

Představení histiocytárních chorob, o nichž pojednává toto supplementum časopisu Vnitřní lékařství

Z. Adam, Z. Adamová, M. Krejčí, L. Pour, P. Szturz

Interní hematoonkologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Souhrn: Histiocytární choroby jsou velmi vzácné, jejich incidence není přesně zmapována, incidence histiocytózy z Langerhansových buněk se pohybuje kolem 1–2 případů na 1 milion obyvatel, incidence ostatních je podstatně menší. Do skupiny histiocytárních chorob patří Histiocytic sarcoma, histiocytóza z Langerhansových buněk, sarkom z Langerhansových buněk, sarkom z interdigitujících dendritických buněk, sarkom z folikulárních dendritických buněk, tumory z fibroblastických a retikulárních buněk, tumor z indeterminovaných dendritických buněk a skupina nemocí řazených do skupiny juvenilního xantogranulomu, do této kategorie patří také Erdheimova-Chesterova choroba. V textu jsou tyto choroby stručně představeny. Podrobné pohledy různých specializací medicíny na tyto nemoci přináší další články tohoto supplementa.

Klíčová slova: nádory vycházející z Langerhansových buněk – histiocytóza z Langerhansových buněk – sarkom z Langerhansových buněk – sarkom z interdigitujících dendritických buněk – sarkom z folikulárních dendritických buněk – tumory z fibroblastických a retikulárních buněk – tumor z indeterminovaných dendritických buněk – diseminovaný juvenilní xantogranulom – Erdheimova-Chesterova choroba

An overview of the histiocytic diseases that are a subject to this Vnitřní lékařství supplement

Summary: Histiocytoses are rare diseases, the incidence of which has not been precisely estimated; the incidence of Langerhans cell histiocytosis is around 1 to 2 cases per a million inhabitants, the incidence of other histiocytic diseases is significantly lower. Histiocytoses include histiocytic sarcoma, Langerhans cell histiocytosis, Langerhans cell sarcoma, interdigitating dendritic cell sarcoma, follicular dendritic cell sarcoma, fibroblastic reticular cell tumours and patients classified as having juvenile xanthogranuloma; this category also includes Erdheim-Chester disease. The text briefly introduces each disease. Other papers included in this supplement provide detailed insights into these diseases from perspectives of various medical specializations.

Key words: tumors derived from Langerhans cells – Langerhans cell histiocytosis – Langerhans cell sarcoma – interdigitating dendritic cell sarcoma – follicular dendritic cell sarcoma – fibroblastic reticular cell tumors – indeterminate dendritic cell tumor – disseminated juvenile xanthogranuloma – Erdheim-Chester disease

Klasifikace histiocytárních chorob

Histiocytární choroby jsou vzácné a klinickým průběhem velmi různorodé jednotky. Vycházejí ve většině případů z buněk hematopoetické řady, a proto jsou WHO klasifikací řazeny do krevních chorob. Když jsme však vzali do ruky obsáhlé učebnice hematologie, většinou jsme v nich tuto skupinu chorob nenašli.

Pro relativní vzácnost těchto chorob nejsou k dispozici spolehlivé údaje o jejich incidenci a etiopatogenetických faktorech. Jaffé v knize WHO klasifikace maligních krevních chorob udává, že tvoří 1 % ze všech maligních chorob, které vznikají v lymfatických uzlinách.

Jedinou chorobou z této skupiny, která má jasně definovaný genetický základ, je familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza, u níž byly prokázány

mutace některých genů (gen pro perforin *PRF1* a gen *Munc13-4*). Obě tyto mutace způsobují defektní buněčnou cytotoxicitu.

Jednotlivé formy maligních histiocytárních onemocnění je obtížné rozlišit dle klinických příznaků. Histopatologie a imunofenotypizace je proto základní diagnostickou metodou pro jejich klasifikaci.

Nemoci a syndromy, řazené do skupiny histiocytárních chorob, jsou charakteristické infiltrací a akumulací buněk monocyto-makrofágového systému v postižených tkáních. Z druhé strany, ne všechny stavy, u nichž dominuje histiocytární infiltrace, jsou klasifikovány jako histiocytóza, protože histiocytární infiltrace představuje sekundární proces. K těmto sekundárním histiocytózám patří X vázaný lym-

foproliferativní syndrom a některé vrozené lipidózy.

Pro porozumění této relativně vzácné skupině nemocí je nutné připomenout současné představy o vzniku histiocytů.

Prapůvodcem fyziologického histiocytu je kmenová buňka kostní dřeně.

Ta se vlivem určitých stimulů vyvíjí do myeloblasto-monoblastové buněčné linie. Buňky této linie se pak dále diferencují na zralé monocyty, které cirkulují v periferní krvi a následně přestupují do tkání, kde pak podstupují terminální diferenciaci. Monocyty tedy v žádném případě necirkulují. Po přestupu do tkání se diferencují na makrofágy kostní dřeně, Kupfferovy buňky jater, Langerhansovy buňky v kůži, mukokutánních spojích, uzlinách, plicích.

Tab. 1. Jednotlivé typy buněk histiocytární buněčné linie.

Buňky zpracovávající, fagocytyující antigen (antigen processing cells)

tkáňové makrofágy
monocyty
sinusoidální histiocyty
epiteloidní histiocyty
makrofágy lymfatických uzlin
s nepravdělným buněčným debritem,
tzv. „tingible body macrophages“

Buňky prezentující antigen (antigen presenting cells)

folikulární dendritické buňky
(lymfatické folikuly)
interdigitující dendritické buňky
(lymfatický parakortex)
Langerhansovy buňky (kůže, plíce a jiné)
plazmocytoidní dendritické buňky

Tab. 2. Klasifikace histiocytárních chorob dle WHO klasifikace maligních krevních chorob (2008) a dále dle International Histiocyte Society [56].

Klasifikace histiocytárních chorob dle WHO klasifikace krevních chorob (2008)

- histiocytic sarcoma
- tumors derived from Langerhans cells (častější Langerhans cell histiocytosis) a vzácný Langerhans cell sarcoma
- interdigitating dendritic cell sarcoma
- follicular dendritic cell sarcoma
- fibroblastic reticular cell tumors
- indeterminate dendritic cell tumor
- disseminated juvenile xanthogranuloma (tato nemoc má mnoho klinických forem, jednou z nich je Erdheimova-Chesterova nemoc)

Klasifikace histiocytárních chorob dle International Histiocyte Society**I. třída:**

- histiocytóza z Langerhansových buněk (Histiocyte society tuto nemoc uvádí jako nejasný reaktivní proces, WHO klasifikace jako maligní chorobu.)

II. třída:

non-Langerhans cell histiocytózy:

1. hemofagocytyující lymfohistiocytózy:

- familiární erytrofagocytyující lymfohistiocytóza (FEL)
- sekundární hemofagocytyující lymfohistiocytózy
 - a) asociovaná s infekcí
 - b) asociovaná s neoplazií
 - c) jiné

2. sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (Rosai-Dorfman)**3. juvenilní xanthogranulom a příbuzné choroby****4. Erdheimova-Chesterova choroba****5. retikulohistiocytom****6. solitární histiocytomy s genotypem odpovídajícím mikrofágům****III. třída:**

maligní histiocytózy:

- akutní monocytární leukemie (M5)
- akutní myelomonocytární leukemie (M4)
- pravý histiocytární sarkom
- maligní histiocytóza

Interdigitující dendritické buňky a Langerhansovy buňky jsou si v mnohém podobné a obě tyto skupiny buněk prezentují antigen T-lymfocytům. Interdigitující buňky se nacházejí v parakortexu klidových a reaktivních lymfatických uzlin, Langerhansovy buňky jsou přítomné v kůži, plicích i v dalších orgánech.

