

Histiocytózy a neoplazie odvozené od makrofágů a dendritických buněk. Srovnání WHO klasifikace z roku 2017 a klasifikace Histiocyte society z roku 2016

Zdeněk Král¹, Zdeněk Adam¹, Marta Ježová², Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹

¹Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Ústav patologie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

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 v roce 2016).

Klíčová slova: neoplazie odvozené od histiocytárních a dendritických buněk.

Histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Comparison of recent WHO classification published 2017 and classification of Histiocyte Society published 2016

The histiocytoses are rare disorders characterized by the accumulation of cells thought to be derived from dendritic cells or macrophages. Their clinical behaviour ranges from mild to disseminated and, sometimes, life-threatening forms. The incidence of these diseases is much smaller, than the incidence of diseases derived from lymphocytic or myeloid lineage. Langerhans cell histiocytosis is most frequent disease from this group. The last version of WHO classification from 2017 and last version of classification published by Histiocyte Society is summarised in this paper.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, Erdheim Chester disease, sarcomas from dendritic cells, Rosai-Dorfman disease, haemophagocytic histiocytosis.

Úvod

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 neseťká. Nejčastější nemocí z této skupiny je histiocytóza z Langerhansových buněk. V rámci tohoto textu uvedeme přehled všech nemocí, které jsou řazeny poslední WHO klasifikací krevních chorob z roku 2017 (1) a klasifikací Histiocyte Society z roku 2016 (2) do této kategorie nemocí.

Dendritické buňky, monocyty a makrofágy jsou součástí mononukleárního fagocytujícího systému.

Historickým termínem histiocyt označujeme makrofágy usazené ve tkáních. Monocyty vznikají v kostní dřeni z myeloidní kmenové buňky. Po průniku do tkání vyzrávají v makrofágy nadané schopností fagocytózy – odstraňují apoptotické buňky, cizorodý materiál a patogeny. Jsou to velké oválné buňky s excentrickým oválným nebo ledvinovitým jádrem. Mohou stíhat 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 dřeni. Úlohou dendritických buněk je prezentovat antigen a komplex histokompatibilních molekul a aktivovat naivní T buňky. Dendritické buňky se dělí na

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdeněk Král, CSc., kral.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): e19–e27

Článek přijat redakcí: 12. 6. 2019

Článek přijat po recenzích: 3. 8. 2019

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 (synonymum 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 prekuzory 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 2 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 3 desetiletí jsme svědky existence 2 klasifikačních systémů vedle se-

Tab. 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: Langerhans cell histiocytosis (LCH) a Langerhans cell sarcoma Histiocytóza z Langerhansových buněk má u dětí častěji agresivní průběh s multisystémovým postižením, u dospělých pak méně agresivní průběh a častější je jednolokální forma. Sarkom z Langerhansových buněk se liší vyšším stupněm cytologické atypie a agresivnějším průběhem.	1. skupina: Langerhans cell histiocytosis (LCH) LCH postihující jeden systém (orgán) LCH postihující plíce LCH postihující více systémů (orgánů) vyjma rizikových, kterými je kostní dřev, slezina a játra LCH postihující více systému (orgánů) včetně postižení rizikových
Indeterminate cell tumor Nemoc je odvozená od indeterminovaných buněk, které jsou považovány za prekuzory 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 a její formy ECD klasická forma ECD bez postižení kostí ECD asociovaná s jiným myeloproliferativním/myelodysplastickým syndromem Extrakutánní nebo diseminovaná forma juvenilního xanthogranulomu s mutací aktivující MAPK dráhu nebo ALK translokací Smíšená forma ECD a LCH
Erdheimova Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) Dominuje skleróza diafýz a metafýz dlouhých kostí a je možné i multisystémové postižení. Diagnostické jsou pěníte histiocyty.	
Diseminovaný juvenilní xantogranulom Kožní ložiska tvoří papuly. Může postihnout kterékoliv měkké tkáně a orgány, a podobně jako LCH hypofýzu. Může být provázen syndromem aktivizace makrofágů a způsobovat cytopenii.	2. skupina: Non-LCH histiocytoses of skin and mucosa Skupina xantogranulomu Non-xantogranulomové morfy Kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou (Tab. 2)
Interdigitating dendritic cell sarcoma 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.
Follicular dendritic cell sarcoma Prezentuje se jako pomalu rostoucí nebolestivá masa, zpočátku obvykle jako jedno ložisko. Pokud je ložisko lokalizované v břišní dutině, tak se objeví odpovídající symptomy.	
Inflammatory pseudotumor-like follicular/ fibroblastic dendritic cell sarcoma Tumor postihuje často dutinu břišní, játra, je spíše indolentní, ale po resekci často recidivuje, velmi vzácný. Je asociovaný s infekcí EBV.	
Fibroblastic reticular cell tumor 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: Hemophagocytující lymphohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

