

# Přehled histiocytárních a dendritických neoplazií dle 5. verze WHO klasifikace krevních chorob z roku 2022

## Overview of histiocytic and dendritic disorders by the 5<sup>th</sup> version of WHO Classification of Hematolymphoid Tumours from 2022

Adam Z.<sup>1</sup>, Hermanová M.<sup>2</sup>, Horváth T.<sup>3</sup>, Pour L.<sup>1</sup>, Ševčíková S.<sup>4</sup>, Starý K.<sup>5</sup>, Dastyh M.<sup>5</sup>, Řehák Z.<sup>6</sup>, Adamová Z.<sup>7,8</sup>, Král Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup> I. ústav patologie, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>3</sup> Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

<sup>5</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>6</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>7</sup> Chirurgické oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku

<sup>8</sup> Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice

### Souhrn

**Východiska:** Histiocytózy jsou dle WHO klasifikace vzácné choroby charakterizované akumulací makrofágů a dendritických buněk nebo buněk odvozených z monocytů v různých orgánech a tkáních. Histiocytární choroby se vyskytují jak u dětí, tak u dospělých. Jejich klinická manifestace a morfologické formy jsou obvykle velmi divergentní. Histiocytózy je možné klasifikovat jak dle WHO klasifikace, poslední verze byla zveřejněna v roce 2022, tak dle klasifikace Histiocyte Society s poslední verzí z roku 2016. **Cíl:** V textu přikládáme přehled histiocytóz dle WHO klasifikace z roku 2022.

### Klíčová slova

5. verze WHO klasifikace histiocytárních a dendritických chorob – klasifikace histiocytárních chorob dle Histiocyte Society

### Summary

**Background:** Histiocytoses are rare disorders characterized by the accumulation of macrophages, dendritic cells, or monocyte-derived cells in various tissues and organs of children and adults, with a wide range of clinical manifestations, presentations, and histology. The histiocytoses are classified according to the WHO Classification, the last version of which was published in 2022, or according to the Histiocyte Society Classification, with the last version published in 2016. **Purpose:** This text provides an overview of histiocytoses as described in the WHO Classification 2022.

### Key words

5<sup>th</sup> version of WHO Classification of histiocytic and dendritic neoplasms – Histiocyte Society classification of histiocytic disorders

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
Interní hematologická  
a onkologická klinika  
LF MU a FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: adam.zdenek@fnbrno.cz,  
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 11. 2023

Přijato/Accepted: 20. 2. 2024

doi: 10.48095/ccko2024164

## Úvod

V roce 2022 byla vydána v pořadí 5. verze WHO klasifikace histiocytárních a dendritických chorob [1], která mnohé mění a nově definuje kategorii ALK-pozitivních histiocytóz, tedy kategorii definovanou molekulárně biologickým vyšetřením a nikoliv morfologií. A proto vznikl tento text, jehož cílem je:

- předložit čtenáři přehled změn klasifikace;
- stručně charakterizovat diagnózy;
- informovat o léčbě dle posledních mezinárodních doporučení.

## Klasifikace histiocytárních chorob

Histiocytózy neboli nemoci odvozené od histiocytárních a dendritických buněk se vyskytují velmi vzácně, podstatně vzácněji než nemoci odvozené z buněk myeloidní nebo lymfocytární linie či nemoci odvozené od buněk plazmocytárních. Nejčastější nemocí z této skupiny je histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH). Podobně jako u jiných krevních chorob, i v oblasti histiocytárních nemocí existují vedle sebe dvě odborné skupiny, které tvoří své vlastní klasifikace:

- WHO klasifikace krevních chorob, která obsahuje také kapitolu věnovanou histiocytárním chorobám. Recentní WHO klasifikace histiocytárních chorob je z roku 2022 a navazuje na předchozí z roku 2017 [1,2].
- klasifikace mezinárodní odborné společnosti Histiocyte Society. Poslední verze této klasifikace byla zveřejněna v roce 2016 a do listopadu 2023 nebyla aktualizována [3].

WHO klasifikace se dívá na novotvary z pohledu morfologického a molekulárně biologického. Klasifikace Histiocyte Society popisuje sice také morfologii, ale převažuje pohled klinický, takže jejich pojetí obsahuje i reaktivní histiocytární procesy, které ve WHO klasifikaci nejsou uvedeny. V běžném životě se setkáváme s popisy a s termíny vycházejícími z obou klasifikací, a proto je zde zmíníme.

## WHO klasifikace dendritických a histiocytárních chorob

WHO klasifikace dendritických a histiocytárních chorob z roku 2022 doku-

mentuje vznik histiocytárních neoplazií z buněk odvozených ze společného myeloidního progenitoru, z něhož vznikají buňky monocytární, histiocytární a dendritické linie. V 5. verzi WHO klasifikace proběhly oproti předchozí následující změny:

- do histiocytárních chorob byly nově přiřazeny neoplazie odvozené z klonálních plazmocytoidních dendritických buněk;
- neoplazie a sarkomy, které vznikají ze stromální lymfoidní buňky, jako je sarkom z folikulárních dendritických buněk a fibroblastický retikulární tumor, jsou nyní nově řazeny do zcela nové separátní kategorie stroma-derived neoplasms of lymphoid tissues;
- do kapitoly histiocytóz byla nově přiřazena Rosai-Dorfmanova choroba (Rosai-Dorfman disease – RDD);
- nově byla vytvořena kategorie ALK-pozitivní histiocytózy.

Nemoci typu LCH nebo sarkomu z Langerhansových buněk, ECD, juvenilní xantogranulom, RDD a histiocytární sarkom velmi často vykazují mutace genů signální dráhy MAPK, jako je *BRAF*, *ARAF*, *MAP2K1*, *NRAS* a *KRAS*, i když s různou frekvencí. To znamená, že vývojová linie těchto morfologicky odlišných histiocytárních neoplazií je společná s ALK-pozitivními histiocytózami. Průkaz těchto genetických změn má léčebnou implikaci pomocí inhibitorů signálních drah BRAF a MEK.

U RDD, která byla vždy charakterizována S100-pozitivními velkými histiocyty, které vykazovaly známky emperipolýzy, jsou taktéž často přítomny mutace v signální dráze MAPK. To opravňuje zařazení RDD nemoci mezi neoplastické choroby. Průkaz mutací signálních drah BRAF a MEK otevírá prostor pro cílenou léčbu novými léky.

ALK-pozitivní histiocytózy vykazují velmi pestré klinickopatologické spektrum, s jednou společnou změnou – translokací na genu *ALK* (nejčastěji *KIF5B:ALK*). Proto je u nich úspěšná ALK-inhibiční terapie. Jsou diagnostikovány nejčastěji u dětí a postihují játra, slezinu a kostní dřeň. Jejich průběh je protrahovaný, výjimečně se objevují spontánní či léčbou indukované remise.

Také mezi juvenilním xantogranulomem a RDD existují přesahy. Proto by u všech nejasných proliferací mělo být vždy provedeno vyšetření ALK-pozitivní. Pozitivní výsledek může případy začlenit do ALK-pozitivních histiocytóz, a otevřít tak cestu k cílené léčbě [1]. Terminologie 4. verze a poslední, 5. verze WHO klasifikace histiocytárních chorob je uvedena v tab. 1.

## Molekulárně biologická funkce uvedených mutací

Signální dráha MAPK (mitogen-aktivovaná protein kináza) spojuje extracelulární a intracelulární procesy, které kontrolují proliferaci, migraci a apoptózu buněk. Jakékoliv abnormality v této signální dráze vedou k progresi nebo vývoji nádorů. Somatické mutace v této dráze hrají roli v diferenciální diagnostice ECD a jiných histiocytóz. Mutace v genech *RAS* a *BRAF* jsou kritické u ECD, protože ovlivňují terapii inhibitory MAPK.

ALK (anaplastic lymphoma kinase) je receptorová tyrozinkináza. Jako její aktivující ligandy byly zatím identifikovány dva proteiny, pleiotrofin a midkin, které ale nejsou specifické pro ALK. Kináza ALK aktivuje několik signálních drah (mTOR, JAK/STAT, MAPK a jiné), které ovlivňují proliferaci, transformaci a antiapoptotické dráhy. Zatím bylo identifikováno 21 genů, které jsou translokačními partnery ALK. Všechny tyto translokace vedou k aktivaci proteinkinázové domény ALK, a tedy k tumorigenitě, u buněk ovlivňují různé procesy, např. proliferaci, přežití, diferenciaci a migraci.

V některých případech se u stejného pacienta mohou nacházet lymfatické neoplazie se stejnou genetickou změnou. Pro tento jev byl vytvořen termín transdiferenciace.

## Klasifikace Working Group of the Histiocyte Society z roku 2016

Klasifikace tvořená Histiocyte Society obsahuje více klinických pohledů a zaměřuje se na ty čtenější, ale méně agresivní nemoci a obsahuje definice některých jednotek, které ve WHO klasifikaci nejsou, neboť jsou spíše reaktivní než neoplastické etiologie, např. hemofagocytující lymfocytóza, skupina mukokutánních histiocytárních proliferací.

Tab. 1. Názvy neoplazií z dendritických a histiocytárních buněk dle 4. a 5. verze WHO klasifikace z roku 2017 a 2022.

