

HISTIOCYTÁRNÍ NEOPLAZIE

A DALŠÍ VYBRANÉ
VELMI VZÁCNÉ KREVNÍ NEMOCI

Zdeněk Král
Zdeněk Adam
a kolektiv

HISTIOCYTÁRNÍ NEOPLAZIE

A DALŠÍ VYBRANÉ
VELMI VZÁCNÉ KREVNÍ NEMOCI

Zdeněk Král
Zdeněk Adam
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

MUDr. Zdeněk Král, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., a kolektiv

HISTIOCYTÁRNÍ NEOPLAZIE A DALŠÍ VYBRANÉ VELMI VZÁCNÉ KREVNÍ NEMOCI

Hlavní autoři a editoři knihy: MUDr. Zdeněk Král, CSc., prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Na textech kapitol a jejich obrazové dokumentaci spolupracovali:

MUDr. Zdeněk Král, CSc., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
MUDr. Marta Ježová, Ph.D., Ústav patologie LF MU a FN Brno
MUDr. Tomáš Nebeský, CSc., Radiodiagnostická klinika LF MU a FN Brno
MUDr. Martina Doubková, Ph.D., Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno
Doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D., Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno
MUDr. Renata Koukalová, Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno
Doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D., Ústav patofyziologie LF MU a FN Brno
Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Doc. MUDr. Josef Feit, CSc., Ústav patologie LF MU a FN Brno
Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno a Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity Brno
MUDr. Jakub Trizuljak, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno a Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity Brno
MUDr. Martin Štork, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
MUDr. Eva Mňacakanová, Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc
MUDr. Ivana Červinková, Ph.D., Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno
Doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
MUDr. Jitka Kyclová, Ústav patologie LF MU a FN Brno
PhDr. Mgr. Jeroným Klimeš, Ph.D., Soukromá psychologická ambulance, Praha
MUDr. Zuzana Adamová, Ph.D., Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín
MUDr. Yvona Brychtová, Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
MUDr. Aleš Čermák, Ph.D., Urologické oddělení FN Brno

Recenzent:

Doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2020

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2020

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 7809. publikaci

Odpovědný redaktor Mgr. Luděk Neužil

Sazba a zlom Jan Šístek

Obrázky dodali autoři

Počet stran 292

Praha 2020

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Poděkování za podporu, která umožnila vydání publikace, patří společnostem Amgen s.r.o., Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Celgene s.r.o., Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o., ROCHE s.r.o., Swedish Orphan Biovitrum s.r.o. a Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplyvají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-1925-7 (pdf)

ISBN 978-80-271-1250-0 (print)



GEDEON RICHTER

Health is our mission

Obsah

Předmluva XII

1 Přehled chorob odvozených od histiocytárních a dendritických buněk . . 1

Zdeněk Král, Marta Ježová, Zdeněk Adam

- 1.1 Klasifikace 1
- 1.2 Stručná charakteristika jednotlivých jednotek . . 2
 - 1.2.1 Histiocytóza z Langerhansových buněk 2
 - 1.2.2 Indeterminate cell tumor 4
 - 1.2.3 Erdheimova-Chesterova choroba 4
 - 1.2.4 Kožní a mukokutánní histiocytózy 4
 - 1.2.5 Rosaiova-Dorfmanova nemoc 5
 - 1.2.6 Maligní histiocytární choroby 6
 - 1.2.7 Lokalizovaný histiocytární sarkom 6
 - 1.2.8 Diseminovaný histiocytární sarkom, syn. maligní histiocytóza 6
 - 1.2.9 Sarkom z folikulárních dendritických buněk . . 7
 - 1.2.10 Sarkom z interdigitujících dendritických buněk 7
- 1.3 Hemofagocytární lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů 8
 - 1.3.1 Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza 8
 - 1.3.2 Sekundární hemofagocytární lymfohistiocytóza 9
- 1.4 Kikuchiho-Fujimotova histiocytární nekrotizující lymfadenitida 10
- 1.5 Závěr 10

2 Klinické obrazy histiocytózy z Langerhansových buněk v dospělosti 13

Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Marta Ježová, Tomáš Nebeský, Zdeněk Řehák, Martina Doubková

- 2.1 Četnost různých typů projevů 13
- 2.2 Morfologické stanovení diagnózy 13
- 2.3 Jednotlivé klinické projevy 15
 - 2.3.1 Kostní projevy LCH 15
 - 2.3.2 Kožní projevy LCH 17

- 2.3.3 Plicní projevy LCH 18
- 2.3.4 Postižení endokrinního systému u LCH 20
- 2.3.5 Mozek a hypofýza 20
- 2.3.6 Lymfadenopatie 21
- 2.3.7 Uši 22
- 2.3.8 Oči 22
- 2.3.9 Játra a slezina 22
- 2.3.10 Dutina ústní 22
- 2.3.11 Trávicí trakt 23
- 2.3.12 Závěr 23

3 Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk u dospělých osob 29

Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Martina Doubková, Tomáš Nebeský, Zdeněk Řehák

- 3.1 Úvod 29
- 3.2 Vyšetření při podezření na LCH 29
 - 3.2.1 Nejčastější symptomy LCH 29
 - 3.2.2 Rizikové orgány (kostní dřeň, játra, slezina, CNS), jejichž postižení signalizuje nepříznivý průběh 30
 - 3.2.3 Speciální místa postižení signalizující vyšší riziko postižení CNS 30
 - 3.2.4 Endokrinologické postižení a doporučená vyšetření 31
 - 3.2.5 Kožní a gingivální postižení a doporučená vyšetření 31
 - 3.2.6 Postižení trávicího traktu 31
 - 3.2.7 Postižení plicního parenchymu 32
 - 3.2.8 Stratifikace nemoci 33
- 3.3 Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk 34
 - 3.3.1 Léčba kostního postižení 34
 - 3.3.2 Léčba izolovaného postižení uzlin 34
 - 3.3.3 Léčba izolovaného postižení kůže 34
 - 3.3.4 Léčba plicní formy LCH 35
 - 3.3.5 Systémová léčba 35
 - 3.3.6 Radioterapie 36
 - 3.3.7 Léčba neurodegenerativního postižení CNS . 36

3.3.8	Biologická léčba LCH – vemurafenib a dabrafenib	36
3.4	Sledování po léčbě	37
3.5	Závěr	38

4 Histiocytóza z indeterminovaných buněk 43

Zdeněk Král, Marta Ježová, Zdeněk Adam

4.1	Léčba	44
4.2	Závěr pro praxi	45

5 Erdheimova-Chesterova choroba – klinické příznaky 47

Zdeněk Král, Marta Ježová, Sabina Ševčíková, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Adam

5.1	Charakteristika nemoci	47
5.2	Epidemiologie	47
5.3	Histopatologické nálezy	47
5.4	Zánětlivé projevy této nemoci	48
5.5	Patogeneze ECD – aktivace MAPK regulační cesty	48
5.6	Klinická manifestace	49
5.6.1	Kostní postižení	49
5.6.2	Mozkové, mozečkové, faciální a orbitální manifestace	50
5.6.3	Endokrinní manifestace	52
5.6.4	Retroperitoneální a renální postižení	52
5.6.5	Postižení plic a kardiovaskulárního aparátu	53
5.6.6	Kožní postižení	53
5.6.7	Asociace s dalšími chorobami	53
5.6.8	Problémy při stanovení diagnózy	54
5.6.9	Navržená klinická klasifikace a průběh nemoci	55
5.7	Laboratorní změny a sledování aktivity nemoci	55
5.8	Závěr	56

6 Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby 59

Zdeněk Král

6.1	Juvenilní xantogranulom a jeho klinické formy	59
6.2	Přehled léčby Erdheimovy-Chesterovy nemoci	59
6.2.1	Cytotoxická chemoterapie a kortikoidy	59
6.2.2	Radioterapie a chirurgie	60
6.2.3	Kladribin	60
6.2.4	Interferon α	60
6.2.5	Anakinra – antagonist receptoru IL-1	60
6.2.6	Anti-TNF protilátky	61
6.2.7	Imatinib	61
6.2.8	BRAF a MEK cílené terapie	61

6.3	Sledování a délka léčby	62
6.4	Závěr	62

7 Xantogranulom, nekrobiotický xantogranulom a plošné xantomy . . . 67

Zdeněk Král, Jitka Kyclová, Renata Koukalová, Zdeněk Adam

7.1	Klinické projevy	67
7.2	Charakteristika forem postižení periorbitální krajiny pěníými histiocyty	69
7.3	Histologický obraz nemoci	70
7.4	Léčba nekrobiotického xantogranulomu	71
7.4.1	Glukokortikosteroidy	71
7.4.2	Imunomodulační léky	72
7.4.3	Nitrožilní imunoglobuliny	72
7.4.4	Kladribin	72
7.4.5	Alkylační cytostatika	73
7.4.6	Antimetabolity	73
7.4.7	Léčba ovlivňující cytokiny	73
7.4.8	Radioterapie	73
7.4.9	PUVA	73
7.4.10	Rituximab	73
7.4.11	Sledování po léčbě	73
7.5	Závěr	73

8 Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií, Rosaiova-Dorfmanova nemoc 77

Zdeněk Král, Marta Ježová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Adam

8.1	Charakteristika Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci	77
8.2	Etiologie	78
8.3	Příznaky nemoci	78
8.4	Léčba Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci	79
8.4.1	Prednizon a radioterapie	80
8.4.2	Chemoterapie	80
8.4.3	2-chlorodeoxyadenozin	80
8.4.4	IMiDs	80
8.4.5	Interferon α	80
8.4.6	Rituximab	81
8.4.7	Imatinib	81
8.4.8	Sirolimus	81
8.5	Vlastní zkušenosti	81
8.6	Závěr	83

