

# 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 KREVŇÍ 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 Pouř, 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 nevyplývají žádné právní důsledky.*

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

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



**GEDEON RICHTER**  
Health is our mission

## 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 Rosaïova-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 nemocí . . . . . 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	6.3	Sledování a délka léčby . . . . .	62
3.4	Sledování po léčbě . . . . .	37	6.4	Závěr . . . . .	62
3.5	Závěr . . . . .	38			
<b>4</b>	<b>Histiocytóza z indeterminovaných buněk . . . . .</b>	<b>43</b>	<b>7</b>	<b>Xantogranulom, nekrobiotický xantogranulom a plošné xantomy . . .</b>	<b>67</b>
	<i>Zdeněk Král, Marta Ježová, Zdeněk Adam</i>			<i>Zdeněk Král, Jitka Kyclová, Renata Koukalová, Zdeněk Adam</i>	
4.1	Léčba . . . . .	44	7.1	Klinické projevy . . . . .	67
4.2	Závěry pro praxi . . . . .	45	7.2	Charakteristika forem postižení periorbitální krajiny pěníými histiocyty . . . . .	69
<b>5</b>	<b>Erdheimova-Chesterova choroba – klinické příznaky . . . . .</b>	<b>47</b>	7.3	Histologický obraz nemoci . . . . .	70
	<i>Zdeněk Král, Marta Ježová, Sabina Ševčíková, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Adam</i>		7.4	Léčba nekrobiotického xantogranulomu . . .	71
5.1	Charakteristika nemoci . . . . .	47	7.4.1	Glukokortikosteroidy . . . . .	71
5.2	Epidemiologie . . . . .	47	7.4.2	Imunomodulační léky . . . . .	72
5.3	Histopatologické nálezy . . . . .	47	7.4.3	Nitrožilní imunoglobuliny . . . . .	72
5.4	Zánětlivé projevy této nemoci . . . . .	48	7.4.4	Kladribin . . . . .	72
5.5	Patogeneze ECD – aktivace MAPK regulační cesty . . . . .	48	7.4.5	Alkylační cytostatika . . . . .	73
5.6	Klinická manifestace . . . . .	49	7.4.6	Antimetabolity . . . . .	73
5.6.1	Kostní postižení . . . . .	49	7.4.7	Léčba ovlivňující cytokiny . . . . .	73
5.6.2	Mozkové, mozečkové, faciální a orbitální manifestace . . . . .	50	7.4.8	Radioterapie . . . . .	73
5.6.3	Endokrinní manifestace . . . . .	52	7.4.9	PUVA . . . . .	73
5.6.4	Retroperitoneální a renální postižení . . . . .	52	7.4.10	Rituximab . . . . .	73
5.6.5	Postižení plic a kardiovaskulárního aparátu . .	53	7.4.11	Sledování po léčbě . . . . .	73
5.6.6	Kožní postižení . . . . .	53	7.5	Závěr . . . . .	73
5.6.7	Asociace s dalšími chorobami . . . . .	53			
5.6.8	Problémy při stanovení diagnózy . . . . .	54	<b>8</b>	<b>Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií, Rosaiova-Dorfmanova nemoc . . . . .</b>	<b>77</b>
5.6.9	Navržená klinická klasifikace a průběh nemoci . . . . .	55		<i>Zdeněk Král, Marta Ježová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zdeněk Adam</i>	
5.7	Laboratorní změny a sledování aktivity nemoci . . . . .	55	8.1	Charakteristika Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci . . . . .	77
5.8	Závěr . . . . .	56	8.2	Etiologie . . . . .	78
<b>6</b>	<b>Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby . . . . .</b>	<b>59</b>	8.3	Příznaky nemoci . . . . .	78
	<i>Zdeněk Král</i>		8.4	Léčba Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci . . . . .	79
6.1	Juvenilní xantogranulom a jeho klinické formy . . . . .	59	8.4.1	Prednizon a radioterapie . . . . .	80
6.2	Přehled léčby Erdheimovy-Chesterovy nemoci . . . . .	59	8.4.2	Chemoterapie . . . . .	80
6.2.1	Cytotoxická chemoterapie a kortikoidy . . . .	59	8.4.3	2-chlorodeoxyadenozin . . . . .	80