WHO klasifikace z roku 2022 [1]	WHO klasifikace z roku 2017 [2]
<b>1. Neoplazie z plazmocytárních dendritických buněk (plasmacytoid dendritic cell neoplasms)</b>	
1.1. Proliferace zralých plazmocytoidních dendritických buněk asociovaná s myeloidní neoplazií (mature plasmacytoid dendritic cell proliferation associated with myeloid neoplasm)	
1.2. Neoplazie z blastických plazmocytoidních dendritických buněk (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)	
<b>2. Neoplazie z Langerhansových buněk a další dendritické neoplazie</b>	
2.1. Neoplazie z Langerhansových buněk	
2.1.1. Histiocytóza z Langerhansových buněk	Histiocytóza z Langerhansových buněk
2.1.2. Sarkom z Langerhansových buněk	Sarkom z Langerhansových buněk
2.2. Jiné neoplazie z dendritických buněk*	
2.2.1. Indeterminate dendritic cell tumour	Indeterminate cell tumor
2.1.2. Interdigitating dendritic cell sarcoma	Interdigitating dendritic cell sarcoma
<b>3. Histiocytární neoplazie</b>	
Juvenilní xantogranulom	Diseminovaný juvenilní xantogranulom
Erdheimova-Chesterova choroba	Erdheimova-Chesterova choroba
Rosaïova-Dorfmanova choroba	
ALK-pozitivní histiocytózy	
Histiocytární sarkom	Histiocytární sarkom
Neoplazie, které ve 4. verzi klasifikace patřily do kapitoly histiocytární choroby a nyní je pro ně v rámci 5. verze definována nová kategorie odděleně od histiocytárních a dendritických neoplazií*	
	Fibroblast dendritic cell sarcoma
	Fibroblastic reticular cell tumor
	Follicular dendritic cell sarcoma

\*zde ponecháváme anglické termíny, neboť české verze nejsou ustálené

Jednotlivá onemocnění tato klasifikace odvozuje od koncových zralých buněk s odpovídajícím imunofenotypem.

První klasifikace histiocytóz zveřejněna v roce 1987 skupinou Working Group of the Histiocyte Society definovala tři zásadní kategorie: 1) LCH; 2) non-Langerhansovy histiocytózy; 3) maligní histiocytózy.

V roce 2016 navrhla Working Group of the Histiocyte Society novou klasifikaci. Tato nová klasifikace dělí histiocytární choroby do celkem pěti velkých skupin:

- skupina LCH;
- skupina kožních a mukokutánních histiocytóz;
- skupina maligních histiocytóz;

- skupina RDD;
- skupina hemofagocytujících lymfohistiocytóz a syndrom aktivace makrofágů [3].

Autoři klasifikace Histiocyte Society do první skupiny k LCH již tehdy přiřadili i ECD, kterou poslední WHO klasifikace krevních chorob řadí jako samostatnou jednotku, zatímco předposlední WHO klasifikace ji řadila pod kapitolu juvenilní xantogranulom. Autoři Histiocyte Society klasifikace uvádějí, že v histologických vzorcích se často podařilo identifikovat současně obě nemoci a že obě nemoci mají některé společné vlastnosti: postihují stopky hypofýzy a způsobují

diabetes insipidus. Při dlouhém trvání obou těchto nemocí se jako pozdní komplikace vyskytuje neurodegenerativní onemocnění mozku. Tyto přesuny jen ilustrují, jak málo o této skupině nemocí víme. Klasifikaci Histiocyte Society uvádí tab. 2. A k této základní tabulce klasifikace Histiocyte Society patří ještě následující formy kožních a mukokutánních histiocytóz. Working Party of Histiocyte Society definuje kožní a mukokutánní formy a vytváří označení kožní formy xantogranulomových chorob (tab. 3).

Ač termíny klasifikace Histiocyte Society jsou starší než 4. a 5. verze WHO, tak je považujeme za stále živé, protože v závěrech patologů se často objevují

**Tab. 2. Klasifikace histiocytárních chorob dle Histiocyte Society z roku 2016.****Histiocytózy a neoplazie odvozené od makrofágových a dendritických buněk linií [3]****1. skupina: Histiocytózy z Langerhansových buněk**

LCH postihující jeden systém (orgán)

LCH postihující plíce

LCH postihující více systémů (orgánů) vyjma rizikových, kterými jsou kostní dřev, slezina a játra

LCH postihující více systémů (orgánů) vč. postižení rizikových

**1. skupina: Erdheimova-Chesterova choroba a její formy**

ECD klasická forma

ECD bez postižení kostí

ECD asociovaná s jiným myeloproliferativním / myelodysplastickým syndromem

extrakutánní nebo diseminovaná forma juvenilního xantogranulomu s mutací aktivující dráhu MAPK nebo s translokací ALK

smíšená forma ECD a LCH

**2. skupina: Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic**

skupina xantogranulomu

non-xantogranulomové morfy

kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou, viz tab. 3

**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

**4. skupina: Rosaiova-Dorfmanova choroba**

• bez nebo s IgG4-releated onemocněním a její formy

**5. skupina: Hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů**\*zde ponecháváme anglické termíny, neboť české verze nejsou ustálené  
ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

stižení platí stále původní členění, uvedené v tab. 4.

**Jednotlivé klinické projevy****Kostní projevy LCH**

LCH v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy, následuje osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu. U některých pacientů jsou kostní ložiska různého stáří, hojící se místa mají sklerotický lem. Ne všechna musí bolet. Zduření tkání přiléhajících ke kosti signalizuje, že choroba prorůstá do okolí a mnohdy zduření nad kostí upozorní na ložisko. Klasickou metodou průkazu ložisek je rentgenový snímek. Kostní ložiska mohou a nemusí mít dostatečně zvýšenou osteoneogenezu, takže podobně jako mnohočetný myelom nemusí být detekovatelná scintigrafií skeletu pomocí technecium-pyrofosfátu, zato <sup>18</sup>FDG-PET/CT je vykreslí vždy.

Izolované kostní ložisko lze léčit lokální metodou, kyretáží do zdravé tkáně nebo radioterapií, příp. instilací depotních glukokortikoidů do ložiska, v případě vícečetných ložisek se doporučuje po určitou dobu podávat bisfosfonáty.

Za zvláště riziková kostní ložiska jsou považovány kostní defekty v oblasti orbitální se supraorbitálními infiltráty a obecně postižení obličejových kostí. Uvedené postižení je spojené s vyšší pravděpodobností pozdějšího postižení CNS.

**Kožní projevy LCH**

Kožní manifestace jsou u LCH velmi časté a mohou být vůbec prvními zachytitelnými projevy nemoci. Infiltrace kůže buňkami LCH často postihuje intertriginózní oblasti (perianální oblast, vulva, třísla, pupek). Typickou morfovou je hnědorůžová papula velikosti 1–5 mm s tendencí ke splývání. Zvláště v oblasti kůže křtice se objevuje i tvorba šupinek (šupení). Popisovány jsou i vezikuly a pustuly. Papulózní projevy jsou často hodnoceny jako nespecifické či ekzémové. Šupící plošky jsou zaměňovány se seboroickou dermatitidou, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté

právě tyto termíny, pokud jde o kožní formy histiocytóz, jak ilustruje recentní případ kožní histiocytózy (obr. 1). V dalším textu uvedeme charakteristiku jednotlivých jednotek v pořadí dle poslední verze WHO klasifikace.

**Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)**

LCH lze stanovit pouze histologickým vyšetřením a rozbor morfologických znaků necháme patologům. Zde naopak zmíníme klinické projevy. Pro rozsah po-

Tab. 3. Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic dle klasifikace Histiocyte Society.

<b>Skupina xantogranulomových onemocnění</b>	juvenilní xantogranulom
	xantogranulom dospělých
	solitární retikulohistiocytom
	benigní cefalická histiocytóza
	generalizovaná erupтивní histiocytóza
	progresivní nodulární histiocytóza
<b>Nexantogranulomová skupina</b>	kožní Rosaiova-Dorfmanova choroba
	nekrobiotický xantogranulom
	kožní histiocytóza nespecifikovaná
<b>Kožní non-Langerhansovy histiocytózy se systémovým postižením</b>	xantogranulom
	multicentrická retikulohistiocytóza

Tab. 4. Klasifikace histiocytózy z Langerhansových buněk u dospělých.

<b>Postižení jednoho systému</b>	
Lokalizované postižení jednoho systému	monoostotické kostní ložisko
	izolované kožní postižení
	izolované postižení lymfatické uzliny
Mnohočetné postižení jednoho orgánu či systému	polyostotické postižení
	mnohočetné postižení lymfatických uzlin
	plicní forma
Postižení s vysokým rizikem následného postižení CNS	postižení obličejových kostí, sinusů, maxily, temporální, mastoideální, sfenoidální, etmoideální, zygomatické kosti a orbitální krajiny s propagací tumoru do nitra lebky
<b>Multisystémová choroba</b>	
Nízké riziko	diseminované postižení více orgánů, ale nejsou postiženy rizikové orgány
Vysoké riziko	diseminované postižení více orgánů s postižením alespoň jednoho rizikového orgánu (hematopoetický systém, plíce, játra, slezina)

části hlavy. To, že jde o kožní projev LCH, nelze rozpoznat při makroskopickém pohledu, ale pro rozpoznání je vždy potřeba provést excizi a histologické hodnocení vzorku. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje.

#### Plicní projevy LCH

Klinické projevy a příznaky LCH se s výjimkou plicních komplikací vyvíjejí pozvolně, pouze pneumotorax je akutním problémem, a proto mu zde věnujeme více pozornosti.

Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí, 60–100 % pacientů s plicní formou jsou kuřáci. In-



Obr. 1. Kožní histiocytóza – multicentrická retikulohistiocytóza. Morfy vykazovala zvýšenou akumulaci FDG a jejich lokalizace byla dle FDG-PET/CT limitována na kůži. Po čtyřech cyklech léčba kladribinem zůstala na kůži po morfách jen pigmentace. FDG – fluorodeoxyglukóza

cidence plicního postižení mezi všemi pacienty s LCH se udává kolem 20 %. Pacienti přicházejí s dušností a bolestí na hrudníku, neproduktivním kašlem, někdy udávají teploty a úbytek hmotnosti.

Infiltrace plic vyvolává restriktivní změny, které předcházejí rentgenologickým změnám. Radiografický nálezn je tvořen cystami a intersticiálními nodulár-



ními opacitami, uloženými obvykle blíže hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je high-resolution CT (HRCT), s jehož pomocí je možno rozpoznat tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou častěji v horních lalocích, méně jich je ve středních lalocích a vynechávají kostodиаfragmatický úhel. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně. Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobují spontánní pneumotorax. Cysty představují i problém pro cestování letadlem, protože při sníženém tlaku mohou cysty prasknout a způsobit pneumotorax.

#### **Pneumotorax – komplikace plicní formy LCH**

Lékař musí přiléhavým způsobem poučit pacienta o klinických projevech nastoupivšího spontánního pneumotoraxu (SPNO) – bolest, neproduktivní kašel a dyspnoe – často v souvislosti s výkyvy atmosférického tlaku, zejména s jeho poklesy, které přicházejí s přirozenými změnami počasí anebo arteficiálně v kabině letadla. Pokles atmosférického tlaku znamená jak zhoršení počasí, tak větší pravděpodobnost vzniku SPNO [4].

V rozpoznání SPNO v mimonemocniční péči hraje prim klinická symptomatologie: je-li SPNO značného rozsahu, pozorujeme již aspekty zřejmé omezení dýchacích pohybů příslušného hemitoraxu. Diagnózu pak potvrdíme perkusí a auskultací. Od ní je pak již jenom krok k urgentnímu řešení. Je-li SPNO malého rozsahu, jeho subjektivní i fyzikální známky jsou minimální. Zásadně je však potřeba myslet na jeho potenciální rozvoj v čase.

Ideálem je vybavení nemocného nejenom základní informací a kartičkou s laickou informací o klinických projevech nástupu SPNO, ale také o jeho jednoduchém řešení za pomoci portabilního jednorázového vybavení pacienta, které nosí s sebou, jakým je např. Cook Emergency Pneumothorax Set, jehož součástí je Heimlichova chlopeč [5].

První ataka SPNO má být léčena videoasistovaně torakoskopicky ve spojení s resekci bulózně změněných částí plic a pleurální abrazí. Tím se řeší neje-

nom příčina jejího vzniku, ale získává se i biologický materiál pro vyšetření histologických a molekulárně biologických charakteristik LCH, k rozvaze o dalším postupu léčby nebo dispenzarizace. S ohledem na potenciální diverzifikaci změn je optimální odebrat vzorky z několika různých míst plicního parenchymu. Recidivy jsou nepříjemné. Zejména v případě oboustranného SPNO mohou nastat vysoce dramatické okolnosti, které nemusí vždycky vyústit v happy end. U recidiv je žádoucí preferovat maximalistické řešení otevřeným přístupem s pečlivou sanací všech zřejmě bulózně změněných částí plic, vč. těch z patologie suspektních ve spojení s parietální i viscerální pleurektomií. V případě ne realizovatelnosti viscerální pleurektomie je indikována plošná abrazie. V případě relativně symetrických změn volíme k řešení rozhodně nejprve pravou stranu a v konstelaci nesymetrických změn samozřejmě stranu více postiženou.

Ve speciálních případech má ve zkušených rukách sehraného týmu své místo nechirurgická léčba rekurencí: intrapleurální aplikací 150 ml autologní krve [6]. Na původní metodu podání 500 mg až 1 g tetracyklinu v 250 ml fyziologického roztoku (FR) [7] navázalo intrapleurální podání 100 mg tetracyklinového analogu tigecyklinu [8]. Další možnost představuje intrapleurální aplikace 2–5 g azbestu prostého purifikovaného talku [15] ve formě talkové kaše (talc slurry) per drainagem v 50 ml FR [9,10]. Aplikace tetracyklinu i talku má být posílena submaximální dávkou lidokainu k umenšení pleurální bolesti. V současnosti jsou tyto a podobné postupy vysoce individuálními delikátními otázkami precizní personalizované medicíny [11].

Plicní formu lze diagnostikovat nejen histologicky po odběru vzorku torakoskopicky, ale také metodou bronchoalveolární laváže s flowcytometrickou detekcí patologických buněk exprimujících znaky CD1a, ale i protein S-100 [12,13].

#### **Postižení endokrinního systému a CNS u LCH**

LCH, podobně jako jiné histiocytózy, má afinitu k hypotalamu a hypofýze, které často postihuje. Nejznámější endokrino-

logický projev LCH je diabetes insipidus. Zvláště v dětském věku však deficit nepostihuje pouze sekreci adiuretinu, ale občas dochází v důsledku nemoci k deficitu i dalších hormonů, vč. poškození tvorby somatotropinu. Defekt tvorby somatotropinu vzniklý v dětství má za následek nejen malý vzrůst, ale nedostatek somatotropinu může být i příčinou neúspěchu *in vitro* fertilizace, protože přiměřená tvorba somatotropinu či jeho substituce jsou podmínkou úspěšného dokončení gravidity.

#### **Lymfadenopatie**

Histiocytóza obvykle nezpůsobuje výraznou lymfadenopatii. Pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení. U našich pacientů jsme se setkali jak s případem lokalizované lymfadenopatie, kterou vyléčil operační výkon, tak s případem generalizované lymfadenopatie, která měla stejný obraz při <sup>18</sup>FDG-PET/CT zobrazení jako generalizovaný ne Hodgkinův lymfom.

#### **Uši a zevní sluchovod**

Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagační choroby z processus mastoideus. Infiltrace je nebolestivá a postupně vede k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu. Proto by u každé dlouhodobé afekce připomínající zánět zevního zvukovodu mělo být histologicky ověřeno, zda se nejedná o první projev LCH. Nemoc totiž dále progreduje do vnitřního ucha a bohužel je často diagnostikována až při operaci pro proces, který destruuje celé vnitřní ucho.

#### **Oči**

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětská lékařská se s ní setkávají u 20–30 % nemocných s LCH. Projevuje se ptózou víčka, edémem papily a poruchou funkce VII. nervu. Může být poškozen i optický nerv, což si někdy kromě systémové léčby vynutí i akutní léčbu nitroložiskovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii. Sami jsme se setkali pouze s případy postižení zevní stěny orbity, které vyřešil operační výkon.

### Játra a slezina

Játra i slezina mohou být touto chorobou také postiženy, což se projeví jejich zvětšením. Infiltrace jater může vyvolat příznaky jaterního selhání (pokles koncentrace albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenka bez výrazného zvýšení jaterních enzymů). U chronických forem může vzniknout periportální fibrotizace s příznaky shodnými se sklerotizující cholangitidou a obstrukční biliární žloutenkou, kterou je nutno na základě biopsie odlišit od primární sklerotizující cholangitidy a adekvátně léčit.

### Ústní dutina

Počínající infiltrace se v dutině ústní projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít i k postižení kostí a uvolňování zubů či k hypertrofii dásní. Progrese infiltrátů pak vytváří ulcerace v ústech. Někdy je projev LCH v ústech bez histologie nerozeznatelný od paradentózy, projevuje se zánětem dásní a někdy proces přechází i na kostní strukturu čelisti. Diagnostické je až histologické vyšetření.

### Trávicí trakt

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové neprospívání a hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejších postižení trávicího traktu. Anální kanál a perianální oblast jsou infiltrovány často, a tvoří tak součást kožního postižení. Infiltrace kůže perianálně je makroskopicky nerozeznatelná od ekzému, pouze histologické vyšetření kůže může identifikovat LCH. Někdy má nemoc v této oblasti podobu verukovitých výrůstků podobných kondylomatům [14–18].

### Léčba

V dospělém věku je tato nemoc vzácnější, a tak i léčebných doporučení garantovaných odbornými společnostmi je méně. Před 10 lety, v roce 2013, vzniklo první Evropské doporučení, které však dlouho nemělo reedici [14].

Před několika lety vznikla publikace Mayo Clinic Histiocytosis Working Group, která taktéž shrnuje léčebné postupy [15]. Až v roce 2022 bylo konečně zveřejněno doporučení vytvořené mezinárodní skupinou expertů. Léčba se liší

dle míry postižení organismu. Toto doporučení analyzuje veškeré dosavadní zkušenosti a v roce 2023–2024 představuje nejpropracovanější instrukce pro léčbu, kterými bychom se měli řídit [16].

### Radioterapie

Nejčastěji se její použití popisuje u unifokálního či multifokálního kožního postižení. Počty léčebných odpovědí se pohybují kolem 79–100 %. Není zcela jednotna v doporučené dávce a je poměrně značný rozptyl publikovaných dávek 1,4–45 Gy. Ale obecně je považováno za optimální dávku 10–20 Gy pro dospělé při klasickém frakcionování à 10 Gy pro děti.