9 Syndrom Schnitzlerové 87

Zdeněk Král, Zdeněk Řehák, Zdeněk Adam

9.1	Přehled	87
9.2	Obecná charakteristika autoinflamatorních chorob	88
9.3	Syndrom Schnitzlerové	88

9.4	Klinické příznaky syndromu Schnitzlerové . . .	90	11.6	Diagnostická kritéria z roku 2015 pro variantu Castlemanovy nemoci zvané TAFRO syndrom	111
9.4.1	Kopřivka	90	11.7	Příznaky idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci	111
9.4.2	Rekurentní teploty	92	11.7.1	Poškození ledvin	113
9.4.3	Bolesti kloubů a kostí	92	11.7.2	Změny odpovídající POEMS syndromu . . .	113
9.4.4	Monoklonální imunoglobulin	92	11.7.3	Nekardiální dušnost a retence tekutin . . .	113
9.4.5	Skeletální změny při zobrazení skeletu . . .	92	11.7.4	Vaskulitidy a cévní mozkové příhody . . .	113
9.5	Epidemiologie	93	11.7.5	Poruchy imunity a autoimunity	114
9.6	Diagnostická kritéria syndromu Schnitzlerové	93	11.7.6	Průjmy a zažívací problémy	114
9.7	Diferenciální diagnóza syndromu Schnitzlerové	93	11.8	Stanovení diagnózy	114
9.8	Léčba syndromu Schnitzlerové	93	11.9	Průběh idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci	114
9.8.1	Anakinra	94			
9.8.2	Kanakinumab	94			
9.8.3	Rilonacept	94			
9.8.4	Protilátky proti interleukinu 6	94			
9.8.5	Rituximab s chemoterapií	94			
9.9	Sledování při léčbě	95			
9.10	Závěr pro praxi	95			
10	Stillova nemoc	99	12	Léčba multicentrické a unicentrické formy Castlemanovy nemoci	117
	<i>Zdeněk Král, Zdeněk Řehák, Marta Krejčí, Zdeněk Adam</i>			<i>Zdeněk Král, Zdeněk Adam</i>	
10.1	Proč zde uvádíme Stillovu nemoc?	99	12.1	Klasifikace idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci podle závažnosti nemoci na typ „sepsis-like“ a „flu-like“	117
10.2	Popis případu Stillovy nemoci, imitující hemoblastózu	99	12.2	Hodnocení léčebné odpovědi	117
10.3	Charakteristika Stillovy nemoci	101	12.3	Přehled léků používaných pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci	117
10.3.1	Kritéria Stillovy nemoci	101	12.3.1	Glukokortikoidy	117
10.3.2	Stillova nemoc dospělých – vzácná autoinflamatorní choroba s klíčovou úlohou interleukinu 1	101	12.3.2	Klasická chemoterapie	118
10.3.3	Klinické příznaky Stillovy nemoci dospělých	102	12.3.3	Anti-CD20 protilátka (rituximab)	119
10.3.4	Laboratorní nálezy u Stillovy nemoci dospělých	103	12.3.4	IMiDs – imunomodulační léky	119
10.3.5	Diferenciální diagnostika Stillovy nemoci dospělých	104	12.3.5	Bortezomib	119
10.3.6	Průběh nemoci	104	12.3.6	Protilátka proti interleukinu 6 a jeho receptoru	119
10.4	Léčba Stillovy nemoci dospělých	104	12.3.7	Anakinra	120
10.5	Závěry pro praxi	105	12.3.8	Cyklosporin a sirolimus	121
			12.3.9	Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk	121
11	Castlemanova nemoc, projevy a stanovení diagnózy	107	12.4	Doporučení pro léčbu podle International evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease 2018	121
	<i>Zdeněk Král, Zdeněk Adam</i>		12.4.1	Léčba závažné formy (sepsis-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci	121
11.1	Úvod	107	12.4.2	Léčba méně závažné formy (flu-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci	121
11.2	Historický vývoj poznání	107	12.4.3	Co považovat v ČR za léčbu volby pro idiopatickou multicentrickou formu Castlemanovy nemoci?	121
11.3	Patofyziologie nemoci	108	12.5	Léčba lokalizované formy Castlemanovy nemoci	122
11.4	Molekulárně-biologická a imunohistochemická detekce HHV-8	108	12.6	Léčba TAFRO syndromu	122
11.5	Mezinárodní diagnostická kritéria z roku 2017 pro idiopatickou multicentrickou formu Castlemanovy nemoci	109			

12.7	Prognóza	123
12.8	Závěry pro praxi	123

13 Teleangiectasia hereditaria hemorrhagica – syndrom Oslerův-Weberův-Renduův 127

Zdeněk Král, Dagmar Brančíková, Zdeněk Adam

13.1	Epistaxe jako diferenciálně diagnostický problém	127
13.2	Charakteristika nemoci	127
13.3	Etiopatogeneze hemoragické hereditární teleangiektázie	130
13.4	Klinické příznaky v jednotlivých orgánech a jejich lokální léčba	130
13.4.1	Krvácející teleangiektázie v nosní sliznici	130
13.4.2	Cerebrovaskulární a spinální AV malformace	130
13.4.3	Plicní AV malformace	131
13.4.4	Kardiální problémy způsobené AV malformacemi	131
13.4.5	Gastrointestinální krvácení	131
13.4.6	Jaterní cévní malformace	131
13.5	Léčba	132
13.5.1	Léčba epistaxe	132
13.5.2	Léčba cévních AV malformací	132
13.5.3	Endoskopické zákroky	132
13.5.4	Podávání léků s cílem snížit krevní ztráty	132
13.5.5	Substituce železa	133
13.5.6	Estrogeny a antiestrogeny	133
13.5.7	Talidomid	133
13.5.8	Lenalidomid	134
13.5.9	Bevacizumab	134
13.5.10	Interferon α	135
13.5.11	Aflibercept	135
13.5.12	Pazopanib	135
13.5.13	Další léky, které snižují intenzitu epistaxí	135
13.6	Základní diagnostická vyšetření a sledování nemocných	135
13.6.1	Koagulační vyšetření	135
13.6.2	Vyhledávání arteriovenózních malformací	136
13.6.3	Doporučení pro sledování	136
13.7	Závěr pro praxi	136

14 Hemangiomatóza v dospělosti a její léčba 141

Zdeněk Král, Dagmar Brančíková, Zdeněk Adam

14.1	Formy cévních neoplazií a jejich příznaky	141
14.2	Popis případu	143
14.2.1	Léčba pacienta s hemangiomatózou	144
14.3	Léčba cévních neoplazií	147
14.4	Závěry pro praxi	149

15 Lymfangiomatóza v dospělosti . . . 153

Zdeněk Král, Iva Červinková

15.1	Léčba	155
15.2	Závěr	156

16 Poškození ledvin i celého organismu depozity monoklonálních imunoglobulinů 159

Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Marta Krejčí, Luděk Pour

16.1	Nefropatie u mnohočetného myelomu	160
16.2	Klinický obraz postižení ledvin při monoklonální gamopatii	160
16.2.1	Akutní selhání ledvin	160
16.2.2	Chronická renální insuficience	161
16.2.3	Proteinurie bez klinicky významné renální insuficience a bez nefrotického syndromu	161
16.2.4	Nefrotický syndrom	161
16.3	Patofyziologie a klinické projevy tubulárního poškození monoklonálním imunoglobulinem	162
16.4	Patofyziologie a morfologie odliškové nefropatie	163
16.5	Amyloidóza	164
16.6	Nemoc způsobená depozity monoklonálních lehkých řetězců v neamyloidové podobě (light chain deposition disease)	166
16.7	Histiocytóza s ukládáním krystalů (crystal-storing histiocytosis)	167
16.8	Proliferativní glomerulonefritida způsobená monoklonálním imunoglobulinem	167
16.9	S kryoglobulinémií související poškození ledvin	168
16.10	Závěr	168

17 AL-amyloidóza 171

Martin Štork, Eva Mnacakanová

17.1	Definice	171
17.2	Incidence a rizikové faktory	171
17.3	Patofyziologie	172
17.4	Orgánové postižení při AL-amyloidóze	172
17.4.1	AL-amyloidóza ledvin	172
17.4.2	AL-amyloidóza srdce	172
17.4.3	AL-amyloidem vyvolaná neuropatie	173
17.4.4	AL-amyloidóza GIT a jater	173
17.4.5	Postižení ostatních orgánů a tkání	173
17.5	Diagnostika AL-amyloidózy	174
17.5.1	Vyšetření krve a moči	174
17.5.2	Vyšetření vzorku tkání	174
17.5.3	Zobrazovací metody	176

17.5.4	Vyšetření kostní dřeně	176	19.2.5	Etiologie mucinóz typu myxedému, skleromyxedému a skleredému	199
17.5.5	Algoritmus diagnostiky AL-amyloidózy	177	19.3	Léčba skleredému a skleromyxedému	200
17.6	Léčba AL-amyloidózy	177	19.3.1	Kortikoidy	200
17.6.1	Léčba AL-amyloidózy u nemocných schopných intenzivní léčby	178	19.3.2	Léčba nitrožilními imunoglobuliny	200
17.6.2	Léčba AL-amyloidózy u nemocných neschopných intenzivní léčby	178	19.3.3	Léčba cyklosporinem	200
17.6.3	Léčebná strategie u relabujících či refrakterní AL-amyloidózy	178	19.3.4	Talidomid	200
17.6.4	Novinky v léčbě AL-amyloidózy	178	19.3.5	Radioterapie	200
17.6.5	Souběžná transplantace srdce a ASCT	179	19.3.6	Vysokodávkovaná chemoterapie	201
17.7	Prognóza systémové AL-amyloidózy	179	19.3.7	Léčebné postupy používané též u mnohočetného myelomu	201
18	Další vybrané vzácné formy poškození organismu asociované s monoklonálním imunoglobulinem	183	19.4	Závěr pro praxi	201
	<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král</i>		20	IgA pemfigus – kožní změny asociované s monoklonální gamapatií	205
18.1	Vzácné autoimunitní projevy způsobené monoklonálním imunoglobulinem	183		<i>Zdeněk Král, Josef Feit, Zdeněk Adam</i>	
18.1.1	Jak častá je vazba monoklonální IgM protilátky na autoantigeny?	183	20.1	Popis případu	205
18.1.2	Jak častá je klinická manifestace autoimunitní aktivity monoklonálního imunoglobulinu?	184	20.2	Souvislost monoklonálního imunoglobulinu s kožními chorobami	206
18.2	Časté autoimunitní projevy monoklonálních imunoglobulinů	186	20.3	Závěry pro praxi	208
18.2.1	Nemoc chladových aglutininů	186	21	POEMS syndrom	211
18.2.2	Kryoglobulinémie	186		<i>Zdeněk Král</i>	
18.2.3	Neuropatie	186	21.1	Charakteristika nemoci	211
18.2.4	Velmi vzácně se vyskytující autoimunitní projevy monoklonálních imunoglobulinů	186	21.2	Stanovení diagnózy	211
18.3	Myopatie při monoklonální gamapatii	186	21.3	Léčba	214
18.4	Závěry pro praxi	190	21.3.1	Léčba POEMS syndromu s difúzním poškozením kostní dřeně	215
19	Skleredém, skleromyxedém – kožní změny asociované s monoklonální gamapatií	193	21.4	Sledování po ukončení léčby	216
	<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král</i>		22	Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4 related disease)	221
19.1	Popis a obrazy čtyř případů mucinóz	193		<i>Zdeněk Král, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zuzana Adamová, Zdeněk Adam, Aleš Čermák</i>	
19.1.1	Žena, narozená v roce 1949	193	22.1	Úvod	221
19.1.2	Muž, narozený v roce 1953	195	22.2	Epidemiologie	221
19.1.3	Muž, narozený v roce 1956	196	22.3	Patofyziologie	222
19.1.4	Muž, narozený v roce 1959	196	22.4	Klinické projevy	222
19.2	Definice a klasifikace mucinóz	197	22.4.1	Eozinofilie	223
19.2.1	Kožní projevy skleromyxedému a skleredému	198	22.4.2	Polyklonální hypergamaglobulinémie	224
19.2.2	Dlouhodobé mimokožní projevy skleromyxedému	198	22.5	Diferenciální diagnóza	225
19.2.3	Akutní komplikace – dermatoneurosyndrom	198	22.6	Stanovení diagnózy	225
19.2.4	Diferenciální diagnóza skleredému	199	22.6.1	Vyšetření subtypů imunoglobulinů typu IgG (IgG1 – IgG4)	225
			22.6.2	Vyšetření krve průtokovou cytometrií	227
			22.6.3	Histopatologie	227
			22.6.4	Diagnostická kritéria IgG4-RD publikovaná v roce 2020	228
			22.7	Léčba	228
			22.7.1	Glukokortikosteroidy	228

22.7.2	Léky ze skupiny „disease modifying antirheumatic drugs“	230
22.7.3	Rituximab	230
22.7.4	Další používané léky	230
22.8	Sledování efektu léčby	231
22.9	Vlastní zkušenosti	231
22.10	Závěr	233

23 Diferenciální diagnostika eozinofilie 239

Yvona Brychtová, Michael Doubek

23.1	Úvod	239
23.2	Stanovení diagnózy	239
23.2.1	Diagnostická kritéria	239
23.2.2	Doporučená vyšetření u hypereozinofilí	241
23.3	Léčba	244
23.3.1	Obecná doporučení	244
23.3.2	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRA</i>	244
23.3.3	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRB</i>	244
23.3.4	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>FGFR1</i>	244
23.3.5	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PCM1-JAK 2</i>	245
23.4	Prognóza	245
23.4.1	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRA</i>	245
23.4.2	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRB</i>	245
23.4.3	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>FGFR1</i>	246
23.4.4	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PCM1-JAK2</i>	247

24 Systémová mastocytóza – diferenciální diagnostika a léčba 249

Jakub Trizuljak, Michael Doubek

24.1	Systémová mastocytóza	249
24.1.1	Patogeneze	249
24.1.2	Epidemiologie	250

24.1.3	Klasifikace mastocytózy	250
24.1.4	Příznaky	252
24.1.5	Diagnostika	252
24.1.6	Histopatologické nálezy u systémové mastocytózy	253
24.2	Terapie	254
24.2.1	Terapie systémových příznaků	254
24.2.2	Lokální terapie kožních příznaků	255
24.2.3	Cílená terapie proti proliferaci maligních mastocytů	255
24.2.4	Chemoterapie a další léčebné možnosti	255
24.3	Průběh a prognóza	256
24.4	Závěr	256

25 Modifikace klasického schématu reakcí na větu: „Máte maligní nemocnění.“ 259

Jeronym Klimeš, Zdeněk Adam

25.1	Jednotlivé fáze reakce na negativní informaci	259
25.1.1	Akutní šoková reakce	259
25.1.2	Fáze nespecifických ale pro konkrétní osobu typických obranných reakcí	260
25.1.3	Fáze specifické obrany	260
25.1.4	Fáze deprese (reaktivní deprese), poruchy přizpůsobení	261
25.1.5	Fáze přijetí nové identity	261

26 Nová protilátka anti-CD20 – obinutuzumab (Gazyvaro) 263

Zdeněk Adam, Zdeněk Král

26.1	Závěr	267
------	-----------------	-----

Seznam zkratk 271

Rejstřík 275

Souhrn 279

Summary 280

Předmluva

Jedna ze zákonitostí přírody je, že některé jevy jsou časté, jiné méně časté a některé jsou vysloveně vzácné. Platí to pro druhy fauny i flóry, a platí to i pro lidské nemoci. Některé nemoci jsou časté (hypertenze, diabetes, nádorové onemocnění tlustého střeva a ledvin), jiné jsou méně časté, například sarkomy, vlasatobuněčná leukémie či splenický lymfom. Ale i když tyto jmenované nemoci jsou méně časté, přesto každá učebnice hematologie nebo onkologie tyto nemoci zmiňuje a věnuje jim obvykle celou kapitulu.

