

# Histiocytární choroby dospělých – pestrost jejich klinických projevů vyžaduje spolupráci lékařů mnoha oborů

## Clinical presentations of the most common histiocytic disorders

Adam Z.<sup>1</sup>, Eid M.<sup>1,2</sup>, Řehák Z.<sup>3</sup>, Kubeš V.<sup>4</sup>, Horváth T.<sup>5</sup>, Doubková M.<sup>6</sup>, Starý K.<sup>7</sup>, Šlampa P.<sup>8</sup>, Čermák A.<sup>9</sup>, Fadrus P.<sup>10</sup>, Adamová Z.<sup>11</sup>, Vaníček J.<sup>12</sup>, Nebeský T.<sup>13</sup>, Kamarádová K.<sup>14</sup>, Boichuk I.<sup>1</sup>, Pour L.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Centrum precizní medicíny, FN Brno

<sup>3</sup> Ústav nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>4</sup> Ústav patologie, LF MU a FN Brno

<sup>5</sup> Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

<sup>6</sup> Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

<sup>7</sup> Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>8</sup> Klinika radiační onkologie, MOÚ Brno

<sup>9</sup> Urologické klinika LF MU a FN Brno

<sup>10</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

<sup>11</sup> Chirurgické oddělení, Moravskoslezská nemocnice Frýdek-Místek

<sup>12</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>13</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a Brno

<sup>14</sup> Fingerlandův ústav patologie, LF UK v Hradci Králové

### Souhrn

**Východiska:** Histiocytární choroby jsou podstatně vzácnější než nemoci odvozené z linie lymfocytární, plazmocytární či myeloidní, a proto se s nimi v hematologických a onkologických ambulancích setkáváme výjimečně. Nejčastější je histiocytóza z Langerhansových buněk, která u dospělých má incidenci 1–2 případy na 1 milion, ostatní jsou podstatně vzácnější a jejich výskyt je udáván jen počtem popsaných případů, nikoliv incidencí či prevalencí. Jejich vzácnost způsobuje prodlení při stanovení správné diagnózy. **Cíl:** Do skupiny histiocytárních chorob je řazeno sedm klinických jednotek – histiocytóza z Langerhansových buněk, histiocytóza z indeterminovaných dendritických buněk, choroby ze skupiny juvenilního xantogranulomu, Erdheimova-Chesterova choroba, Rosaiova-Dorfmanova choroba, ALK-pozitivní histiocytózy a histiocytární sarkom. Každá z popsaných chorob má specifické projevy, které ji odlišují od projevů ostatních maligních krevních chorob. Cílem následujícího textu je tyto projevy připomenout obrázkami i textem, a přispět tak k časnému rozpoznání těchto vzácných chorob. **Závěr:** Léčebné postupy se prudce vyvíjejí, ale klinické obrazy těchto nemocí zůstávají stejné. Obrázky chorob uvedené v této publikaci by měly pomoci k jejich včasné diagnostice, a tím pádem i a včasné léčbě.

### Klíčové slovo

histiocytóza

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 zaslané 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,  
pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 11. 10. 2025

Přijato/Accepted: 19. 11. 2025

doi: 10.48095/ccko2026150

## Summary

**Background:** Histiocytic diseases are significantly rarer than diseases derived from lymphocytic, plasmacytic, or myeloid lineages, and thus are encountered infrequently in hematology and oncology clinics. The most common form is Langerhans cell histiocytosis, which in adults has an incidence of 1–2 cases per 1 million; the others are considerably rarer, with their occurrence reported only by the number of described cases rather than through incidence or prevalence. Their rarity leads to delays in establishing an accurate diagnosis. **Objective:** The group of histiocytic diseases includes seven clinical units: Langerhans cell histiocytosis, indeterminate dendritic cell histiocytosis, diseases from the juvenile xantho-granuloma group, Erdheim-Chester disease, Rosai-Dorfman disease, ALK-positive histiocytosis, and histiocytic sarcoma. Each of the described diseases has specific manifestations that distinguish it from the manifestations of other malignant blood disorders. The aim of this article is to remind the reader of these manifestations through images and text, thereby contributing to the timely recognition of these rare diseases. **Conclusion:** Treatment procedures are rapidly evolving, but the clinical presentations of these diseases remain unchanged. The disease profiles presented in this publication should aid in their early diagnosis and consequently in timely treatment.

## Key word

histiocytosis

## Úvod

V roce 2024 vyšel v časopise Klinická onkologie článek věnující se klasifikaci histiocytárních a dendritických chorob [1]. V něm jsou uvedeny změny, které přinesla nová WHO klasifikace těchto chorob ve srovnání s klasifikací starší [2]. V citovaném článku je také uvedena klasifikace dle Histiocyte Society, protože obě jsou stále používány [3]. Klasifikace WHO a Histiocyte Society se od sebe mírně liší. Klasifikace Histiocyte Society obsahuje i reaktivní histiocytární choroby a pro kožní formy histiocytózy má podstatně více termínů [3]. Proto její termíny patologové stále často používají.

V tomto textu se chceme k tématu vrátit, navázat na citovanou publikaci a zaměřit se na klinické obrazy těchto chorob a stručný text doplnit velmi četnými vyobrazeními, která jsme na našem pracovišti za posledních 35 let nasbírali. Histiocytární choroby jsou podstatně vzácnější než choroby odvozené z lymfocytární či myeloidní linie. Epidemiologické údaje typu incidence či prevalence lze dohledat pouze pro nejčastější z nich, histiocytózu z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH).

Ve Velké Británii byla v letech 2013–2019 incidence LCH u dětí < 15 let 4,46/1 milion dětí, zatímco u osob ≥ 15 let byla incidence 1,06/1 milion obyvatel.

Další analýza je z Řecka, kde stanovili incidenci u osob > 18 let na 1,58/1 milion obyvatel. Tato data korespondují s analýzami před rokem 2000, kdy Baugartner uváděl incidenci LCH

u osob > 18 let mezi jedním až dvěma případy na 1 milion obyvatel [4,5].

Ostatní histiocytární choroby jsou podstatně vzácnější, u Erdheimovy-Chesterovy choroby (Erdheim-Chester disease – ECD) se nově uvádí incidence kolem 3 případů na 10 milionů obyvatel a u dalších jen počet popsaných případů.

Ze sporadického výskytu těchto chorob vyplývají problémy s jejich časným a správným rozpoznáním. Proto se v této kapitole zaměříme hlavně na jejich klinický obraz, který je neměnný, zatímco v jejich léčbě dochází k rychlému vývoji. Informace o projevech těchto chorob neztratí v průběhu času nic na své platnosti, a proto je tento text doplněn četnými obrázky, které by měly napomoci k jejich správnému a časnému rozpoznání. Léčba se však bude neustále vyvíjet, a tak aktuálnost léčby bude čtenář muset vždy zkontrolovat v nějakém aktuálním zdroji.

Obrazy histiocytárních chorob jsou odlišné od obrazů chorob lymfoidní a myeloidní řady a vyžadují spolupráci širší skupiny odborníků. Základem pracovní skupiny pro histiocytózy je vždy patolog, který má možnost doplnit své histomorfologické vyšetření analýzou přítomnosti léčebně využitelných mutací. Odběry vzorků jsou doménou spolupracujících chirurgů. V případech plicních forem těchto chorob je nutná spolupráce s hrudními chirurgy, provedení plicní biopsie. Do kompetence hrudních chirurgů pak spadá léčba spontánních pneumotoraxů pacientů s histiocytózami. Diagnózu plicních forem LCH

však mohou stanovit i plicní odborníci metodou bronchoalveolární laváže s vyšetřením počtu CD1a pozitivních buněk. U histiocytóz postihujících centrální nervovou soustavu (CNS) a mozkové obaly je nutná spolupráce s neurochirurgy. V případech s infiltráty v retroperitoneu, což je typické pro diseminovanou xantho-granulomatózu – ECD, ale také pro chorobu asociovanou s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-related disease), je nutný urologický diagnostický výkon, ale i případná léčba neprůchodnosti ureterů. Pro stanovení rozsahu choroby je zapotřebí zobrazovacích specialistů a velkou výhodou je zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Naše spolupracující pracoviště na Masarykově onkologickém ústavu vyvinulo a ověřilo novou metodu hodnocení aktivity plicní formy LCH pomocí FDG-PET/CT. Vývoj této formy choroby je jinými metodami stanovitelný jen nepřesně [6,7].

Nepostradatelným spolupracovníkem je vždy endokrinolog, protože alterace tvorby hypotalamo-hypofyzárních hormonů je u této skupiny nemocí častá, pokud není zřejmá v době stanovení diagnózy, tak se může vyvinout v průběhu času. A dalším nepostradatelným spolupracovníkem je radioterapeut obeznámený s možnostmi radioterapie popsaných chorob.

Cílem tohoto textu, na němž se podíleli všichni lékaři, kteří se podílejí na diagnostice a léčbě těchto chorob, je předložit čtenáři stručnou charakteristiku diagnóz a informovat o léčbě dle mezinárodních doporučení zveřejněných do léta 2025.

Tab. 1. Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých [2].