### Léčba izolovaného postižení kůže

Kožní excize lze limitovat na solitární nevelká ložiska, ale neměla by se provádět v žádném případě mutilující operace. V případě multisystémového postižení reagují kožní morfy obvykle na systémovou léčbu. V případě „single system“ postižení omezeného na kůži lze použít fototerapie, psoralen a ultrafialové záření (PUVA) nebo ozáření úzkým pásmem ultrafialového světla (UVB). Při postižení kůže lze však s úspěchem použít i ozáření nízké energetickými elektrony (electron beam irradiation).

### Léčba izolované plicní formy LCH

Prognózu izolované formy LCH není možné v době stanovení diagnózy dostupnými metodami stanovit. Asi u 40–50 % pacientů dojde k částečnému či úplnému vymizení abnormalit na vyšetření HRCT bez terapeutického zásahu. Spontánní vymizení plicní formy se však popisuje pouze v souvislosti s ukončením kouření, vyléčením závislosti na cigaretovém kouři. Pacienty je potřeba komplexně sledovat, vč. funkčních plicních vyšetření, a myslet na možnost rozvoje plicní hypertenze.

Pokud vyloučení cigaretového kouře ze života pacienta s plicní formou nevede k regresi v průběhu několika měsíců, pokud je nemoc stále aktivní a jsou zřetelné nové plicní noduly na HRCT plic, je nutno zvážit medikamentózní léčbu.

Za léčbu 1. linie u primární plicní formy LCH se stále považují glukokortikosteroidy. Účinnost glukokortikosteroidů je

sice popisována, ale nebyla prokázána klinickými studii. Za standardní se považuje podávání prednisonu v dávce 1 mg/kg/den po dobu 1 měsíce s následující redukcí dávky v průběhu několika dalších měsíců.

Intolerance prednisonu nebo nedostatečná léčebná odpověď na léčbu prednisonem je indikací k léčbě 2-chlorodeoxyadenozinem neboli kladribinem (preparát Litak). Lék se podává v dávce 5 mg/m<sup>2</sup> ve formě podkožní injekce 5 dní po sobě v 4–5týdenních intervalech. Obvykle se podávají čtyři, maximálně šest cyklů.

### Léčba multisystémového postižení

Lékem volby pro multisystémové postižení se stal kladribin. A i když se píše, že kladribin se aplikuje pacientům starším 18 let, tak v mnoha z citovaných publikací byl použit pro léčbu dětských pacientů s LCH. Obvykle se podává v monoterapii v počtu 4–6 cyklů. Střední dávky cytozin-arabinozidu jsou další účinnou léčbou, ale jejich použití se popisuje častěji u dětských než u dospělých pacientů.

Intenzivní polychemoterapeutické režimy používané pro lymfomy, obsahující etoposid, např. CHOEP či MACOB B, jsou sice efektivní, ale měly by se používat jen ve vzácných případech agresivních forem LCH.

V roce 2010 byla prokázána mutace BRAF-V600E u pacientů s LCH a bylo prokázáno, že proliferace těchto buněk je závislá na aktivační dráze MAPK. U 25–65 % případů LCH je nalézána patogenní varianta BRAF-V600E. Protein BRAF hraje důležitou roli v MAPK signální dráze.

Proto americká agentura Food and Drug Administration (FDA) schválila dva inhibitory BRAF-V600E kinázy, vemurafenib a dabrafenib pro léčbu ECD, jejíž buňky obsahují uvedenou mutaci, a používá se i pro léčbu LCH, pokud mají tuto mutaci [14–18].

Pro průkaz mutace BRAF-V600E lze využít pro diagnostické i prediktivní účely standardní formoloparafinový materiál biopsie. Pro účely prediktivní onkologie při indikaci biologické léčby pak musí být mutační status *BRAF* vyšetřen v referenční laboratoři na žádost onkologa.

### Sledování po léčbě

LCH může přejít do chronického stadia, ale může také recidivovat i po dosažení remise nemoci. Proto je třeba pacienty po ukončené léčbě sledovat. A protože LCH je také spojena s vyšším rizikem dalších malignit ve srovnání s průměrnou populací, je cílem kontrol jak včasné podchycení recidivy této nemoci, tak i časná diagnostika jiných maligních onemocnění [16].

### Histiocytóza z indeterminovaných buněk

Histiocytóza z indeterminovaných buněk (indeterminate cell tumor) je choroba morfoloicky podobná LCH, odlišit ji lze na základě imunofenotypu. Je podstatně vzácnější než LCH a postihuje dominantně kůži ve formě makul a papul. Nemoc je odvozená od indeterminovaných buněk, které jsou považovány za prekursorů Langerhansových buněk. Nejčastěji je postižena kůže morfami typu papulí, nodulů a plaků. Méně často nemoc postihuje lymfatické uzliny či slezinu. Pro léčbu lze použít kladribin, podobně jako pro léčbu LCH [19–25].

### Juvenilní xantogranulom

Juvenilní xantogranulom je nejčastější non-Langerhansovou histiocytózou, která je dominantně diagnostikována v dětském věku.

Benigní forma je charakterizována solitárními či vícečetnými kožními ložisky, které se objevují obvykle v prvních letech života. Kožní morfy mají barvu od červené po žlutou a většinou tvoří noduly či papuly, které se objevují na obličeji, krku, trupu. Diagnostická pro tuto chorobu je imunohistochemie. Kožní morfy u dětí obvykle spontánně regresují, pokud však juvenilní xantogranulom má mimokožní ložiska (viscerální či v CNS), pak se pro tuto chorobu používá termínu systémový juvenilní xantogranulom. Ten může postihovat v rámci mimokožní lokalizace centrální nervový systém a také játra a slezinu.

Pro léčbu systémového juvenilního xantogranulomu nebyla zatím publikována oficiální mezinárodní doporučení, v jednotlivých případech byl přínosem kladribin anebo klofarabin [26–33].

### Erdheimova-Chesterova choroba (ECD)

#### Projevy a diagnostika

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) je histiocytární onemocnění, které patřilo ve 4. verzi WHO klasifikace do skupiny juvenilního xantogranulomu, zatímco v 5. verzi tvoří samostatnou jednotkou. Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí, šetřící epifýzy. Radiologický nálezný pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5–8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti. ECD představuje vlastně systémovou formu xantogranulomatózního onemocnění. Často je chronicky zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) při normálním prokalcitoninu.

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 vykazují pozitivitu CD68, CD163 a faktoru XIIIa a jsou negativní při barvení na S100, CD1a a na langerin. Nemoc je považována za blízkou formu juvenilního xantogranulomu, histologicky mohou být obě jednotky neodlišitelné.

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace:

- postižení hypotalamu s následným diabetem insipidem a hypopituitarizmem;
- retroperitoneální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou;
- ložiska na očních víčkách vzhledu xantalezmat a xantomů, exoftalmus;
- postižení plic, plicní fibróza;
- zesílení cévních stěn velkých cév (periaortitida);
- infiltrace CNS způsobující ataxii či parézy;
- infiltrace viscerálních orgánů, kostí;
- infiltráty na kůži, v orbitě a v paranasálních dutinách.

Klinicky se nemoc projevuje bolestmi končetin a může způsobit klasické zánětlivé projevy zvané v tomto případě B-

-symptomy, úbytek hmotnosti, subfebrilie či febrilie, noční pocení, patologickou únavu. Laboratorně tomu odpovídají vysoké hodnoty CRP obvykle s normální hodnotou prokalcitoninu.

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezdědka byl popsán fatální konec (34–44). Četnost projevů ilustruje graf 1.

### Léčba ECD

Pohled na léčbu se neustále vyvíjí, v tomto textu se přidržíme posledního mezinárodního doporučení.

- Pro pacienta s multisystémovým onemocněním s prokázanou mutací *BRAF-V600* a život ohrožujícím průběhem, zejména s postižením kardiovaskulárním či neurologickým, se dnes pro léčbu 1. linie doporučují inhibitory *BRAF*, vemurafenib nebo dabrafenib. Výběr inhibitoru *BRAF* by se měl řídit dle nežádoucích účinků preparátů a dle zkušeností ošetřujícího lékaře s preparátem.
- U případů s mutací *BRAF-V600* bez závažného orgánového poškození je na zvážení, zda použít inhibitor *BRAF*, nebo imunosupresivní či cytostatickou léčbu dle závažnosti ECD a dle závažnosti nežádoucích účinků zvolené léčby.
- Pro pacienta bez prokázání mutace *BRAF* se dnes doporučuje využít metod molekulární biologie (sekvenování nové generace) a ke zjištění jiných alterací signální dráhy MAPK-ERK, které by byly ovlivnitelné inhibitory MEK.
- Empirická léčba inhibitory MEK nemutovaných *BRAF-V600* případů s nevyšetřenou signální dráhou MAPK se považuje za přijatelnou v akutních případech se závažným kardiálním či neurologickým postižením.
- Pro pacienty s postižením CNS se doporučuje použít vyšších dávek (inhibitorů *BRAF* nebo MEK) nebo duální terapie, pokud by byla tolerována pacientem, ale i plátcem zdravotní péče.
- Pro pacienty, kteří nesplňují podmínky pro podání cílené léčby, se doporučuje stále interferon alfa (*IFN-α*) nebo lépe PEG-*IFN-α*, který je lépe tolerován. Retrospektivní studie 165 pacientů s ECD z francouzského registru potvrdila benefit léčby pomocí *IFN-α*.