Dendritické buňky nemají tolik lysozomálních enzymů jako fagocytyující makrofágy. Interdigitující dendritické buňky a Langerhansovy buňky mají jen slabou lysozomální enzymovou aktivitu a folikulární dendritické buňky nemají žádnou. Všechny dendritické buňky však silně exprimují HLA antigeny I. i II. třídy.

Jednotlivé typy buněk uvádí tab. 1.

Histiocytární nemoci tvoří velmi divergentní skupinu nemocí, z nichž některé jsou reaktivní, jiné maligní a mnohdy není jasné, zda nemoc považovat za reaktivní či maligní.

Pro popisy těchto chorob se v současnosti používá jak klasifikace, kterou vytvořila International Histiocyte Society, tak WHO klasifikace krevních chorob. Obě klasifikace uvádí tab. 2.

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)**Definice nemoci a její incidence**

Uvedený termín histiocytóza z Langerhansových buněk zahrnuje široké spektrum závažnosti klinických projevů. Dříve bylo toto onemocnění, vzhledem ke své tajuplnosti, nejasné etiologii a rozpakům, zdali je řadit k nádorovým nebo infekčním onemocněním či lipidovým teaurismózám, nazýváno histiocytosis X.

Klinicky se onemocnění manifestuje širokou škálou příznaků, počínaje náhodným RTG nálezem specifického jednoložiskového lytického procesu v kosti (označované též termínem eozinofilní kostní granulom) až po generalizované systémové postižení.

Incidenci LCH v ČR zcela přesně neznáme. WHO klasifikace krevních chorob uvádí incidenci 5/1 milion všech osob s tím, že u dětí je tato nemoc

Dle funkce je možno rozdělit buňky histiocytárního systému do 2 skupin:

- antigen processing (phagocytic) cells,
- antigen presenting cells neboli dendritické buňky.

Dendritické buňky obvykle nefagocytyují a jejich hlavní funkce je prezentovat antigen T- a B-lymfocytům.

Buňky folikulárního dendritického retikula jsou v lymfatických folikulech, kde prezentují antigen B-lymfocytům. Folikulární dendritické buňky neexprimují CD45 (leukocyte common antigen), a jejich původ je proto považován spíše za stromální než hematopoetický.

podstatně častější. V České republice je dětskými hematologi a onkologi ročně registrováno asi 15 dětí s nově diagnostikovanou LCH, počet dětí s izolovanou kostní formou LCH, která nevyžaduje jinou než chirurgickou léčbu, není znám. Němečtí autoři uvádějí incidenci LCH u dospělých 1–2 případy/1 milion obyvatel.

V dospělosti se projevuje převážně jako jedno- či víceložiskové kostní postižení, zatímco u dětí má nemoc spíše charakter systémového postižení.

Patogeneze a etiologické faktory

V případě Langerhansovy histiocytózy je stále otevřená diskuze mezi dvěma názory. Dle prvního z nich je Langerhansova histiocytóza reaktivní stav nejasného původu. Byla sice prokázána klonalita Langerhansových buněk v patologických ložiscích, ale ani tento nálezný zcela nevyvrátil představu reaktivního stavu a průkaz klonality není možné brát jako jednoznačný průkaz maligní etiologie. Zvažuje se také familiární predispozice, neboť určitá akumulace této poruchy v některých rodinách byla přece jenom prokázána.

Jiní autoři považují alespoň některé případy Langerhansovy histiocytózy za maligní klonální proliferaci. Na otázku, zda se jedná o maligní či reaktivní proces, není tedy zatím přijata jednoznačná odpověď. Autoři WHO klasifikace krevních chorob uvádějí definici Langerhansovy histiocytózy: „Jde o neoplastickou proliferaci Langerhansových buněk exprimujících CD1a, S-100 protein a Birbeckova granula“, zatímco klasifikace Mezinárodní Histiocytární společnosti, event. základní učebnice dětské onkologie z roku 2006, popisuje Langerhansovu histiocytózu stále jako patologický reaktivní proces neznámého původu, nikoliv jako maligní proliferaci.

WHO klasifikace krevních chorob dále definuje sarkom z Langerhansových buněk jako neoplastickou proliferaci Langerhansových buněk se zřetelnými cytologickými maligními znaky, neboli něco jako high grade histiocytózu z Langerhansových buněk.

Tab. 3. Klinické formy histiocytózy z Langerhansových buněk – původní staré historické názvy z doby, kdy nebyla známa patofyziologie této choroby. Dnes prostě používáme patologicko-anatomické označení histiocytóza z Langerhansových buněk.

Historický název nemoci	Historický název nemoci	Eozinofilní kostní granulom
Nemoc Lettererova-Siweho	Nemoc Handova-Schüllerova-Christianova	
Vzniká obvykle v raném věku, do 2 let.	Je typická pro věk 2–6 let.	dospělý věk, starší děti
Vyznačuje se postižením kůže a sliznic až generalizovaným exantémem, otoky, generalizovanou lymfadenopatií, anémií, někdy pancytopenií, postižením jater, sleziny i plic, střeva a někdy lytickými kostními ložisky.	Je charakterizována následující triádou: 1. polyurie – diabetes insipidus, 2. exoftalmus a retroorbitální infiltráty, 3. lytické defekty plochých kostí, mohou však být i kožní projevy jako u Lettererovy-Siweho nemoci. Infiltrace hypotalamické pituitární oblasti LCH granulomy způsobuje nejen diabetes insipidus, ale také deficit hormonů předního laloku hypofýzy. Častý je deficit růstového hormonu a v těchto případech se jeho substituce považuje za vhodnou. Nemoc, i když vyléčená, může mít trvalé neuro-psychické důsledky v dospělosti: snížení intelektu, obtížné učení, horší výsledky ve škole, emoční poruchy. Proto všichni nemocní s diabetes insipidus musí být komplexně vyšetřeni a sledováni endokrinologem.	izolované jedno nebo i více kostních lytických ložisek

Manifestace u dětí

Onemocnění se nejčastěji projevuje ve 2–4 letech věku. U 75% dětských pacientů postihuje histiocytóza více orgánů (kůži, kosti, uzliny, některé vnitřní orgány). Hlavní klinickou manifestací LCH u dětí je přítomnost lytických kostních lézí. Nejčastějšími prvními příznaky u kojenců a malých dětí jsou typické kožní morfy, připomínající seborrheu, typicky ve vlasaté části hlavy. Dále se mohou vyskytnout následující příznaky: chronické otitidy, příznaky diabetes insipidus, bolesti kostí, otoky hlavy, pokles víčka, event. celkové příznaky jako neprosívání, váhový úbytek, horečky, dušnost, lymfadenopatie, bolesti břicha způsobené hepatosplenomegalií, míšní kompresivní syndromy. Postižené děti obvykle málo rostou. Příčina malého růstu je asi komplexní, uvádí se nadprodukce katabolických cytokinů, vliv kortikosteroidní a cytostatické terapie a nedostatek růstového hormonu.

U malých dětí, nejčastěji mladších 2 let, je typická agresivní diseminovaná forma LCH, vyznačující se celkovým chřadnutím dítěte, hepatosplenomegalií, generalizovanou lymfadenopatií, anémií, někdy pancytopenií a případně lytickými kostními ložisky. Dříve než byla poznána patofyziologie této nemoci, se tato kombinace postižení nazývala chorobou Lettererovou-Siweho.

U starších dětí se pak popisovala dříve forma nazvaná „nemoc Handova-Schüllerova-Christianova“, s polyurií (diabetes insipidus z postižení pituitární oblasti), exoftalmem (způsobeným přítomností retroorbitálních granulomů) a lytickými defekty plochých kostí.

Uvedené rozdíly popsanych forem nemocí shrnuje tab. 3. Dnes se však používání těchto historických označení jednotlivých forem nepoužívá.

Onemocnění je léčitelné, je možné dosáhnout kompletní dlouhodobé remise či vyléčení. U dospělých, kteří měli

toto onemocnění v dětství, je obvykle trvalé postižení hypotalamu a je nutná trvalá substituce antidiuretického hormonu, méně často jsou sniženy hladiny i dalších hormonů.

