), leukocytopenie (67 %). V biochemickém vyšetření se u těchto pacientů velmi často detekují vysoké hodnoty LDH a bilirubinu, přičemž jaterní enzymy a renální funkce bývají jen nepatrně zhoršené. Nepravidelně se vyskytuje zvýšení ACE-inhibitoru (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) a TNF (*Tumor Necrosis Factor*).

Při postižení CNS lze často nalézt v mozkomíšním moku patologické fagocytující neoplastické histiocyty.

Vyšetření kostní dřeně metodou trepanobiopsie je nejpřístupnější cestou ke zjištění diagnózy. Je však nutno upozornit na skutečnost, že první vzorky mohou být hodnoceny jako negativní a teprve při výraznější infiltraci se podaří identifikovat proliferující anaplastické histiocyty.

Nádorovou populaci tvoří velké atypické buňky rostoucí v plochách. V uzlinách se mohou šířit sinusy. Buňky jsou oválné, nepravidelné nebo vřetenaté s velkými hyperchromními jádry. Cytoplazma je eozinofilní i slabě vakuolizovaná, hemofagocytóza není typická. Některé buňky jsou vícejaderné nebo vyloženě bizarní. Nenádorovou příměs reprezentují malé lymfocyty, neutrofilové, eozinofily a blandní histiocyty. V některých případech převládají a vlastní nádorové buňky překryjí. Histologická diagnostika je velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfomům (ALCL, DLBCL aj.), tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jedině široký panel protilátek dokáže tyto jednotky vyloučit. Musí být pozitivní alespoň některé histiocytární znaky (CD68, CD163, lysozym). Znak CD4 bývá v histiocytárních sarkomech atypicky cytoplazmaticky pozitivní, ale není původním histiocytárním markerem. Komplikované je také odlišení myelosarkomu, v čemž může pomoci klinická anamnéza. Klinicky se tyto histiocytární sarkomy chovají velmi agresivně, asi v 70 % je nemoc rozpoznána v generalizovaném stadiu (III a IV), a proto asi 60 % nemocných zemře v průběhu léčby na progresi nemoci.

Optimální léčba histiocytárního sarkomu není definována., Používají se agresivní polychemoterapeutické režimy, používané jinak pro léčbu agresivních lymfomů a případně multifokálního postižení. Solitární ložisko je vhodné odstranit do zdravé tkáně

Poslední velká analýza průběhu této nemoci byla vytvořena na základě analýzy National Cancer Database v USA, které obsahuje více než 70 % všech histiocytárních sarkomů v USA.

Mezi roky 2004–2015 identifikovali 409 případů. Medián věku stanovení diagnózy byl 61 let, nejčastější lokalizací byla kůže, podkoží a pojivová tkáň (41 %) následována lymfatickými uzlinami (14 %) gastrointestinálních traktem (12 %) a hemopoetickým systémem (8 %). Medián přežití byl 6 (1-127) měsíců (47)

Tato data vypovídají o agresivně onemocnění a malé účinnosti klasické chemoterapie. Proto v posledních letech jsou u pacientů s histiocytárním sarkomem prováděny analýzy genetických mutací, a pokud se prokáže některé z blokovatelných mutací, tak jsou příslušné léky použity pro léčbu. To znamená zorganizovat odběr s předáním nativního nefixovaného materiálu k další analýze nukleových kyselin.

Pokud se prokáže mutace signální cesty BRAF, lze použít vemurafenib a v jedné zprávě pozitivně hodnotí trametinib. Při průkazu senzitivity na PD-L1 blokádu je možno použít nivolumab či podobné přípravky (48-58).

16.8. Hemofagocytující lymfohistiocytóza

Charakteristika nemoci

Hemofagocytující lymfohistiocytóza je reaktivní nemalignní onemocnění, provázené intenzivní systémovou zánětlivou reakcí s excesivní tvorbou cytokinů (obvykle je zvýšená hladina solubilního receptoru IL-2) normálními nebo maligními T-lymfocyty. Dalším důležitým znakem je cytopenie postihující nejméně dvě či více krvetvorných linií.

Diagnóza hemofagocytující lymfohistiocytózy se stanovuje dle kritérií níže uvedených, z nichž jedním kritériem je morfologický průkaz hemofagocytózy.