Ale pak existují nemoci, kterým v odborných učebnicích nebývá věnována samostatná kapitola. A tyto nemoci nazveme velmi vzácné. Jejich výskyt obvykle nebývá udáván pomocí veličiny, jako je incidence či prevalence, ale spíše jen počtem publikovaných případů ve světové literatuře. Tyto velmi vzácné nemoci se vyskytují tak málo, že jejich výskyt není podchycen národními statistikami, a přitom existují. K tomuto pozvání jsme přišli při prvním setkání s histiocytózou z Langerhansových buněk. Plni důvěry jsme otevřeli poslední vydání tlustého svazku knihy „*Principles of Oncology*“, autorů de Vita a kol. Ale jaké zklamání, když Langerhansově histiocytóze byla v této věhlasné učebnici věnována pouze polovina stránky a tyto informace nebyly dostačující pro plánování léčby. A tehdy jsme pochopili, že informace o velmi vzácných chorobách nelze hledat v učebnicích, ale je nutné získávat je z článků uvedených v mezinárodní databázi „Medline Pubmed“. S pomocí vyhledávače k této databázi je možné najít publikace, které uvedenou chorobu popisují, jak její projevy, tak i její léčbu.

Do této monografie jsme zařadili *vybrané* velmi vzácné choroby, s nimiž jsme se v průběhu 30 let existence Interní hematologické a onkologické kliniky setkali, diagnostikovali a léčili. Každá kapitola je tedy podložena i vlastní praxí.

Lze říci, že pacienti s těmito vzácnými chorobami jsou jistou mírou znevýhodněni oproti pacientům s chorobami častými. Každý lékař začíná vždy uvažovat o nějakých příznacích ve snaze zařadit chorobu pacienta pod nějakou jednotku, o jejíž existenci ví a s níž má případně zkušenosti.

U velmi vzácných chorob tak nelze postupovat, protože lékař vidí příznaky této vzácné choroby poprvé. A tak je problém správně tuto velmi vzácnou chorobu pojmenovat. Proto obvykle mezi prvními příznaky a stanovením diagnózy uplyne docela dlouhá doba. V dnešní době díky výpočetní technologii je lehčí pojmenovat nemoc s pomocí zadání klíčových slov do vyhledávače. Třeba když se dnes setkáte s pacientem se získaným deficitem faktoru X. Když problém zadáte do Medline Pubmed, vypadne vám možná diagnóza – AL amyloidóza s vychytáváním faktoru X v depozitech amyloidu v játrech.

V naší publikaci je poměrně hodně obrazové dokumentace. Je to záměrné, protože zobrazené jevy se lépe pamatují než jevy popsané. Léčebné postupy všech těchto chorob se budou vyvíjet a měnit, takže informace o léčbě mají význam pouze dočasný a za pět let budou třeba nové a účinnější léčebné postupy. Naproti tomu klinické obrazy a projevy nemocí se v průběhu času nemění. Takže informace z této publikace o projevech a příznacích těchto chorob a jejich diagnostice v průběhu času neztratí nic ze své platnosti.

Cílem této publikace je pomoci jak pacientům s těmito velmi vzácnými chorobami, tak i lékařům, ke kterým tito pacienti přijdou. Cílem je zkrátit interval od první návštěvy pacienta u lékaře do stanovení diagnózy a zahájení léčby.

1 Přehled chorob odvozených od histiocytárních a dendritických buněk

Zdeněk Král, Marta Ježová, Zdeněk Adam

1.1 Klasifikace

Neoplazie z histiocytárních a dendritických buněk jsou velmi raritní a tedy obtížně diagnostikovatelné nemoci. Nejčastější z nich je histiocytóza z Langerhansových buněk, incidence ostatních nemocí je ještě menší. V následujícím přehledu je shrnuta jejich charakteristika a uvedeny recentní klasifikace, standardně používaná WHO klasifikace (poslední verze publikovaná v roce 2017) a paralelně s ní existující klasifikace, vytvořená společností Histiocyte Society (poslední verze publikovaná 2016).

Histiocytózy, neboli nemoci odvozené od histiocytárních a dendritických buněk, se vyskytují velmi vzácně, podstatně vzácněji než nemoci odvozené od buněk linie myeloidní nebo linie lymfocytární, či nemoci odvozené od buněk plazmocytárních. Jejich výskyt je natolik vzácný, že hematolog se za svůj pracovní život ani se všemi nesetká. Nejčastější nemocí z této skupiny je histiocytóza z Langerhansových buněk. V rámci tohoto textu uvedeme přehled všech nemocí, které jsou do této kategorie nemocí řazeny poslední WHO klasifikací krevních chorob z roku 2017 [1] a klasifikací *Histiocyte Society* z roku 2016 [2].

Dendritické buňky, monocyty a makrofágy jsou součástí mononukleárního fagocytujícího systému. Historickým termínem histiocyty označujeme makrofágy usazené ve tkáních. Monocyty vznikají v kostní dřeni z myeloidní kmenové buňky. Po průniku do tkání vyvráží v makrofágy nadané schopností fagocytózy – odstraňují apoptotické buňky, cizorodý materiál a patogeny. Jsou to velké ovoidní buňky s excentrickým oválným nebo ledvinovitým jádrem. Mohou střídat lipidy (xantomové buňky) a splývat v buňky mnohojaderné. Při imunohistochemickém vyšetření jsou cytoplazmaticky pozitivní s CD68 a lysozymem, cytoplazmaticky nebo membránově s CD163.

Dendritické buňky nemají jednotný původ. Většina je stejně jako monocyty odvozována z myeloidní

kmenové buňky kostní dřene. Úlohou dendritických buněk je prezentovat antigen a komplex histokompatibilních molekul a aktivovat naivní T-buňky. Dendritické buňky se dělí na myeloidní a plazmocytoidní. Plazmocytoidní dendritické buňky cirkulují v periferní krvi, tvoří speciální kategorii a budou proto z dalšího pojednání vyjmuty. V lidském organismu jsou hlavními typy dendritických buněk Langerhansovy buňky a dermální dendritické buňky (syn. intersticiální dendritické buňky). Langerhansovy buňky nacházíme v kůži a na sliznicích. Charakterizuje je exprese antigenu CD1a, langerinu (CD 207), S100 a ultrastrukturálně zvláštní Birbeckova granula ve tvaru tenisových raket. Při aktivaci migrují do drénujících lymfatických uzlin, kde se pravděpodobně mění na interdigitující dendritické buňky. Ty ztrácejí většinu antigenů s výjimkou S100. Indeterminované buňky jsou považovány za prekurzory Langerhansových buněk, alternativně za zralé buňky ve stadiu migrace. Nemají Birbeckova granula, a proto nereagují s langerinem, exprese CD1a je zachována. Dermální dendritické buňky se nalézají v kožní škáře, hlubokých měkkých tkáních i vnitřních orgánech. Imunohistochemický profil je relativně nespecifický, pozitivní bývá faktor XIIIa, CD68; CD1a je negativní a S100 variabilní, spíše negativní.

Kromě toho jsou známy nejméně dvě další skupiny dendritických buněk, které nepocházejí z krvetvorné linie, ale z nediferencované mezenchymové buňky (stromální kmenové buňky). Mají vřetenitý tvar a podobu fibroblastů či myofibroblastů. Folikulární dendritické buňky jsou v lymfatických uzlinách. Nemigrují, tvoří stabilní síť v zárodečných centrech lymfatických folikulů, osídlenou B-lymfocyty. Exprimují unikátní znaky CD21 a CD23. Fibroblastické retikulární buňky jsou přítomny v uzlinách podél postkapilárních venul. Ve slezině a kostní dřeni tvoří opěrnou kostru. Reagují pozitivně s protilátkou proti hladkosvalovému aktinu [1, 2].

Z tohoto morfologického podkladu se odvíjejí klasifikace. Poslední tři desetiletí jsme svědky existence dvou

klasifikačních systémů vedle sebe. V roce 2017 vyšla v pořadí již čtvrtá WHO klasifikace krevních chorob a v této světově platné klasifikaci je také kapitola nazvaná *Histocytic and dendritic cell neoplasms*. A paralelně s touto klasifikací vychází klasifikace tvořená skupinou „*Working Group of the Histiocyte Society*“. Klasifikace tvořená *Histiocyte Society* obsahuje více klinických pohledů a zaměřuje se na ty četnější, ale méně agresivní nemoci, a obsahuje definice některých jednotek, které ve WHO klasifikaci nejsou, neboť jsou spíše reaktivní než neoplastické etiologie, například hemofagocytující lymfohistiocytóza, Rosaiova-Dorfmanova choroba a skupina mukokutánních histiocytárních proliferací. Jednotlivá onemocnění se nyní odvozují od koncových zralých buněk a mají tomu odpovídající imunofenotyp. Nejnovější revize zohledňuje i molekulárně genetické poznatky. Obě klasifikace nejsou v zájemném rozporu, pouze se liší členěním na některé podjednotky [1, 2].

První klasifikace histiocytóz, zveřejněná 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 klasifikace dělí histiocytární choroby do celkem pěti velkých skupin. Do první skupiny řadí histiocytózu z Langerhansových buněk. Druhou skupinu tvoří kožní a mukokutánní histiocytózy, třetí skupinu maligní histiocytózy, čtvrtou skupinu Rosaiova-Dorfmanova nemoc a pátou pak hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů [2].

Prekvapivé je, že autoři klasifikace *Histiocyte Society* do první skupiny k histiocytózám z Langerhansových buněk přiřadili i Erdheimovu-Chesterovu nemoc, kterou poslední WHO klasifikace krevních chorob řadí jako samostatnou jednotku, zatímco předposlední WHO klasifikace ji řadila pod kapitolu juvenilní xantogranulom. Autoři *Histiocyte Society* uvádějí, že v histologických vzorcích se často podařilo identifikovat současně obě nemoci a že obě nemoci mají některé společné vlastnosti: postihují stopku hypofýzy a způsobují diabetes insipidus. Při dlouhém trvání obou těchto nemocí se jako pozdní komplikace vyskytuje neurodegenerativní onemocnění mozku [2]. Tyto přesuny jen ilustrují, jak málo o této skupině nemocí víme.

Obě klasifikace v přehledu uvádíme v **tabulce 1.1** a v dalším textu pak stručně budeme charakterizovat tyto nemoci.