Manifestace u dospělých

Pokud se nemoc projeví až v dospělosti, dominuje kostní manifestace. Méně častý je souběh kostního a plicního postižení. Podle analýzy provedené Baumgartnerem je postižení hypofýzy, lymfatických uzlin a jater v dospělém věku celkem vzácné, ale vyskytuje se. Při analýze projevů této nemoci u dospělých byla získána následující čísla: v 80 % bývají postiženy kosti, v 60 % kůže, ve 33 % játra, slezina a uzliny, ve 30 % kostní dřev, ve 25 % plíce, ve 25 % orbita, ve 20 % orodentální a otologická oblast, kde může způsobit uvolňování zubů. U dospělých pacientů má onemocnění velmi různorodý průběh. U některých postihne jenom jedno ložisko a po léčbě se již neobjeví, u jiných má recidivující charakter, u pacientů jsou objevována stále nová a nová ložiska a choroba může být příčinou omezené hybnosti či může dokonce přivodit smrt.

Diabetes insipidus bývá vyjádřen u méně než 15 % pacientů.

K prognosticky nepříznivým faktorům patří věk pod 2 roky, orgánová dysfunkce, multiorgánové postižení nebo kombinace orgánové dysfunkce s infiltrací jater.

V literatuře zatím nebylo popsáno postižení srdce, svalů, ledvin, gonád a periferních nervů. V dalším textu rozvedeme jednotlivé projevy nemoci dle orgánů a tkání, které mohou být touto nemocí postiženy.

Krev a kostní dřev

Periferní krevní obraz je buď zcela normální, nebo je přítomná mírná anémie chronického onemocnění. Monocytoza je vzácná a spíše reaktivní. Ačkoliv prekurzory Langerhansových buněk mají svůj původ v kostní dřev, nebyla jejich přítomnost v periferním krevním obraze zachycena. V periferním krevním obraze

se udává vysoký poměr CD4/CD8 díky nízkému počtu CD8⁺ lymfocytů. V remisi se jejich počet vrací na normální hodnoty. Jiné typické abnormality T- a B-lymfocytů nejsou patrné, koncentrace gamaglobulinů může být i zvýšená. Pancytopenie se zjistí jen u 5–10 % pacientů, u části z nich byla současně nalezena masivní infiltrace kostní dřev Langerhansovými buňkami. U jiných naopak byla kostní dřev normální a pancytopenie byla způsobena fagocytární aktivitou Langerhansových buněk v jednotlivých ložiscích. Stupeň postižení kostní dřev je variabilní, u většiny pacientů Langerhansovy buňky v kostní dřev nejsou. Masivní infiltrace kostní dřev je výjimečná.

Kostní ložiska

Osteolytické defekty se objevují hlavně v osovém skeletu, méně v periferních kostech. Uvádí se, že kostní ložiska jsou v 51 % v oblasti kalvy, ve 30 % v čelisti (což může vést k uvolňování zubů), v 17 % v dlouhých kostech, v 13 % v obratlech, v 13 % v pánvi, 6 % v žebrech.

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. Ložiska v kostech lze detekovat jak radioizotopy (technecium pyrofosfonát, FDG-PET), tak RTG. Oba typy vyšetření se doplňují. Nejcitlivější metodou zobrazení patologického děje v kosti je však magnetická rezonance (MR) a nejnověji PET-CT. Přínos PET-CT je analyzován ve 3 článcích tohoto supplementa, protože se jedná o relativně nový diagnostický přístup.

Za zvláště riziková kostní ložiska jsou považovány kostní defekty v oblasti temporální, orbitální či mastoideální. Postižení těchto kostí signalizuje vyšší pravděpodobnost pozdějšího postižení CNS, hlavně mozkového kmene a cerebella.

Mozek a hypofýza

Diabetes insipidus je dobře známou komplikací Langerhansovy histiocytózy, postihuje 10–50 % dětských pa-

cientů, může se ale objevit i v dospělosti jako první příznak této nemoci. Při MR zobrazení CNS mají tito pacienti patologické infiltráty v stopce hypofýzy nebo v oblasti hypotalamu.

Přibližně u 1/2 z nich se diabetes insipidus projeví jako první příznak nemoci a u dalších se objeví do 4–5 let. Postižení přední části hypofýzy je méně časté, asi u 10 % pacientů. Deficit růstového hormonu nebývá tak častý jako malý vzrůst pacientů. Příčina nedostatečného vzrůstu je asi komplexní, přispívá k němu jak léčba kortikoidy, tak nediodagnostikované postižení střeva a malabsorpce. Nedostatek růstového hormonu může být důvodem neúspěšnosti in vitro fertilizace. Někdy však může vzniknout až úplný panhypopituitarismus. Hypotalamický syndrom s hyperfagií je vzácný, provází jej porucha regulace teploty a nezvyklá náladovost.

Metodou detekce těchto změn v CNS jsou jednak funkční endokrinologické testy a jednak magnetická rezonance nebo CT s aplikací kontrastní látky. Expanzivní ložiska jsou prokazatelná těmito metodami u 50 % pacientů s poruchou funkce hypofýzy. Disperzní infiltraci prokáže jedině autopsie. Není jasné, proč Langerhansovy buňky mají takovou afinitu k hypotalamu a jeho stopce.

Poškození CNS však může mít i další formy. Poměrně vzácné, ale velmi závažné, je trvalé postižení CNS. Vzhledem k nemožnosti zkoumat průběh těchto komplikací opakovanými biopsiemi musí poznání vycházet ze zobrazovacích metod, nemnohých výsledků biopsií a autoptických studií. Dle posledních informací je možné diferencovat 3 typy postižení:

- ohraničené granulomy v oblasti mozkové pojivové tkáně zřetelné na MR zobrazení, odpovídající tumorózním ložiskům v meningách nebo v choriooidním plexu. Jejich histologie odpovídá Langerhansovým granulomům v pojivové tkáni;
- granulomy v oblasti pojivové mozkové tkáně s částečnou infiltrací okolního nervového parenchymu jak patologickými (CD1a⁺), tak i reak-

tivními histiocyty. Tyto infiltráty byly provázené výraznou T buněčnou infiltrací a neurodegenerací, ztrátou neuronů, axonů a gliózu;

- neurodegenerativní ložiska postrádající CD1a⁺ buňky, nejčastěji postihující cerebellum, nucleus dentatus, cerebellární bílou hmotu a mozkový kmen, s výraznou zánětlivou infiltrací, obsahující CD8 lymfocyty. Tento proces vede k degeneraci a glióze nervové tkáně. Tento neurodegenerativní proces se objevuje na základě dominantně T buněčného zánětlivého procesu a je provázena destrukcí neuronů a axonů se sekundární demyelinizací, připomínající paraneoplastickou encefalitidu. Tento typ postižení se objevuje až za dlouhou dobu od stanovení diagnózy, je postupně progredující a nevratný. Projevuje se hyporeflexií, ataxií, závratěmi, dysartrií, nystagmem, tremorem, diplopií, psychomotorickou retardací a neuropsychologickými defekty.

Uši

Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagací choroby z processus mastoideus. Infiltrace je nebolestivá a postupně vede k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu. Postižení ORL oblasti je věnován samostatný článek tohoto supplementa.

Oči

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětské lékaři se s ní setkávají u 20–30 % nemocných Langerhansovou histiocytózou. Projevuje se ptózou víčka, edémem papily a poruchou funkce VII. nervu. Někdy může být poškozen optický nerv, což si občas kromě systémové léčby vynutí i akutní léčbu nitroložiskovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii.

Játra a slezina

Játra i slezina mohou být touto chorobou postižena, což se projeví jejich

zvětšením. Velmi silná infiltrace jater pak může vyvolat příznaky jaterního selhání (pokles albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenku bez výrazného zvýšení jaterních enzymů). V chronických formách 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.

