

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			
4	Histiocytóza z indeterminovaných buněk	43	7	Xantogranulom, nekrobiotický xantogranulom a plošné xantomy . . .	67
	<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
5	Erdheimova-Chesterova choroba – klinické příznaky	47	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	8	Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií, Rosaiova-Dorfmanova nemoc	77
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
6	Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby	59	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 α	80
6.2.4	Interferon α	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
			9	Syndrom Schnitzlerové	87
				<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	12	Léčba multicentrické a unicentrické formy Castlemanovy nemoci	117
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
10	Stillova nemoc	99	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
11	Castlemanova nemoc, projevy a stanovení diagnózy	107			
	<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	Lymfangiomatóza v dospělosti	153
12.8	Závěry pro praxi	123		<i>Zdeněk Král, Iva Červinková</i>	
13	Teleangiectasia hereditaria hemorrhagica – syndrom Oslerův-Weberův-Renduův	127	15.1	Léčba	155
	<i>Zdeněk Král, Dagmar Brančíková, Zdeněk Adam</i>		15.2	Závěr	156
13.1	Epistaxe jako diferenciatně diagnostický problém	127	16	Poškození ledvin i celého organismu depozity monoklonálních imunoglobulinů	159
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 gamopatii	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	17	AL-amyloidóza	171
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 α	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
14	Hemangiomasatóza v dospělosti a její léčba	141	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 relabující či refrakterní AL-amyloidózy	178	19.3.4	Talidomid	200
17.6.4	Novinky v léčbě AL-amyloidózy	178	19.3.5	Radioterapie	200
17.6.5	Souběžná transplantace srdce a ASCT	179	19.3.6	Vysokodávkovaná chemoterapie	201
17.7	Prognóza systémové AL-amyloidózy	179	19.3.7	Léčebné postupy používané též u mnohočetného myelomu	201
18	Další vybrané vzácné formy poškození organismu asociované s monoklonálním imunoglobulinem	183	19.4	Závěr pro praxi	201
	<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král</i>		20	IgA pemfigus – kožní změny asociované s monoklonální gamapatií	205
18.1	Vzácné autoimunitní projevy způsobené monoklonálním imunoglobulinem	183		<i>Zdeněk Král, Josef Feit, Zdeněk Adam</i>	
18.1.1	Jak častá je vazba monoklonální IgM protilátky na autoantigeny?	183	20.1	Popis případu	205
18.1.2	Jak častá je klinická manifestace autoimunitní aktivity monoklonálního imunoglobulinu?	184	20.2	Souvislost monoklonálního imunoglobulinu s kožními chorobami	206
18.2	Časté autoimunitní projevy monoklonálních imunoglobulinů	186	20.3	Závěry pro praxi	208
18.2.1	Nemoc chladových aglutininů	186	21	POEMS syndrom	211
18.2.2	Kryoglobulinémie	186		<i>Zdeněk Král</i>	
18.2.3	Neuropatie	186	21.1	Charakteristika nemoci	211
18.2.4	Velmi vzácně se vyskytující autoimunitní projevy monoklonálních imunoglobulinů .	186	21.2	Stanovení diagnózy	211
18.3	Myopatie při monoklonální gamapatii	186	21.3	Léčba	214
18.4	Závěry pro praxi	190	21.3.1	Léčba POEMS syndromu s difuzním poškozením kostní dřeně	215
19	Skleredém, skleromyxedém – kožní změny asociované s monoklonální gamapatií	193	21.4	Sledování po ukončení léčby	216
	<i>Zdeněk Adam, Zdeněk Král</i>		22	Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4 (IgG4 related disease)	221
19.1	Popis a obrazy čtyř případů mucinóz	193		<i>Zdeněk Král, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zuzana Adamová, Zdeněk Adam, Aleš Čermák</i>	
19.1.1	Žena, narozená v roce 1949	193	22.1	Úvod	221
19.1.2	Muž, narozený v roce 1953	195	22.2	Epidemiologie	221
19.1.3	Muž, narozený v roce 1956	196	22.3	Patofyziologie	222
19.1.4	Muž, narozený v roce 1959	196	22.4	Klinické projevy	222
19.2	Definice a klasifikace mucinóz	197	22.4.1	Eozinofilie	223
19.2.1	Kožní projevy skleromyxedému a skleredému	198	22.4.2	Polyklonální hypergamaglobulinémie	224
19.2.2	Dlouhodobé mimokožní projevy skleromyxedému	198	22.5	Diferenciální diagnóza	225
19.2.3	Akutní komplikace – dermatoneurosyndrom	198	22.6	Stanovení diagnózy	225
19.2.4	Diferenciální diagnóza skleredému	199	22.6.1	Vyšetření subtypů imunoglobulinů typu IgG (IgG1 – IgG4)	225
			22.6.2	Vyšetření krve průtokovou cytometrií	227
			22.6.3	Histopatologie	227
			22.6.4	Diagnostická kritéria IgG4-RD publikovaná v roce 2020	228
			22.7	Léčba	228
			22.7.1	Glukokortikosteroidy	228