6.2.2	Radioterapie a chirurgie . . . . .	60	8.4.4	IMiDs . . . . .	80
6.2.3	Kladribin . . . . .	60	8.4.5	Interferon $\alpha$ . . . . .	80
6.2.4	Interferon $\alpha$ . . . . .	60	8.4.6	Rituximab . . . . .	81
6.2.5	Anakinra – antagonist receptoru IL-1 . . . . .	60	8.4.7	Imatinib . . . . .	81
6.2.6	Anti-TNF protilátky . . . . .	61	8.4.8	Sirolimus . . . . .	81
6.2.7	Imatinib . . . . .	61	8.5	Vlastní zkušenosti . . . . .	81
6.2.8	BRAF a MEK cílené terapie . . . . .	61	8.6	Závěr . . . . .	83
			<b>9</b>	<b>Syndrom Schnitzlerové . . . . .</b>	<b>87</b>
				<i>Zdeněk Král, Zdeněk Řehák, Zdeněk Adam</i>	
			9.1	Přehled . . . . .	87
			9.2	Obecná charakteristika autoinflatorních 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	<b>12</b>	<b>Léčba multicentrické a unicentrické formy Castlemanovy nemoci . . . . .</b>	<b>117</b>
9.8.2	Kanakinumab . . . . .	94		<i>Zdeněk Král, Zdeněk Adam</i>	
9.8.3	Rilonacept . . . . .	94	12.1	Klasifikace idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci podle závažnosti nemoci na typ „sepsis-like“ a „flu-like“ . . . .	117
9.8.4	Protilátky proti interleukinu 6 . . . . .	94	12.2	Hodnocení léčebné odpovědi . . . . .	117
9.8.5	Rituximab s chemoterapií . . . . .	94	12.3	Přehled léků používaných pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci . . . . .	117
9.9	Sledování při léčbě . . . . .	95	12.3.1	Glukokortikoidy . . . . .	117
9.10	Závěr pro praxi . . . . .	95	12.3.2	Klasická chemoterapie . . . . .	118
<b>10</b>	<b>Stillova nemoc . . . . .</b>	<b>99</b>	12.3.3	Anti-CD20 protilátka (rituximab) . . . . .	119
	<i>Zdeněk Král, Zdeněk Řehák, Marta Krejčí, Zdeněk Adam</i>		12.3.4	IMiDs – imunomodulační léky . . . . .	119
10.1	Proč zde uvádíme Stillovu nemoc? . . . . .	99	12.3.5	Bortezomib . . . . .	119
10.2	Popis případu Stillovy nemoci, imitující hemoblastózu . . . . .	99	12.3.6	Protilátka proti interleukinu 6 a jeho receptoru . . . . .	119
10.3	Charakteristika Stillovy nemoci . . . . .	101	12.3.7	Anakinra . . . . .	120
10.3.1	Kritéria Stillovy nemoci . . . . .	101	12.3.8	Cyklosporin a sirolimus . . . . .	121
10.3.2	Stillova nemoc dospělých – vzácná autoinflatorní choroba s klíčovou úlohou interleukinu 1 . . . . .	101	12.3.9	Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk . . . . .	121
10.3.3	Klinické příznaky Stillovy nemoci dospělých . . . . .	102	12.4	Doporučení pro léčbu podle International evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease 2018 . . . . .	121
10.3.4	Laboratorní nálezy u Stillovy nemoci dospělých . . . . .	103	12.4.1	Léčba závažné formy (sepsis-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci . . . . .	121
10.3.5	Diferenciální diagnostika Stillovy nemoci dospělých . . . . .	104	12.4.2	Léčba méně závažné formy (flu-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci . . . . .	121
10.3.6	Průběh nemoci . . . . .	104	12.4.3	Co považovat v ČR za léčbu volby pro idiopatickou multicentrickou formu Castlemanovy nemoci? . . . . .	121
10.4	Léčba Stillovy nemoci dospělých . . . . .	104	12.5	Léčba lokalizované formy Castlemanovy nemoci . . . . .	122
10.5	Závěry pro praxi . . . . .	105	12.6	Léčba TAFRO syndromu . . . . .	122
<b>11</b>	<b>Castlemanova nemoc, projevy a stanovení diagnózy . . . . .</b>	<b>107</b>			
	<i>Zdeněk Král, Zdeněk Adam</i>				
11.1	Úvod . . . . .	107			
11.2	Historický vývoj poznání . . . . .	107			
11.3	Patofyziologie nemoci . . . . .	108			
11.4	Molekulárně-biologická a imunohistochemická detekce HHV-8 . . . .	108			
11.5	Mezinárodní diagnostická kritéria z roku 2017 pro idiopatickou multicentrickou formu Castlemanovy nemoci . . . . .	109			