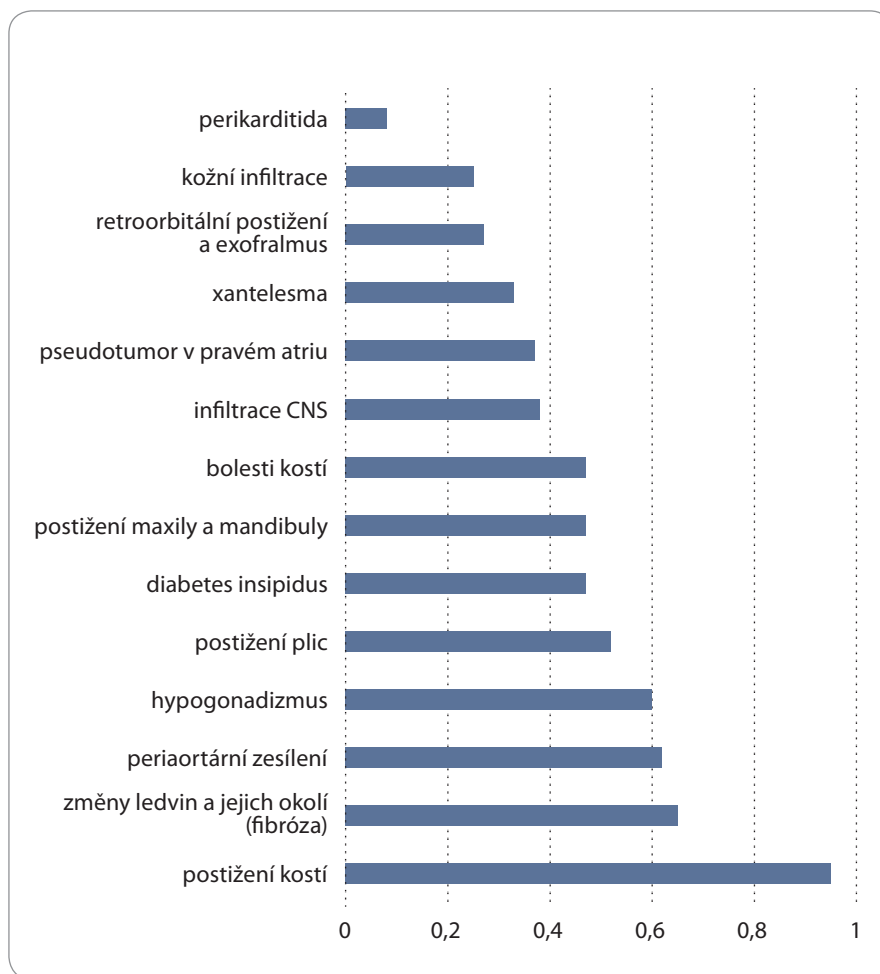
- V případech smíšené histologie (ECD/ LCH overlap) je léčba IFN- $\alpha$  nedostatečně účinná a je vhodnější cílená léčba. Problémem cílené léčby je však relaps nemoci po ukončení léčby, takže je nutné dlouhodobé podávání těchto léků.
- U pacientů, jejichž stav umožňuje podání systémové chemoterapie, nebo u pacientů netolerujících cílenou léčbu se doporučuje léčba kladribinem. Výhodou této léčby je časově omezený interval jejího podávání a naděje na dlouhodobější remisi.
- Pro pacienty s menším rozsahem choroby, která postihuje kosti a retroperitoneum, se doporučují biologické léky blokující interleukin-1, poněvíc anakinra (34–44).

#### Sledování po léčbě

Metodou volby je  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT, doporučuje se ve 3. a 6. měsíci po zahájení léčby. Dle nejvíce postiženého orgánu (srdce, mozek, orbity) se pak doporučuje cílené vyšetřování (CT nebo MR). Vzhledem k tomu, že fibróza je součástí patologického procesu, tak ani při maximálním potlačení aktivity nemoci nevymizí fibrotické změny postižených orgánů. CRP je zvýšen v 80 % případů a jeho pokles signalizuje léčebnou odpověď. Endokrinopatie jsou ale obvykle neměnné. Naopak pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit. V průběhu sledování se mohou projevit také myeloidní neoplazie, a proto je třeba kontinuálně sledovat krevní obraz [34].

#### Rosaiova-Dorfmanova nemoc (RDD)

RDD neboli sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií 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 mozkomíšní, postihuje tvrdou plenu mozkomíšní. Na zobrazovacím vyšetření nemoc může vypadat jako meningeom. Vyšetření mozkomíšního moku může pomoci v odlišení. Zcela výjimečně může nemoc způsobit pachymeningitidu. Uvádí se,



Graf 1. Frekvence jednotlivých projevů Erdheimovy-Chesterovy choroby. Upraveno dle [34].

že v případě RDD obsahují ložiska vyšší počet IgG4<sup>+</sup> plazmocytů, a proto je odlišení od tzv. IgG4-related disease (onemocnění asociované s IgG4) velmi obtížné, ne-li nemožné. Laboratorní abnormality jsou nespecifické, zvýšená sedimentace erytrocytů, leukocytóza, zvýšený feritin, polyklonální hypergammaglobulinemie a někdy i autoimunitní hemolytická anemie [45–56]. Histiocyte Society [3] uvádí několik forem RDD (tab. 5).

Emperipoléza (průnik jiné krvinky do histiocytu, aniž by došlo k její destrukci) je základním z morfologických znaků této nemoci. Jedná se tedy o jiný jev, než je fagocytóza, při níž dochází k destrukci pohlcené buňky. Histologie ložisek RDD se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřevňové sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty pohlčují nejen lymfocyty, ale i plaz-

mocyty, neutrofilly, erytrocyty, které zůstávají v cytoplasmě histiocytární buňky neporušené. Velké buňky exprimují znak S100 a histiocytární markery (CD68, CD163).

#### Léčba RDD

V nezávažných případech je vhodnou alternativou sledování, protože 20–50 % pacientů s nodálními či kožními manifestacemi má spontánní remisi. V případě izolované kožní formy nemoci je operační odstranění ložiska neúčinnější léčbou. Chirurgická intervence může přinést profit při závažné multifokální formě nemoci.

Glukokortikoidy obvykle zmenší jak velikost ložiska, tak i symptomy. V případech orbitálního poškození měl v některých případech léčebný účinek prednison v dávce 40–70 mg denně. Při srovnání se sarkoidózou se zde používá vyšší dávky

Tab. 5. Formy Rosaiovy-Dorfmanovy choroby dle klasifikace Histocyte Society [3].

<b>Familiární RDD</b>	celkem 3 familiární formy
<b>Nodální (klasická) RDD</b>	bez IgG4-related nemoci
	s IgG4-related nemocí
<b>Extranodální RDD</b>	kostní forma RDD
	CNS forma RDD bez IgG4-related nemoci
	CNS forma s IgG4-related nemocí
	postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s IgG4-related nemocí nebo bez ní
<b>RDD asociovaná s neoplazíí</b>	asociace s leukemií, nebo lymfomy či LCH nebo ECD
<b>RDD asociovaná s poruchou imunity</b>	RDD asociovaná se systémovým lupusem
	RDD asociovaná s idiopatickou juvenilní artritidou
	RDD asociovaná s autoimunitní anemií
	RDD asociovaná s infekcí HIV

ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk, RDD – Rosaiova-Dorfmanova choroba

prednisonu (> 0,5 mg/kg/den) anebo dexametazonu (8–20 mg/den) [45–47].

V jedné práci je uvedeno, že sirolimus a prednison vedl k léčebné odpovědi u 80 % pacientů s ECD, ale zatím nejsou další publikace potvrzující tak excelentní efekt sirolimu u této nemoci na větším souboru [48], k dispozici jsou jen popisy případů s použitím sirolimu [49].

Léčba pomocí klasické chemoterapie má smíšené výsledky, testovány byly velmi pestré režimy se střídavými úspěchy a neúspěchy.

Nukleosidová analoga kladribin a klofarabin mají vyšší potenciál léčebné odpovědi. Kladribin se podává v dávce 5 mg/m<sup>2</sup>/den 5 dní po sobě v 28denních intervalech, a to 4–6 cyklů. Tato léčba přináší remise i u pacientů, jejichž nemoc je refrakterní na glukokortikoidy.

Klofarabin se podává v dávce 25 mg/m<sup>2</sup>/den také 5 dní po sobě v podobném počtu cyklů. Tyto dva léky se doporučují v závažnějších případech, kdy potenciální přínos převáží nežádoucí účinky těchto léků.

Thalidomid a lenalidomid mají taktéž prokázán dobrý efekt, přičemž druhý z nich je lépe tolerován. U pacientů s RDD byl prokázán také přínos rituxi-

mabu, zvláště pokud se RDD skloubila s nějakou autoimunitou. Ale opět, ne všichni pacienti na tuto léčbu reagují.

Na rozdíl od ECD a LCH u této nemoci mutace *BRAF-V600E* nejsou pozorovány, a tak není relevantní použití inhibitorů BRAF. Inhibitory MEK se v této indikaci teprve testují. Radioterapie je u této nemoci středně účinná, obvykle se používají dávky 30–50 Gy [50–53].