22.7.2	Léky ze skupiny „disease modifying antirheumatic drugs“	230	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
23	Diferenciální diagnostika eozinofilie	239	25	Modifikace klasického schématu reakcí na větu: „Máte maligní nemocnění.“	259
	<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	26	Nová protilátka anti-CD20 – obinutuzumab (Gazyvaro)	263
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-JAK 2</i>	245	Seznam zkratk	271	
23.4	Prognóza	245	Rejstřík	275	
23.4.1	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRA</i>	245	Souhrn	279	
23.4.2	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PDGFRB</i>	245	Summary	280	
23.4.3	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>FGFR1</i>	246			
23.4.4	Myeloidní/lymfoidní neoplazie s přestavbou <i>PCM1-JAK2</i>	247			
24	Systémová mastocytóza – diferenciální diagnostika a léčba	249			
	<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 kapitolu.

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 vyzárají 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^{V600E}. Tato mutace má za následek konstitutivní aktivaci MAPK signální cesty, které způsobuje malignizaci u více typů tumorů. Přítomna je přibližně u poloviny případů LCH. Průkaz BRAF mutace u CD34+ buněk kostní 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>Tumory z Langerhansových buněk: <i>Langerhans cell histiocytosis (LCH) a Langerhans cell sarcoma</i></p>	<p>1. skupina: <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>Indeterminate dendritic 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.</p>	<p>1. skupina: Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) a její formy ECD klasická forma ECD bez postižení kostí ECD asociovaná s jiným myeloproliferativním/myelodysplastickým syndromem extrakutánní nebo diseminovaná forma juvenilního xantogranulomu s mutací aktivující MAPK dráhu nebo ALK translokací smíšená forma ECD a LCH</p>
<p>Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) Dominuje skleróza diafýz a metafýz dlouhých kostí a je možné i multisystémové postižení. Diagnostické jsou pěníte histiocyty.</p>	<p>2. skupina: non-LCH histiocytoses of skin and mucosa Skupina xantogranulomu Non-xantogranulomové morfy Kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou, viz tab. 1.2</p>
<p>diseminovaný juvenilní xantogranulom Kožní ložiska tvoří papuly. Může postihnout kterékoliv měkké tkáně a orgány, a podobně jako LCH hypofýzu. Může být provázána syndromem aktivace makrofágů a způsobovat cytopenii.</p>	<p>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</p>
<p>interdigitating dendritic cell sarcoma Obvykle se prezentuje jako asymptomatická masa, ale mohou být přítomny i systémové zánětlivé projevy.</p>	<p>4. skupina: Rosai-Dorfman Disease bez nebo s IgG4 related disease a její formy</p>
<p>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.</p>	<p>5. skupina: hemofagocytyující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů</p>
<p>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 často asociovaný s infekcí EBV.</p>	
<p>fibroblastic reticular cell tumor Postihuje lymfatické uzliny, slezinu a měkké tkáně.</p>	
<p>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.</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 věněčkem 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. névoxantoendotelion) 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 lagoftalmus 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 α , kladribin, hydroxychlorochin, azathioprin, methotrexát, laserová léčba, operační léčba, plazmaferéza a extrakorporální fotoforéza [16–27].