<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
lokalizace nemoci spojené 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)

## Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

### Morfologická podstata

LCH je odvozena od Langerhansových dendritických buněk. Pro nemoc jsou charakteristická granulomatózní zánětlivá ložiska obsahující eozinofily, lymfocyty a dendritické Langerhansovy buňky. Nemoc může postihnout kterýkoliv orgán či tkáň. Pro přítomnost četných eozinofilů v kostních ložiscích se dříve používal termín „eozinofilní kostní granulom“.

Diagnózu LCH lze stanovit pouze histologickým vyšetřením. Mezi charakteristické znaky patří přítomnost proteinu S-100 v dendritických buňkách, exprese CD1a antigenu. Dalším typickým znakem je langerin (CD207), což je charakteristický protein pro Langerhansovy buňky, podílející se na tvorbě Birbeckových granulí. Uvedené znaky představují vysoce specifické markery této nemoci.

Stanovení správné diagnózy mohou komplikovat změny probíhající v čase. Nejvíce patologických dendritických buněk je přítomno v době vzniku ložiska. V průběhu času dochází k fibrotizaci, jizvení a počet patologických dendritických buněk klesá, což komplikuje správné histologické zařazení [1–3].

### Zkušenosti našeho pracoviště

V roce 2010 jsme popsali soubor 22 pacientů s touto nemocí, od té doby se počet pacientů s touto nemocí registrovaných na našem pracovišti zvýšil na 37. V pěti případech se jednalo o osoby s diagnózou zjištěnou a léčenou v dětském věku, tyto pacienti nám byli předáni z pediatrického pracoviště. U jednoho z nich se rozvíjí pozdní komplikace – atrofie mozečku a bazálních ganglií s projevy ataxie a dysartrie [8–11].

### Jednotlivé klinické projevy

Po stanovení histologické diagnózy je jako u každé onkologické choroby třeba stanovit rozsah nemoci. Pro správné stanovení rozsahu nemoci je však nutné znát pestré projevy této nemoci a cíleně po nich pátrat. Klasifikaci rozsahu této nemoci uvádí tab. 1.

### Kostní projevy LCH

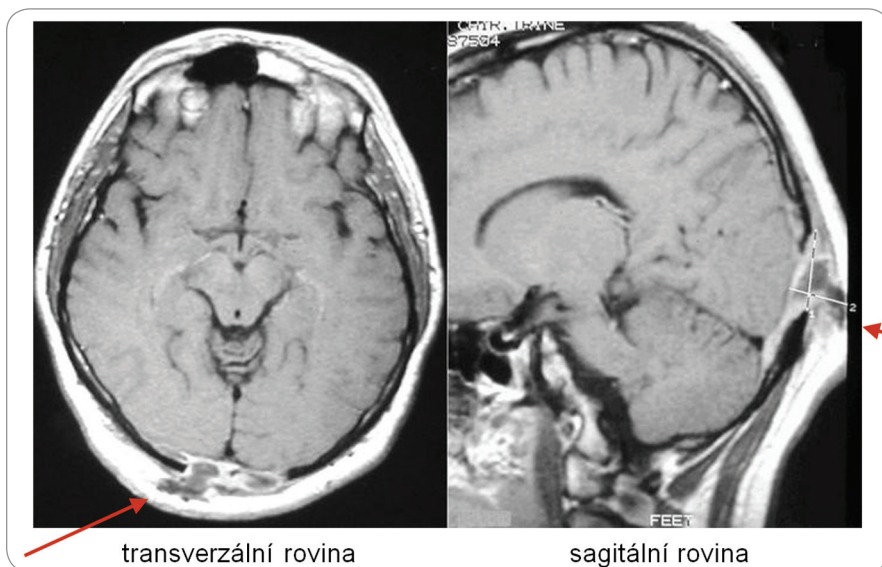
LCH v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska, podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy, následuje osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu. U některých pacientů jsou kostní ložiska různého 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, ale nemusí mít dostatečně zvýšenou osteoneogenezu, takže, podobně jako mnohočetný myelom, nemusí být detekovatelná scintigrafii skeletu pomocí technecium-pyrophosfátu, zato <sup>18</sup>FDG-PET/CT je vykreslí vždy. 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 [12]. Postižení kalvy chorobou ilustruje obr. 1.

hající 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, ale nemusí mít dostatečně zvýšenou osteoneogenezu, takže, podobně jako mnohočetný myelom, nemusí být detekovatelná scintigrafii skeletu pomocí technecium-pyrophosfátu, zato <sup>18</sup>FDG-PET/CT je vykreslí vždy. 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 [12]. Postižení kalvy chorobou ilustruje obr. 1.

### Kožní projevy LCH

Kožní manifestace jsou u LCH velmi časté a mohou být vůbec prvními zachytilými projevy nemoci. Infiltrace kůže buňkami LCH často postihuje intertriginózní oblasti (perianální oblast, vulva, třísla, pupek). Zvláště postižení vulvy dělá diferenciálně diagnostické problémy, protože připadají v úvahu jiné kožní neoplazie či záněty. Tento typ postižení byl opakovaně v domácí literatuře popsán, naposledy Mlynčekem et al. [13].

Typická kožní morfa tvořená buňkami této nemoci je hnědorůžová papula



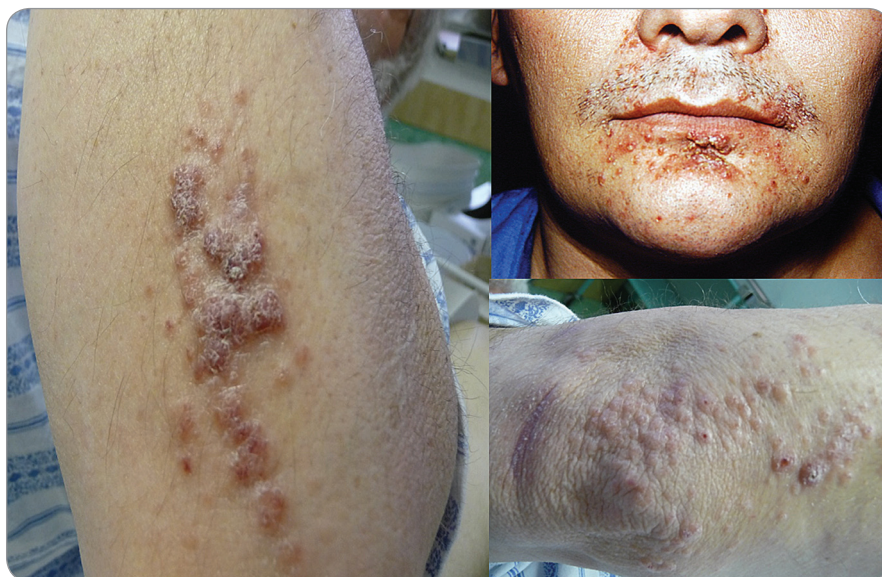
**Obr. 1.** LCH postihuje velmi často lebeční kosti, ale může postihnout kteroukoliv kost v těle. Kostní ložiska LCH mají osteolytický charakter, ale tumorózní hmoty mohou expandovat do okolí kosti a způsobovat hmatné zduření, pokud expandují zevně. Na MR zobrazení je zřetelný osteolytický proces okcipitálně, který expandoval jak vně kosti (pacient udával v tom místě hmatné zduření), tak do nitra kalvy a komprimoval šedou kůru mozkovou v oblasti zřetelného centra, což se projevilo poruchou zraku. Po léčbě kladribinem je vše v normě a pacient je > 10 let v remisi. K podobné osteolýze s expanzí zevně i dovnitř může dojít v kterékoliv lebeční kosti.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk



**Obr. 3.** Perianální změny připomínající condyroma accuminatum. Biopsie těchto útvarů a jejich histologické vyšetření prokázalo LCH.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk



**Obr. 2.** Kožní formy LCH, u nichž až histologické vyšetření prokázalo tuto diagnózu.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

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 se plošky jsou zaměňovány za seboroickou dermati-

tidu, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté části hlavy.

Kožní forma LCH může mít také klinický obraz nehojícího se atopického ekzému. To, že jde o kožní projev LCH, nelze rozpoznat při makroskopickém pohledu, pro rozpoznání je vždy potřeba provést

excizi a histologické hodnocení vzorku, jak popisují Mecherová et al. [14].

Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovanou morfu, která často spontánně regreduje [15] (obr. 2, 3).

Ale i jiné histiocytární choroby mohou postihovat kůži, např. multicentrická retikulohistocytóza, tedy histiocytární onemocnění, které patologové pojmenovali termínem z klasifikace Histiocyte Society (obr. 4).

#### **Plicní projevy LCH**

Klinické projevy a příznaky LCH se s výjimkou plicních komplikací vyvíjejí pozvolna, pouze pneumotorax je akutním problémem. 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 LCH se udává kolem 20 %. Pacienti přicházejí s dušností a bolestí na hrudníku, neproduktivním kašlem, někdy udávají teploty a úbytek hmotnosti, jak v domácí literatuře opakovaně popisují Doubková et al. [10].