1.2 Stručná charakteristika jednotlivých jednotek

1.2.1 Histiocytóza z Langerhansových buněk

Diagnózu histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) lze stanovit pouze histologickým vyšetřením. Mikroskopicky vidíme infiltráty z velkých oválných buněk se světle eozinofilní cytoplazmou a ledvinovitými nebo zprohýbanými jádry se zářezy. Počet mitóz je různý, jsou divergentní názory na prognostickou hodnotu proliferativního indexu Ki67. V pozadí je nenádorová příměs, v níž převládají eozinofily. Diagnostické buňky dávají difúzně pozitivní reakci s CD1a a S100. Náročná detekce Birbeckových granúl, pro níž je nutná elektronová mikroskopie, byla nahrazena průkazem znaku CD207 (langerinu), což je proveditelné i na fixovaných vzorcích [1, 2].

Nemoc zvaná histiocytóza z indeterminovaných buněk (ICH) nemá přítomný znak CD207 a tím ji lze odlišit. V případě Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci jsou S100+ histiocyty často vícejaderné a mají prokazatelný jev zvaný emperipolesis a neexprimují ani CD1a ani CD207 [1, 2].

Uvádí se, že histiocytóza z Langerhansových buněk může provázet jiné krevní nemoci, ale tento jev jsme u našich pacientů zatím nepozorovali. Autoři z *Histiocyte Society* a další uvádějí, že klasické dělení histiocytóz na Langerhansovu histiocytózu a non-Langerhansovy histiocytózy, kam patří Erdheimova-Chesterova nemoc, mírně ztrácí na své důležitosti, protože 20 % pacientů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí má také ložiska LCH [2, 3].

Proto *Working Group of Histiocyte Society* doporučuje zahrnout histiocytózu z Langerhansových buněk, Erdheimovu-Chesterovu nemoc a extrakutánní juvenilní xantogranulom do jedné skupiny nemocí. Obě nemoci mají klonální mutace, postihující geny MAPK signální cesty a to více než v 80 % případů. Monocyty z periferní krve přitom mívají tu samou mutaci, jaká se popisuje v patologických buňkách [2–5].

Přelom v léčbě této nemoci přinesla detekce mutace genu BRAF^{V600E}. Tato mutace má za následek konstitutivní aktivaci MAPK signální cesty, které způsobuje malignizaci u více typů tumorů. Přítomna je přibližně u poloviny případů LCH. Průkaz BRAF mutace u CD34+ buněk kostní dřeně u některých pacientů s vysoce rizikovou formou nemoci signalizuje, že LCH může být odvozena od hemopoetických progenitorů

Tab. 1.1 WHO klasifikace chorob ze skupiny histiocytárních a dendritických neoplazií (tam, kde není zaužívaný český termín, ponecháváme raději originální anglický termín)

WHO klasifikace neoplazií z histiocytárních a dendritických buněk z roku 2017 [1]	Histiocyte Society klasifikace histiocytóz a neoplazií odvozených od makrofágových a dendritických buněčných linií z roku 2016 [2]
Tumory z Langerhansových buněk: <i>Langerhans cell histiocytosis (LCH) a Langerhans cell sarcoma</i>	1. skupina: <i>Langerhans cell histiocytosis (LCH)</i>
Histiocytóza z Langerhansových buněk má u dětí častěji agresivní průběh s multisystémovým postižením, u dospělých pak méně agresivní průběh a častější je jednoložisková forma. Sarkom z Langerhansových buněk se liší vyšším stupněm cytologické atypie a agresivnějším průběhem.	LCH postihující jeden systém (orgán) LCH postihující plíce LCH postihující více systémů (orgánů) vyjma rizikových, kterými jsou kostní dřeň, slezina a játra LCH postihující více systémů (orgánů) včetně postižení rizikových
<i>Indeterminate dendritic cell tumor</i> Nemoc je odvozená od indeterminovaných buněk, které jsou považovány za prekursor Langerhansových buněk. Nejčastěji je postižena kůže morfami typu papulí, nodulů a plaků. Méně často nemoc postihuje lymfatické uzliny či slezinu.	1. skupina: Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) 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
<i>Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD)</i> Dominuje skleróza diafýz a metafýz dlouhých kostí a je možné i multisystémové postižení. Diagnostické jsou pěníte histiocyty.	
<i>diseminovaný juvenilní xantogranulom</i> Kožní ložiska tvoří papuly. Může postihnout kterékoliv měkké tkáně a orgány, a podobně jako LCH hypofýzu. Může být provázena syndromem aktivace makrofágů a způsobovat cytopenii.	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 tab. 1.2
<i>interdigitating dendritic cell sarcoma</i> Obvykle se prezentuje jako asymptomatická masa, ale mohou být přítomny i systémové zánětlivé projevy.	3. skupina: maligní histiocytózy primární • indetermined dendritic cell tumor • indeterminate cell sarcoma • Langerhans cell sarcoma • histiocytic sarcoma • malignant histiocytosis sekundární maligní histiocytózy provázející maligní lymfoidní či myeloidní neoplazie
<i>follicular dendritic cell sarcoma</i> Prezentuje se jako pomalu rostoucí nebolestivá masa, zpočátku obvykle jako jedno ložisko. Pokud je ložisko lokalizované v břišní dutině, tak se objeví odpovídající symptomy.	
<i>inflammatory pseudotumor-like follicular fibroblastic dendritic cell sarcoma</i> Tumor postihuje často dutinu břišní, játra, je spíše indolentní, ale po resekci často recidivuje, velmi vzácný. Je často asociovaný s infekcí EBV.	
<i>fibroblastic reticular cell tumor</i> Postihuje lymfatické uzliny, slezinu a měkké tkáně.	
histiocytární sarkom Někdy solitární masa, často systémové symptomy, někdy kožní morfy od raše po četné kožní tumory, hepatosplenomegalie, pancytopenie. V případě diseminace se mluví o maligní histiocytóze, která je často rezistentní na podávanou léčbu.	4. skupina: Rosai-Dorfman Disease bez nebo s IgG4 related disease a její formy
	5. skupina: hemofagocytyující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

vých buněk. Dále asi u 19 % případů byly detekovány mutace MAP2K1 nebo MEK1 kinázy, která také souvisí s MAPK signální cestou. V posledních letech byly popsány mutace i v dalších signálních cestách. Molekulárně biologickou charakteristiku podrobně rozebírá recentní publikace zveřejněná v časopise Klinická onkologie 2018 [4, 6].

Po stanovení diagnózy je vždy třeba stanovit rozsah nemoci a podle toho pak zvolit vhodnou léčbu. V rámci vyšetřování rozsahu nemoci je třeba vždy vyšetřit nejen PET/CT, ale pátrat i po kožních projevech, plicních projevech a endokrinních důsledcích (nejčastěji diabetes insipidus).

Pro dětské i dospělé pacienty byla publikována mezinárodní doporučení jak pro vyšetření rozsahu nemoci, tak pro léčbu [7, 8]. Pro pacienty s prokázanou mutací BRAF lze po domluvě s pojišťovnou použít VEMURAFENIB, excelentní výsledky podání vemurafenibu popsali i slovenští autoři [9].

Vzácnější než LCH je sarkom z Langerhansových buněk. Je tvořen Langerhansovými buňkami s cytologickými znaky malignity a nezvykle vysokou mitotickou aktivitou včetně atypických mitóz. Eozinofily na pozadí mizí. Imunofenotyp je shodný. Nádor se chová zhoubně [10].

1.2.2 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 [11, 12]. Pro léčbu této nemoci lze použít kladribin podobně jako pro léčbu histiocytózy z Langerhansových buněk.

1.2.3 Erdheimova-Chesterova choroba

Erdheimova-Chesterova choroba (Erheim-Chester disease) je histocytární onemocnění, patřící do skupiny juvenilního xantogranulomu. Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou, postihující diafýzy i metafýzy dlouhých kostí, šetřící epifýzy. Radiologický náález 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. Náález 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 jsou pozitivní s markery CD68, CD163 a faktorem XIIIa, negativní s S100, CD1a a langerinem. Diferenciální diagnostika je široká a zahrnuje histiocytózu z Langerhansových buněk, obrovskobuněčné kostní léze, chronické sklerotizující a hnisavé záněty, xantomy a specifické záněty (lepru, mykobakteriózu). Malá biopsie může být nevytěžná. Patolog musí být klinikem podrobně informován o podezření na toto vzácné onemocnění včetně radiologického nálezu. Nemoc je považována za blízkou juvenilnímu xantogranulomu, histologicky jsou obě jednotky identické. Proto v předcházející WHO klasifikaci byla zařazena do kapitoly juvenilní xantogranulom [13].

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace: postižení hypotalamu s následným diabetem insipidem a hypopituitarismem, retroperitoneální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou, případy s ložisky na očních víčkách vzhledu xantomů, exoftalmus, a také postižení plic a velkých cév se zesílením cévní stěny. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou nejčastější příčiny úmrtí. Neurologické postižení může způsobovat ataxii či parézy. Xantogranulomatózní proces při Edheimově-Chesterově nemoci může mimo viscerální orgány či kosti postihovat také kůži, dutinu orbity či paranazální dutiny.

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, nezdědka byl popsán fatální konec [14].

Někteří autoři popisují současný výskyt Erdheimovy-Chesterovy nemoci s myeloidními neoplazmi [2, 15].

1.2.4 Kožní a mukokutánní histiocytózy

Working Party of Histiocytose Society dále definuje kožní a mukokutánní formy a vytváří označení kožní formy xantogranulomových chorob. U dětí tyto formy spontánně mizí. Pro jednotlivé klinické formy byla vyvinuta speciální označení, které uvádíme v přehledu v **tabulce 1.2**. Při výjimečnosti těchto chorob je těžké se v nich

orientovat a zřejmě častěji než hematologové s nimi přicházejí do kontaktu kožní specialisté a v případě periorbitální lokalizace oční lékaři.

Juvenilní xantogranulom (syn. névoxantoendotelium) je častý kožní tumor u malých dětí. Vypadá jako solitární červenožlutý nebo žlutý uzel na kůži hlavy, krku a trupu. Histologicky je pod epidermis neostře ohraničené ložisko smíšené stavby, z jednojaderných okrouhlých histiocyťů s eozinofilní, vakuolizovanou i pěnitou cytoplazmou, vřetenitých histiocyťů a vícejaderných Toutonových buněk. Na pozadí jsou malé lymfocyty a neutrofily. Mnohočetné, gigantické, hluboké, viscerální a diseminované formy jsou mikroskopicky podobné, ale mnohem vzácnější. Podtypem je pak nekrobiotický xantogranulom, který je velmi často spojen s přítomností monoklonálního imunoglobulinu.

Nemoc probíhá indolentně, ale setkali jsme se s pacientkou, u níž postižení víček a snaha o operační řešení způsobilyлагоftalmus a oboustrannou slepotu. Někdy se pro ploché morfy užívá termínu xanthoma planum, pro indurované morfy pak xanthogranuloma [16–27].

Léčba xantogranulomů se odvozuje z popisů jednotlivých zkušeností, neexistuje žádná studie či doporučení pro léčbu v této oblasti. V popsáných léčebných postupech byly použity tyto léky: topické a systémové podání glukokortikoidů, talidomid, lenalidomid, farmakologické dávky intravenózních imunoglobulinů, chlorambucil, cyklofosfamid, fludarabin, rituximab, melfalan, infliximab, interferon α , kladribin, hydroxychlorochin, azathioprin, methotrexát, laserová léčba, operační léčba, plazmaferéza a extrakorporální fotoforéza [16–27].

1.2.5 Rosaiova-Dorfmanova nemoc

Rosaiova-Dorfmanova nemoc (syn. sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií) se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřevné sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty fagocytují lymfocyty, které zůstávají po pohlcení v cytoplazmě neporušené (tzv. emperipolesis). Velké buňky jsou pozitivní s protilátkou proti S100 a histiocytárními markery (CD68, CD163). Rosaiova-Dorfmanova nemoc typicky postihuje krční uzliny. Emperipolesis je základní morfologický znak této nemoci.