12.7	Prognóza . . . . .	123	15	<b>Lymfangiomatóza v dospělosti . . . . .</b>	<b>153</b>
12.8	Závěry pro praxi . . . . .	123		<i>Zdeněk Král, Iva Červinková</i>	
<b>13</b>	<b>Teleangiectasia hereditaria hemorrhagica – syndrom Oslerův-Weberův-Renduův . . . . .</b>	<b>127</b>	15.1	Léčba . . . . .	155
	<i>Zdeněk Král, Dagmar Brančíková, Zdeněk Adam</i>		15.2	Závěr . . . . .	156
13.1	Epistaxe jako diferenciálně diagnostický problém . . . . .	127	<b>16</b>	<b>Poškození ledvin i celého organismu depozity monoklonálních imunoglobulinů . . . . .</b>	<b>159</b>
13.2	Charakteristika nemoci . . . . .	127		<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Marta Krejčí, Luděk Pour</i>	
13.3	Etiopatogeneze hemoragické hereditární teleangiektázie . . . . .	130	16.1	Nefropatie u mnohočetného myelomu . . . . .	160
13.4	Klinické příznaky v jednotlivých orgánech a jejich lokální léčba . . . . .	130	16.2	Klinický obraz postižení ledvin při monoklonální gamapatii . . . . .	160
13.4.1	Krvácející teleangiektázie v nosní sliznici . . . . .	130	16.2.1	Akutní selhání ledvin . . . . .	160
13.4.2	Cerebrovaskulární a spinální AV malformace . . . . .	130	16.2.2	Chronická renální insuficience . . . . .	161
13.4.3	Plicní AV malformace . . . . .	131	16.2.3	Proteinurie bez klinicky významné renální insuficience a bez nefrotického syndromu . . . . .	161
13.4.4	Kardiální problémy způsobené AV malformacemi . . . . .	131	16.2.4	Nefrotický syndrom . . . . .	161
13.4.5	Gastrointestinální krvácení . . . . .	131	16.3	Patofyziologie a klinické projevy tubulárního poškození monoklonálním imunoglobulinem . . . . .	162
13.4.6	Jaterní cévní malformace . . . . .	131	16.4	Patofyziologie a morfologie odliškové nefropatie . . . . .	163
13.5	Léčba . . . . .	132	16.5	Amyloidóza . . . . .	164
13.5.1	Léčba epistaxe . . . . .	132	16.6	Nemoc způsobená depozity monoklonálních lehkých řetězců v neamyloidové podobě (light chain deposition disease) . . . . .	166
13.5.2	Léčba cévních AV malformací . . . . .	132	16.7	Histiocytóza s ukládáním krystalů (crystal-storing histiocytosis) . . . . .	167