Infiltrace plic vyvolává restriktivní změny, které předcházejí rentgenologickým

změnám. Radiografický nález je tvořen cystami a intersticiálními nodulárními opacitami, uloženými obvykle blíže hilům. Optimálním prostředkem pro diagnostiku plicní formy histiocytózy je HRCT (high-resolution computed tomography), které velmi dobře zobrazí tenkostěnné cysty, mikronoduly, opacity a zesílení intersticiálních prostorů. Cysty jsou častěji v horních lalocích, méně jich je ve středních lalocích a vynechávají kostodiafragmatický úhel. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně. Velmi podrobné informace o plicní formě LCH zveřejnila nedávno francouzská pracovní skupina vedená prof. Tazi, která se touto chorobou dlouhodobě a systematicky zabývá [16]. Prof. Tazi je i spoluautorem posledního léčebného doporučení pro LCH.

Prasknutí cyst a jejich komunikace s pleurální dutinou způsobují spontánní pneumotorax. Cysty představují problém i pro cestování letadlem, protože při sníženém tlaku mohou prasknout a způsobit pneumotorax [10,17,18].

Plicní formu LCH znázorňují obr. 5, 6. 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.

#### Postižení endokrinního systému a CNS u LCH

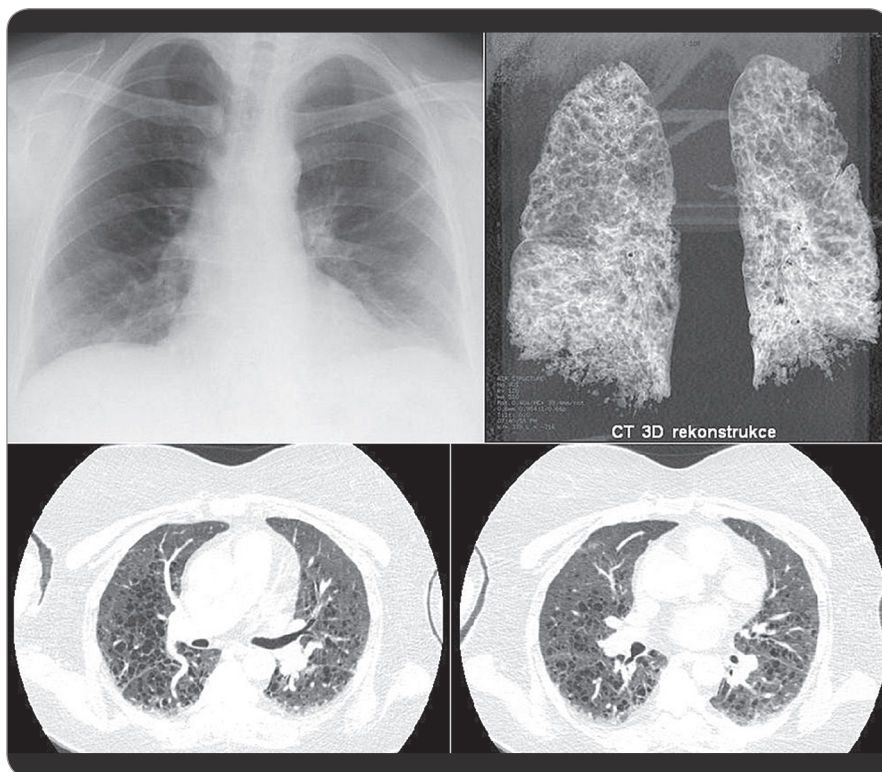
LCH, podobně jako jiné histiocytózy, má afinitu k hypotalamu a hypofýze, které často postižuje. Diabetes insipidus je nejznámější endokrinní projev LCH. Zvláště v dětském věku však deficit nepostihuje pouze sekreci adiuretinu, ale občas dochází v důsledku nemoci k deficitu i dalších hypofyzárních hormonů, vč. poškození tvorby somatotropinu. Defekt tvorby somatotropinu vzniklý v dětství má za následek nejen malý vzrůst, ale nedostatek somatotropinu může být příčinou i neúspěchu *in vitro* fertilizace, protože přiměřená tvorba somatotropinu či jeho substituce jsou podmínkou úspěšného dokončení gravidity [8,19,20]. Typické změny v oblasti hypotalamu a hypofýzy ilustruje obr. 7.

Po mnohaletém průběhu LCH se může dostavit atrofie cerebella a bazálních



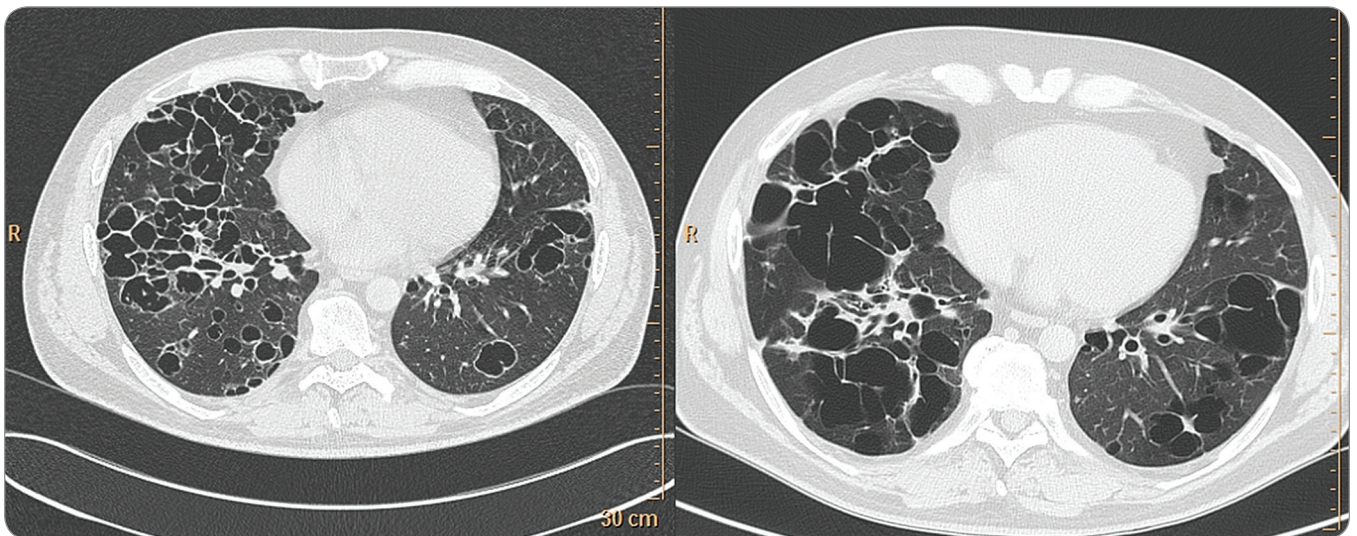
Obr. 4. Kožní histiocytóza. Kožní morfy byly patologií klasifikovány jako „multicentrická retikulohistocytóza“, tedy termínem klasifikace Histiocyte Society. Morfy vykazovaly zvýšenou akumulaci FDG a jejich lokalizace byla dle FDG-PET/CT limitována na kůži. Po čtyřech cyklech léčba kladribinem zůstala na kůži po induovaných morfách jen pigmentace. Zde patologové nenašli vhodný termín ve WHO klasifikaci histiocytárních chorob, a tak použili termín z klasifikace Histiocyte Society.

FDG – fluorodeoxyglukóza, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s CT, WHO – Světová zdravotnická organizace

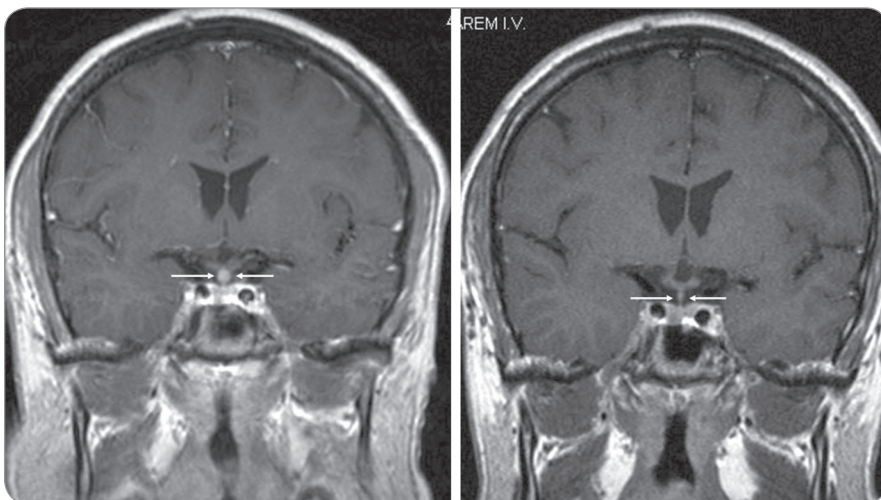


Obr. 5. Pokročilá forma plicní LCH. Klasický rentgenový snímek pacientky s LCH nezaznamenal nic patologického, zatímco HRCT vyšetření plic a 3D rekonstrukce HRCT plic u této ženy prokázaly těžké postižení plicního parenchymu mnohočetnými cystami.