Plicí a dýchací cesty

Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí, 60–100 % pacientů s plicní formou jsou kuřáci. Incidence plicního postižení mezi všemi pacienty s uvedenou chorobou se udává kolem 20 %. Infiltrace vyvolává restriktivní změny, které předcházejí RTG změnám. Radiografický nález je tvořen cystami a intersticiálními nodulárními opacitami obvykle blíže k hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je HRCT, s jehož pomocí je možno rozpoznat tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou přitom více koncentrované v horních lalocích, méně jich je ve středních a vynechávají kosto-diaphragmatický úhel. Mikronoduly milimetrové velikosti 0,5–4,0 mm s typickou distribucí umožní dle některých autorů rozlišit pulmonální formu LCH od jiných nodulárních chorob.

Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně.

Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobí spontánní pneumotorax. Postižení plic histiocytózou často komplikuje nasedající oportunní infekce. Odlišit ji může být problém, neboť teplota a váhový úbytek mohou být jak prvními projevy plicní histiocytózy, tak mohou mít i jiné (infekční) příčiny.

Dle nálezů z konce 90. let minulého století se plicní Langerhansova histiocytóza dospělých liší od ostatních forem tím, že proliferující histiocyty jsou polyklonální, zatímco u ostatních

forem jsou histiocyty spíše monoklonální. Plicní forma Langerhansovy histiocytózy se považuje za reaktivní proces na kouření či jiné stimuly. U této formy bylo také potvrzeno, že v případech pacientů se silnou vůlí, kteří dokázali přestat kouřit, dle RTG nálezů došlo k spontánní regresi nemoci. Diagnostice těchto problémů jsou věnovány samostatné články tohoto supplementa.

Lymfatické uzliny

Histiocytóza obvykle nedělá výraznou adenopatii, pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení, ale i s generalizovanou lymfadenopatií, která připomínala maligní lymfom, jsme se setkali.

Dutina ústní

Počínající infiltrace se v této oblasti projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít k postižení kostí a uvolňování zubů či hypertrofii dásní. Progrese infiltrátů pak vytváří ulcerace v ústech. U dětí je diagnosticky významná předčasná druhá dentice. Postižení v oblasti dutiny ústní je věnován samostatný článek tohoto supplementa.

Trávicí trakt

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové neprospívání, hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejšímu postižení trávicího traktu. Endoskopický obraz přináší článek prof. Doberauera. Anální kanál a perianální oblast jsou infiltrovány často, a tvoří tak součást kožního postižení.

Kůže

Infiltrace kůže buňkami Langerhansovy histiocytózy dominuje v oblasti mediální roviny a často postihuje zapářkové a intertriginózní oblasti (třísla, pupek, vulvu, perianální krajinu, kůže pod prsy). Makroskopicky může být kožní postižení hodnoceno jako seborhoický ekzém, forma kožních projevů je však pestrá. Typickou morfolou pro histiocytární postižení kůže je hnědo-

Tab. 4. Morfologická charakteristika Langerhansovy histiocytózy.

Histologický vývoj ložiska LCH v průběhu času	Typické morfologické znaky LCH
proliferativní stadium – převažují Langerhansovy buňky	protein S-100
granulomatózní stadium – pestrá buněčnost	Birbeckova granula v cytoplazmě detekovatelná elektronovou mikroskopií
xantomatózní stadium a tvorba jizev	D-manosidáza cytoplazmatická ATP-áza přítomnost antigenu CD1a a také CD45 antigen CD68 se vyskytuje nepravidelně diagnózu je možné ověřit také imunofenotypizací patologických buněk v histologickém preparátu, případně i v likvoru

růžová papule velikosti 1–5 mm a může být snadno zaměněna za nespecifickou dermatitidu. U kojenců a malých dětí kožní postižení často připomíná seborrhoickou dermatitidu, typicky ve vlasaté části hlavy. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje. U závažných onemocnění však mohou kožní morfy splývat, ulcerovat s následnou bakteriální i mykotickou superinfekcí. Kožním projevům jsou věnovány další specializované články.

Stanovení diagnózy a rozsahu nemoci

Zásadním vyšetřením, nutným pro stanovení diagnózy, je samozřejmě biopsie excize. Pro nepatologa je vhodné jen vědět, že v době akutní choroby jsou v ložisku přítomny četné Langerhansovy buňky, exprimující proliferativní markery Ki-51 a Ki-67 a eozinofily. Později v ložisku ubývá Langerhansových buněk, přibývá makrofágů a fibrocytů a nakonec obraz odpovídá postnekrotické fibróze. Někdy může být obtížné rozlišení osteomyelitidy od kostních ložisek histiocytózy, stejně jako odlišení plicní formy histiocytózy od jiných granulomatózních plicních procesů. Histologický vývoj ložiska Langerhansovy histiocytózy lze tedy rozdělit do následujících fází:

- proliferativní stadium (převažují Langerhansovy buňky),
- granulomatózní stadium (pestrá cytologie),
- xantomatózní stadium a tvorba jizev.

K potvrzení diagnózy Langerhansovy histiocytózy se proto používají další znaky, jejichž přítomnost je typická:

- protein S-100,
- cytoplazmatická ATP-áza a D-manosidáza,
- průkaz Birbeckových granul v cytoplazmě elektronovou mikroskopií,
- přítomnost antigenu CD1a,
- přítomnost antigenu CD45,
- antigen CD68 se vyskytuje nepravidelně.

Diagnózu je možné ověřit také imunofenotypizací. Pro Langerhansovu histiocytózu je patognomický nálezní antigenů II. HLA třídy, přítomnost CD1a antigenu a často i přítomnost antigenů fyziologicky se nacházejících na fagocytujících histiocytech: CD11c a CD14. Dále jsou uváděny následující znaky CD1a⁺⁺, CD 11c⁺⁺, CD44⁺⁺, CD54⁺⁺, CD58⁺⁺. Znaky CD2, CD11a, CD11b jsou na těchto patologických buňkách výjimečné a ve slabé intenzitě.

Buňky Langerhansovy histiocytózy v kostní tkáni produkují intenzivně interleukin-1 (Il-1) a prostaglandiny, které silně stimulují osteoklasty k odbourávání kostní tkáně.

Naopak Langerhansovy buňky jsou stimulovány k proliferaci interleukinem-2, neboť pro něj mají, na rozdíl od normálních histiocytů, receptor. Další cytokiny, které in vitro a zřejmě také in vivo mohutně stimulují proliferaci těchto buněk, je GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) a TNF α (Tumor Necrosis Factor α).

WHO klasifikace uvádí dále termín Langerhans cell sarkoma, který je vyhrazen pro maligní proliferaci Langerhansových buněk, které dle své morfologie mají známky dediferenciace a obvykle také agresivnější sarkomatózní růst a přitom imunofenotyp Langerhansových buněk.

Morfologické změny v ložisku v průběhu času, k nimž nutno přihlížet při interpretaci histologického nálezu, a morfologické znaky LCH shrnuje tab. 4. Morfologii histiocytárních chorob se věnují 2 samostatné články tohoto supplementa.

Langerhansovu histiocytózu je možno diagnostikovat jen tenkrát, když se na ni myslí. Jinak může být zaměněna s jinými chorobami. Např. infiltrace oblasti ucha za otitis media a kožní postižení za seborrhoickou dermatitidu.

Langerhansovu histiocytózu je nutno odlišit u dětí s kožním postižením od xantogranulomu, kožní mastocytózy, různých nespecifických dermatitid, a od dalších onemocnění monocyto-makrofágového systému včetně maligních.

U nemocných s multisystémovým postižením se musí odlišit chronické myeloproliferativní onemocnění.