Rosaiova-Dorfmanova nemoc 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, paranazální dutiny, kosti a retroorbitální prostor. Nemoc je popisována i intrakraniálně, postihuje tvrdou plenu. Na zobrazovacím vyšetření nemoc může vypadat jako meningiom, ale vyšetření likvoru 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 ferritin polyklonální hypergamaglobulinémie a někdy i autoimunitní hemolytická anémie [28–33]. *Histiocyte Society* uvádí několik forem Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (RDD) (tab. 1.3).

Tab. 1.2 Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic podle Histiocyte Society klasifikace [2]

Rodina xantogranulomových onemocnění	juvenilní xantogranulom (JXG)
	xantogranulom dospělých (AXG)
	solitární retikulohistiocytom (SRH)
	benigní cefalická histiocytóza (BCH)
	generalizovaná eruptivní 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)

Tab. 1.3 Formy Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (Rosai-Dorfman Disease – RDD) podle klasifikace Histiocyte Society [2]

Familiární RDD	celkem tři 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 atritidou RDD asociovaná s autoimunitní anémií RDD asociovaná s infekcí HIV

1.2.6 Maligní histiocytární choroby

Do skupiny maligních chorob, odvozených od histiocytů, podle WHO patří:

- histiocytární sarkom,
- sarkom z folikulárních dendritických buněk,
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk,
- fibroblastický retikulární tumor,
- inflamatorní pseudotumor-like sarkom z folikulárních/fibroblastových buněk.

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 patologi diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina se manifestuje kožními ložisky (solitárními či mnohočetnými) 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.

1.2.7 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 radioterapii.

1.2.8 Diseminovaný histiocytární sarkom, syn. 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 [34–36].

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 obstrukcemi příznaků.

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 enzym 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 vřetenité 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, neutrofily, 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 němž může pomoci klinická anamnéza. Klinicky se tyto histocytární 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. Medián přežití je pořád velmi krátký, jen 6 měsíců [36, 37].

Pro léčbu diseminované formy histiocytárního sarkomu (po staru maligní histiocytózy) se používají stejná cytostatická schémata jako pro léčbu agresivních lymfomů.

Také u maligní histiocytózy či histiocytárního lymfomu lze použít k léčbě kladribin neboli 2-chlorodeoxyadenozin. Pokud se prokáže mutace signální cesty BRAF, lze použít vemurafenib a v jedné zprávě pozitivně hodnotí trametinib [38–40].

1.2.9 Sarkom z folikulárních dendritických buněk

Sarkom z folikulárních dendritických buněk (*folicular dendritic cell sarcoma*) často (asi ve dvou třetinách případů) tvoří lokalizovanou lymfadenopatii, která má tendenci k lokálním recidivám po léčbě. Méně často vzniká primárně extranodálně a to v jakékoliv lokalizaci, například v tonzile. Tendence k diseminaci není velká.

Někteří autoři uvádějí, že v 10–20 % je tento typ tumoru asociován s hyalinně-vaskulárním typem Castlemanovy nemoci. Pro sarkom z folikulárních dendritických buněk je typická pomalu rostoucí nádorová masa bez přítomnosti systémových příznaků. Sarkom z folikulárních dendritických buněk se chová indolentně, jako low grade sarkom [41–43].

Nádor je tvořen protáhlými nebo ovoidními buňkami, které rostou ve svazcích, vírech nebo se rohožovitě proplétají. Jádra jsou oválná a chromatin bledý. Buňky nemusí být výrazně atypické, počet mitóz je také variabilní. Mezi vřetenitými buňkami jsou roztroušeny malé lymfocyty. Buňky sarkomu lze při imunohistochemickém vyšetření potvrdit podle markerů folikulárních dendritických buněk (CD21, CD23 a CD35).

Léčba je podobná jako u většiny sarkomů. Zásadní je možnost realizace kompletní chirurgické resekce s nebo bez adjuvantní chemoterapie a radioterapie. Lokální recidivy se vyskytují asi v 50 % případů a metastázy asi u 25 % případů. Nemoc je poměrně chemorezistentní, takže pokud není možná operační léčba, tak samotná protinádorová chemoterapie nevede k vyléčení [44, 45].

1.2.10 Sarkom z interdigitujících dendritických buněk

Sarkom z interdigitujících dendritických buněk (*interdigitating dendritic cell sarcoma*) je velmi vzácné onemocnění. Může vzniknout primárně v uzlině, ale i v kůži a měkkých tkáních. Byly také popsány různé formy viscerálního postižení. Nemoc se většinou projeví symptomatickou nádorovou masou, klasické B-symptomy jsou popisovány spíše výjimečně [46].

Nádorové buňky jsou vřetenité, s popraškem malých T-lymfocytů a plazmocytů. Bez imunohistochemie jej nelze rozpoznat od sarkomu z folikulárních dendritických buněk, CD21 i CD23 jsou však negativní. Pozitivní bývá vimentin, S100 a slabě CD68.

Zásadní pro léčbu je možnost provedení totální resekce. Pokud to není možné, používají se stejné chemoterapeutické režimy jako pro léčbu ne Hodgkinských lymfomů. Uvádí se, že efekt samotné chemoterapie není

tak dobrý, jako je u maligních lymfomů. Transplantace kostní dřeně je proto vždy ke zvážení, pokud není možná radikální operace a odstranění patologické masy. Prognóza této nemoci je v případě nemožnosti radikální operace nepříznivá [46, 47], o něco příznivější je snad při průkazu mutace BRAF a podání cílené léčby [48].

1.3 Hemofagocytární lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH) představuje reaktivní zmnožení lymfocytů a histiocytů s probíhající hemofagocytózou.

Existuje familiární forma této nemoci s prokázanou mutací více než dvou genů, z nichž každý narušuje cytotoxickou funkci NK a T-buněk. Defekt NK a T-buněk má pro uvedenou poruchu klíčovou roli. Dále byla definována podobná jednotka – syndrom aktivace makrofágů, včetně diferenciálně diagnostických postupů [49–51].

Získané formy se mohou vyskytnout u osoby s vrozenou nebo získanou poruchou imunity. Vyvolávajícím stimulem pak může být infekce. Podmínkou, aby tato získaná forma mohla vzniknout, je však výrazný defekt NK a T-buněčné imunity.

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytární 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.

Familiární hemofagocytární lymfohistiocytóza je jednotka, u níž byla prokázána mutace různých genů, které jsou důležité pro cytotoxickou funkci NK a T-buněk. První byla popsána mutace genu pro perforin, další pak byla mutace genu Munc 13-4, která způsobuje defektní fúzi cytoplazmatických granulí. Následovalo odhalení dalších genů, *unc13d*, *syntaxin 11*. Také vrozené defekty imunity predisponují pro tuto nemoc (Chédiakův-Higashiho syndrom, Griscelliho syndrom 2 a na X-chromozom vázaný lymfoproliferativní syndrom) [51, 52].

V případě získaného hemofagocytárního syndromu byla prokázána excesivní tvorba cytokinů normálními nebo maligními T-lymfocyty. Kontinuálně zvýšená produkce určitých cytokinů pak indukuje hemofagocytární syndrom. Důkazem excesivní imunitní stimulace je zvýšená hladina solubilního receptoru IL-2 u pacientů s aktivní nemocí.

Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné siny 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 lymfohistiocytární infiltrace. Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřeň, červená pulpa sleziny, jaterní siny a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřeně je vždy zřetelná u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí, ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciační histologie kostní dřeně může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné biopsovat i jiné tkáně a orgány.

Musíme upozornit, že hemofagocytóza není nález zcela specifický pro HLH. Může doprovázet i jiné stavy s aktivací retikuloendoteliálního systému, tj. sepsi, hemolytické anémie, podání krevní transfuze a GvHD. Diagnóza HLH se musí zakládat na korelaci projevů klinických, biochemických, imunologických a morfologických. V guidelines je požadováno splnění pěti z osmi vyjmenovaných diagnostických kritérií (viz tab. 1.4), hemofagocytóza je pouze jedním z nich.

Podle souvislosti lze hemofagocytární lymfohistiocytózu dělit do tří až čtyř skupin:

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

1.3.1 Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza

Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza (FEL) je vzácné, často fatální multiorgánové onemocnění, postihující játra, slezinu, lymfatické uzliny a centrální nervový systém. Rodinná anamnéza může být pozitivní, choroba má autozomálně recesivní způsob dědičnosti. Choroba se manifestuje u kojenců a batolat. Projevuje se horečkou nejasného původu, úbytkem na váze, cytopenií a hepatosplenomegalií. Někdy lze detekovat makulopapulární exantém červeno-fialového zbarvení (eflorescence u LCH bývají žluto-hnědé). FEL se obtížně diagnostikuje, neboť první biopsické vyšetření kostní dřeně nezachytí hemofagocytózu. Ta je přítomna až

po delším průběhu nemoci, kdy se objevuje také pancytopenie a žloutenka. Diagnóza nemoci je podpořena průkazem lymfohistiocytárních infiltrátů a přítomností erythrocytofagocytózy ve vzorcích z lymfatických uzlin, sleziny, jater, kostní dřeně, nebo plic a průkaz familiární formy pak stojí na molekulárně genetickém vyšetření [54, 55]. Diagnostická kritéria uvádí **tab. 1.4**.

Porucha se projeví náhle vzniklými horečkami a postižením výše uvedených orgánů. Možné je i postižení CNS, dezorientace, křeče, porucha vědomí, kóma. Laboratorní vyšetření mohou odhalit hyperlipidémii, hypofibrinogénii a poruchu buněčné imunity (snížení aktivity cytotoxicity). Onemocnění je autozomálně recesivně vázané. Průkaz pozitivní rodinné anamnézy může při stanovení diagnózy napomoci. Průběh nemoci je rychlý a velmi často fatální.

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

Klasickým léčebným protokolem pro hemofagocytární lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etopozidu, dexametazonu a cyklosporinu [55–57]. Léčebný protokol nalezneme na 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 kazuistik 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.

1.3.2 Sekundární hemofagocytární lymfohistiocytóza

Sekundární hemofagocytární lymfohistiocytóza, asociovaná s infekcí, byla poprvé popsána při virové infekci u imunokompromitovaného pacienta, později i u řady jiných virových, bakteriálních, mykotických a parazitárních onemocnění, ale i maligních onemocnění [58].

Podmínkou vzniku byl stav imunodeficience, a to buď vrozeného, získaného či iatrogenního původu. Sekundární hemofagocytární lymfohistiocytózu lze rovněž pozorovat v souvislosti s některými T-lymfoidními malignitami. Klinická symptomatologie je obdobná

Tab. 1.4 Diagnostická kritéria fagocytární lymfohistiocytózy publikovaná 2007 [52]

Diagnostické znaky hemofagocytární lymfohistiocytózy	Nálezy, které mohou souviset s hemofagocytární lymfohistiocytózou
Klinické • horečka • splenomegalie	Klinické • žloutenka • edémy • lymfadenopatie • zvýšená krvácivost • vyrážka • meningeální příznaky, poruchy vědomí, křeče • akutní selhání jater
Laboratorní • cytopenie 2–3 linií v periferní krvi, které nemají vysvětlení v hypocelulární či dysplastické kostní dřeni, hemoglobin < 90 g/l, trombocyty < 100.10⁹/l, neutropenie < 1.10⁹/l • hypertriglyceridémie nebo hypofibrinogénie, triglyceridy na lačno > 2–3 mmol/l, fibrinogen < 1,5 g/l, feritin > 500 µg/l, solubilní CD25 (sCD25) > 2400 U/ml • silně zmenšená či chybějící NK-buněčná aktivita Histopatologická kritéria • hemofagocytóza v kostní dřeni, slezině či lymfatických uzlinách, není průkaz jiné malignity	Laboratorní • 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

jako u familiární erytrofagocytární lymfohistiocytózy. Dominuje horečka, hepatopatie, anémie a koagulopatie. Příčina koagulopatie je zřejmě v infiltraci jater.