Morfologickým podkladem je reaktivní zmnožení histiocytů s probíhající hemofagocytózou a intenzivními zánětlivými změnami. Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné sinusy s velkými makrofágy. Ty při podrobném cytologickém hodnocení vykazují známky aktivace, je zvýšeno množství cytoplazmy a je zřetelná fagocytóza erytrocytů, leukocytů, krevních destiček a jejich fragmentů. V postižených orgánech je vždy smíšená lymfo-histiocytární infiltrace. Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřeň, červená pulpa sleziny, jaterní sinusy a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřene je vždy zřetelná u získané hemofagocytující lymfohistiocytózy (například u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí), ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřene může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné biopsovat i jiné tkáně a orgány.

Příznaky, které mohou souviset s hemofagocytující lymfohistiocytózou, uvádí tabulka 16.6. a kritéria pro její stanovení tabulka 16.7.

Tabulka 16.6. Nálezy, které mohou souviset s hemofagocytující lymfohistiocytózou.

Nálezy, které mohou souviset s hemofagocytující lymfohistiocytózou
Klinické
<ul style="list-style-type: none"> žloutenka edémy lymfadenopatie zvýšení krvácivost vyrážka meningeální příznaky, poruchy vědomí, křeče akutní selhání jater
Laboratorní
<ul style="list-style-type: none"> • zvýšená koncentrace cirkulujícího receptoru Il-2, • zvýšený feritin

- pleiocytóza v mozkomíšním moku
- abnormality jaterních enzymů
- zvýšený bilirubin
- zvýšené hodnoty LD
- VLDL lipoprotein zvýšen
- HDL lipoprotein snížen
- aktivita NK-buněk snížena

Tabulka 16.7. HLH-2004 diagnostická kritéria kritéria.

Diagnóza HLH je stanovena, pokud je splněna podmínka A nebo nejméně 5 z 8 kritérií podmínky B
A. Molekulární diagnóza konzistentní s HLH
B. Diagnostická kritéria HLH – musí být splněno (5 z 8 níže uvedených kritérií)
Horečka
Splenomegalie
Cytopenie (postihující ≥ 2 z 3 krevních linií v periferní krvi)
Hemoglobin < 90 g/l (hemoglobin < 100 g/L u dětí < 4 týdnů)
Trombocyty $< 100 \times 10^9/l$
Neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$
Hypertriglyceridemie a/nebo hypofibrinogenemie
Triglyceridy na lačno $\geq 3,0$ mmol/L
Fibrinogen $\leq 1,5$ g/L
Hemofagocytóza v kostní dřeni nebo ve slezině či v lymfatických uzlinách.
Nízká nebo nulová NK buněčná aktivita
Feritin ≥ 500 $\mu\text{g/L}$

Etiopatogeneze

Hemofagocytující lymfohistiocytóza má podobný obraz i když příčiny vzniku této poruchy jsou velmi odlišné. Dle vyvolávající příčiny se rozeznávají následující formy:

- familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza,
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s infekcí,
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s maligní neoplazií,
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s neznámým vyvolávajícím činitelem,

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytující lymfohistiocytóza. Společným jmenovatelem je narušená cytotoxická funkce lymfocytů, vedoucí k přetrvávající aktivitě imunitního systému, tedy k proliferaci a akumulaci lymfocytů a histiocytů v postižených orgánech s patologickou excesivní produkcí cytokinů, jak zmíněno v úvodu.

Familiární forma této nemoci vzniká při vrozené mutaci různých genů, z nichž každý narušuje cytotoxickou funkci NK- a T-buněk. Defekt NK- a T-buněk má klíčovou roli pro uvedenou poruchu. Počet prokázaných mutací se postupně zvětšoval a poslední přehled všech možných mutací uvádí literatura (59, 60).

Získané formy se mohou vyskytnout u osob s nově vzniklou poruchou imunity s výrazným defektem NK- a T-buněčné imunity. Vyvolávajícím stimulem může být infekce, ale maligní

choroby. Dále byla hemofagocytující lymfohistiocytóza prokázána při léčbě nivolumabem a při CAR-T buněčné terapii (61-65).