HRCT – high-resolution computed tomography, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk



**Obr. 6.** Pokročilá forma plicní HRCT plic. Nodularity přecházejí v kavitované nodularity, později v cysty, které mají tendenci ke splyívání. Velké plicní cysty pak mohou být příčinou spontánního pneumotoraxu. U tohoto pacienta byla diagnóza stanovena až po třetím spontánním pneumotoraxu, kdy byla provedena torakoskopie a odběr vzorku na histologii.  
HRCT – high-resolution computed tomography



**Obr. 7.** Infiltrace stopky hypofýzy LCH před a po léčbě 2-chlorodeoxyadenozinem.  
LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

ganglií způsobující ataxii a další poruchy. Zde se předpokládá imunitní mechanismus tohoto procesu a zatím není definována léčba, která by měla potenciál tyto změny zastavit či zvrátit [1–3].

#### **Lymfadenopatie**

Histiocytóza obvykle nezpůsobuje výraznou lymfadenopatii. Pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení [8,21]. U našich pacientů jsme se setkali jak s případem lokalizované lymfadenopatie, kterou vyléčil operační výkon, tak s případem generalizo-

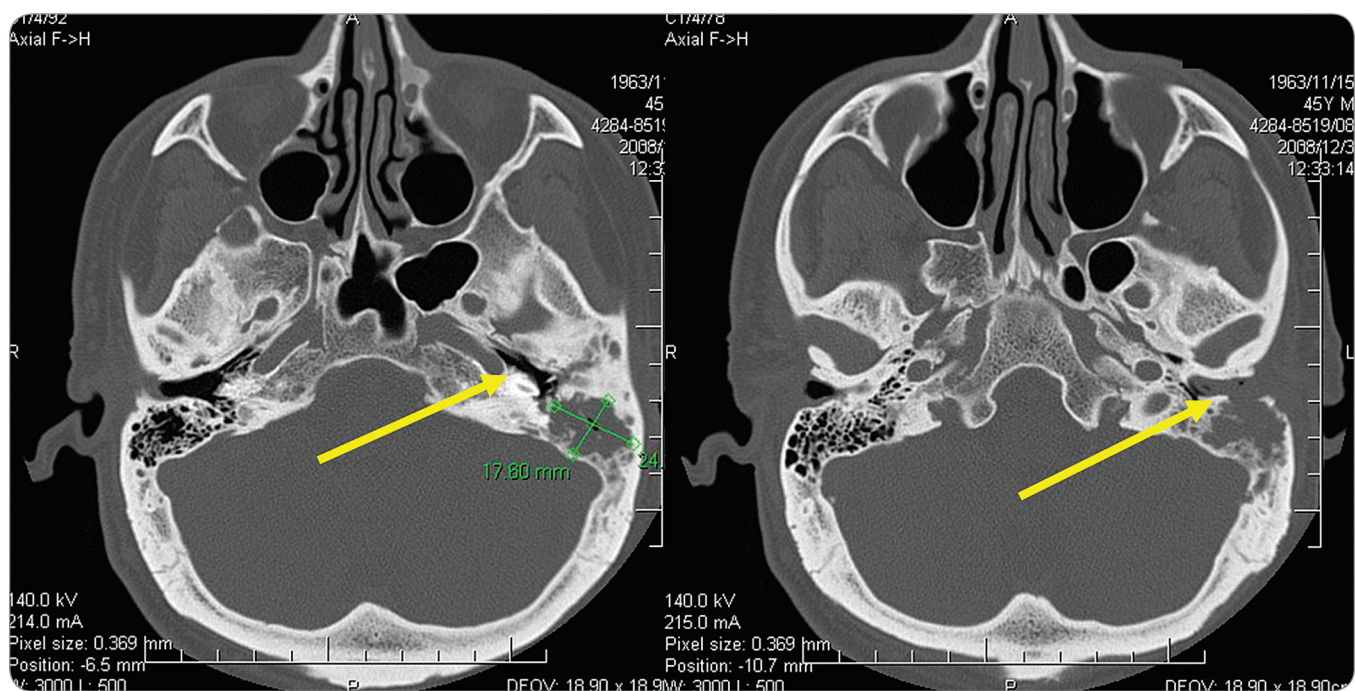
vané lymfadenopatie, která měla stejný obraz při  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT zobrazení jako generalizovaný non-hodgkinský lymfom (obr. 8).

#### **Uši a zevní sluchovod**

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 může vést k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny za chronickou otitidu. Proto by



**Obr. 8.** LCH může postihnout lymfatické uzliny, podobně jako známe z lymfomů. PET-CT znázorňuje postižení lymfatických uzlin od krku až po inguiny. LCH z tohoto pacienta měla neobvykle vysoký proliferační index a vysoký počet mitóz. Onemocnění se chovalo velmi agresivně, takže po remisi navozené lenalidomidem byla provedena alogenní transplantace krvetvorné tkáně a pacient je nyní 8 let v kompletní remisi.  
LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s CT



**Obr. 9. Pokročilé postižení spánkové kosti expanzí LCH, které před lety začalo pod obrazem zánětu zevního zvukovodu. Šipky ukazují místa destrukce skeletu.**

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

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 [22]. V domácí literatuře tyto projevy popsali Smilek et al. [23] (obr. 9).

#### Oči

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětská lékařka se s ní setkávají u 20–30 % nemocných LCH. Projevu 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 nitrožilovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii [24]. 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 [2,3].

#### Dutina ústní

Počínající infiltrace se v dutině ústní projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít i k postižení kostí a uvolňování zubů či hypertrofii dásní. Progrese infiltrátů dásní vytváří ulcerace v ústech [25,26]. Proces je velmi často považován za paradentózu, od níž není bez histologie rozeznatelný a ke správnému stanovení diagnózy dojde až při značném poškození čelisti, jak popsali v domácí literatuře Fassmann et al. [27]. Diagnostické je histologické vyšetření. Změny v dutině ústní způsobené LCH ilustruje obr. 10.

#### Trávicí trakt

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové ne-

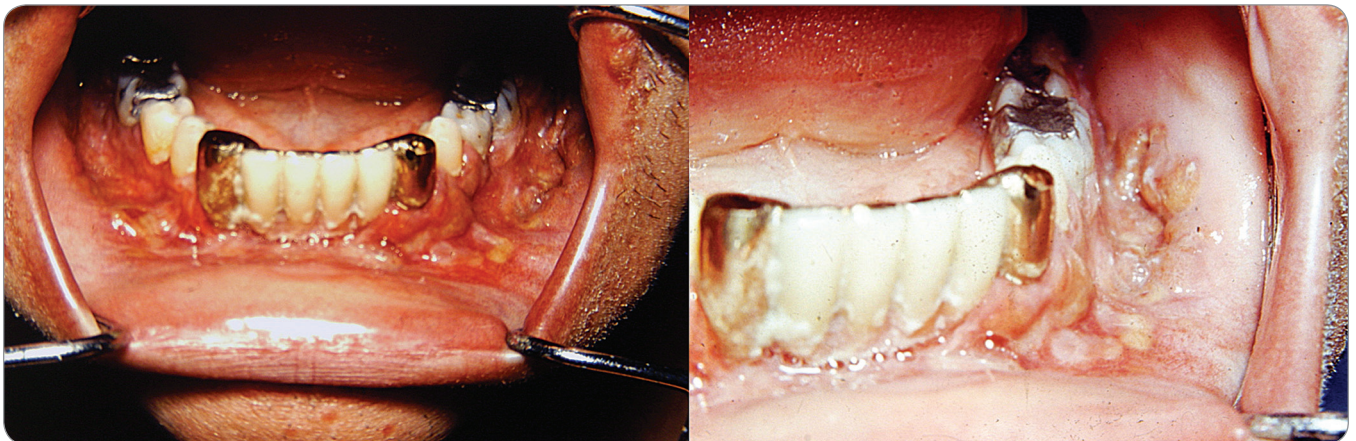
prospívání a hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejším postižení trávicího traktu. Naproti tomu často bývá postižen anální kanál a perianální oblast, infiltrace této oblasti někdy tvoří součást kožního postižení. Infiltrace kůže perianálně je makroskopicky nerozeznatelná od ekzému, pouze histologické vyšetření kůže může identifikovat LCH. Někdy má nemoc v této oblasti podobu verukovitých výrůstků podobných kondylomům [28].

#### Léčba

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 letech 2023–2025 představuje nejpropracovanější instrukce pro léčbu, kterými bychom se měli řídit [29].

#### Radioterapie

Nejčastěji se její použití popisuje u unifokálního či multifokálního kostního postižení. Počty léčebných odpovědí se pohybují kolem 79–100 %. Není zcela jednota v doporučené dávce a je poměrně značný rozptyl publikovaných



**Obr. 10.** Postižení dásní LCH může způsobit proces podobný paradentóze a vést k uvolňování zubů. V některých případech však postihuje i kost a vede k destrukci čelisti. Snímek věnoval prof. Fassmann, který u pacienta diagnostikoval LCH postiující dásně a mandibulu.

LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk

dávek (1,4–45 Gy). Obecně je za optimální dávku považováno 10–20 Gy pro dospělé při klasickém frakcionování, pro děti pak jen 10 Gy [29].

#### 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 fototerapii, psoralen a ultrafialové záření (PUVA) nebo ozáření úzkým pásmem ultrafialového světla (UVB).

Při postižení kůže lze s úspěchem použít i ozáření nízkou energetickými elektrony (electron beam irradiation) [29].