### ALK-pozitivní histiocytózy

ALK-pozitivní histiocytózy jsou vzácným podtypem histiocytárních neoplazií, poprvé popsány v roce 2008 u tří dětí s multisystémovým onemocněním postihujícím játra a hemopoetický systém. Tato jednotka byla následně předmětem sérií dalších popisů případů, což ukázalo, že spektrum ALK-pozitivních histiocytóz je relativně pestré.

Největší skupina pacientů s ALK-pozitivní histiocytózou byla popsána nedávno, zahrnovala data 39 pacientů, z nichž 37 mělo prokázáno rearanžování ALK. ALK-pozitivní histiocytózy se u dětí manifestovaly:

- kombinovaným postižením jater a hemopoetického systému (skupina 1A: 6/39);

- multisystémovým postižením (skupina 1B: 10/39);
- postižení jednoho systému bylo diagnostikováno u 23 z 39 (skupina 2);
- postižení nervového systému v tomto souboru mělo 19 (49 %) pacientů (7 ze skupiny 1B a 12 ze skupiny 2).

Histologie odpovídala v třetině případů klasickému obrazu xantogranulomu, zatímco u ostatních pacientů měla ložiska charakter denzních monomorfních infiltrátů bez přítomnosti histiocytů obsahujících lipidy. Ložiska ALK-pozitivní histiocytózy měla někdy vřetenovitou či epiteloidní morfoloii.

Histiocyty u ALK-pozitivních histiocytóz mohou nabývat různých tvarů, vč. velkých oválných buněk, pěníných buněk, vřetenovitých buněk, a někdy jsou mnohojaderné, vč. Teutonových gigantických buněk. Neoplastické histiocyty vykazují pozitivitu makrofágových markerů a často vykazují znaky aktivace signální dráhy MAPK. I v případech ALK-pozitivních histiocytóz může být pozorována emperipoléza.

Morfologická diagnostika ne vždy dochází k jednoznačnému závěru, a zásadní je tedy molekulárně biologický průkaz translokace ALK. Fúzní gen *KIF5B-ALK* byl detekován u 27 pacientů, zatímco fúzní geny *CLTC-ALK*, *TPM3-ALK*, *TFG-ALK*, *EML4-ALK* a *DCTN1-ALK* byly identifikovány jen v jednotlivých případech. Léčebná odpověď byla pozorována u 11 z 11 pacientů léčených inhibicí ALK, v 10 případech šlo o pacienty s neurologickým postižením [1,54–56].

### Histiocytární sarkom

Dle klasifikace WHO do skupiny maligních chorob odvozených od histiocytů patří histiocytární sarkom. Před zavedením imunofenotypizace byla diagnóza maligní histiocytózy stanovena mnohem častěji, protože četné B- i T-buněčné lymfoproliferace byly považovány za histiocytární malignity. V současné době jsou patologie diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina 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 [1–3].

#### 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 v zažívacím traktu či kostech. Pokud se nepodaří totální operační odstranění s lemem zdravé tkáně, tak je tento tumor poměrně rezistentní k následné chemoterapii a příp. i k radioterapii [1–3].

#### Diseminovaný histiocytární sarkom (maligní histiocytóza)

Někteří pacienti s histiocytárním sarkomem mají mnohočetné postižení vč. hepatomegalie a splenomegalie, což odpovídá staršímu popisu maligní histiocytózy. Tento termín se dnes již nepoužívá a místo něj se používá termín diseminovaný histiocytární sarkom.

Diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukemie s generalizovaným postižením orgánů. Maligní histiocytózu velmi často provází horečky > 39 °C, splenomegalie (100 %), lymfadenopatie (92 %), hepatomegalie (67 %). Mohou však být infiltrovány i jiné orgány, např. plíce, mozek, kůže, což k výše uvedeným příznakům může přidat dušnost či bolesti hlavy. Někdy způsobuje osteolýzu a s ní spojené bolesti kostí. Kožní manifestace může nabývat různých podob, od benigně vyhlížejícího exantému až po četné kožní tumory trupu a končetin. Postižení střeva se často projeví obstrukčními příznaky.

Nemoc charakterizují následující laboratorní změny: trombocytopenie (92 %), anemie (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 (angiotensin converting enzyme) inhibitoru a tumor nek-

rotizujícího faktoru (TNF). 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 vyložené bizarní. Nenádorovou příměs reprezentují malé lymfocyty, neutrofilny, eozinofily a blandní histiocyty. V některých případech převládají a vlastní nádorové buňky překryjí. Histologická diagnostika je vzhledem k široké diferenciální diagnostice velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfomům (anaplastickému velkobuněčnému lymfomu, difuznímu velkobuněčnému B lymfomu aj.), tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jedině aplikace širokého panelu protilátek pro imunohistochemické vyšetření fenotypu neoplazie dokáže tyto jednotky vyloučit. Musí být pozitivní alespoň některé histiocytární znaky (CD68, CD163, lysozym). Znak CD4 bývá v histiocytárních sarkomech atypicky cytoplazmaticky pozitivní, ale není původním histiocytárním markerem. Komplikované je také odlišení myelosarkomu, v čemž může pomoci klinická anamnéza. Klinicky se tyto histiocytární sarkomy chovají velmi agresivně, asi v 70 % je nemoc rozpoznána v generalizovaném stadiu (III a IV), a proto asi 60 % nemocných zemře v průběhu léčby na progresi nemoci.

Optimální léčba histiocytárního sarkomu není definována. Používají se agresivní polychemoterapeutické režimy využívané jinak pro léčbu agresivních lymfomů a příp. multifokálního posti-

žení. Solitární ložisko je vhodné odstranit do zdravé tkáně.

Poslední velká analýza průběhu této nemoci byla vytvořena na základě analýzy National Cancer Database v USA, která obsahuje více než 70 % všech histiocytárních sarkomů v USA.

Mezi roky 2004–2015 identifikovali 409 případů. Medián věku stanovení diagnózy byl 61 let, nejčastější lokalizací byla kůže, podkoží a pojivová tkáň (41 %) následovaná lymfatickými uzlinami (14 %), gastrointestinálním traktem (12 %) a hemopoetickým systémem (8 %). Medián přežití byl jen 6 (1–127) měsíců [57].

Tato data vypovídají o agresivitě onemocnění a malé účinnosti klasické chemoterapie. Proto jsou v posledních letech u pacientů s histiocytárním sarkomem prováděny analýzy genetikých mutací, a pokud se prokáže některá z blokovatelných mutací, jsou příslušné cílené léky použity pro léčbu. To znamená zorganizovat odběr s předáním nativního nefixovaného materiálu k další analýze nukleových kyselin.

Pokud se prokáže mutace signální dráhy BRAF, lze použít vemurafenib a v jedné zprávě je pozitivně hodnocen trametinib. Při průkazu senzitivity na PD-L1 blokádu je možno použít nivolumab či podobné přípravky [58–68].

#### Hemofagocytující lymfohistiocytóza Charakteristika nemoci

Hemofagocytující lymfohistiocytóza je reaktivní nemaligní onemocnění provázené intenzivní systémovou zánětlivou reakcí s excesivní tvorbou cytokinů (obvykle je zvýšená hladina solubilního receptoru IL-2) normálními nebo maligními T-lymfocyty. Dalším důležitým znakem je cytopenie postihující nejméně dvě či více krvetvorných linií.

Diagnóza hemofagocytující lymfohistiocytózy se stanovuje dle kritérií níže uvedených, z nichž jedním je morfologický průkaz hemofagocytózy. Morfologickým podkladem je reaktivní zmnožení histiocytů s probíhající hemofagocytózou a intenzivními zánětlivými změnami. Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné sinusy s velkými

**Tab. 6. Nález, které mohou souviset s hemofagocytující lymfohistiocytózou.****Klinické**

žloutenka

edémy

lymfadenopatie

zvýšení krvácivost

vyrážka

meningeální příznaky, poruchy vědomí, křeče

akutní selhání jater

**Laboratorní**

zvýšená koncentrace cirkulujícího receptoru interleukinu 2,

zvýšený feritin

pleiocytóza v mozkomíšním moku

abnormality jaterních enzymů

zvýšený bilirubin

zvýšený lipoprotein o nízké hustotě (LDL)

zvýšený lipoprotein o velmi nízké hustotě (VLDL)

snížený lipoprotein o vysoké hustotě (HDL)

snížená aktivita NK buněk (natural killers)

**Tab. 7. Hemofagocytující lymfohistiocytóza – diagnostická kritéria z roku 2004.****Diagnóza HLH je stanovena, pokud je splněna podmínka A a podmínky B****A. Molekulární diagnóza konzistentní s HLH****B. Diagnostická kritéria HLH – musí být splněno 5 z 8 níže uvedených kritérií**

horečka

splenomegalie

cytopenie (postihující  $\geq 2$  z 3 krevních linií v periferní krvi)hemoglobin  $< 90$  g/l ( $< 100$  g/l u dětí mladších 4 týdnů)trombocyty  $< 100 \times 10^9/l$ neutrofilů  $< 1,0 \times 10^9/l$ 

hypertriglyceridemie a/nebo hypofibrinogenemie

triglyceridy na lačno  $\geq 3,0$  mmol/lfibrinogen  $\leq 1,5$  g/l

hemofagocytóza v kostní dřeni nebo ve slezině či v lymfatických uzlinách

nízká nebo nulová buněčná aktivita NK buněk

feritin  $\geq 500$   $\mu$ g/l

HLH – hemofagocytující lymfohistiocytóza, NK – natural killers

makrofágy. Ty při podrobném cytologickém hodnocení vykazují známky aktivity, 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 dřev, červená pulpa sleziny, jaterní sinusy a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřev je vždy zřetelná u získané hemofagocytující lymfohistiocytózy (např. u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí), ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iničiální histologie kostní dřev může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné biopsovat i jiné tkáně a orgány.