Základem pro stanovení diagnózy je biopsie kostní dřeně, v níž jsou benigně vyhlížející histiocytární buňky obsahující fagocytované erytrocyty a další krvinky. Fenotyp a cytochemická charakteristika je shodná s fyziologickými histiocyty a odlišná od maligních histiocytů. Podobný obraz lze nalézt i v uzlinách. V kostní dřeni může být přítom zřetelné zmnožení tvorby jak erytrocytů, tak trombocytů, přičemž v periferní krvi je jich nedostatek a nejsou přítomny specifické protilátky, které by způsobily jejich zánět na autoimunitním podkladě [53, 57].

Léčba se zaměřuje na zvládnutí souběžně probíhajících infekce, imunodeficitního stavu, případně vyvolávajícího maligního onemocnění. Pokud nemoc vznikne u pacientů v imunosupresi, je to indikací k přerušení imunosuprese.

V případech asociovaných s maligní nemocí je třeba paralelně s intenzivní symptomatickou léčbou HLH léčit i základní maligní onemocnění [6, 54, 57]. V poslední době se objevily publikace popisující účinek ruxolitibu u sekundární hemofagocytární lymfohistiocytózy [58].

1.4 Kikuchiho-Fujimotova histiocytární nekrotizující lymfadenitida

Nemoc není uvedena ve výčtu histocytárních onemocnění ani ve WHO klasifikaci ani v klasifikaci Histiocyte Society. Jde o reaktivní změny. Tato nemoc do kapitoly histocytárních onemocnění nepatří, ale protože ve svém názvu nese přídavné jméno „histiocytární“, tak ji stručně zmíníme.

Kikuchiho-Fujimotova histiocytární nekrotizující lymfadenitida je termín pro self limiting cervikální lymfadenopatii nejasného původu. Předpokládá se, že se jedná o postvirální hyperimunní reakci. Je zde možné spojení s lupus erythematoses a s nespecifickými hyperimunitními reakcemi na různé vyvolávající příčiny. Klinicky se projevuje jako zvětšené uzliny, nejčastěji v oblasti krku, případně spojené s horečkou nejasného původu. Diagnózu lze stanovit pouze histologicky z exstirpované uzliny. V uzlině jsou přítomny ložiska nekrózy, které mohou splývat, agregáty histiocytů a aktivované lymfocyty.

Léčba této nemoci se odvíjí od tíže příznaků. Lehčí příznaky by měla zvládnout nesteroidní antiflogistika, závažnější průběh s horečkami pak léčba glukokorti-

koidy. Vzhledem k tomu, že podobný obraz může mít i lupusová lymfadenitida, doporučuje se vždy vyšetření cílené na průkaz systémových chorob pojiva (59).

1.5 Závěr

Stručně jsme charakterizovali jednotlivé choroby, které současná WHO klasifikace krevních chorob a klasifikace Histiocyte Society řadí do skupiny histiocytárních chorob. Popis jednotlivých z nich je uveden v citované literatuře. V dalších kapitolách popíšeme podrobněji ty choroby, s jejichž diagnostikou a léčbou má naše pracoviště zkušenosti.

Literatura

1. 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.
2. 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), p. 2672–2681.
3. CHEN, M., DING, C., LU, T., et al. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease overlap syndrome with bone marrow involvement and type 2 diabetes mellitus. *Ann. Hematol.*, 2018; 97(1), p. 189–192.
4. NOVOSAD, O., SKRYPETS, T., PASTUSHENKO, Y., et al. MAPK/ERK signal pathway alterations in patients with Langerhans Cell Histiocytosis. *Klinická onkol.*, 2018, v tisku.
5. TZANKOV, A., KREMER, M., LEGUIT, R., et al. Histiocytic cell neoplasms involving the bone marrow: summary of the workshop cases submitted to the 18th Meeting of the European Association for Haematopathology (EAHP) organized by the European Bone Marrow Working Group, Basel, 2016. *Ann. Hematol.*, 2018; 97(11), p. 2117–2128.
6. DIAMOND, EL., SUBBIAH, V., LOCKHART, AC., et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol.*, 2018; 4(3), p. 384–388.
7. 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, p. 72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72.
8. HAUPT, R., MINKOV, M., ASTIGARRAGA, I., et al. Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment

- for patients till the age of 18 years. *Pediatr. Blood Cancer*, 2013; 60(2), p. 175–184.
9. KOLENOVÁ, A., BUBANSKÁ, E., ŠPOTOVÁ, A., et al. Cílená léčba závažnej multisystémovej histiocytózy z Langerhansových buniek. *Pediatr. Prax*, 2018; 19(1), p. 27–31.
10. 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), p. 109–118.
11. 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), p. 559–561.
12. REZK, SA., SPAGNOLO, DV., BRYNES, RK., et al. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2008; 32(12), p. 1868–1876.
13. 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.
14. SUZUKI, H., WANIBUCHI, M., KOMATSU, K., et al. Erdheim-Chester Disease Involving the Central Nervous System with the Unique Appearance of a Coated Vertebral Artery. *NMC Case Rep. J.*, 2016; 3(4), p. 125–128.
15. PAPO, M., DIAMOND, EL., COHEN-AUBART, F., et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2017; 130(8), p. 1007–1013.
16. LUDER, CM., NORDMANN, TM., et al. Histiocytosis – cutaneous manifestations of hematopoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2018 Jan 16. doi: 10.1111/jdv.14794.
17. MAHENDRAN, P., WEE, J., CHONG, H., NATKUNARAJAH, J. Necrobiotic xanthogranuloma treated with lenalidomide. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2018; 43(3), p. 345–347.
18. SAGIV, O., THAKAR, SD., MORRELL, G., et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.*, 2018; 34(1), p. e24–e27.
19. TECHAVICHIT, P., SOSOTHIKUL, D., CHAICHANA, T., et al. BRAF V600E mutation in pediatric intracranial and cranial juvenile xanthogranuloma. *Hum. Pathol.*, 2017; 69, p. 118–122.
20. FÖLSTER-HOLST, R. Severe systemic juvenile xanthogranuloma is an indication for systemic therapy. *Br. J. Dermatol.*, 2017; 176(2), p. 302–304.
21. KLINGNER, M., HANSEL, G., SCHÖNLEBE, J., et al. Disseminated necrobiotic xanthogranuloma. *Hautarzt.*, 2016; 67(11), p. 902–906.
22. HONDA, Y., NAKAMIZO, S., DAINICHI, T., et al. Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma associated with IgG4-related disease with infiltration of regulatory T cells. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2017; 31(2), p. e124–e125.
23. MIGUEL, D., LUKACS, J., ILLING, T., et al. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma – a systematic review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2017; 31(2), p. 221–235.
24. 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), p. 481–487.
25. HIGGINS, LS., GO, RS., DINGLI, D., et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients With Necrobiotic Xanthogranuloma Associated With Monoclonal Gammopathies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2016; 16(8), p. 447–452.
26. HILAL, T., DiCAUDO, DJ., CONNOLLY, SM., REEDER, CB. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. *Ann. Hematol.*, 2018; 97(8), p. 1471–1479.
27. SAGIV, O., THAKAR, SD., MORRELL, G., et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.*, 2018; 34(1), p. e24–e27.
28. JACOBSEN, E., SHANMUGAM, V., JAGANNATHAN, J. Rosai-Dorfman Disease with Activating KRAS Mutation – Response to Cobimetinib. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 377(24), p. 2398–2399.
29. MATTER, MS., BIHL, M., JUSKEVICIUS, D. Is Rosai-Dorfman disease a reactive process? Detection of a MAP2K1 L115V mutation in a case of Rosai-Dorfman disease. *Virchows Arch.*, 2017; 471(4), p. 545–547.
30. 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), p. 937–941.
31. 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), p. 94–96.
32. GELLER, S., BUSAM, K., HAMLIN, PA., et al. Treatment of Rosai-Dorfman disease with oral bexarotene: a case series. *J. Dermatolog. Treat.*, 2018, p. 1–3. doi: 10.1080/09546634.2018.1528001.
33. 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), p. e198–e202.
34. HUHN, D. Therapy of malignant histiocytosis. *Haematol. Blood Transfus.*, 1981; 27, p. 211–216.
35. KOMMALAPATI, A., TELLA, SH., DURKIN, M., et al. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence,

- demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood*, 2018; 131(2), p. 265–268.
36. 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), p. 444–448. doi: 10.1111/ejh.13303. Epub 2019 Aug 23.
 37. BROADWATER, DR., CONANT, JL., CZUCHLEWSKI, DR., et al. Clinicopathologic Features and Clinical Outcome Differences in De Novo Versus Secondary Histiocytic Sarcomas: A Multi-institutional Experience and Review of the Literature. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2018; 18(10), p. e427–e435.
 38. 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), p. e39–e41. doi: 10.3324/haematol.2017.179150. Epub 2017 Nov 2.
 39. IWABUCHI, H., KAWASHIMA, H., UMEZU, H., et al. Successful treatment of histiocytic sarcoma with cladribine and high-dose cytosine arabinoside in a child. *Int. J. Hematol.*, 2017; 106(2), p. 299–303.
 40. GOUNDER, MM., SOLIT, DB., TAP, WD. Trametinib in Histiocytic Sarcoma with an Activating MAP2K1 (MEK1) Mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 378(20), p. 1945–1947.
 41. CHEN, T., GOPAL, P. Follicular Dendritic Cell Sarcoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2017; 141(4), p. 596–599.
 42. FACCHETTI, F., LORENZI, L. Follicular dendritic cells and related sarcoma. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2016; 33(5), p. 262–276.
 43. JAIN, P., MILGROM, SA., PATEL, KP., et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. *Br. J. Haematol.*, 2017; 178(3), p. 403–412.
 44. SASAKI, M., IZUMI, H., YOKOYAMA, T., et al. Follicular dendritic cell sarcoma treated with a variety of chemotherapy. *Hematol. Oncol.*, 2017; 35(4), p. 905–908.
 45. PURKAIT, S., MALLICK, S., JOSHI, PP., et al. Retroperitoneal and mediastinal follicular dendritic cell sarcoma: report of 3 cases with review of literature. *Hematol. Oncol.*, 2017; 35(3), p. 374–379.
 46. NINKOVIC, S., COLE-SINCLAIR, MF. Interdigitating dendritic cell sarcoma: diagnostic pitfalls, treatment challenges and role of transdifferentiation in pathogenesis. *Pathology*, 2017; 49(6), p. 643–646.
 47. NGUYEN, CM., CASSARINO, D. Primary Cutaneous Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Am. J. Dermatopathol.*, 2016; 38(8), p. 628–631.
 48. DI LISO, E., PENNELLI, N., LODOVICHETTI, G., et al. Braf mutation in interdigitating dendritic cell sarcoma: a case report and review of the literature. *Cancer. Biol. Ther.*, 2015; 16(8), p. 1128–1135.
 49. MINOIA, F., BOVIS, F., DAVI, S., et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J. Pediatr.*, 2017; 189, p. 72–78.e3.
 50. LERKVALEEKUL, B., VILAIYUK, S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol.*, 2018; 10, p. 117–128.
 51. OTROCK, ZK., DAVER, N., KANTARJIAN, HM., et al. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2017; 17S, p. S105–S110.
 52. HENTER, JI., HORNE, A., ARICÓ, M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 2007; 48(2), p. 124–131.
 53. ŠRÁMEK, J., KARVUNIDIS, T., LYSÁK, D., et al. Hemofagocytární lymfohistiocytóza u dospělých – review a kazuistika. *Vnitřní Lék.*, 2018; 64(3), p. 300–307.
 54. LA ROSÉE, P., HORNE, A., HINES, M., et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, 2019 Apr 16. pii: blood.2018894618. doi: 10.1182/blood.2018894618.
 55. BERGSTEN, E., HORNE, A., ARICÓ, M., et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*, 2017; 130(25), p. 2728–2738.
 56. RISMA, KA., MARSH, RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019; 7(3), p. 824–832.
 57. DAVER, N., MCCLAIN, K., ALLEN, CE., et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*, 2017; 123(17), p. 3229–3240.
 58. ZANDVAKILI, I., CONBOY, CB., AYED, AO., et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience. *Am. J. Hematol.*, 2018 Feb 8. doi: 10.1002/ajh.25063. [Epub ahead of print]
 59. CUGLIEVAN, B., MIRANDA, RN. Kikuchi-Fujimoto disease. *Blood*, 2017; 129(7), p. 917–918.