#### Léčba multisystémového postižení

Lékem volby pro multisystémové postižení se stal kladribin. A i když se píše, že kladribin se aplikuje pacientům > 18 let, tak v mnoha z citovaných publikací byl použit pro léčbu dětských pacientů s LCH. Obvykle se podává v monoterapii v dávce 5 mg/m<sup>2</sup> subkutánně 5 dní po sobě v počtu 4–6 cyklů [30]. Střední dávky cytosin-arabinosidu jsou další účinnou léčbou, ale jejich použití se popisuje častěji u dětských než u dospělých pacientů. Pro velmi agresivní formy LCH lze použít polychemoterapeutické režimy s etoposidem, jinak používané pro lymfomy. Na našem

pracovišti jsme v této indikaci používali režim CHOEP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid a prednison).

V roce 2010 byla prokázána mutace *BRAF*<sup>V600E</sup> u pacientů s LCH a bylo prokázáno, že proliferace těchto buněk je závislá na MAPK aktivační cestě. U 25–65 % případů LCH je nalézána patogenní varianta *BRAF*<sup>V600E</sup>. Protein BRAF hraje důležitou roli v MAPK signální dráze. Proto americká agentura Food and Drug Administration (FDA) schválila dva inhibitory *BRAF*<sup>V600E</sup> kinázy, vemurafenib a dabrafenib, pro léčbu ECD, jejíž buňky obsahují uvedenou mutaci. Tyto léky se používají i pro léčbu LCH, pokud mají tuto mutaci [29]. U nás použití této léčby popsal Gabanec et al. z Hradce Králové [31].

#### 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 včasná diagnostika jiných maligních onemocnění [29].

#### Histocytóza z indeterminovaných dendritických buněk

##### Morfologická podstata

Histocytóza z indeterminovaných buněk (indeterminate dendritic cell tumor nebo

též indeterminate histiocytosis) je odvozena od indeterminovaných dendritických buněk, které jsou považovány za prekurzory Langerhansových buněk. Morfologicky se tedy velmi podobá LCH. Transformované dendritické buňky vykazují pozitivitu S100 a CD1a, na rozdíl od LCH nemají Birbeckovy granule a neexprimují langerin (CD207). V některých případech histiocytózy z indeterminovaných buněk byla prokázána *BRAF*<sup>V600E</sup> mutace [2].

#### Zkušenosti našeho pracoviště

Na našem pracovišti jsme léčili jednoho pacienta kombinovanou léčbou kladribinem a elektronovým ozářením. Pacient se dostal do remise. Délku remise není možné vyhodnotit, pacient asi rok od zahájení léčby zemřel na koronární příhodu [32].

#### Klinické projevy a léčba

Choroba je podstatně vzácnější než LCH. V 80 % je limitována pouze na kožní povrch, na němž vytváří infiltráty, které lze charakterizovat jako makuly, papuly, noduly a plaky. Výjimečně nemoc postihuje lymfatické uzliny a slezinu. U pacientů s histiocytózou z indeterminovaných dendritických buněk bývají často přítomny dalšími krevní nemoci, nejčastěji typu myeloproliferací. Pro léčbu lze použít kladribin, ale také ozáření elektrony s nízkou energií (electron beam irradiation) nebo UV světlem. Lokálně i systémově bývají podávány ste-



Obr. 11. Pacient s kožní formou histiocytózy, která byla zhodnocena jako histiocytóza z indeterminovaných buněk. Po léčbě kladribinem a po „electron beam irradiation“ došlo k remisi nemoci.

roidy. V případě prokázané *BRAF* mutace lze použít cílenou léčbu podobně jako u LCH [33–39]. Kožní formu této nemoci ilustruje obr. 11.

### Juvenilní xantogranulom

#### Morfologická podstata

Xantogranulom je označení pro žlutou či žlutooranžovou tkáň, která tvoří uzlíky (granulomy) a může výjimečně i ulcerovat.

Xantom je označení pro žlutou či oranžovožlutavou plochu, mírně vyvýšenou nad povrch, s ostrou hranicí oproti nepoškozené pokožce. Xantomy postihují nejčastěji oblasti očních víček, ale také flexorové části končetin a trupu. Mohou být průvodním znakem hyperlipoproteinemie, ale existují také normolipemické formy.

Histologický obraze xantogranulomů je charakteristický histiocyty, které obsahují fagocytované lipidy. Ty při klasickém barvení tvoří struktury nazývané pěnité buňky (foamy cells). Přítomny jsou také zánětlivé buňky (lymfocyty, plasmocyty) a obrovské mnohoaderné Toutonovy buňky, někdy i krystaly cholesterolu. Pro nekrobiotický xantogranulom jsou charakteristické mapovité oblasti nekrobiózy kolagenu. V okolí ložisek xantogranulomu vznikají zánětlivé, fibrotické a občas i nekrotické struktury. Diagnostická pro tuto chorobu je opět imunohistochemie [2].

Juvenilní xantogranulom je po LCH druhou nejčastější histiocytózou. Jak již

napovídá název, juvenilní xantogranulom je typická choroba dětského věku, která často spontánně vymizí. Kožní morfy mají barvu od červené po žlutou a většinou tvoří noduly či papuly, které se objevují na obličeji, krku, trupu.

Pro mimokožní ložiska se používá termín systémový juvenilní xantogranulom, pokud se manifestuje v dětském věku, nebo označení systémový xantogranulom při pozdější manifestaci. Ten může postihovat CNS a také játra a slezinu.

Xantogranulomová ložiska se výjimečně mohou objevit i v dospělém věku a jejich generalizovaná forma, tj. ECD, tvoří samostatnou jednotku WHO klasifikace [2].

Choroby, které jsou patologie označeny jako xantogranulom, mohou mít tedy velmi variabilní průběh, od spontánně regredujícího izolovaného ložiska po více ložisek, která progredují.

V rámci skupiny xantomatózních a xantogranulomatózních nemocí dospělých se v literatuře nejčastěji uvádějí následující klinické jednotky, z nichž poslední dvě jsou zřejmě reaktivní formy onemocnění indukované monoklonálním imunoglobulinem [2,3,39].

#### Klinické formy xantogranulomatózních chorob

Klinickými formami xantogranulomatózních chorob jsou:

- periokulární xantogranulom dospělých (adult onset periocular xantogranuloma)

bez vazby na monoklonální imunoglobulin;

- periokulární xantogranulom u dospělých spojený s astmatem (adult onset asthma and periocular xantogranuloma);
- nekrobiotický xantogranulom (nekrobiotický xantogranulom), často (v 80 %) asociovaný s monoklonální gamapatií;
- normolipemická plošná xantomatóza (xanthoma planum), často asociovaná s monoklonální gamapatií;
- ECD – dnes představuje separátní jednotku V. verze WHO klasifikace krevních chorob.

Rozdíly v uvedených jednotkách jsou spíše ve formě klinické prezentace než v morfologii. Možná proto se tyto názvy neodrazily ve WHO klasifikaci krevních (tedy i histiocytárních) nemocí, která uvádí pouze jednotku diseminovaný juvenilní xantogranulom a pod tento termín shrnuje jako synonyma další jednotky, které mají podobný morfologický vzhled, obsahující pěnité histiocyty s tukovými inkluzemi [2,3,39].

#### Zkušenosti našeho pracoviště

Na našem pracovišti jsme se setkali s kombinací xantogranulomu s nemocí asociovanou s imunoglobulinem IgG4, jejíž projevy vymizely po léčbě rituximabem a cyklofosfamidem. Na kontrolním <sup>18</sup>FDG-PET/CT zobrazení však zůstaly morfy v podkoží paží. Ty byly biopskovány a vyšel z nich xantogranulom.

Jako léčbu jsme v tomto případě zvolili operační odstranění xantogranulomu. V literatuře je více podobných případů souběhu xantogranulomu s onemocněním asociovaným s imunoglobulinem IgG4 [40,41]. Příčina asociace těchto dvou chorob čeká na objasnění.

Na našem pracovišti jsme se setkali s vícero případy nekrobiotického xantogranulomu asociovaného s monoklonálním imunoglobulinem, v případě dosažení kompletní remise mnohočetného myelomu vymizel i nekrobiotický xantogranulom [42,43].

### Léčba a sledování po léčbě

Juvenilní xantogranulom u malých dětí obvykle spontánně regreduje. Pro systémové xantogranulomatózní onemocnění zatím nebyla publikována oficiální mezinárodní doporučení. V jednotlivých v literatuře popsaných případech byl přínosem kladribin nebo klofarabin, ale i jiné léky. Při hledání optimální léčby pro konkrétního pacienta bude nutné tedy vždy konzultovat nové léčebné možnosti v databázi PubMed. Efekt léčby je možné sledovat pomocí <sup>18</sup>FDG-PET/CT zobrazení [44–48].

### Erdheimova-Chesterova choroba (ECD)

#### Morfologická podstata

ECD je systémové xantogranulomatózní onemocnění, které tvoří v poslední WHO klasifikaci krevních chorob již samostatnou jednotku. V přechodí ještě bylo řazeno do skupiny juvenilního xantogranulomu. ECD je považována za blízkou formu juvenilního xantogranulomu, histologicky mohou být obě jednotky neodlišitelné. Histologickým podkladem jsou opět xantogranulomová ložiska infiltrující skelet a/nebo další orgány.