Příznaky, které mohou souviset s hemofagocytující lymfohistiocytózou, uvádí tab. 6 a kritéria pro její stanovení jsou shrnuta v tab. 7.

**Etiopatogeneze**

Hemofagocytující lymfohistiocytóza má podobný obraz, i když příčiny vzniku této poruchy jsou velmi odlišné. Dle vyvolávající příčiny se rozeznávají následující formy:

- familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza;
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s infekcí;
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s maligní neoplazií;
- hemofagocytující lymfohistiocytóza asociovaná s neznámým vyvolávajícím činitelem.

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytující 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 s patologickou excesivní produkcí cytokinů, jak je zmíněno v úvodu.

Familiární forma této nemoci vzniká při vrozené mutaci různých genů, z nichž každý narušuje cytotoxickou funkci NK- a T-buněk. Defekt NK- a T-buněk má klíčovou roli pro uvedenou poruchu. Počet prokázaných mutací se postupně zvětšuje a poslední přehled všech možných mutací uvádí literatura [69,70].

Získané formy se mohou vyskytnout u osob s nově vzniklou poruchou imu-



nity s výrazným defektem NK- a T-buněčné imunity. Vyvolávajícím stimulem může být infekce, ale i maligní choroby. Dále byla hemofagocytující lymfohistiocytóza prokázána při léčbě nivolumabem a při CAR-T buněčné a genové terapii [71–75].

### Léčba

Klasickým lékem je etoposid, dále kortikosteroidy, vinblastin a další formy imunosuprese. Při postižení CNS se intratekálně aplikují steroidy a metotrexát. Novým a velmi účinným preparátem, podobně jako u LCH, je kladribin. S terapeutickým cílem byla u postižených dětí dělána také splenektomie.

Klasickým léčebným protokolem pro hemofagocytující lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etoposidu, dexametazonu a cyklosporinu. Léčebný protokol lze nalézt na stránkách Histiocyte Society [76]. U méně rozvinuté dětské formy je možné použít jen kortikoidy a imunoglobuliny. Léčba 2. linie při insuficienci první není přesně definována. Formou kazuistik byly popsány případy, kdy pomohl daklizumab, alemtuzumab či etanercept. Uvedená cytostatická léčba má potenciál dosáhnout u dětí zpomalení průběhu, nicméně zastavení procesu a vyléčení se uvedenou chemoterapií nepodaří vždy dosáhnout. Jediným zásadním léčebným postupem je alogenní transplantace. Ta je považována za léčbu volby, pokud je vhodný dárce [77–83].

### Závěr

Z uvedeného popisu je zřetelná nezměrná pestrost klinických projevů, ale i morfologických obrazů. A poslední roky přinesly důraz na vyšetření mutací, které se u těchto nemocí vyskytují. Při průkazu mutace ovlivnitelné cílenou léčbou je možné tuto léčbu podat jen se schválením plátce zdravotní péče. Proto je žádoucí při odběru materiálu na histologickém vyšetření odebrat nativní vzorek i k pozdějšímu cílenému vyšetření možných mutací, jejichž průkaz by mohl nasměrovat další terapeutické kroky. Pro molekulární diagnostiku histiocytárních neoplazií i pro účely prediktivní onkolo-

gie lze využít standardní formolparafinový materiál biopsie.

### Dedikace

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit: MZ ČR – RVO (FNBR, 65269705) a Institucionální aktivity MOU: MZ ČR – RVO (MOU, 00209805).

### Literatura

1. Khoury JD, Solary E, Abal O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of the tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon 2017.
3. Emile JF, Abal O, Freitag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127(22): 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
4. Scott GC, Berger R, McKean HE. The role of atmospheric pressure variation in the development of spontaneous pneumothoraces. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(3): 659–662. doi: 10.1164/ajrccm/139.3.659.
5. Heimlich HJ. Valve drainage of the pleural cavity. *Dis Chest* 1968; 53(3): 282–287. doi: 10.1378/chest.53.3.282.
6. Robinson CL. Autologous blood pleurodesis in recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Can J Surg* 1987; 30(6): 428–429.
7. Sahn SA, Good IT Jr, Potts DE. The pH sclerosing agents: a determinant of pleural symphysis. *Chest* 1979; 76(2): 199–200. doi: 10.1378/chest.76.2.198.
8. Daddi N, Vannucci J, Maggio C et al. Efficacy of tige-cycline pleurodesis: a comparative experimental study. *J Surg Res* 2011; 169(2): e109–e118. doi: 10.1016/j.jss.2010.07.001.
9. Selikoff IJ, Broder RA, Bader ME et al. Asbestosis and neoplasia. *Am J Med* 1967; 42(4): 487–496. doi: 10.1016/0002-9343(67)90049-6.
10. Boutin C, Viallant JR, Aeloni Y. Practical thoracoscopy. Springer-Verlag; Berlin 1991.
11. Horvath T, Moravcik P, Mitas L et al. Borderline pneumothorax. *Video Assist Thorac Surg* 2019; 4: 19. doi: 10.21037/vats.2019.08.02.
12. Doubková M, Adam, Z, Doubek M et al. Diagnostika a léčba plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Studia Pneumol Phtiseol* 2020; 80(2): 70–75.
13. Doubková M, Tomišková M, Skříčková J. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk – nemoc kuřáků. *Studia Pneumol Phtiseol* 2014; 74(5): 158–161.
14. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 72. doi: 10.1186/1750-1172-8-72.
15. Goyal G, Young JR, Koster MJ et al. Mayo clinic histiocytosis working group. The Mayo clinic histiocytosis working group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans cell, histiocytosis, and Rosai-Dorfman disease. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(10): 2054–2071. doi: 10.1016/j.jmayocp.2019.02.023.
16. Goyal G, Tazi A, Go RS et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022; 139(17): 2601–2621. doi: 10.1182/blood.202101434.
17. Kolenová A, Bubanská E, Špotová A et al. Cílená léčba závažné multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk. *Pediatr Prax* 2018; 19(1): 27–31.
18. Adam Z, Pour L, Tomiška M et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled příznaků, které přivádějí pa-

cienty k lékářům všech medicínských odborností. *Vnitr Lek* 2022; 68(2): e11–e21.

19. Fischer AS, Zaladonis AG, Subrt P et al. Indeterminate cell histiocytosis mimicking rosacea. *Cureus* 2021; 13(1): e12850. doi: 10.7759/cureus.12850.

20. Adam Z, Ježová M, Šlampa P et al. Indeterminate cell histiocytosis – disappearance of skin infiltration following electron beam therapy and an application of 2-chlorodeoxyadenosine: case report. *Vnitr Lek* 2017; 63(4): 284–288.

21. Lie E, Jedrych J, Sweren R et al. Generalized indeterminate cell histiocytosis successfully treated with methotrexate. *JAAD Case Rep* 2022; 25: 93–96. doi: 10.1016/j.jidcr.2022.05.027.

22. Liu T, Cai HC, Cai H et al. Intermediate-dose cytarabine is an effective therapy for adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 39. doi: 10.1186/s13023-022-02193-0.

23. Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T et al. Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell sarcoma: current understanding and differential diagnosis. *J Clin Exp Hematop* 2016; 56(2): 109–118. doi: 10.3960/jslr.56.109.

24. Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK et al. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(12): 1868–1876. doi: 10.1097/PAS.0b013e31818593d6.

25. Xu XL, Bu WB, Zong WK et al. Indeterminate cell histiocytosis: a case series and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 559–561. doi: 10.1684/ejd.2017.3121.

26. Eissa SS, Clay MR, Santiago T et al. Dasatinib induces a dramatic response in a child with refractory juvenile xanthogranuloma with a novel MRC1-PDGFRB fusion. *Blood Adv* 2020; 4(13): 2991–2995. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001890.

27. Fölster-Holst R. Severe systemic juvenile xanthogranuloma is an indication for systemic therapy. *Br J Dermatol* 2017; 176(2): 302–304. doi: 10.1111/bjd.15297.

28. Höck M, Zelger B, Schweiggmann G et al. The various clinical spectra of juvenile xanthogranuloma: imaging for two case reports and review of the literature. *BMC Pediatr* 2019; 19(1): 128. doi: 10.1186/s12887-019-1490-y.

29. Maintz L, Wenzel J, Irnich M et al. Successful treatment of systemic juvenile xanthogranulomatosis with cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2017; 176(2): 481–487. doi: 10.1111/bjd.14813.

30. Pícaris J, Pysher T, Zhou H et al. BRAF V600E mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS-JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim-Chester disease. *Acta Neuropathol Commun* 2019; 7(1): 168. doi: 10.1186/s40478-019-0811-6.

31. Simko SJ, Tran HD, Jones J et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(3): 479–487. doi: 10.1002/psc.24772.