be. V roce 2017 vyšla v pořadí již 4. WHO klasifikace krevních chorob a v této světově platné klasifikaci je také kapitola nazvaná Histiocytic 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, např. 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 3 zásadní kategorie:

- Langerhans cell histiocytosis,
- non-Langerhans cell histiocytoses,
- 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. Do 1. skupiny řadí histiocytózu z Langerhansových buněk. 2. skupinu pak tvoří kožní a mukokutánní histiocytózy, 3. skupinu maligní histiocytózy, 4. skupinu Rosaiova-Dorfmanova nemoc a 5. pak hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivity makrofágů (2).

Překvapivé 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 klasifikaci 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 Tab. 1 a v dalším textu pak stručně budeme charakterizovat tyto nemoci.

Stručná charakteristika jednotlivých jednotek

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

Diagnózu histiocytózy z Langerhansových buněk 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 granul, pro což 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 a ani CD207 (1, 2).

Uvádí se, že histiocytóza z Langerhasových 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 BRAFV600E. 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 progenitorových 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 v roce 2018 (4, 6).

Po stanovení diagnózy je vždy třeba stanovit rozsah nemoci a dle 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 pro-

Tab. 2. Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic dle Histiocyte Society klasifikace (2)

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)

kázanou mutací BRAF lze po domluvě s pojišťovnou použít Vemurafenib, excelentní výsledky podání Vemurafebu popsali i slovenští autoři (9).

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

Indeterminate cell tumor

Indeterminate cell tumor (histiocytóza z indeterminovaných buněk) je choroba morfoloicky 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.

Erdheimova-Chesterova choroba

Erdheimova-Chesterova choroba (Erheim-Chester disease) je histiocytární onemocnění, patřící do skupiny juvenilního xantogranulomu. 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 periférii. 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 diabetes insipidus 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 Erdheimově-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.

Tab. 3. Formy Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (Rosai-Dorfman Disease – RDD) dle klasifikace Histiocyte Society (2)

Familiární RDD	Celkem 3 familiární formy
Nodální (klasická) RDD	Bez IgG4 related disease
	S IgG4 related disease
Extranodální RDD	Kostní forma RDD
	CNS forma RDD bez IgG4 related disease
	CNS forma s IgG4 related disease
	Postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s nebo bez IgG4 related disease
RDD asociovaná s neoplazií	Asociace s leukemií, 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

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezřídka byl popsán fatální konec (14).

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

Léčba

Díky vzácnosti této nemoci neproběhly žádné registrační studie, a tak o léky, u nichž byla prokázána účinnost je nutno vždy mít schválení úhrady revizním lékařem.

V léčbě této nemoci byly testovány všechny dostupné léky. Za lék volby se zatím stále považuje interferon α (16), i když má četne nežádoucí účinky.

V případně prokázané mutace BRAF je doporučován Vemurafenib (17–19).

V některých případech byla popsána účinná léčba kladribinem (20, 21), která má potenciál navodit dlouhodobější kompletní remisi.

Systémové zánětlivé příznaky lze redukovat pomocí anakinry (22). Tato léčba má potenciál zastavit vývoj retroperitoneální fibrózy, která může způsobit oboustrannou hydronefrózu (22). Novými léky, u nichž byla popsána účinnost u této nemoci, jsou dabrafenib a trametinib (23, 24).

Kožní a mukokutání 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 Tab. 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 (synonymum névoxantoendoteliom) 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 jed-

nojaderných okrouhlých histiocyty s eozinofilní, vakuolizovanou i pěnitou cytoplazmou, vřetenitých histiocyty a vícejaderných Toutonových buněk. Na pozadí jsou malé lymfocyty a neutrofilie. 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 způsobily lagofthalmus a oboustrannou slepotu. Někdy se pro ploché morfy užívá termínu xanthoma planum, pro indurované morfy pak xanthogranuloma (25–36).