1.2.5 Rosaiova-Dorfmanova nemoc

Rosaiova-Dorfmanova nemoc (syn. sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií) se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřevné sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty fagocytují lymfocyty, které zůstávají po pohlcení v cytoplazmě neporušené (tzv. emperipolesis). Velké buňky jsou pozitivní s protilátkou proti S100 a 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]

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

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

Familiární RDD	celkem tři familiární formy
Nodální (klasická) RDD	bez <i>IgG4 related disease</i>
	s <i>IgG4 related disease</i>
Extranodální RDD	kostní forma RDD
	CNS forma RDD bez <i>IgG4 related disease</i>
	CNS forma s <i>IgG4 related disease</i>
	postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s nebo bez <i>IgG4 related disease</i>
RDD asociovaná s neoplazií	asociace s leukémií, nebo lymfomy či LCH nebo ECD
RDD asociovaná s poruchou imunity	RDD asociovaná se systémovým lupusem RDD asociovaná s idiopatickou juvenilní atritidou RDD asociovaná s autoimunitní anémií RDD asociovaná s infekcí HIV

1.2.6 Maligní histiocytární choroby

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

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

Před zavedením imunofenotypizace byla diagnóza maligní histiocytózy stanovena mnohem častěji, protože četné B- i T-buněčné lymfoproliferace byly považovány za histiocytární malignity. V současné době jsou 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 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 enzym inhibitor*) a TNF (*tumor necrosis factor*).

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

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

Nádorovou populaci tvoří velké atypické buňky rostoucí v plochách. V uzlinách se mohou šířit sinusy. Buňky jsou oválné, nepravidelné nebo vřetenité s velkými hyperchromními jádry. Cytoplazma je eozinofilní i slabě vakuolizovaná, hemofagocytóza není typická. Některé buňky jsou vícejaderné nebo vyloženě bizarní. Nenádorovou příměs reprezentují malé lymfocyty, neutrofilny, eozinofily a blandní histiocyty. V některých případech převládají a vlastní nádorové buňky překryjí. Histologická diagnostika je velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfomům (ALCL, DLBCL aj.), tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jedině široký panel protilátek dokáže tyto jednotky vyloučit. Musí být pozitivní alespoň některé histiocytární znaky (CD68, CD163, lysozym). Znak CD4 bývá v histiocytárních sarkomech atypicky cytoplazmaticky pozitivní, ale není původním histiocytárním markerem. Komplikované je také odlišení myelosarkomu, v němž může pomoci klinická anamnéza. Klinicky se tyto 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 [36, 37].

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

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

1.2.9 Sarkom z folikulárních dendritických buněk

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

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

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

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

1.2.10 Sarkom z interdigitujících dendritických buněk

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

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

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

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

1.3 Hemofagocytární lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

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

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

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

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytární lymfohistiocytóza. Společným jmenovatelem je narušená cytotoxická funkce lymfocytů, vedoucí k přetrvávající aktivitě imunitního systému, tedy k proliferaci a akumulaci lymfocytů a histiocytů v postižených orgánech.

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

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

Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné siny s velkými makrofágy. Ty při podrobném cytologickém hodnocení vykazují známky aktivace, je zvýšeno množství cytoplazmy a je zřetelná fagocytóza erytrocytů, leukocytů, krevních destiček a jejich fragmentů. V postižených orgánech je vždy smíšená lymfohistiocytární infiltrace. Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřeň, červená pulpa sleziny, jaterní siny a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřeně je vždy zřetelná u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí, ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřeně může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné bioptovat i jiné tkáně a orgány.

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

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

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

1.3.1 Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza

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