32. Tomás-Velázquez A, Reyes-Múgica M, González-Menchen A et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate for juvenile xanthogranuloma in an adult. *Dermatol Ther* 2022; 35(1): e15200. doi: 10.1111/dth.15200.

33. Zou T, Wei A, Ma H et al. Systemic juvenile xanthogranuloma: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70(5): e30232. doi: 10.1002/pbc.30232.

34. Goyal G, Heaney ML, Collin M et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020; 135(22): 1929–1945. doi: 10.1182/blood.2019003507.

35. Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M et al. Dabrafenib and trametinib treatment for Erdheim-Chester disease with brain stem involvement. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2(3): 303–308. doi: 10.1016/j.jmayocpiq.2018.05.001.

36. Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017; 130(11): 1377–1380. doi: 10.1182/blood-2017-03-771873.
37. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018; 93(5): E114–E117. doi: 10.1002/ajh.25055.
38. Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. *Oncoimmunology* 2018; 7(8): e1450712. doi: 10.1080/2162402X.2018.1450712.
39. Hao X, Feng R, Bi Y et al. Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 23(1): 48–53. doi: 10.3171/2018.6.PEDS17728.
40. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020; 135(16): 1311–1318. doi: 10.1182/blood.2019002766.
41. Král Z, Krejčí M, Ježová M et al. Léčba Erdheimovyo-Chesterovy choroby. *Trans Hematol Dnes* 2020; 26(4): 271–277.
42. Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L et al. FDA approval summary: vemurafenib for the treatment of patients with Erdheim-Chester disease with the BRAFV600 mutation. *Oncologist* 2018; 23(12): 1520–1524. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0295.
43. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: a case report. *J Clin Exp Hematop* 2018; 58(4): 161–165. doi: 10.3960/jslrt.18015.
44. Adam Z, Sturtz P, Pour L et al. Cladribine is highly effective in the treatment of Langerhans cell histiocytosis and rare histiocytic disorders of the juvenile xanthogranuloma group. *Vnitr Lek* 2012; 58(6): 455–465.
45. Aba O, Jacobsen E, Picarsic J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* 2018; 131(26): 2877–2890. doi: 10.1182/blood-2018-03-839753.
46. Adam Z, Adamová Z, Pour L et al. Rosai-Dorfman-Destombesova choroba – histiocytární onemocnění se zánětlivými projevy. *Klin Onkol* 2022; 35(4): 262–270. doi: 10.48095/ccko2022262.
47. Averitt AW, Heym K, Akers L et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai Dorfman disease): diagnostic and treatment modalities for this rare entity revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40(4): e198–e202. doi: 10.1097/MPH.0000000000001044.
48. Golwala ZM, Taur P, Pandrowala A et al. Sirolimus-A targeted therapy for Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(12): e27994. doi: 10.1002/pbc.27994.
49. Tirado-Sánchez A. Recalcitrant primary cutaneous Rosai-Dorfman disease. Efficacy of sirolimus and intralésional methylprednisolone. *Skin Health Dis* 2023; 3(5): e273. doi: 10.1002/ski2.273.
50. Ghawes MS, Ng T, Chen LYC. Confirmed efficacy of lenalidomide and dexamethasone in unresectable cutaneous facial Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3(1): 94–96. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.11.002.
51. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R et al. Histiocytic neoplasms, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(11): 1277–1303. doi: 10.6004/jnccn.2021.0053.
52. Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A et al. Rosai-Dorfman disease of the lung overlapping with IgG4-related disease: the difficulty in its differential diagnosis. *Intern Med* 2017; 56(8): 937–941. *J Clin Pathol* 2020; 73(11): 697–705. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206733.
53. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J, Rosai-Dorfman disease with activating KRAS mutation – response to cobimetinib. *N Engl J Med* 2017; 377(24): 2398–2399. doi: 10.1056/NEJMcl1713676.
54. Kemps PG, Picarsic J, Durham BH et al. ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 2022; 139(2): 256–280. doi: 10.1182/blood.2021013338.
55. Guo Y, Qu HB, Ning G et al. Case report: ALK-positive histiocytosis with *KIF5B-ALK* fusion in cerebrum-disseminated lesions in a child. *Front Oncol* 2022; 12: 858939. doi: 10.3389/fonc.2022.858939.
56. Liu W, Liu HJ, Wang WY et al. Multisystem ALK-positive histiocytosis: a multi-case study and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 53. doi: 10.1186/s13023-023-02649-x.
57. Kommalapati A, Tella SH, Go RS et al. Predictors of survival, treatment patterns, and outcomes in histiocytic sarcoma. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(2): 553–555. doi: 10.1080/10428194.2018.1492128.
58. Branco B, Comont T, Ysebaert L et al. Targeted therapy of BRAF V600E-mutant histiocytic sarcoma: a case report and review of the literature. *Eur J Haematol* 2019; 103(4): 444–448. doi: 10.1111/ejh.13303.
59. Farris M, Hughes RT, Lamar Z et al. Histiocytic sarcoma associated with follicular lymphoma: evidence for dramatic response with rituximab and bendamustine alone and a review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19(1): e1–e8. doi: 10.1016/j.clml.2018.10.004.
60. Gounder MM, Solit DB, Tap WD. Trametinib in histiocytic sarcoma with an activating MAP2K1 (MEK1) mutation. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1945–1947. doi: 10.1056/NEJMcl1511490.
61. Chohan KL, Abeykoon JP, Young JR et al. Sirolimus as frontline therapy for PTEN-mutated histiocytic sarcoma. *Haematologica* 2023; 108(6): 1702–1706. doi: 10.3324/haematol.2022.282207.
62. Imataki O, Uemura M, Fujita H et al. Application of PD-L1 blockade in refractory histiocytic sarcoma: a case report. *Mol Clin Oncol* 2022; 17(3): 136. doi: 10.3892/mco.2022.2569.
63. Massoth LR, Hung YP, Ferry JA et al. Histiocytic and dendritic cell sarcomas of hematopoietic origin share targetable genomic alterations distinct from follicular dendritic cell sarcoma. *Oncologist* 2021; 26(7): e1263–e1272. doi: 10.1002/onco.13801.
64. Montalvo N, Lara-Endara J, Redrobán L et al. Primary splenic histiocytic sarcoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and review of literature of next-generation sequencing involving FLT3, NOTCH2, and KMT2A mutations. *Cancer Rep (Hoboken)* 2022; 5(5): e1496. doi: 10.1002/cnr2.1496.
65. Takada M, Hix JML, Corner S et al. Targeting MEK in a translational model of histiocytic sarcoma. *Mol Cancer Ther* 2018; 17(11): 2439–2450. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1273.
66. Venkataraman V, Massoth LR, Sullivan RJ et al. Secondary histiocytic sarcoma with BRAF<sup>V600E</sup> mutation responsive to MAPK-targeted therapy presenting with recurrence with mTOR mutation responsive to mTOR-targeted therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68(10): e29166. doi: 10.1002/pbc.29166.
67. Voruz S, Cairoli A, Naveiras O et al. Response to MEK inhibition with trametinib and tyrosine kinase inhibition with imatinib in multifocal histiocytic sarcoma. *Haematologica* 2018; 103(1): e39–e41. doi: 10.3324/haematol.2017.179150.
68. Zhao Y, Deng Y, Jiang Y et al. Case report: targeting the PD-1 receptor and genetic mutations validated in primary histiocytic sarcoma with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2023; 14: 1127599. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127599.
69. Viñas-Giménez L, Padilla N, Batlle-Masó L et al. A comprehensive database on the molecular basis of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2020; 11: 107. doi: 10.3389/fimmu.2020.00107.
70. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146(4): 507–519. doi: 10.5858/arpa.2020-0802-RA.
71. Koumadoraki E, Madouros N, Sharif S et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infection: a literature review. *Cureus* 2022; 14(2): e22411. doi: 10.7759/cureus.22411.
72. Masood A, Wahab A, Clifford T et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis due to nivolumab/ipilimumab in a renal cell cancer patient – a case report. *Clin Case Rep* 2021; 9(12): e05184. doi: 10.1002/ccr3.5184.
73. Kim DW, Bukhari A, Lutfi F et al. Low utility of the H-Score and HLH-2004 criteria to identify patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after CAR-T cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(6): 1339–1347. doi: 10.1080/10428194.2021.2024817.
74. Suková M, Mejstříková E, Vodičková E et al. Hemofagocytující lymfohistiocytóza. *Vnitr Lek* 2010; 56 (Suppl 2): 157–169.
75. Daver N, McClain K, Allen CE et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017; 123(17): 3229–3240. doi: 10.1002/cncr.30826.
76. Histiocytosis association. [online]. Available from: www.histio.org.
77. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. *Crit Care Med* 2022; 50(5): 860–872. doi: 10.1097/CCM.0000000000000361.
78. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(11): e27929. doi: 10.1002/pbc.27929.
79. La Rosée P, Horne A, Hines M et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133(23): 2465–2477. doi: 10.1182/blood.2018894618.
80. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5): 1508–1517. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.
81. Taylor ML, Hoyt KJ, Han J et al. An evidence-based guideline improves outcomes for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2022; 49(9): 1042–1051. doi: 10.3899/jrheum.211219.
82. La Rosée P, Horne A, Hines M et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 133(23): 2465–2477. doi: 10.1182/blood.2018894618.
83. Lerkvaleekul B, Vlăyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol* 2018; 10: 117–128. doi: 10.2147/OARRR.S151013.