13.5.3	Endoskopické zákroky . . . . .	132	16.8	Proliferativní glomerulonefritida způsobená monoklonálním imunoglobulinem . . . . .	167
13.5.4	Podávání léků s cílem snížit krevní ztráty . . . . .	132	16.9	S kryoglobulinémií související poškození ledvin . . . . .	168
13.5.5	Substituce železa . . . . .	133	16.10	Závěr . . . . .	168
13.5.6	Estrogeny a antiestrogeny . . . . .	133	<b>17</b>	<b>AL-amyloidóza . . . . .</b>	<b>171</b>
13.5.7	Talidomid . . . . .	133		<i>Martin Štork, Eva Mnacakanová</i>	
13.5.8	Lenalidomid . . . . .	134	17.1	Definice . . . . .	171
13.5.9	Bevacizumab . . . . .	134	17.2	Incidence a rizikové faktory . . . . .	171
13.5.10	Interferon $\alpha$ . . . . .	135	17.3	Patofyziologie . . . . .	172
13.5.11	Aflibercept . . . . .	135	17.4	Organové postižení při AL-amyloidóze . . . . .	172
13.5.12	Pazopanib . . . . .	135	17.4.1	AL-amyloidóza ledvin . . . . .	172
13.5.13	Další léky, které snižují intenzitu epistaxí . . . . .	135	17.4.2	AL-amyloidóza srdce . . . . .	172
13.6	Základní diagnostická vyšetření a sledování nemocných . . . . .	135	17.4.3	AL-amyloidem vyvolaná neuropatie . . . . .	173
13.6.1	Koagulační vyšetření . . . . .	135	17.4.4	AL-amyloidóza GIT a jater . . . . .	173
13.6.2	Vyhledávání arteriovenózních malformací . . . . .	136	17.4.5	Postižení ostatních orgánů a tkání . . . . .	173
13.6.3	Doporučení pro sledování . . . . .	136	17.5	Diagnostika AL-amyloidózy . . . . .	174
13.7	Závěr pro praxi . . . . .	136	17.5.1	Vyšetření krve a moči . . . . .	174
<b>14</b>	<b>Hemangiomasatóza v dospělosti a její léčba . . . . .</b>	<b>141</b>	17.5.2	Vyšetření vzorku tkání . . . . .	174
	<i>Zdeněk Král, Dagmar Brančíková, Zdeněk Adam</i>		17.5.3	Zobrazovací metody . . . . .	176
14.1	Formy cévních neoplazií a jejich příznaky . . . . .	141			
14.2	Popis případu . . . . .	143			
14.2.1	Léčba pacienta s hemangiomasatózou . . . . .	144			
14.3	Léčba cévních neoplazií . . . . .	147			
14.4	Závěry pro praxi . . . . .	149			