Patologické infiltráty tvoří pěníte histiocyty (histiocyty s bohatými tukovými inkluzemi – foamy cells), dále histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a příměs malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje fibróza. Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu a s lemem pěníte cytoplazmy na periferii. Histiocyty vykazují

pozitivitu CD68, CD163 a faktoru XIIIa a jsou negativní při barvení na S100, CD1a a na langerin [2,49].

#### Zkušenosti našeho pracoviště

V průběhu posledních 35 let jsme léčili tři pacienty s touto nemocí, kteří neměli prokázanou mutaci *BRAF*<sup>V600E</sup>. Pro iniciální léčbu jsme zvolili kladribin. Ve dvou případech jsme dosáhli dlouhodobé kompletní remise této nemoci, ale v jednom z těchto případů jsme nyní prokázali myelodysplastický syndrom. V jednom případě choroba na zvolenou léčbu nereagovala, pořád přetrvávaly známky zánětu indukované touto nemocí a progredovaly perirenální fibrotické změny. Tento pacient je na dlouhodobé udržovací léčbě preparátem anakinra [50–52]. V současnosti jsme přijali do léčby nového pacienta s xantogranulomatózním onemocněním *BRAF*<sup>V600E</sup> negativním, u něhož byla předchozí léčba interferonem alfa na jiném pracovišti neúspěšná. Léčbu 2. linie jsme zahájili kladribinem. Ten však neovlivnil intenzivní zánětlivou reakci, s níž mimo jiné souvisí exsudativní perikarditida vyžadující drenáž. Vysoké dávky dexametazonu (20 mg denně) utlumily tvorbu výpotku v perikardu. Takovou dávku dexametazonu je možno podávat jen krátkodobě, proto jsme přešli na tlumení zánětlivé reakce anakinrou – denně si pacient aplikuje jednu ampulku podkožně.

#### Klinické projevy

Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí a šetřící epifýzu. Radiologický nález je pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5–8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti, vč. kostí obličejových. Často je chronicky zvýšena hodnota C-reaktivního proteinu (CRP) při normálním prokalcitoninu.

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

- postižení hypotalamu s následným diabetem insipidem a hypopituitarizmem;
- retroperitonální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou;
- ložiska na očních víčkách vzhledu xantalezmat a xantomů, exoftalmus;
- postižení plic, plicní fibróza;

- zesílení cévní stěny 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 záneřlivé 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 [49]. Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezřídka byl popsán fatální konec [53–61]. Četnost projevů ilustruje graf 1.

Typické projevy ECD ilustruje obr. 12.

#### Stanovení diagnózy

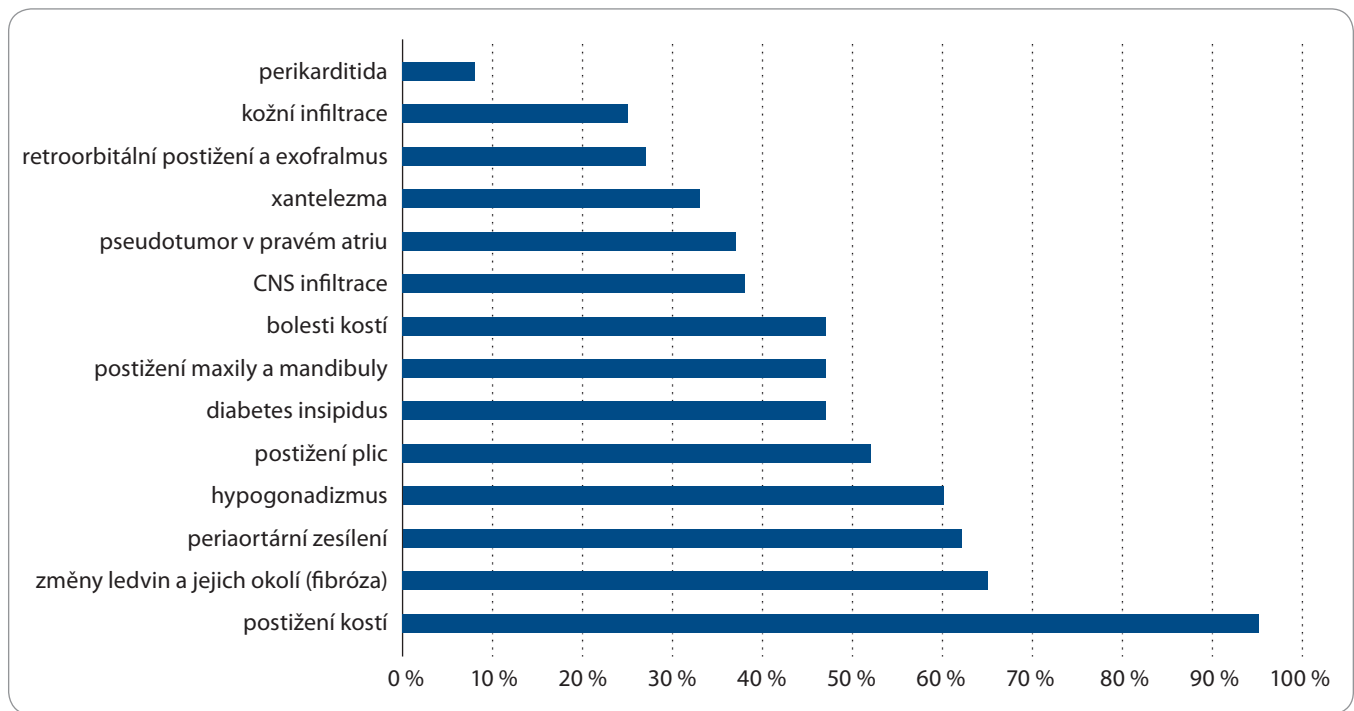
Z klinických projevů a zobrazovacích nálezů lze na tuto chorobu vznést podezření. Osteosklerotizující ložiska lze velmi citlivě znázornit Na<sup>18</sup>F-PET/CT zobrazením, ale ložiska jsme viděli i na <sup>18</sup>FDG-PET/CT zobrazení, protože xantogranulomová ložiska zvýšeně akumuluji fluorodeoxyglukózu. Stanovení diagnózy však vyžaduje odběr vzorku pro morfologické vyšetření.

Diagnózu lze provést odběrem z ložiska osteosklerotické tkáně, to obvykle provádí ortoped. Pokud zobrazovací vyšetření prokáže infiltráty v jiných částech těla, velmi často v oblasti retroperitonea, tak o způsobu diagnostického výkonu rozhoduje urolog, který musí volit mezi diagnostickou punkcí pod CT nebo odebráním histologického vzorku z retroperitonea metodou laparoskopie. Retroperitonální fibróza může mít více příčin (primární retroperitoneální fibróza, s imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, ECD, Castlemanova choroba, inflamatorní myofibroblastový tumor, takže bez odběru vzorku pro histomorfologické vyšetření není možné přesné stanovení diagnózy.

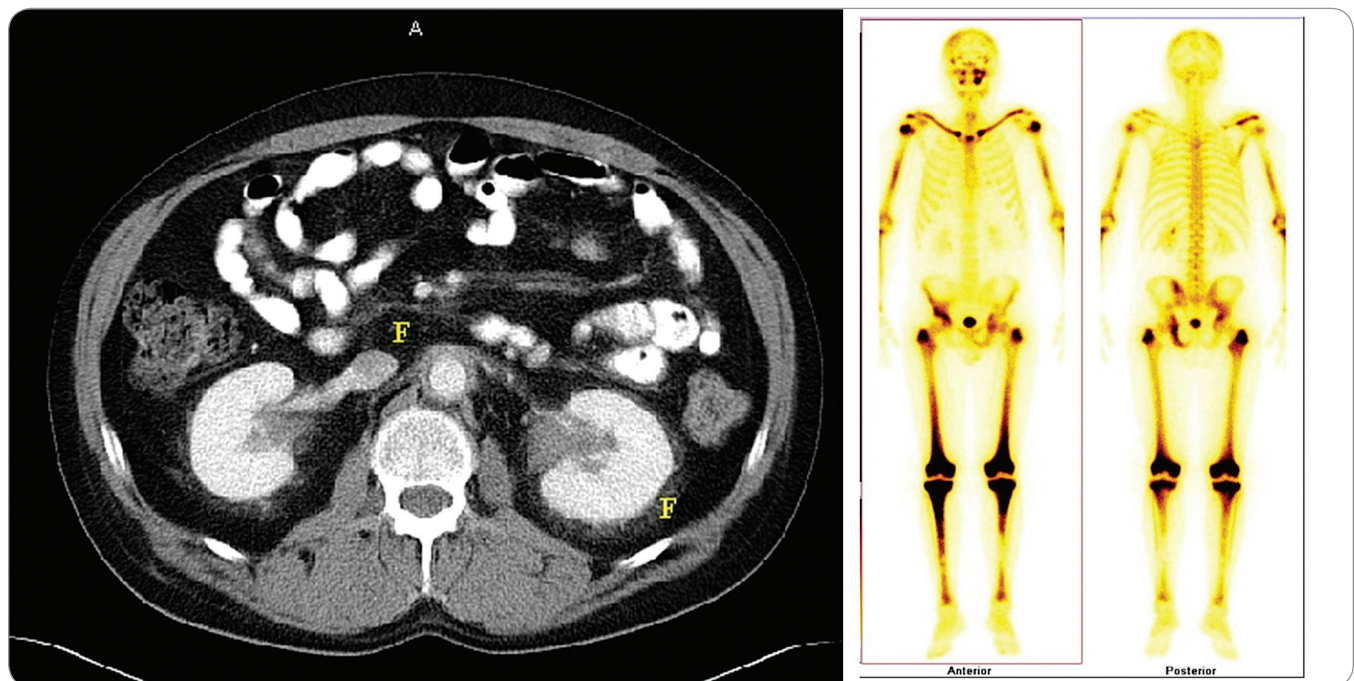
Současná kritéria ECD uvádí tab. 2.