Vyšetření při podezření na Langerhansovu histiocytózu zahrnuje: krevní obraz, jaterní enzymy, kvantitativní vyšetření bílkovin, koagulační vyšetření, snímek plic a RTG vyšetření skeletu, současně s izotopovým. Dále se při nejasnostech či patologii v krevním obraze vyšetřuje kostní dřev, plicní funkce, osmolarita moče (k vyloučení počínajícího diabetes insipidus) a případně cílené biopsie orgánů podle jednotlivých symptomů.

Pro rozsah Langerhansovy histiocytózy není vytvořen žádný všeobecně platný klasifikační systém (staging). Obecně se rozsah nemoci člení na mono- a multiorgánové postižení. Tab. 5 ukazuje nové klasifikační schéma. Vlastní hodnocení stupně postižení pak nabízejí specifické léčebné protokoly, např. LCHIII, které specifikují diagnostická kritéria pro postižení jednotlivých orgánů a stratifikaci pacientů do jednotlivých rizikových skupin.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

Patofyziologie hemofagocytárních lymfohistiocytóz

Hemofagocytární lyfmo-histiocytóza představuje reaktivní zmnožení lymfocytů a histiocytů s probíhající hemofagocytózou.

Existuje familiární forma této nemoci s prokázanou mutací více než 2 genů, z nichž každý narušuje cytotoxickou funkci NK a T buněk. Defekt NK a T buněk má klíčovou roli pro uvedenou poruchu.

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 lyfmo-histiocytóza. Společným jmenovatelem je narušená cytotoxická funkce lymfocytů, vedoucí k přetrvávající aktivitě imunitního systému, tedy k proliferaci a akumulaci lymfocytů a histiocytů v postižených orgánech.

Familiární hemofagocytující lyfmo-histiocytóza je jednotka, u níž byla prokázaná mutace různých genů, které jsou důležité pro cytotoxickou funkci T a NK buněk.

První popsanou byla mutace genu pro perforin, další pak byla mutace genu *Munc13-4*, která způsobuje defektní fúzi cytologických granulí. Následovalo odhalení dalších genů, *unc13d*,

Tab. 5. Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých. Podle [57].

Postižení jednoho systému	
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
	izolovaná plicní forma nemoci
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
Multisystémová choroba	
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); rizikové orgány byly ověřeny pouze v dětské populaci

syntaxin 11. Také vrozené defekty imunity predisponují pro tuto nemoc (Chédiak-Higashi syndrom, Griscelli syndrom 2 a na X chromozom vázaný lyfmo-proliferativní syndrom).

V případě získaného hemofagocytárního syndromu byla prokázaná 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. Příznaky a jejich příčiny shrnuje tab. 6.

Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je infiltrace nodulů, sinusoid, kortexu a parakortexu fagocytujícími histiocyty a zmenšením počtu lymfocytů v těchto strukturách. V patologicky zmnožených makrofázích nejsou zřetelné atypie typické pro maligní transformaci buněk. Při cytologickém hodnocení vykazují histiocyty známky aktivace, je zvýšeno množství cytoplazmy a je zřetelná fagocytóza erytrocytů, leukocytů a krevních destiček. Charakteristickým znakem je vždy smíšená lyfmo-histiocytární infiltrace. Pomáhá odlišit tento typ histiocytózy od Langerhansovy histiocytózy, u níž do-

chází zpočátku jen ke zmnožení Langerhansových buněk.

Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřev, červená pulpa sleziny, jaterní sinusoidy a sinusoidy lymfatických uzlin. Infiltrace kostní dřevě je vždy zřetelná u hemofagocytující lyfmo-histiocytózy spojené s infekcí, ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřevě může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné biopsovat i jiné tkáně a orgány.

Dle souvislosti lze hemofagocytární lyfmo-histiocytózu dělit do 3–4 skupin:

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

Familiární erytrofagocytární lyfmo-histiocytóza (FEL)

FEL je vzácné, často fatální multiorgánové onemocnění, postihující játra,

Tab. 6. Patofyziologie hemofagocytující lymfohistiocytózy.

Příznak	Příčina
horečka	zvýšená produkce IL-1 a IL-6 tumor necrosis factor α (TNF α)
pancytopenie	interferon γ hemofagocytóza
vysoké triglyceridy	INF α snižuje aktivitu lipoproteinové lipázy
nízký fibrinogen	zvýšená aktivita plazminogenaktivátoru, z toho plynoucí hyperfibrinolýza
vysoká koncentrace solubilního IL-2 receptoru (sCD25)	aktivované lymfocyty
hepatosplenomegalie	orgánová infiltrace lymfocyty a histiocyty
zvýšené transaminázy	
zvýšený bilirubin a LD	
neurologické symptomy	

Tab. 7. Diagnostická kritéria fagocytární lymfohistiocytózy. Podle [58].**Diagnostické znaky hemofagocytární lymfohistiocytózy****Klinické:**

- horečka
- splenomegalie

Laboratorní:

- cytopenie 2–3 linií v periferní krvi, které nemají vysvětlení v hypocelulární či dysplastické kostní dřeni, hemoglobin < 90 g/l, trombo < 100 $\times 10^9/l$, neutropenie < 1 $\times 10^9/l$
- hypertriglyceridemie nebo hypofibrinogenemie, triglyceridy na lačno > 2–3 mmol/l, fibrinogen < 1,5 g/l, ferritin > 500 $\mu g/l$, solubilní CD25 (sCD25) > 24 00 U/ml
- silně zmenšená či chybějící NK buněčná aktivita

Histopatologická kritéria:

- hemofagocytóza v kostní dřeni, slezině či lymfatických uzlinách, není průkaz jiné malignity

Nálezy, které mohou souviset s hemofagocytární lymfohistiocytózou**Klinické:**

- žloutenka
- edémy
- lymfadenopatie

Laboratorní:

- zvýšená koncentrace cirkulujícího receptoru IL-2
- zvýšený ferritin
- pleiocytóza v mozkomíšním moku
- abnormality jaterních enzymů
- zvýšený bilirubin
- zvýšené hodnoty LD
- VLDL lipoprotein zvýšen
- HDL lipoprotein snížen
- aktivita NK buněk snížena

moci, kdy se objevuje také anémie a žloutenka. Diagnóza nemoci je přitom založena na průkazu lymfohistiocytárních infiltrátů a přítomnosti erytrocytofagocytózy ve vzorcích z lymfatických uzlin, sleziny, jater, kostní dřeně nebo plic.

Diagnostická kritéria uvádí tab. 7.

Porucha se projevuje náhle vzniklými horečkami a postižením výše uvedených orgánů. Možné je i postižení CNS, dezorientace, křeče, porucha vědomí, koma. Laboratorní vyšetření mohou odhalit hyperlipidemii, hypofibrinogenemii a poruchu buněčné imunity (snížení aktivity cytotoxicity). Onemocnění je autozomálně recesivně vázané. Průkaz pozitivní rodinné anamnézy může při stanovení diagnózy napomoci. Průběh nemoci je rychlý a velmi často fatální.

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

Klasickým léčebným protokolem pro hemofagocytující lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etoposidu, dexametazonu a cyklosporinu. Léčebný protokol je na www.histio.org/society/protocols se všemi podrobnostmi. U méně rozvinuté dětské formy je možné použít jen kortikoidy a imunoglobuliny. Léčba druhé linie při insuficienci první není přesně definována. Formou kazuistik byly popsány případy, kdy pomohl daclizumab nebo alemtuzumab či etanercept.

Uvedená cytostatická léčba má potenciál dosáhnout u dětí zpomalení průběhu, nicméně zastavení procesu a vyléčení se uvedenou chemoterapií nepodaří vždy dosáhnout. Jediným zásadním léčebným postupem je alogenní transplantace. Ta je považována za léčbu volby, pokud je vhodný dárce.