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
<b>18</b>	<b>Další vybrané vzácné formy poškození organismu asociované s monoklonálním imunoglobulinem . . . . .</b>	<b>183</b>	19.4	Závěr pro praxi . . . . .	201
	<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král</i>		<b>20</b>	<b>IgA pemfigus – kožní změny asociované s monoklonální gamapatií . . . . .</b>	<b>205</b>
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	<b>21</b>	<b>POEMS syndrom . . . . .</b>	<b>211</b>
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 difuzním poškozením kostní dřeně . . . . .	215
<b>19</b>	<b>Skleredém, skleromyxedém – kožní změny asociované s monoklonální gamapatií . . . . .</b>	<b>193</b>	21.4	Sledování po ukončení léčby . . . . .	216
	<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král</i>		<b>22</b>	<b>Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4 related disease) . . . . .</b>	<b>221</b>
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	24.1.3	Klasifikace mastocytózy . . . . .	250
22.7.3	Rituximab . . . . .	230	24.1.4	Příznaky . . . . .	252
22.7.4	Další používané léky . . . . .	230	24.1.5	Diagnostika . . . . .	252
22.8	Sledování efektu léčby . . . . .	231	24.1.6	Histopatologické nálezy u systémové mastocytózy . . . . .	253
22.9	Vlastní zkušenosti . . . . .	231	24.2	Terapie . . . . .	254
22.10	Závěr . . . . .	233	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
<b>23</b>	<b>Diferenciální diagnostika eozinofilie . . . . .</b>	<b>239</b>	<b>25</b>	<b>Modifikace klasického schématu reakcí na větu: „Máte maligní nemocnění.“ . . . . .</b>	<b>259</b>
	<i>Yvona Brychtová, Michael Doubek</i>			<i>Jeronym Klimeš, Zdeněk Adam</i>	
23.1	Úvod . . . . .	239	25.1	Jednotlivé fáze reakce na negativní informaci . . . . .	259
23.2	Stanovení diagnózy . . . . .	239	25.1.1	Akutní šoková reakce . . . . .	259
23.2.1	Diagnostická kritéria . . . . .	239	25.1.2	Fáze nespecifických ale pro konkrétní osobu typických obranných reakcí . . . . .	260
23.2.2	Doporučená vyšetření u hypereozinofilí . . . . .	241	25.1.3	Fáze specifické obrany . . . . .	260
23.3	Léčba . . . . .	244	25.1.4	Fáze deprese (reaktivní deprese), poruchy přizpůsobení . . . . .	261
23.3.1	Obecná doporučení . . . . .	244	25.1.5	Fáze přijetí nové identity . . . . .	261
23.3.2	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRA</i> . . . . .	244	<b>26</b>	<b>Nová protilátka anti-CD20 – obinutuzumab (Gazyvaro) . . . . .</b>	<b>263</b>
23.3.3	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRB</i> . . . . .	244		<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král</i>	
23.3.4	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>FGFR1</i> . . . . .	244	26.1	Závěr . . . . .	267
23.3.5	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PCM1-JAK2</i> . . . . .	245	<b>Seznam zkratk . . . . .</b>	<b>271</b>	
23.4	Prognóza . . . . .	245	<b>Rejstřík . . . . .</b>	<b>275</b>	
23.4.1	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRA</i> . . . . .	245	<b>Souhrn . . . . .</b>	<b>279</b>	
23.4.2	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRB</i> . . . . .	245	<b>Summary . . . . .</b>	<b>280</b>	
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			
<b>24</b>	<b>Systémová mastocytóza – diferenciální diagnostika a léčba . . . . .</b>	<b>249</b>			
	<i>Jakub Trizuljak, Michael Doubek</i>				
24.1	Systémová mastocytóza . . . . .	249			
24.1.1	Patogeneze . . . . .	249			
24.1.2	Epidemiologie . . . . .	250			