#### Léčba ECD

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



Graf 1. Grafické znázornění frekvence jednotlivých projevů dle [49].  
CNS – centrální nervová soustava



Obr. 12. Erdheimova-Chesterova choroba se typicky projevuje hyperostózou, nejčastěji postihující femury a tibie v blízkosti kolenních kloubů, ale i jinde (viz zobrazení pomocí scintigrafie skeletu, citlivější je zobrazení pomocí NaF-PET/CT). Dalším typickým projevem je fibróza v okolí ledvin (vlasaté ledviny) a zesílení stěny aorty, případně dalších velkých cév, jak ilustruje CT zobrazení dutiny břišní, v němž písmeno F je vloženo do oblasti s fibrotickými změnami.

PET/CT – pozitronová emisní tomografie s CT

- Pro pacienta s multisystémovým onemocněním s prokázanou *BRAF<sup>V600</sup>* mutací a život ohrožujícím průběhem, zejména s postižením kardiovaskulárním či neurologickým, se dnes pro léčbu 1. linie doporučují BRAF-inhibitory, vemurafenib nebo dabrafenib. Výběr BRAF-inhibitoru by se měl řídit dle nežádoucích účinků preparátů

**Tab. 2. Kritéria Erdheimovy Chesterovy choroby. Pro stanovení diagnózy je třeba naplnit klinické a histologické charakteristiky [49].****Klinické nálezy**

- a) symetrická diafyzální a metafyzální osteoskleróza kostí dolních končetin a/nebo
- b) další typické projevy – perirenální infiltrace a fibróza (hairy kidney), zesílení stěny abdominální aorty (coated aorta), pseudotumor v pravé síni, xantelasma, exoftalmus, osteoskleróza kostí obličeje

**Histopatologické nálezy**

typické jsou pěníte buňky neboli histiocyty obsahující inkluze lipidů, fibrotické změny a také Toutonovy obrovské buňky imunohistochemický průkaz CD68 nebo CD163 a negativita CD1a

**Molekulární nálezy**

průkaz následujících změn v histiocytárních buňkách:

- a) mutace *BRAF*<sup>V600E</sup>
- b) aktivující mutace genu *BRAF* jiné než *BRAF*<sup>V600E</sup> anebo mutace *MAPK* jako je *KRAS*, *NRAS*, *MAP2K1*, *ARAF*, *MAP3K1*
- c) genová fúze vedoucí k aktivaci signální dráhy *MAPK*
- d) aktivující mutace *CSF1R*

a dle zkušeností ošetřujícího lékaře s preparátem.

- U pacientů, jejichž stav umožňuje podání systémové chemoterapie, nebo u pacientů netolerujících cílenou léčbu se doporučuje léčba kladribinem. Výhodou této léčby je její časově omezený interval a naděje na dlouhodobější remisi.
- Pro pacienty s menším rozsahem choroby, která postihuje kosti a retroperitoneum, se doporučují biologické léky blokuující interleukin-1, poněkud více anakinra [53–60].

Problémem výše uvedené biologické léčby inhibitory *BRAF* a *MEK* je ne zcela dobrá tolerance dlouhodobé biologické léčby. Goyal et al. popsali v souboru 64 pacientů sice 85 % léčebných odpovědí, ale u 61 % z nich bylo nutné léčbu přerušit pro nežádoucí účinky [61]. Takže pokud je účinná klasická léčba kladribinem, je to pro pacienty výhodou.

**Sledování po léčbě**

<sup>18</sup>F-DG-PET/CT je metodou volby, doporučuje se ve 3. a 6. měsíci po zahájení léčby. Dle nejvíce postiženého orgánu (srdce, mozek, orbity) se pak doporučuje cílené vyšetřování (CT nebo magnetická rezonance). Vzhledem k tomu, že fibróza je součástí patologického procesu, tak ani při maximálním potlačení aktivity nemoci nevyzmizí fibrotické změny postižených orgánů.

CRP je zvýšen u 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 [49].

**Rosaiova-Dorfmanova nemoc (RDD)****Morfologická podstata**

RDD (Rosai-Dorfman disease, někdy též zvaná Rosai-Dorfman-Destombes disease), synonymum sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií, typicky postihuje krční uzliny a často tvoří masivní lymfadenopatii. Choroba byla v době publikace IV. WHO klasifikace krevních chorob považována za reaktivní, proto do ní nebyla zahrnuta. Metody molekulární biologie prokázaly, že jde o klonální proliferaci. To vedlo k jejímu zařazení do V. verze WHO klasifikace krevních chorob.

Morfologickou podstatou ložisek RDD je infiltrace uzliny a jejich sinusů velkými bílými makrofágy. Sinusoidy obsahují množství velkých histiocytárních buněk s hladkými obrysy hypochromatických jader. Výjimečná je dvojjadernost, atypie a vzácné mitotické figury. Většina buněk však obvykle zachovává hladké jaderné obrysy a bohatou bledou cytoplazmu.

Diagnostickým, ale nikoliv specifickým znakem je přítomnost neporušených hematolymfoidních buněk uvnitř vakuol nebo volně plovoucích v cytoplazmě histiocytů. Tento jev – průnik jiné krvinky do histiocytu, aniž by došlo k její destrukci – se nazývá emperipolesis. Je typickým znakem této nemoci. Emperipolesis je tedy jiný jev než fagocytóza. Při fagocytóze dochází k destrukci pohlčené buňky.

Velké histiocytární buňky exprimují znak S100 a histiocytární markery (CD68, CD163) a dle definice jsou negativní na průkaz znaků LCH, CD1a a langerinu (CD207). Plazmatické buňky kortexu pak nesou znaky CD38, CD138 a MUM1 a mohou zde být velmi četné IgG4-pozitivní plazmatické buňky. Uvádí se, že v případě RDD obsahují ložiska často vyšší počet IgG4+ plazmocytů, a proto je odlišení od IgG4-related disease (s imunoglobulinem IgG4 asociovaným onemocněním) velmi obtížné, ne-li nemožné [2,3,62].

**Zkušenosti našeho pracoviště**

Na našem pracovišti jsme léčili dva případy. V prvním případě léčba kladribinem dosáhla dlouhodobé parciální remise [63,64] (obr. 13). V druhém případě, který byl diagnostikován v říjnu 2025, nás překvapila choroba prudkostí nástupu. Pacient si zvětšování uzliny všiml v září 2025, uzliny na krku se

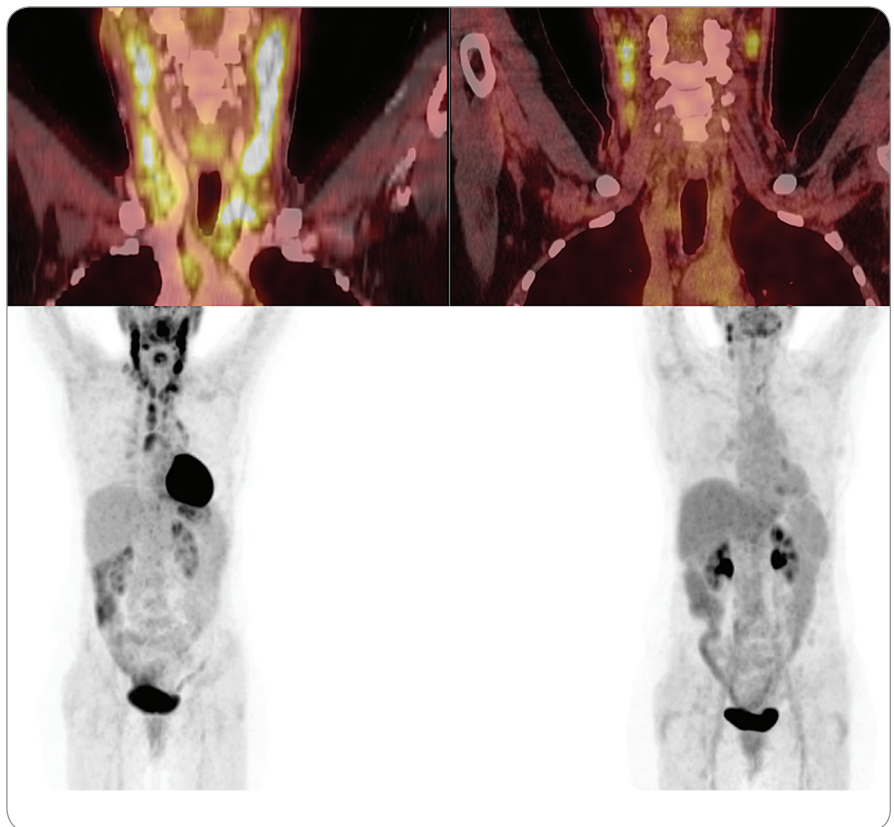
mu rychle zvětšovaly, začaly komprimovat dýchací cesty, což si vyžádalo dočasnou tracheostomii a plicní ventilaci (obr. 14). Překvapivé ale bylo také to, že po léčbě prednisonem 1 mg/kg hmotnosti v průběhu týdne uzliny vymizely a ultrazvukové vyšetření krku, provedené 10 dní po zahájení léčby, již neprokázalo žádnou lymfadenopatii, ačkoliv, jak ukazuje obr. 14, postižení bylo masivní.