Podrobný obraz těchto nemocí uvádí samostatný článek tohoto supplementa.

slezinu, lymfatické uzliny a centrální nervový systém. Vždy je přítomná hemofagocytóza a pozitivní rodinná anamnéza, kdy je patrný autozomálně recesivní způsob dědičnosti. Choroba se manifestuje u kojenců a batolat. Projevuje se horečkou nejasného původu, úbytkem na váze, pancytopenií

a hepatosplenomegalií. Někdy lze detekovat makulopapulární exantem červeno-fialového zbarvení (eflorescence u LCH bývají žluto-hnědé). FEL se obtížně diagnostikuje, neboť první biopsické vyšetření kostní dřeně a jater nezachytí hemofagocytózu. Ta je přítomna až po delším průběhu ne-

Sekundární hemofagocytyjící lymfohistiocytóza

Sekundární hemofagocytyjící lymfohistiocytóza, asociovaná s infekcí (IAHS), byla poprvé popsána při virové infekci u imunokompromitovaného pacienta, později i u řady jiných virových, bakteriálních, mykotických a parazitárních onemocnění, provázejících imunodeficientní pacienty. Podmínkou vzniku byl stav imunodeficiency, a to buď vrozeného, získaného či iatrogenního původu. IAHS lze rovněž pozorovat v souvislosti s některými T-lymfoidními malignitami. Klinická symptomatologie je obdobná jako u FEL. Dominuje horečka, hepatopatie, anémie a koagulopatie. Příčina koagulopatie je zřejmě v infiltraci jater.

Základem pro stanovení diagnózy je biopsie kostní dřeně, v níž jsou benigně vyhlížející histiocytární buňky obsahující fagocytované erytrocyty a další krvinky. Fenotyp a cytochemická charakteristika je shodná s fyziologickými histiocyty a odlišná od maligních histiocytů. Podobný obraz lze nalézt i v uzlinách. V kostní dřeni může být přítom zřetelné zmnožení tvorby jak erytrocytů, tak trombocytů, přičemž v periferní krvi je jich nedostatek a nejsou přítomny specifické protilátky, které by způsobily jejich zánik na autoimunitním podkladě.

Sekundární hemofagocytyjící syndrom tedy není pravou maligní histiocytózou (histiocytárním sarkomem), od které musí být naopak bezpečně odlišen. Uvádíme to proto, že agresivní nástup histiocytární proliferace může vést ke zmyšlení s maligní histiocytózou (generalizovaným histiocytárním sarkomem).

Léčba se zaměřuje na zvládnutí souběžně probíhající infekce, imunodeficientního stavu, případně vyvolávajícího maligního onemocnění. Pokud nemoc vznikne u pacientů na imunosupresi, je to indikací k přerušení imunosuprese.

V případech asociovaných s maligní nemocí je třeba paralelně s intenzivní symptomatickou léčbou HLH léčit i základní maligní onemocnění.

Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (nemoc Rosai-Dorfmanova)

Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií byla poprvé popsána Rosaiem a Dorfmanem, a tak nese jejich jméno. Tato nemoc se obvykle manifestuje nebolestivou krční lymfadenopatií, ale zvětšené mohou být uzliny i v jiných lokalizacích. Pouze u 30 % pacientů jsou postiženy mimouzlinové tkáně, kůže, kosti, prsa, může se rozšířit i na povrch hlavy a do CNS. Někdy jsou přítomna i osteolytická kostní ložiska.

Laboratorním korelátem nemoci je horečka, leukocytóza, zvýšená sedimentace erytrocytů a hypergamaglobulinemie.

V případě Rosai-Dorfmanovy nemoci nejde o smrtící chorobu a není to choroba dětí. Výskyt této nemoci kulminuje kolem 20. roku života.

Diagnózu této nemoci je možné stanovit pouze morfologicky. Pro tuto nemoc je charakteristická infiltrace uzlin v oblasti subkapsulárního sinusu fagocytyjícími histiocyty a dále reaktivní zánětlivé změny. Patologické histiocyty v tomto případě obsahují také protein S-100, katepsin a ojediněle dokonce antigen CD1a⁺, podobně jako Langerhansovy buňky, ale na rozdíl od nich neobsahují Birbeckova granula.

Z patofyziologického hlediska je zajímavé, že sinusová histiocytóza je nemoc s polyklonální proliferací patologických buněk nejasné etiologie. Původ patologických histiocytů této choroby není stanoven, nejspíše však odpovídá aktivovaným makrofágům, byť na druhé straně je zde hodně podobných znaků s Langerhansovými buňkami.

Choroba mívá u 20–50 % postižených benigní průběh se spontánní úpravou stavu. Čím rozsáhlejší postižení, tím ale závažnější prognóza.

Vzhledem ke vzácnosti této choroby nejsou opět jednotně doporučované léčebné postupy. Úspěchy byly popsány po kortikosteroidech, alkylačních cytostaticích i po radioterapii. Z klasických léčebných postupů se proto doporučuje kombinace vinka alkaloidů, alkylačních cytostatik a glu-

kokortikoidů. Novým lékem pro tuto nemoc je kladribin.

Nemoci ze skupiny juvenilního xantogranulomu

Jde o skupinu histiocytárních chorob z fagocytyjících buněk, pro něž je typická fagocytóza lipidů, což způsobuje typické zbarvení. Do této skupiny lze přiřadit: juvenilní xantogranulom a další podobná onemocnění: retikulohistiocytom, xantoma disseminatum, nekrobiotický xantogranulom či xantom. Nejčastější je juvenilní xantogranulom, který může být zaměněn výjimečně za Langerhansovu histiocytózu.

Histologickým podkladem je infiltrace podkoží pěnovitými histiocyty, tvořícími xantogranulomy, jsou přítomny Toutonovy obrovské buňky, v buňkách jsou lipidové inkluze, které dávají barvu těmto ložiskům. Absence proteinu S-100 a Birbeckových granul odlišuje tuto jednotku od Langerhansovy histiocytózy.

Uvedená onemocnění se obvykle manifestují primárně na kůži. Jejich manifestace může zůstat na kůži omezena, v těchto případech je nejčastěji postižen obličej, krajina oka, oblasti flexorů.

Kůže může být postižena pouze v malém rozsahu, ale také generalizovaně.

Ne vždy však xantogranulomatózní postižení zůstává omezeno na kůži, progresivní formy postihují nejen kůži, ale také viscerální orgány a u výjimečných forem s viscerálním postižením může kožní poškození chybět. Viscerální forma xantogranulomu se vlastně blíží Erdheimově-Chesterově chorobě, která sice má primárně postihovat dlouhé kosti, ale může také infiltrovat měkké tkáně. Pokud jsou postiženy nejen kosti, ale i měkké tkáně, může mít tato nemoc fatální průběh. S narůstající mírou postižení těla se zmenšuje citlivost nemoci na léčebné zásahy.

Erdheimova-Chesterova choroba

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease) je histiocytární onemocnění, které však nepatří k Langerhansově histiocytóze a je od ní morfologicky odlišitelná. Choroba se proje-

vuje symetrickou sklerózou, postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí, šetřící epifýzy. Radiologický nález je pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5–8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti. Erdheimova-Chesterova choroba představuje vlastně systémovou formu xantogranulomatózního onemocnění.

Histologicky je tato nozologická jednotka definována přítomností mononukleárních infiltrátů složených z pěnovitých histiocytů CD68 pozitivních, obsahujících tukové částice. Tyto buňky tvoří xantogranulomatózní a infiltrativní ložiska.

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace: postižení hypotalamu s následným diabetes insipidus a hypopituitarizmem, retroperitoneální infiltrace s postižením ledvin, případy s ložisky na očních víčkách vzhledu xantomů, exoftalmus a také postižení plic. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou nejčastější příčiny úmrtí. Neurologické postižení může způsobovat ataxii či parézy.

Xantogranulomatózní proces při Erdheimově-Chesterově nemoci může mimo viscerální orgány či kosti postihovat také kůži a dutinu orbity.