Léčba

Klasickým lékem je etoposid, dále kortikosteroidy, vinblastin a další formy imunosuprese. Při postižení CNS se intratekálně aplikují steroidy a metotrexát. Novým a velmi účinným preparátem, podobně jako u Langerhansovy histiocytózy, je kladribin. S terapeutickým cílem byla u těchto dětí dělána také splenektomie

Klasickým léčebným protokolem pro hemofagocytující lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etoposidu, dexametazonu a cyklosporinu. Léčebný protokol: www.histio.org/society/protocols se všem podrobnostmi. U méně rozvinuté dětské formy je možné použít jen kortikoidy a imunoglobuliny. Léčba druhé linie při insuficienci první není přesně definována. Formou kasuistik byly popsány případy, kdy pomohl daclizumab, nebo alemtuzumab, či etanercept.

Uvedená cytostatická léčba má potenciál dosáhnout u dětí zpomalení průběhu, nicméně zastavení procesu a vyléčení se uvedenou chemoterapií nepodaří vždy dosáhnout. Jediným zásadním léčebným postupem je alogenní transplantace. Ta je považována za léčbu volby, pokud je vhodný dárce (66-72).

16.9. Literatura

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of the tumours of Haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th edition, Lyon 2017 585 s.
3. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127 (22): 2672-2681.

Histiocytóza z Langerhansových buněk

4. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, 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. doi:10.1186/1750-1172-8-
5. Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell, Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2054-2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
6. Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022;139(17):2601-2621. doi: 10.1182/blood.2021014343
7. Kolenová A, Bubanská E, Špotová A, et al. Cílená léčba závažnej multisystémovej histiocytózy z Langerhansových buniek. *Pediatr Prax*, 2018; 19 (1):27-31.
8. Adam Z, Pour, L, Tomáška M, et al., Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled příznaků, které přivádějí pacienty k lékařům všech medicínských odborností Vnitř. Léč. 2022, roč. 68, č. 2, e11-e21.

Indeterminate cell tumor

9. Fischer AS, Zaladonis AG, Subrt P, et al. Indeterminate Cell Histiocytosis Mimicking Rosacea. *Cureus*. 2021 Jan 22;13(1):e12850. doi: 10.7759/cureus.12850.
10. Adam Z, Ježová M, Šlampa P, et al. Histiocytóza z indeterminovaných buněk – vymizení kožní infiltrace po ozáření elektronovým svazkem a aplikace 2-chlorodeoxyadenozinu: kazuistika Vnitřní lékařství. 2017; 63 (4): 284-288.

11. Lie E, Jedrych J, Sweren R, et al. Generalized indeterminate cell histiocytosis successfully treated with methotrexate. *JAAD Case Rep.* 2022;25:93-96. doi: 10.1016/j.jdc.2022.05.027.
12. Liu T, Cai HC, Cai H, et al. Intermediate dose cytarabine is an effective therapy for adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):39. doi: 10.1186/s13023-022-02193-0.
13. Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T, et al. Langerhans Cell Histiocytosis and Langerhans Cell Sarcoma: Current Understanding and Differential Diagnosis. *J Clin Exp Hematop* 2016; 56 (2): 109-118.
14. Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK, et al. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (12): 1868-1876.
15. Xu XL, Bu WB, Zong WK, Sun JF. Indeterminate cell histiocytosis: a case series and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2017; 27 (5): 559-561.

Xanthogranulom

16. Eissa SS, Clay MR, Santiago T, et al. Dasatinib induces a dramatic response in a child with refractory juvenile xanthogranuloma with a novel MRC1-PDGFRB fusion. *Blood Adv.* 2020;4(13):2991-2995. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001890.
17. Fölster-Holst R. Severe systemic juvenile xanthogranuloma is an indication for systemic therapy. *Br J Dermatol* 2017; 176 (2): 302-304.
18. Höck M, Zelger B, Schweigmann G, et al. The various clinical spectra of juvenile xanthogranuloma: imaging for two case reports and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):128. doi: 10.1186/s12887-019-1490-y.
19. Maintz L, Wenzel J, Irnich M, et al. Successful treatment of systemic juvenile xanthogranulomatosis with cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2017; 176 (2): 481-487.
20. Picarsic J, Pysher T, Zhou H, et al. BRAF V600E mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS-JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim-Chester disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):168. doi: 10.1186/s40478-019-0811-6.
21. Simko SJ, Tran HD, Jones J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):479-87. doi: 10.1002/pbc.24772.
22. Tomás-Velázquez A, Reyes-Múgica M, González-Menchen A, et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate for juvenile xanthogranuloma in an adult. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15200. doi: 10.1111/dth.15200.
23. Zou T, Wei A, Ma H, et al. Systemic juvenile xanthogranuloma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(5):e30232. doi: 10.1002/pbc.30232.