2 Klinické obrazy histiocytózy z Langerhansových buněk v dospělosti

Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Marta Ježová, Tomáš Nebeský, Zdeněk Řehák, Martina Doubková

2.1 Četnost různých typů projevů

Histiocytóza z Langerhansových buněk je nejčastější nemocí ze všech chorob ze skupiny histiocytárních a dendritických malignit. Proto jí věnujeme samostatnou kapitolu. Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je nozologická jednotka tvořená velmi širokým spektrem forem s různou závažností klinických projevů. Lze říci, že tato nemoc představuje chameleona mezi krevními nemocemi. Projevy LCH dospělých počínají náhodným rentgenologickým nálezem jednoho osteolytického ložiska, ale mohou mít podobu i generalizované systémové choroby. Dříve, vzhledem ke své tajuplnosti, nejasné etiologii a rozpakům, zda toto onemocnění řadit k nádorovým nebo infekčním onemocněním či lipidovým tezaurismózám, bylo nazýváno histiocytosis X a nemoc byla podle svých forem pojmenovávána po autorech, kteří ji popsali, jako nemoc Lettererova-Siweho a nemoc Handova-Schüllerova-Christianova. Tato označení jsou historická a dnes se již nepoužívají!

Incidence LCH v ČR zcela přesně neznáme. Nicholson (1998) uvádí incidenci 5/1 milion všech osob s tím, že u dětí je tato nemoc podstatně častější [1].

V České republice je dětskými hematology a onkology ročně registrováno asi 15 dětí s nově diagnostikovanou LCH, počet dětí s izolovanou kostní formou LCH, která nevyžaduje jinou, než chirurgickou léčbu, není znám [2–3].

Němečtí autoři uvádějí incidenci LCH u dospělých 1 až 2 případy/1 milion obyvatel [4, 5]. Díky nízké incidenci je nutné získávat informace o této nemoci z popisů jednoho či více případů, klinické studie se u takto vzácné nemoci organizují velmi obtížně.

Pokud se nemoc projeví až v dospělosti, dominuje kostní manifestace. Méně častý je souběh kostního a plicního poškození. Podle analýzy, provedené Baumgartnerem (1997), je poškození hypofýzy, lymfatických uzlin a jater v dospělém věku vzácné, ale vyskytuje se.

Při analýze projevů této nemoci u dospělých byly získány následující údaje: v 80 % bývají postiženy kosti, v 60 % kůže, ve 33 % játra, slezina a uzliny, ve 30 % kostní dřevina, ve 25 % plíce, ve 25 % orbita, ve 20 % ucho a orodentální oblast, kde nemoc může zapříčinit uvolňování zubů [4, 5].

Při pohledu do Medline na přehled publikovaných případů lze říci, že nemoc může i u dospělého postihnout skoro každý orgán. Z orgánů, které jsou postižovány u dospělých nejčastěji, lze jmenovat kosti, kůži a plíce. Z ostatních méně častých lokalizací se pak jedná o játra a žlučové cesty, lymfatické uzliny a slezinu, orbitu, orodentální oblast a sluchové ústrojí. Některé histiocytární nemoci včetně LCH mají nevysvětlenou afinitu k hypotalamu. Diabetes insipidus bývá nejčastějším projevem poškození hypotalamo-hypofyzární osy.

Průběh nemoci je u dospělých velmi různorodý. U některých postihne jenom jedno ložisko a po léčbě se již neobjeví, u jiných má recidivující charakter, objevují se stále nová a nová ložiska a choroba může být příčinou omezené hybnosti či může dokonce přivodit smrt. V dalším textu probereme jednotlivé manifestace.

Formy LCH u dospělých shrnuje [tabulka 2.1](#).

2.2 Morfologické stanovení diagnózy

Zásadním vyšetřením, nutným pro stanovení diagnózy, je samozřejmě biopsická excize. Pro nepatologa je vhodné jen vědět, že v době akutní choroby jsou v ložisku přítomny četné velké Langerhansovy buňky a eozinofily ([obr. 2.1](#)). Později v ložisku ubývá Langerhansových buněk, přibývá makrofágů strádajících lipidy, vícejaderných buněk a fibroblastů/myofibroblastů. V pozdním stadiu (vyhořelé léze) obraz odpovídá nespecifické fibróze.

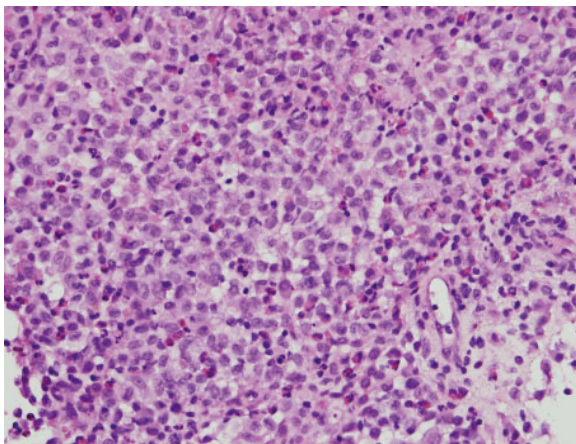
Tab. 2.1 Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých [4, 6]

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, sinů, maxily, temporální, mastoideální, sfenoidální, etmoidální, 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)

Histologický vývoj ložiska Langerhansovy histiocytózy lze tedy rozdělit do následujících fází:

- proliferativní stadium (převažují Langerhansovy buňky),
- granulomatózní stadium (pestrá cytologie),
- xantomatózní stadium a tvorba jizev.

Někdy může být obtížné rozlišení osteomyelitidy od kostních ložisek histiocytózy, stejně jako odlišení plicní formy histiocytózy od jiných intersticiálních plicních procesů. V kůži a uzlinách může být problematické



Obr. 2.1 Histiocytóza z Langerhansových buněk (hematoxylin-eozin, zvětšení 400x). Langerhansovy buňky mají světlou cytoplazmu a bledá ledvinovitá jádra se zářezy. Příměs tvoří zejména eozinofily.

odlišení reaktivní proliferace Langerhansových buněk (např. dermatopatická lymfadenopatie, dermatitida) od proliferace nádorové. K potvrzení diagnózy Langerhansovy histiocytózy se proto používají další znaky, jejichž přítomnost je typická:

- cytoplazmatická ATP-áza a D-manosidáza (v praxi pro technickou náročnost nepoužíváno),
- průkaz Birbeckových granulí v cytoplasmě elektronovou mikroskopií (v dnešní době již není standardem, prováděno výjimečně, časově náročné, vyžaduje speciální fixaci),
- exprese proteinu S100 (imunohistochemicky, cytoplazmaticky a jaderně pozitivní),
- exprese antigenu CD1a (imunohistochemicky, membránově pozitivní),
- exprese langerinu (imunohistochemicky, granulárně pozitivní v cytoplasmě),
- antigeny CD68 a CD45 se vyskytují nepravidelně, většinou jsou negativní,
- jaderná exprese cyklinu D1 pomůže rozlišit nádorovou a reaktivní proliferaci Langerhansových buněk [7–9].

Pro Langerhansovu histiocytózu je patognomický nález antigenů II. HLA třídy, přítomnost CD1a antigenu a často i přítomnost antigenů fyziologicky se nacházejících na fagocytujících histiocytech: CD11c a CD14. Dále jsou uváděny následující znaky CD1a⁺⁺, CD11c⁺⁺, CD44⁺⁺, CD54⁺⁺, CD58⁺⁺. Znaky CD2, CD11a, CD11b jsou na těchto patologických buňkách výjimečně a ve slabé intenzitě. V běžné histopatologické praxi se

diagnóza potvrzuje kombinací tří protilátek – S100, CD1a a langerinu (obr. 2.2). Langerin (CD207), který je součástí Birbeckových granulí, je nejspecifičtější, ale míra jeho pozitivity kolísá od fokální po difuzní.

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

Od roku 2012 se při histologickém průkazu této nemoci pátrá po aktivační bodové mutaci genu BRAF v exonu 15, kodonu 600 (BRAF^{V600E}) (obr. 2.3), protože průkaz této mutace signalizuje léčitelnost nemoci preparátem vemurafenib [9–12]. Mutaci je možné prokazovat

jak imunohistochemicky, tak molekulárně-genetickými metodami (PCR). Monoklonální protilátka anti-BRAF^{V600E} je vhodná pro vzorky fixované formolem a zalité do parafinu. Vyšetření je možné doplnit i dodatečně z archivovaných bloků. Molekulárně-genetickými metodami je možné analyzovat kromě periferní krve, likvoru a kostní dřeni i tkáň tumoru v parafinových bločcích. Nejvhodnější metoda je zvolena podle množství a kvality extrahované DNA a podle zastoupení nádorových buněk v analyzovaném vzorku. Patolog je zodpovědný za výběr bloku s maximálním zastoupením vitální nádorové tkáně, jejíž podíl uvede v procentech.

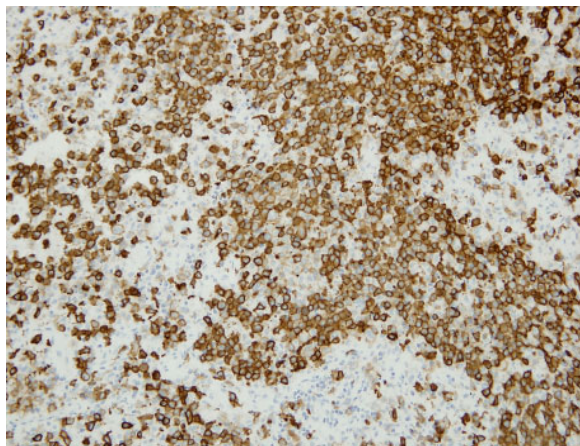
2.3 Jednotlivé klinické projevy

2.3.1 Kostní projevy LCH

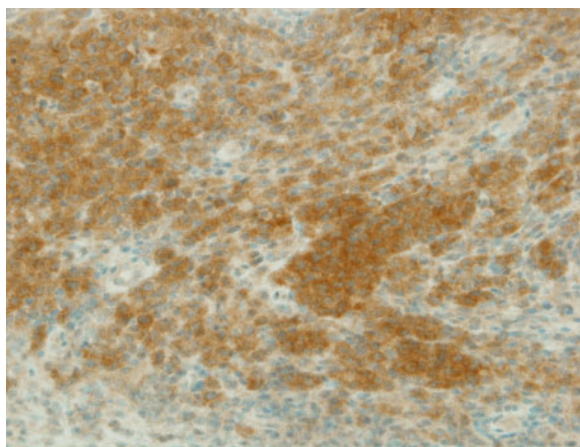
Histiocytóza z Langerhansových buněk v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska, podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno poškození kalvy, následuje pak osteolytické poškození žeber (obr. 2.4, 2.5 a 2.6). S menší frekvencí bývají poškozeny další části skeletu [13–16].

U některých pacientů jsou kostní ložiska různého stáří, hojící se místa mají sklerotický lem. Ne všichni 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 často způsobují zvýšený kostní obrát, a proto jsou znázornitelná metodou scintigrafie skeletu pomocí technecium-pyrophosfátu. Novou metodou, která detekuje ložiska LCH v kostech i jinde je FDG-PET/CT. Tato metoda vypovídá o aktivitě či neaktivitě ložiska a může pomoci při plánování radioterapie a vyhodnocování léčebné odpovědi. Velmi citlivou metodou zobrazení patologického děje v kosti je však magnetická rezonance (MR), která je optimální pro plánování rozsahu radioterapie. Zobrazovací vyšetření však pouze detekuje obecně patologické změny v kosti. Teprve histologické vyšetření materiálu z tohoto ložiska přinese diagnózu. V případech kostních defektů jsou ložiska patologie často popisována jako eozinofilní granulomy [17]. Je tomu tak proto, že ložiska obsahují kromě Langerhansových buněk i velké množství eozinofilních leukocytů ve shlucích (tzv. eozinofilní abscesy).