Klinicky se nemoc projevuje bolestmi končetin a může způsobit klasické B symptomy, úbytek hmotnosti, teploty, pocení, noční únavu.

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezdírkou byl popisován fatální proces.

Nemoc se léčí podobně jako Langerhansova histiocytóza. Nicméně uvádí se, že léčebný efekt kortikosteroidů i chemoterapie je podstatně menší než u LCH. Pokud se podávaly kortikoidy, byly účinné ve vysokých pulzních dávkách. Popis jednoho případu jsme již dříve publikovali ve Vnitřním lékařství. Klinický obraz této nemoci popisuje samostatný článek tohoto supplementa.

Kikuchi-Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis

Kikuchi-Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis je termín pro self

limiting cervikální lymfadenopatii nejasného původu. Předpokládá se, že se jedná o postvirální hyperimunní reakci. Je zde možné spojení s lupus erythematosus a nespecifickými hyperimunními reakcemi na různé vyvolávající příčiny. Klinicky se projevuje jako zvětšené uzliny, nejčastěji v oblasti krku, případně spojené s horečkou nejasného původu.

Diagnózu lze stanovit pouze histologicky z exstirpované uzliny. V uzlině jsou přítomna ložiska nekrózy, která mohou splývat, agregáty histiocytů a aktivované lymfocyty.

Léčba této nemoci se odvíjí od tíže příznaků. Lehčí příznaky by měla zvládnout nesteroidní antiflogistika, závažnější průběh s horečkami pak léčba glukokortikoidy. Vzhledem k tomu, že podobný obraz může mít i lupusová lymfadenitida, doporučujeme vždy vyšetření cílené na průkaz systémových chorob pojiva.

Maligní histiocytární choroby

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

- akutní monocytární leukemie,
- histiocytární sarkom,
- sarkom z folikulárních či interdigitujících dendritických buněk.

Termín maligní histiocytóza ve WHO klasifikaci krevních chorob není. Stav, který byl dříve označován termínem maligní histiocytóza, odpovídá diseminovanému histiocytárnímu sarkomu WHO klasifikace a může se překrývat s příznaky akutní monocytární leukemie. Ta se na rozdíl od klasické myeloidní leukemie vyznačuje masivnější infiltrací nehemopoetických tkání, kůže a dásní, jater a sleziny.

Histiocytární sarkom je WHO klasifikací definován jako maligní proliferace buněk s morfologií a imunofenotypem odpovídajícím zralým tkáňovým histiocytům.

Před zavedením imunofenotypizace byly totiž četné B i T buněčné lymfoproliferace považovány za histiocytární malignity. Dále mnoho případů označovaných jako histiocytární me-

dulární retikulóza a maligní histiocytóza dnes odpovídá anaplastickému velkobuněčnému lymfomu. Jiné případy histiocytární medulární retikulózy byly přehodnoceny na hemofagocytární lymfohistiocytózu.

Přibližně 1/3 histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, 1/3 se manifestuje kožními ložisky (solitární či mnohočetná) a poslední 1/3 vzniká extranodálně, často v oblasti zažívacího traktu.

Někteří nemocní mají systémové postižení s mnohočetnými ložisky, jehož popis se může shodovat s dřívějšími popisy maligní histiocytózy, WHO klasifikace by nyní pro tento stav použila termínu generalizovaná či diseminovaná forma histiocytárního sarkomu.

Lokalizovaný maligní histiocytární sarkom

Tato jednotka je odvozena od fagocytujících mononukleárních buněk ve stadiu tkáňové fixace a diferenciaci. Může vzniknout jak v kůži, tak zažívacím traktu či v kostech.

Diseminovaný maligní histiocytární sarkom, dříve zvaný maligní histiocytóza

Klinické příznaky a laboratorní nálezy

Někteří pacienti s histiocytárním sarkomem mají mnohočetné postižení včetně hepatomegalie a splenomegalie, což odpovídá staršímu popisu maligní histiocytózy. Tato diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukemie s generalizovaným postižením orgánů. Maligní histiocytózu velmi často provázejí vysoké horečky nad 39 °C, splenomegalie (100 %), lymfadenopatie (92 %), hepatomegalie (67 %). Mohou však být infiltrovány i jiné orgány, např. plíce, mozek, kůže, což k výše uvedeným příznakům může přidat dušnost či bolesti hlavy. Někdy způsobuje osteolýzu a s ní spojené bolesti kostí. Kožní manifestace může být pouze ve formě 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. Nepravdělně se vyskytuje zvýšení ACE-inhibitoru (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) a TNF (Tumor Necrosis Factor).

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

Stanovení diagnózy

Vyšetření kostní dřeně metodou trepanobiopsie je nejprístupnější 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 proliferyující anaplastické histiocyty. Histiocytární sarkom má svou typickou morfologii a imunofenotypickou charakteristiku, popsanou ve WHO klasifikaci. Erytrofagocytóza může být přítomna, ale není dominantním jevem, zatímco je dominujícím jevem u familiární lymfohistiocytózy.

Za typické histiocytární znaky je považován antigen CD68, dále lysozym, CD11c, CD14. Vzhledem k tomu, že některé jednoznačně histiocytární markery se mohou atypicky vyskytnout na myeloidních buňkách, doporučuje se při prokazování histiocytárního původu maligních buněk prokázat absenci typicky myeloidních markerů, stejně jako absenci T buněčných a B buněčných znaků.

Prognóza a léčba

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.

Pro léčbu diseminované formy histiocytárního sarkomu (dle staršího ná-

zvosloví maligní histiocytózy) se používají stejná cytostatická schémata jako pro léčbu agresivních lymfomů.

Také u maligní histiocytózy či histiocytárního lymfomu lze použít k léčbě kladribin.

Sarkom z folikulárních dendritických buněk

Sarkom z folikulárních dendritických buněk často (asi ve 2/3 případů) tvoří lokalizovanou lymfadenopatii, která má tendenci k lokálním recidivám po léčbě. Méně často vzniká primárně extranodálně, a to v jakékoliv lokalizaci. Tendence k diseminaci není velká.

Jaffe ve knižní formě WHO klasifikace uvádí, 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. Většina nemocných je léčena i vyléčena kompletní chirurgickou resekcí s adjuvantní chemoterapií a radioterapií nebo bez ní. Lokální recidivy se vyskytují asi v 50 % případů a metastázy asi u 25 % případů. Asi 10–20 % nemocných s tímto typem tumoru mu po delším boji (léčbě) podlehnou.

Sarkom z interdigitujících dendritických buněk

Sarkom z interdigitujících dendritických buněk je velmi vzácné onemocnění. Může vzniknout primárně v uzlině, ale i v měkkých tkáních a sami jsme se setkali s případem, kdy tumor infiltroval břec, měkké tkáně i tibii. Zkušenosti s léčbou tohoto případu jsme zveřejnili již dříve. Byly také popsány různé formy viscerálního postižení.

Nemoc se většinou projeví symptomatickou nádorovou masou, klasické B symptomy jsou popisovány spíše výjimečně.

Zásadní pro léčbu je možnost provedení totální resekce. Pokud to není možné, používají se stejné chemote-

rapeutické režimy jako pro léčbu ne-hodgkinských 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 nejistá.

Závěr

Stručně jsme charakterizovali jednotlivé choroby, které současná WHO klasifikace krevních chorob z roku 2010 řadí do skupiny histiocytárních chorob. Následující články přináší podstatně podrobnější pohledy jednotlivých oborů medicíny na tyto choroby, protože histiocytární choroby představují opravdu multioborový problém, neboli též výzvu pro multioborovou spolupráci.

Tato publikace byla připravena v rámci projektu MUNI/A/1012/2009 s názvem „Optimalizace diagnostiky a terapie maligních chorob a komplikací, které tyto maligní nemoci provázejí, s využitím nových molekulárně biologických metod“, a také je součástí aktivit v rámci grantů IGA MZ: NR9225, NS10387 a NS10406.