## 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 podchyten národními statistikami, a přitom existují. K tomuto pozvání jsme přišli při prvním setkání s histiocytózou z Langerhansových buněk. Plní 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 neseťká. 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 histiocyt označujeme makrofágy usazené ve tkáních. Monocyty vznikají v kostní dřeni z myeloidní kmenové buňky. Po průniku do tkání vyvráždí 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 *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, 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-Langerhansovu histiocytózu, 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<sup>V600E</sup>. 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 dřene u některých pacientů s vysoce rizikovou formou nemoci signalizuje, že LCH může být odvozena od hemopoetických progenitoro-



**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]
<p><b>Tumory z Langerhansových buněk:</b> <i>Langerhans cell histiocytosis (LCH) a Langerhans cell sarcoma</i></p>	<p><b>1. skupina:</b> <i>Langerhans cell histiocytosis (LCH)</i></p>
<p>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.</p>	<p>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</p>
<p><b>Indeterminate dendritic cell tumor</b> 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.</p>	<p><b>1. skupina: Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) a její formy</b> 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</p>
<p><b>Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD)</b> Dominuje skleróza diafýz a metafýz dlouhých kostí a je možné i multisystémové postižení. Diagnostické jsou pěníte histiocyty.</p>	<p><b>2. skupina:</b> <b>non-LCH histiocytoses of skin and mucosa</b> Skupina xantogranulomu Non-xantogranulomové morfy Kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou, viz tab. 1.2</p>
<p><b>diseminovaný juvenilní xantogranulom</b> 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.</p>	<p><b>3. skupina: maligní histiocytózy</b> primární • indetermined dendritic cell tumor • indeterminate cell sarcoma • Langerhans cell sarcoma • histiocytic sarcoma • malignant histiocytosis sekundární maligní histiocytózy provázející maligní lymfoidní či myeloidní neoplazie</p>
<p><b>interdigitating dendritic cell sarcoma</b> Obvykle se prezentuje jako asymptomatická masa, ale mohou být přítomny i systémové zánětlivé projevy.</p>	<p><b>4. skupina: Rosai-Dorfman Disease</b> bez nebo s IgG4 related disease a její formy</p>
<p><b>follicular dendritic cell sarcoma</b> Prezentuje se jako pomalu rostoucí nebolestivá masa, zpočátku obvykle jako jedno ložisko. Pokud je ložisko lokalizované v břišní dutině, tak se objeví odpovídající symptomy.</p>	<p><b>5. skupina: hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů</b></p>
<p><b>inflammatory pseudotumor-like follicular fibroblastic dendritic cell sarcoma</b> Tumor postihuje často dutinu břišní, játra, je spíše indolentní, ale po resekci často recidivuje, velmi vzácný. Je často asociovaný s infekcí EBV.</p>	
<p><b>fibroblastic reticular cell tumor</b> Postihuje lymfatické uzliny, slezinu a měkké tkáně.</p>	
<p><b>histiocytární sarkom</b> 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.</p>	

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 zhubně [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 nález je pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5–8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti. Erdheimova-Chesterova choroba představuje vlastně systémovou formu xantogranulomatózního onemocnění.

Patologické infiltráty tvoří pěníte histiocyty, histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a příměs malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy,

kdy dominuje neurčitá fibróza. Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu a lemem pěníte cytoplazmy na periferii. Histiocyty 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, nezdírkou 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 histiocytů s eozinofilní, vakuolizovanou i pěnitou cytoplazmou, větvených histiocytů 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 [16–27].

Léčba xantogranulomů se odvozuje z popisů jednotlivých zkušeností, neexistuje žádná studie či doporučení pro léčbu v této oblasti. V popsanych léčebných postupech byly použity tyto léky: topické a systémové podání glukokortikoidů, talidomid, lenalidomid, farmakologické dávky intravenózních imunoglobulinů, chlorambucil, cyklofosfamid, fludarabin, rituximab, melfalan, infliximab, interferon  $\alpha$ , 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 histiocytárnimi 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]

<b>Rodina xantogranulomových onemocnění</b>	juvenilní xantogranulom (JXG)
	xantogranulom dospělých (AXG)
	solitární retikulohistiocytom (SRH)
	benigní cefalická histiocytóza (BCH)
	generalizovaná eruptivní histiocytóza (GEH)
	progresivní nodulární histiocytóza (PNH)
<b>Nexantogranulomová skupina</b>	kožní Rosaiova-Dorfmanova choroba (RDD)
	nekrobiotický xantogranulom (NXG)
	kožní histiocytóza nespecifikovaná
<b>Kožní non-Langerhans cell histiocytózy se systémovým postižením</b>	xantogranulom
	multicentrická retikulohistiocytóza (MRH)

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

<b>Familiární RDD</b>	celkem tři familiární formy
<b>Nodální (klasická) RDD</b>	bez <i>IgG4 related disease</i>
	s <i>IgG4 related disease</i>
<b>Extranodální RDD</b>	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>
<b>RDD asociovaná s neoplazií</b>	asociace s leukémií, nebo lymfomy či LCH nebo ECD
<b>RDD asociovaná s poruchou imunity</b>	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 patolozy 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 histiocytóza 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 projevuje 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