Erdheimova Chesterova choroba

24. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood.* 2020 May 28;135(22):1929-1945. doi: 10.1182/blood.2019003507. PMID: 32187362.
25. Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment for Erdheim-Chester Disease With Brain Stem Involvement *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2 (3): 303-308.
26. Cohen Aubart F, Emile JF, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017; 130 (11): 1377-1380.
27. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018 Feb 2. doi: 10.1002/ajh.25055.
28. Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H, et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. *Oncoimmunology.* 2018; 7 (8): e1450712.
29. Hao X, Feng R, Bi Y, et al. Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 23 (1): 48-53.

30. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135(16):1311-1318. doi: 10.1182/blood.2019002766
31. Král, Z, Krejčí M, Ježová M et al., Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby. *Transfuzie a hematologie dnes*. 2020; 26 (4): 271-277.
32. ONeal PA, Kwitkowski V, Luo L et al. FDA Approval Summary: Vemurafenib for the Treatment of Patients with Erdheim-Chester Disease with the BRAFV600 Mutation. *Oncologist* 2018; 23 (12): 1520-1524.
33. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H, et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: A case report. *J Clin Exp Hematop* 2018; 58 (4): 161-165.
34. Adam Z, Szturz P, Pour L, et al. Kladribin je vysoce účinný v léčbě histiocytózy z Langerhanosových buněk a vzácných chorob ze skupiny juvenilního xantogranulomu. *Vnitř Lék* 2012; 58 (6): 455-465

Rosaiova Dorfmanova choroba

35. Ablá O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018;131(26):2877-2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
36. Adam Z, Adamová Z, Pour, L, et al. Rosai-Dorfman-Destombesova choroba - histiocytární onemocnění se zánětlivými projevy. *Klinická onkologie*. 2022;35(4) 262-270.
37. Averitt AW, Heym K, Akers L, et al. Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy (Rosai Dorfman Disease): Diagnostic and Treatment Modalities for this Rare Entity Revisited. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40 (4): e198-e202
38. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: an overview.
39. Geller S, Busam K, Hamlin PA, et al. Treatment of Rosai-Dorfman disease with oral bexarotene: a case series. *J Dermatolog Treat*. 2018: 1-3. doi: 10.1080/09546634.2018.1528001.
40. Ghawas MS, Ng T, Chen LYC. Confirmed Efficacy of Lenalidomide and Dexamethasone in Unresectable Cutaneous Facial Rosai-Dorfman-Destombes Disease *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3 (1):94-96.
41. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R, et al.. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Nov;19(11):1277-1303. doi: 10.6004/jnccn.2021.0053.
42. Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A, et al. Rosai-Dorfman Disease of the Lung Overlapping with IgG4-related Disease: The Difficulty in Its Differential Diagnosis. *Intern Med* 2017; 56 (8): 937-941. *J Clin Pathol*. 2020 Nov;73(11):697-705. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206733.
43. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai-Dorfman Disease with Activating KRAS Mutation - Response to Cobimetinib. *N Engl J Med* 2017; 377 (24): 2398-2399.

ALK-pozitivní histiocytózy

44. Kemps PG, Picarsic J, Durham BH, et al. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood*. 2022 Jan 13;139(2):256-280. doi: 10.1182/blood.2021013338.
45. Guo Y, Qu HB, Ning G, et al. Case Report: ALK-Positive Histiocytosis With *KIF5B-ALK* Fusion in Cerebrum-Disseminated Lesions in a Child. *Front Oncol*. 2022;12:858939. doi: 10.3389/fonc.2022.858939
46. Liu W, Liu HJ, Wang WY, et al. Multisystem ALK-positive histiocytosis: a multi-case study and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):53. doi: 10.1186/s13023-023-02649-x.