Literatura

1. Adam Z, Balšíková K, Krejčí M et al. Centrální diabetes insipidus u dospělých osob – první příznak histiocytózy z Langerhansových buněk a Erdheimovy – Chesterovy choroby. *Popis tří případů a přehled literatury*. Vnitř Lék 2010; 56: 138–148.
2. Adam Z, Pour L, Veselý K et al. Interdigitating dendritic cell sarcoma of the leg. *Onkologie* 2009; 32: 364–365.
3. Adam Z, Veselý K, Krejčí M et al. Sarkom z interdigitujících dendritických buněk dolní končetiny rezistentní k vysokodávkované chemoterapii BEAM s autologní transplantací kmenových krvetvorných buněk – popis případu a přehled literatury Vnitř Lék 2009; 55: 147–157.
4. Adam Z, Křivanová A. Léčba recidivující multifokální histiocytózy z Langerhansových buněk 2-chlordeoxyadenosinem u osob dospělého věku. Zkušenosti jednoho pracoviště. *Transfuzie Hematol Dnes* 2007; 13: 63–67.
5. Adam Z, Balšíková K, Pour L et al. J. Diabetes insipidus, následovaný po 4 letech dysartrií a lehkou pravostrannou hemiparézou – první klinické příznaky Erdheimovy-Chesterovy nemoci. *Popis*

- a zobrazení případu s přehledem informací o této nemoci. *Vnitř Lék* 2009; 55: 1173–1188.
6. Adam Z, Kavan P, Koutecký J et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk. *Čs Pediat* 1997; 52: 899–905.
 7. Adam Z, Kavan P, Vorlíček J et al. Histiocytární choroby. *Klin Onkol* 1997; 10: 167–174.
 8. Adam Z, Vaníček J, Šlampa P et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – zkušenosti jednoho pracoviště. *Vnitř Lék* 2006; 52: 355–371.
 9. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43: 627–643.
 10. Allen TC. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis and other pulmonary histiocytic diseases: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1171–1181.
 11. Al-Said S, Ali A, Alobaidy AK et al. Xanthogranulomatous orchitis: review of the published work and report of one case. *Int J Urol* 2007; 14: 452–454.
 12. Anton M, Holoušova M, Řehůřek J et al. Histiocytóza X a dětská oční. *Čs Ophthal* 1992; 48: 176–180.
 13. Arceci RJ, Brenner MK, Pritchard J et al. Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 339–357.
 14. Arceci RJ. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 359–367.
 15. Bittenglova R, Pešek M, Mukenšnabl P et al. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Stud Pneumol Phtiseol* 2002; 62: 196–202.
 16. Bunanska E, Stančokova T, Dluholucky S. Histiocytóza z Langerhansových buněk. *Čs Pediat* 1998; 53: 18–19.
 17. Cao D, Ma J, Yang X et al. Solitary juvenile xanthogranuloma in the upper cervical spine: case report and review of the literatures. *Eur Spine J* 2008; 17 (Suppl 2): S318–S323.
 18. Caputo R, Marzano AV, Passoni E et al. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1031–1045.
 19. Cooper N, Rao K, Goulden N et al. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 (Suppl 2): S47–S50.
 20. Costabel U, Guzman J, Bonella F et al. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 514–524.
 21. Créput C, Galicier L, Buyse S et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1177–1187.
 22. De Pas T, Spitaleri G, Pruner G et al. Dendritic cell sarcoma: an analytic overview of the literature and presentation of original five cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 1–7.
 23. Fassmann A, Horáček J, Šindelka Z et al. Histiocytosis X typu morbus Hand-Schüller-Christian v dutině ústní. *Čs Stomat* 1990; 82: 32–37.
 24. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 293–313.
 25. Gasent Blesa JM, Alberola Candel V, Solano Vercet C et al. Langerhans cell histiocytosis. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 688–696.
 26. Gupta P, Babyn P. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): a clinicoradiological profile of three cases including two with skeletal disease. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 721–728.
 27. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2007–2012.
 28. Horáček J, Fassmann A. Chronische Histiocytosis X mit Haut- und stomatologischen Symptomen. *Dermatol Monatschr* 1985; 171: 704–711.
 29. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21: 245–253.
 30. Kairouz S, Hashash J, Kabbara W et al. Dendritic cell neoplasms: an overview. *Am J Hematol* 2007; 82: 924–928.
 31. La Barge DV 3rd, Salzman KL, Harnsberger HR et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): imaging manifestations in the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: W299–W306.
 32. Lin YW, Horiuchi H, Ueda I et al. Recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis accompanied by Kikuchi's disease. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 2447–2451.
 33. Luz FB, Gaspar NK, Gaspar AP et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a proliferation of macrophages with tropism for skin and joints, part II. *Skinmed* 2007; 6: 227–233.
 34. Luz FB, Kurizky PS, Ramos-e-Silva M. Reticulohistiocytosis. *Dermatol Clin* 2007; 25: 625–632.
 35. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP et al. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 252–257.
 36. Matsui K, Nagata Y, Hiraoka M. Radiotherapy for Erdheim-Chester disease. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 238–241.
 37. Mottl H, Koutecký J, Ganevová M. Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. *Čs Pediat* 1994; 49: 81.
 38. Mottl H, Mracek J, Kabelka Z et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí. *Čs Pediat* 1992; 47: 530–533.
 39. Mottl H, Starý J. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí – klinická diagnostika a současná léčba. *Čs Pediat* 2007; 62: 200–225.
 40. Pacovska V, Bortlova A, Homolka J et al. Granulomatóza z Langerhansových buněk. *Trendy Med* 2002; 4: 59–61.
 41. Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12: 445–457.
 42. Rožánek P, Molnar V, Rešl M. Tři případy plicní granulomatózy z Langerhansových buněk. *Lék Zpr Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 1998; 43: 127–132.
 43. Rupp D, Molitch M. Pituitary stalk lesions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 339–345.
 44. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 291–295.
 45. Shimada A, Kato M, Tamura K et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with uncontrolled inflammatory cytokinemia and chemokinemia was caused by systemic anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 785–787.
 46. Skácel Z, Marel M, Vraštilová P et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled literatury a vlastní pozorování. *Stud pneumol phtiseol* 2000; 60: 150–156.
 47. Smílek P, Krejčová B, Čada K et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk, případ postižení spánkové kosti. *Otorinolaryng Foniat* 1994; 43: 263–265.
 48. Stover DG, Alapati S, Regueira O et al. Treatment of juvenile xanthogranuloma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 130–133.
 49. Ščudla V, Roček V, Dušek B et al. Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. *Vnitř Lék* 1987; 33: 1078–1086.
 50. Šímová B, Mališ J, Neuwirt J. Klinické projevy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Zdrav Nov ČR Lék Listy* 2003; 52: 18.
 51. Tichý M Jr, Tichý M, Krč I et al. Multicentrická retikulohistiocytóza. *Čes Slov Derm* 1999; 74: 168–171.
 52. Toušová K, Slavík Z. Histiocytóza z Langerhansových buněk v dětském věku. *Lék Zprav Lék Fak Univ Karlovy Hr Králové* 1997; 42: 127–132.
 53. Vaníček J, Krupa P, Adam Z. Diagnostika postižení kostí maligní chorobou. *Postgrad Med* 2006; 8: 259–264.

54. Večer J, Charvát J, Kubatova H et al. Sekundární hemofagocytující syndrom při systémovém onemocnění. Čas Lék Čes 2000; 139: 379–381.

55. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 23–29.

56. Favara EB, Keller AC, Pauli M et al. Contemporary classification of histiocytis

disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 1997; 29: 157–166.

57. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. Eur J Haematol 2006; 76: 363–368

58. Henter JI, Horne A, Aricó M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic

guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 124–131.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 13. 9. 2010

www.vnitrnilekarstvi.cz