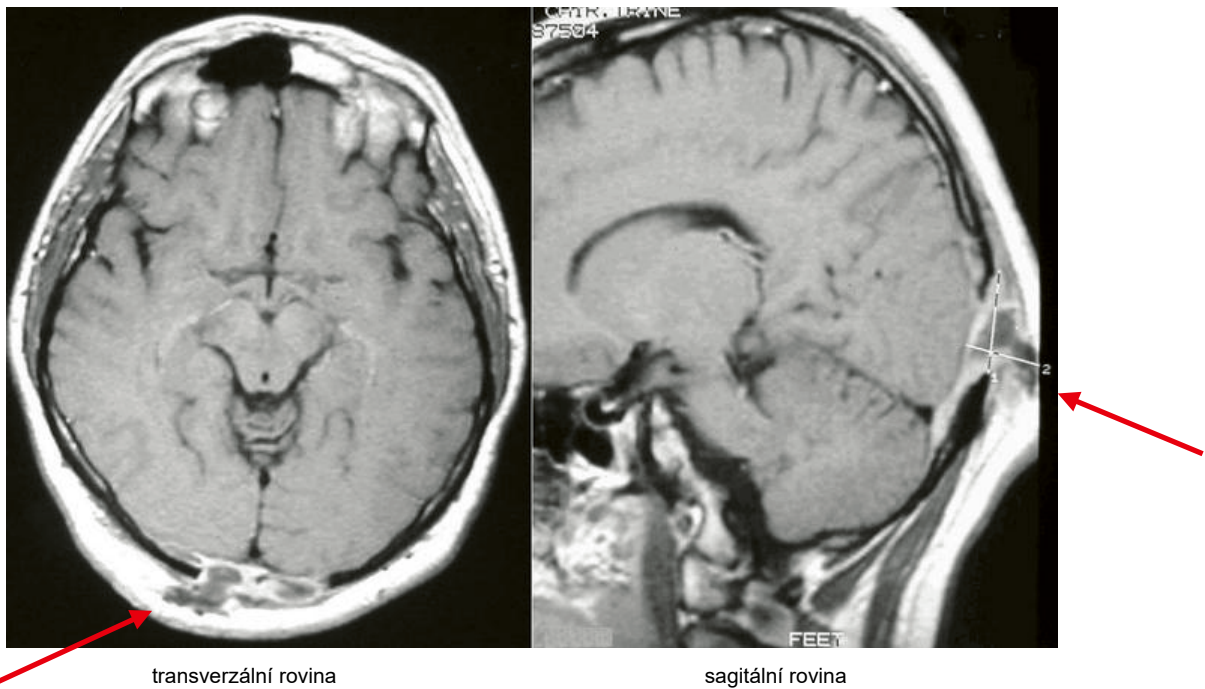
Izolované kostní ložisko lze léčit lokální metodou, kyretáží do zdravé tkáně, nebo radioterapií, případně instilací depotních glukokortikoidů do ložiska, v přípa-



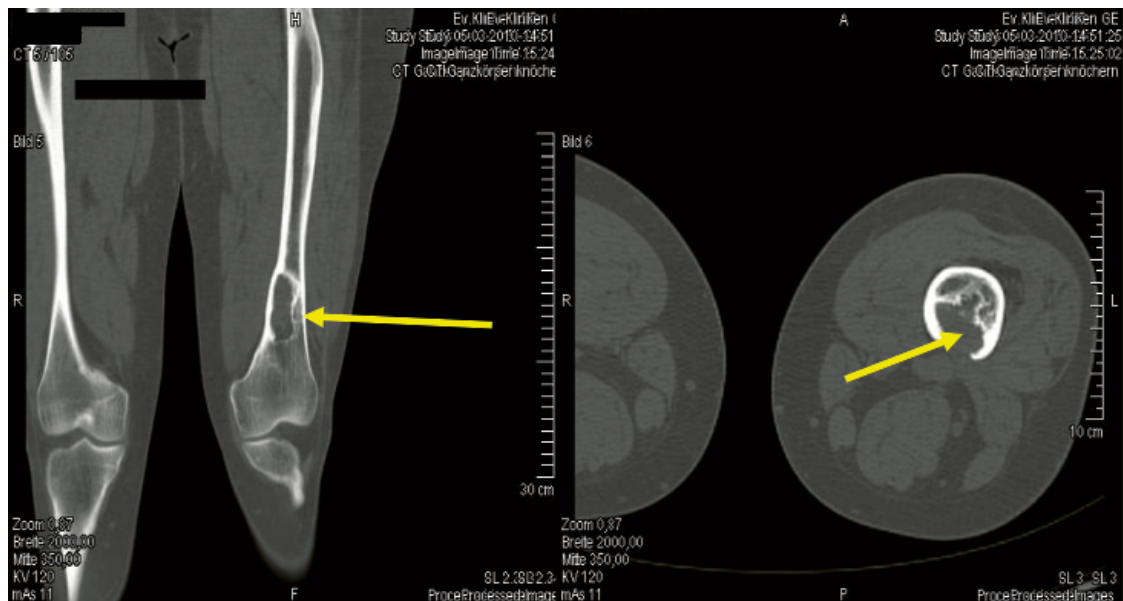
Obr. 2.2 Langerhansovy buňky jsou imunohistochemicky silně pozitivní s CD1a (200x)



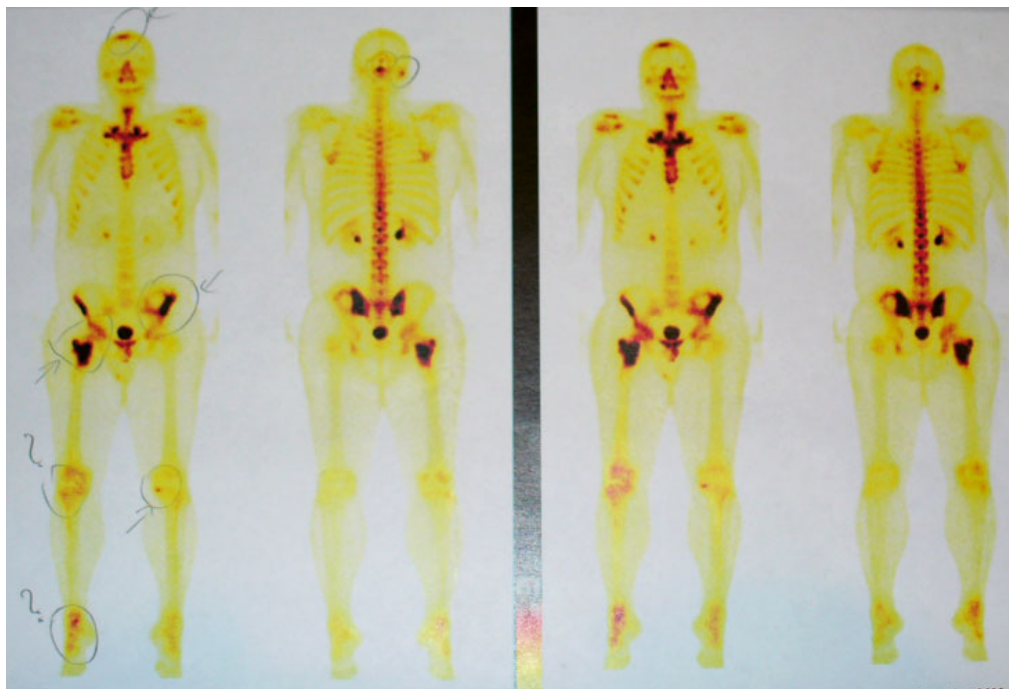
Obr. 2.3 Pozitivní mutace BRAF^{V600E} imunohistochemicky (400x). Pacient je léčen BRAF inhibitorem s výborným výsledkem



Obr. 2.4 LCH postihuje velmi často lebeční kosti, ale může postihnout kteroukoliv kost v těle. Kostní ložiska LCH mají osteolytický charakter, na rozdíl od podobných osteolytických ložisek u mnohočetného myelomu u LCH tumorózní hmoty častěji expandují do okolí kosti a způsobují hmatné zduření, pokud expandují zevně, anebo neurologické či oční příznaky, pokud tumorózní hmoty komprimují mozek i obsah očníce. Na obrázku je zřetelný osteolytický proces okcipitální, který expandoval jak vně kosti, takže pacient udával v tom místě hmatné zduření, tak také expandoval do nitra kalvy a komprimoval šedou kůru mozkovou v oblasti zrakového centra, což se projevilo poruchou zraku. Po léčbě kladribinem se vše upravilo a pacient je více než 10 let v remisi. K podobné osteolýze s expanzí zevně i dovnitř může dojít v kterékoliv lebeční kosti.



Obr. 2.5 Osteolytické ložisko ve femuru narušující kortikalis (snímek zapůjčil pro tuto publikaci prof. Claus Doberauer z Gelsenkirchenu, Německo)



Obr. 2.6 Scintigrafie skeletu prokázala mnohočetná ložiska vychytávání Tc-pyrofosfátu v místě osteolýzy způsobené LCH

dě vícečetných ložisek se doporučuje po určitou dobu podávat bisfosfonáty [17–22].

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 [5, 6].

2.3.2 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) (obr 2.7 a 2.8). Typickou morfolou je hnědorůžová papula velikosti 1–5 mm, při tendenci ke splývání, zvláště v oblasti kůže kšice se objevuje i šupení. Popisovány jsou i vezikuly a pustuly. Papulózní projevy jsou často hodnoceny jako nespecifické či ekzémové. Šupící plošky jsou zaměňovány se seboroickou dermatitidou, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté části hlavy. Vezikulózní projevy mohou napodobovat varicelu i ekzematizovaný scabies. U nejbenignější formy choroby, Hashimoto-Pritzke-rovy nemoci, se již krátce po narození dítěte objevují mnohočetné nebo solitární červenohnědé uzlíky. Kožní



Obr. 2.7 Fotografie análního otvoru. Prvním příznakem onemocnění byla bolest a svědění anální krajiny po jízdě na horském kole. LCH zde mělo formu připomínající kondylomata, ale histologické vyšetření v těchto morfách prokázalo LCH. Anus byl ozářen 20 Gy a proces zcela vymizel.



Obr. 2.8 LCH infiltruje často zapádkové intertriginózní oblasti, ale může se objevit i na obličeji a na pažích. Makroskopicky může připomínat folikulitidu a jediné histologické vyšetření excize kůže může správně stanovit diagnózu. Proto u špatně se hojících či nehojících se kožních morf je na místě vždy histologická verifikace kožního onemocnění.

projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, v případě závažnějšího průběhu splývají, exulcerují a stav se může komplikovat bakteriální či mykotickou superinfekcí. To, že jde o kožní projev LCH, nelze obvykle rozpoznat při makroskopickém pohledu, ale pro rozpoznání je většinou potřeba provést excizi a histologické hodnocení vzorku [23–29]. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje [30–36].

2.3.3 Plicní projevy LCH

Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí, 60–100 % 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 restriktivní změny, které předcházejí změnám rentgenologickým. Radiograficky

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 (obr. 2.9). Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobují spontánní pneumotorax (obr. 2.10).

Postižení plic histiocytózou bývá často komplikováno nasedající oportunní infekcí. Odlišit infekci od LCH může být problém, neboť teplota a váhový úbytek mohou být jak prvními projevy plicní histiocytózy, tak mohou mít i jiné, například infekční příčiny. V diferenciální diagnostice pomůže buď bronchoalveolární laváž nebo torakoskopie s excizí materiálu na histologické vyšetření.

Bronchoalveolární laváž je přínosná jediné v tom případě, když se provedou odpovídající imunohistochemická vyšetření. Samotná bronchoskopie s biopsií bronchiální sliznice je pro průkaz LCH zcela nepřínosná.