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, thalidomid, 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 (25–36).

Rosaiova-Dorfmanova nemoc

Rosaiova-Dorfmanova nemoc (synonymum sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií) se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřevňové sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty fagocytují lymfocyty, které zůstávají po pohlcení v cytoplazmě neporušené (tzv. emperipoleza). Velké buňky jsou pozitivní s protilátkou proti S100 a histiocytárními markery (CD68, CD163). Rosaiova-Dorfmanova nemoc typicky postihuje krční uzliny. Emperipolexis je základním z morfologických znaků 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 hypergamaglobulinemie a někdy i autoimunitní hemolytická anémie (37–42). Histiocyte Society uvádí několik forem Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (RDD) – Tab. 3.

Maligní histiocytární choroby

Do skupiny maligních chorob, odvozených od histiocyty dle WHO patří:

- histiocytární sarkom,
- sarkom z folikulárních dendritických buněk,
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk,
- fibroblastický retikulární tumor,

Tab. 4. Diagnostická kritéria fagocytární lymfohistiocytózy publikované 2007 (61)

Diagnostické znaky hemofagocytární lymfohistiocytózy	Nález, které mohou souviset s hemofagocytární lymfohistiocytózou
Klinické	Klinické
horečka splenomegalie	žloutenka edémy lymfadenopatie zvýšení krvácivosti vyrážka meningeální příznaky, poruchy vědomí, křeče akutní selhání jater
Laboratorní	Laboratorní
cytopenie 2–3 linií v periferní krvi, které nemají vysvětlení v hypocelulární či dysplastické kostní dřeni, hemoglobin < 90 g/l, trombocyty < $100 \times 10^9/l$, neutropenie < $1 \times 10^9/l$ hypertriglyceridemie nebo hypofibrinogenemie, triglyceridy na lačno > 2–3 mmol/l, fibrinogen < 1,5 g/l, ferritin > 500 $\mu g/l$, solubilní CD25 (sCD25) > 2 400 U/ml Silně zmenšená či chybějící NK buněčná aktivita	zvýšená koncentrace cirkulujícího receptoru IL2 zvýšený ferritin pleiocytóza v mozkomíšním moku abnormality jaterních enzymů zvýšený bilirubin zvýšené hodnoty LD VLDL lipoprotein zvýšen HDL lipoprotein snížen aktivita NKbuněk snížena
Histopatologická kritéria	
Hemofagocytóza v kostní dřeni, slezině či lymfatických uzlinách, není průkaz jiné malignity.	

- 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 patologie 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.

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, je tento tumor poměrně rezistentní k následné chemoterapii případně radioterapii.

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 (43–45).

Tato diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukemie 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, např. 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 vřetenité s velkými hyperchromními jádry. Cytoplazma je eozinofilní i slabě vakuolizovaná, hemofagocytóza není typická. Některé buňky jsou vícejaderné nebo vyložene 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 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. Medián přežití je pořád velmi krátký, jen 6 měsíců (45, 46).

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-chlorodeoxyadenosin. Pokud se prokáže mutace signální cesty BRAF, lze použít vemurafenib a v jedné zprávě pozitivní hodnotí trametinib (47–49).

Sarkom z folikulárních dendritických buněk

Sarkom z folikulárních dendritických buněk (folicular dendritic cell sarcoma) často (asi ve 2/3 případů) tvoří lokalizovanou lymfadenopatii,

kteří má tendenci k lokálním recidivám po léčbě. Méně často vzniká primárně extranodálně, a to v jakékoliv lokalizaci, např. 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 (50–52).

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 a 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, samotná protinádorová chemoterapie nevede k vyléčení (53, 54).

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 kůži a v měkkých tkáních. Byly také popsány různé formy viscerálního postižení. Nemoc se většinou projeví symptomatickou nádorovou masou, klasické B symptomy jsou popisovány spíše výjimečně (55).