Histiocytární sarkom

47. Kommalapati A, Tella SH, Go RS, et al. Predictors of survival, treatment patterns, and outcomes in histiocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(2):553-555. doi: 10.1080/10428194.2018.1492128
48. Branco B, Comont T, Ysebaert L, et al. Targeted therapy of BRAF V600E-mutant histiocytic sarcoma: A case report and review of the literature. *Eur J Haematol*. 2019;103(4):444-448. doi: 10.1111/ejh.13303.
49. Farris M, Hughes RT, Lamar Z, et al. Histiocytic Sarcoma Associated With Follicular Lymphoma: Evidence for Dramatic Response With Rituximab and Bendamustine Alone and a

- Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(1):e1-e8. doi: 10.1016/j.clml.2018.10.004.
50. Gounder MM, Solit DB, Tap WD. Trametinib in Histiocytic Sarcoma with an Activating MAP2K1 (MEK1) Mutation. *N Engl J Med.* 2018; 378 (20): 1945-1947.
 51. Chohan KL, Abeykoon JP, Young JR, et al. Sirolimus as frontline therapy for PTEN-mutated histiocytic sarcoma. *Haematologica.* 2022 Dec 7. doi: 10.3324/haematol.2022.282207.
 52. Imataki O, Uemura M, Fujita H, et al. Application of PD-L1 blockade in refractory histiocytic sarcoma: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2022;17(3):136. doi: 10.3892/mco.2022.2569.
 53. Massoth LR, Hung YP, Ferry JA, et al. Histiocytic and Dendritic Cell Sarcomas of Hematopoietic Origin Share Targetable Genomic Alterations Distinct from Follicular Dendritic Cell Sarcoma. *Oncologist.* 2021;26(7):e1263-e1272. doi: 10.1002/onco.13801.
 54. Montalvo N, Lara-Endara J, Redrobán L, et al. Primary splenic histiocytic sarcoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and review of literature of next-generation sequencing involving FLT3, NOTCH2, and KMT2A mutations. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022;5(5):e1496. doi: 10.1002/cnr2.1496.
 55. Takada M, Hix JML, Corner S, et al. Targeting MEK in a Translational Model of Histiocytic Sarcoma. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(11):2439-2450. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1273.
 56. Venkataraman V, Massoth LR, Sullivan RJ, et al Secondary histiocytic sarcoma with BRAF^{V600E} mutation responsive to MAPK-targeted therapy presenting with recurrence with mTOR mutation responsive to mTOR-targeted therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Oct;68(10):e29166. doi: 10.1002/pbc.29166.
 57. Voruz S, Cairoli A, Naveiras O, et al. Response to MEK inhibition with trametinib and tyrosine kinase inhibition with imatinib in multifocal histiocytic sarcoma. *Haematologica* 2018; 103 (1):e39-e41. doi: 10.3324/haematol.2017.179150. Epub 2017 Nov 2.
 58. Zhao Y, Deng Y, Jiang Y, et al. Case report: Targeting the PD-1 receptor and genetic mutations validated in primary histiocytic sarcoma with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2023;14:1127599. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127599.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza

59. Viñas-Giménez L, Padilla N, Batlle-Masó L, et al A Comprehensive Database on the Molecular Basis of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2020;11:107. doi: 10.3389/fimmu.2020.00107.
60. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146(4):507-519. doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.
61. Koumadoraki E, Madouros N, Sharif S, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Infection: A Literature Review. *Cureus.* 2022;14(2):e22411. doi: 10.7759/cureus.22411.
62. Masood A, Wahab A, Clifford T, et al Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis due to nivolumab/ipilimumab in a renal cell cancer patient-A case report. *Clin Case Rep.* 2021 Dec 5;9(12):e05184. doi:10.1002/ccr3.5184. doi: 10.1097/CCM.0000000000005361. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34605776.
63. Kim DW, Bukhari A, Lutfi F, Zaffaroni F, et al. Low utility of the H-Score and HLH-2004 criteria to identify patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-Cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2022 Jun;63(6):1339-1347. doi: 10.1080/10428194.2021.2024817.
64. Suková M, Mejstříková E, Vodičková E et al. Hemofagocytující lymfohistiocytóza *Vnitř Lék* 2010; 56(Supplementum 2): 157-169
65. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer.* 2017; 123 (17): 3229-3240.
66. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, ete al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med.* 2022;50(5):860-872. doi: 10.1097/CCM.0000000000005361.

67. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27929. doi: 10.1002/xbc.27929.
68. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618.
69. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1508-1517. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.
70. Taylor ML, Hoyt KJ, Han J, et al. An Evidence-Based Guideline Improves Outcomes for Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2022;49(9):1042-1051. doi: 10.3899/jrheum.211219.
71. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618.
72. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 2018; 10: 117-128.