

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 zohledňují 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 aktivace 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 difuzně 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 nejet 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 erupzivní histiocytóza (GEH)
Nexantogranulomová skupina	Progresivní nodulární histiocytóza (PNH)
	Kožní Rosaiova-Dorfmanova choroba (RDD)
	Nekrobiotický xantogranulom (NXG)
Kožní non-Langerhans cell histiocytózy se systémovým postižením	Kožní histiocytóza nespecifikovaná
	Xantogranulom
	Multicentrická retikulohistiocytóza (MRH)