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 nehodgkinských 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 (55, 56), o něco příznivější je snad při průkazu mutace BRAF a podání cílené léčby (57).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

Hemofagocytární lymfohistiocytóza 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 klíčovou roli pro uvedenou poruchu. A dále byla definována podobná jednotka – syndrom aktivace makrofágů, včetně diferenciálně diagnostických postupů (58–60).

Získané formy se mohou vyskytnout u osoby s vrozenou nebo získanou poruchou imunity. Vytvářející 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 hemofagocytující lymfohistiocytóza je jednotka, u níž byla prokázána mutace různých genů, které jsou důležité pro cytotoxickou funkci T a NK 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 (Chédiak-Higashi syndrom, Griscelli syndrom 2 a na X chromozom vázaný lymfoproliferativní syndrom) (60, 61).

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 IL2 u pacientů s aktivní nemocí.

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 dřev, červená pulpa sleziny, jaterní sinusy a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřev je vždy zřetelná u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí, ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřev 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 5 z 8 vyjmenovaných diagnostických kritérií (Tab. 4), hemofagocytóza je pouze jedním z nich.

Dle souvislosti lze hemofagocytární lymfohistiocytózu dělit do 3–4 skupin:

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

Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza (FEL)

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 nejasné-

ho 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 dřev 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 přítomnosti erytrocytofagocytózy ve vzorcích z lymfatických uzlin, sleziny, jater, kostní dřev, nebo plic a průkaz familiární formy pak na molekulárně genetickém vyšetření (63, 64). Diagnostická kritéria uvádí Tab. 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 hyperlipidemii, hypofibrinogenemii 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 etoposid, dále kortikosteroidy, vinblastin a další formy imunosuprese. Při postižení CNS se intratekálně aplikují steroidy a methotrexát. 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 (64–66). Léčebný protokol uvádí 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.

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza

Sekundární hemofagocytující 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 (66).

Podmínkou vzniku byl stav imunodeficiency, a to buď vrozeného, získaného či iatrogenního původu. Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytózu lze rovněž pozorovat v souvislosti s některými T-lymfoidními malignitami. Klinická symptomatologie je obdobná jako u familiární erytrofagocytující lymfohistiocytóze. Dominuje horečka, hepatopatie, anémie a koagulopatie. Příčina koagulopatie je zřejmě v infiltraci jater.

Základem pro stanovení diagnózy je biopsie kostní dřev, 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 dřev 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 (62, 66).

Léčba se zaměřuje na zvládnutí souběžně probíhající infekce, imuno-deficitního stavu, případně vyvolávajícího maligního onemocnění. Pokud nemoc vznikne u pacientů na 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, 63, 66). V poslední době se objevily publikace popisující účinek ruxolitibu u sekundární hemofagocytující lymfohistiocytózy (67).

Kikuchi-Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis

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

Kikuchi-Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis je termín pro self limiting cervikální lymfadenopatii nejasného původu.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of the tumours of Haematopoietic and lymphoid diseases. Revised 4th edition, Lyon 2017, 585 s.
2. Emile JF, Abal O, Fraita S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127: 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: 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: 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: 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: 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: 175–184.
9. Kolenová A, Bubanská E, Špotová A, et al. Cílená léčba závažnej multisystémovej histiocytózy z Langerhansových buniek. *Pediatr Prax* 2018; 19: 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: 109–118.
11. Xu XL, Bu WB, Zong WK, et al. Indeterminate cell histiocytosis: a case series and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2017; 27: 559–561.
12. Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK, et al. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 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; doi: 10.1002/ajh.25055.
14. Suzuki H, Waniuchi 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: 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: 1007–1013.
16. Cao XX, Niu N, Sun J, et al. Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon-α treatment among patients with Erdheim-Chester disease. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 11.

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 extirpované uzliny. V uzlině jsou přítomna ložiska nekrózy, která 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 glukokortikoidy. Vzhledem k tomu, že podobný obraz může mít i lupusová lymfadenitida, doporučuje vždy vyšetření cílené na průkaz systémových chorob pojiva (68).

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.

17. Goyal G, Shah MV, Call TG, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2017; doi:10.1111/bjh.14997.
18. 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: 1520–1524.
19. 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: 1377–1380.
20. 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: 161–165.
21. Adam Z, Szturcz P, Pour L, et al. Cladribin je vysoce účinný v léčbě histiocytózy z Langerhansových buněk a vzácných chorob ze skupiny juvenilního xantogranulomu. *Vnitř Lék* 2012; 58: 455–465.
22. 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: e1450712.
23. 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: 48–53.
24. 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: 303–308.
25. Luder CM, Nordmann TM, et al. Histiocytosis - cutaneous manifestations of hematopoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; doi: 10.1111/jdv.14794.
26. Mahendran P, Wee J, Chong H, et al. Necrobiotic xanthogranuloma treated with lenalidomide. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43: 345–347.
27. Sagiv O, Thakar SD, Morrell G, et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2018; 34: e24–e27.
28. Techavichit P, Sosothikul D, Chaichana T, et al. BRAF V600E mutation in pediatric intracranial and cranial juvenile xanthogranuloma. *Hum Pathol* 2017; 69: 118–122.
29. Fölster-Holst R. Severe systemic juvenile xanthogranuloma is an indication for systemic therapy. *Br J Dermatol* 2017; 176: 302–304.
30. Klingner M, Hansel G, Schönlebe J, et al. Disseminated necrobiotic xanthogranuloma. *Hautarzt* 2016; 67: 902–906.
31. 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: e124–e125.
32. Miguel D, Lukacs J, Illing T, et al. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 221–235.
33. 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: 481–487.

34. 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: 447–452.
35. Hilal T, DiCaudo DJ, Connolly SM et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. *Ann Hematol* 2018; 97: 1471–1479.
36. Sagiv O, Thakar SD, Morrell G, et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34: e24–e27.
37. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai-Dorfman Disease with Activating KRAS Mutation - Response to Cobimetinib. *N Engl J Med* 2017; 377: 2398–2399.
38. 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: 545–547.
39. 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: 937–941.
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: 94–96.
41. Geller S, Busam K, Hamlin PA et al. Treatment of Rosai-Dorfman disease with oral bexarotene: a case series. *J Dermatolog Treat* 2018; doi: 10.1080/09546634.2018.1528001.
42. 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: e198–e202.
43. Huhn D. Therapy of malignant histiocytosis. *Haematol Blood Transfus* 1981; 27: 211–216.
44. 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: 265–268.
45. 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: 265–268.
46. 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: e427–e435.
47. 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: e39–e41.
48. 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: 299–303.
49. Gounder MM, Solit DB, Tap WD. Trametinib in Histiocytic Sarcoma with an Activating MAP2K1 (MEK1) Mutation. *N Engl J Med* 2018; 378: 1945–1947.
50. Chen T, Gopal P. Follicular Dendritic Cell Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 596–599.
51. Facchetti F, Lorenzi L. Follicular dendritic cells and related sarcoma. *Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 262–276.
52. Jain P, Milgrom SA, Patel KP, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. *Br J Haematol* 2017; 178: 403–412.
53. Sasaki M, Izumi H, Yokoyama T, et al. Follicular dendritic cell sarcoma treated with a variety of chemotherapy. *Hematol Oncol* 2017; 35: 905–908.
54. 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: 374–379.
55. Ninkovic S, Cole-Sinclair MF. Interdigitating dendritic cell sarcoma: diagnostic pitfalls, treatment challenges and role of transdifferentiation in pathogenesis. *Pathology* 2017; 6: 643–646.
56. Nguyen CM, Cassarino D. Primary Cutaneous Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 628–631.
57. Di Liso E, Pennelli N, Lodovichi G, et al. Braf mutation in interdigitating dendritic cell sarcoma: a case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 1128–1135.
58. 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: 72–78.e3.
59. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol* 2018; 10: 117–128.
60. Otrrock ZK, Daver N, Kantarjian HM, et al. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: S105–S110.
61. Henter JL, Horne A, Aricó M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–131.
62. Šrámek J, Karvunidis T, Lysák D, et al. Hemofagocytární lymfohistiocytóza u dospělých - review a kazuistika. *Vnitř Lék* 2018; 64: 300–307.
63. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; doi: 10.1182/blood.2018894618.
64. 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: 2728–2738.
65. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 824–832.
66. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017; 123: 3229–3240.
67. Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience. *Am J Hematol* 2018; doi: 10.1002/ajh.25063.
68. Cuglievan B, Miranda RN. Kikuchi-Fujimoto disease. *Blood* 2017; 129: 917–918.