**Klinické projevy**

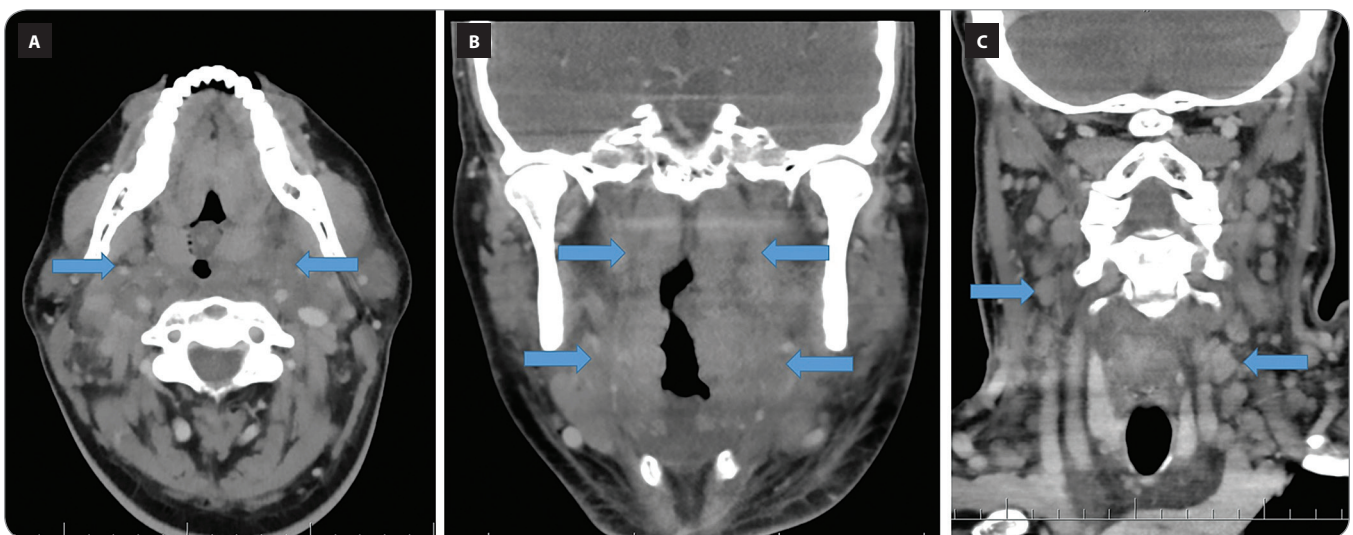
**Lymfadenopatie**

Ze synonyma RDD sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií vyplývá, že nemoc nejčastěji způsobuje nebolestivou cervikální lymfadenopatii. Ta může být asociována se systémovou zánětlivou reakcí a typickými B-symptomy. Postižení inguinálních a abdominálních uzlin je méně časté [62]. Lymfadenopatickou formu v domácí literatuře popsali Králík et al. [65].

Z laboratorních znaků provází systémové onemocnění zvýšená sedimentace erytrocytů, leukocytóza, polyklonální hypergamaglobulinemie, zvýšený feritin a někdy i autoimunitní hemolytická anemie [62].



**Obr. 13. Rosaiova-Dorfmanova choroba, zobrazení uzlin metodou FDG-PET/CT před léčbou a po léčbě kladribinem. Je vidět výrazné zmenšení akumulace FDG ale i zmenšení uzlin, ne však jejich totální vymizení. FDG – fluorodeoxyglukóza**



**Obr. 14. Rosai-Dorfmanova choroba, která postihla dominantně uzliny krku jejich zvětšení a otok vedl k těžké dušnosti, která vyžadovala tracheostomii a plicní ventilaci.**

**A.** CT krku axiálně po aplikaci kontrastní látky intravenózně – lymfadenopatie krčních lymfatických uzlin a výrazný otok tkání mezofaryngu a parafaryngeálně, splývající zbytnění tkání.

**B.** CT krku po aplikaci kontrastní látky intravenózně, koronární rekonstrukce – lymfadenopatie krčních lymfatických uzlin a výrazný otok tkání epi- a mezofaryngu a parafaryngeálně, s omezením dýchacích cest.

**C.** CT krku axiálně po aplikaci kontrastní látky intravenózně – lymfadenopatie krčních lymfatických uzlin (mnohočetné zvětšené lymfatické uzliny na krku a v nadklíčcích, šipky ukazují izolované zvětšené uzliny do velikosti cca 20 mm v rozsahu celého krku).

Tab. 3. Formy RDD dle klasifikace Histiocyte Society [3].

<b>Familiární RDD</b>	celkem tři familiární formy
<b>Nodální (klasická) RDD</b>	bez IgG4-related disease s IgG4-related disease
<b>Extranodální RDD</b>	kostní forma RDD CNS forma RDD bez IgG4-related disease CNS forma s IgG4-related disease postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s/bez IgG4-related disease
<b>RDD asociovaná s neoplazíí</b>	asociace s leukemií, 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, HIV – virus lidské imunodeficiency, LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk, RDD – Rosai-Dorfmanova nemoc

#### Extranodální RDD

Extranodální lokalizace RDD je nalézána asi u 40 % případů a většinou je přítomna i s lymfadenopatií. Výjimečné jsou extranodální lokalizace RDD bez lymfadenopatie. K častým mimouzlinovým lokalizacím patří kůže (10 %), paranasální dutiny (11 %), kosti (5–10 %), orbity a retrobulbární prostor (11 %) a CNS s predominantním postižením tvrdé pleny mozkové (5 %) [62].

#### Kožní RDD

Kožní forma RDD postihuje obvykle osoby starší 40 let. Kožní forma bývá izolovaná bez extrakutánního postižení a nemívá tendence k rozšiřování, takže u této formy nemoci je chirurgická excize kurativní [62].

#### Pachymeningitida a jiné postižení CNS

Postižení tvrdé pleny mozkové chorobou RDD vytváří obraz pachymeningitidy nebo meningeomu, jak v domácí literatuře popsali Medek et al. [66]. Při lokalizaci RDD v mozkových obalech nebývá současná lymfadenopatie [62,67].

Zahraniční analýza histiocytárních projevů v CNS uvádí, že mnohočetná tumorózní ložiska s predominantním postižením mening jsou obrazem RDD anebo ECD, vaskulární postižení je typické pouze pro ECD. LCH postihuje ve většině případů hypothalamo-pituitární osu [68].

V literatuře lze nalézt četné popisy případů, u nichž příčinou závažných neurologických problémů byla postižení mozkových obalů RDD [69–71].

Pachymeningitida představuje vždy obtížný diferenciální diagnostický problém, protože ji může způsobit jak RDD, tak se velmi často popisuje jako projev choroby asociované s imunoglobulinem IgG4 [72,73].

A někdy od sebe tyto dvě příčiny pachymeningitidy nejdou odlišit. Proto také klasifikace Histiocyte Society [3] zdůrazňuje vazbu RDD s onemocněním asociovaným s imunoglobulinem IgG4 a uvádí několik forem RDD (tab. 3).

#### Vaskulitida

Postižení kardiovaskulárního systému RDD je vzácné, ale vyskytuje se. Odborné literatura eviduje více než 30 popisů případů s kardiovaskulární manifestací. V některých popsáných případech byla také postižena aorta. U některých pacientů nebyla přítomna ani lymfadenopatie a diagnóza RDD byla stanovena až po cévní operaci histologicky, která prokáže histiocytární proliferaci s jevem zvaným emperipolesis, zánětlivou infiltrací a imunohistochemickým průkazem CD.

U těchto forem se velmi osvědčilo sledování pomocí FDG-PET/CT zobrazení [74–77].

#### Překryv RDD s nemocí asociovanou s imunoglobulinem IgG4

V odborné literatuře je hodně publikací jak o morfoloickém překryvu, tak o překryvu klinických projevů RDD s IgG4-related disease. V popsáných případech nemoc vykazovala znaky obou těchto chorob. A proto i klasifikace Histiocyte Society zahrnuje tyto případy [78–82] (tab. 1).

#### 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 nejúčinnější léčbou operační odstranění ložiska. Chirurgická intervence může přinést profit při závažné multifokální formě nemoci. Léčebné doporučení pro tuto nemoc je z roku 2018 a zatím nebylo upgradováno [62].

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 prednisonu (> 0,5 mg/kg/den) nebo dexametazonu (8–20 mg/den). Léčba pomocí klasické chemoterapie má smíšené výsledky, testovány byly velmi pestré režimy se střídavými úspěchy a neúspěchy [62].

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, 4–6 cyklů. Tato léčba přináší remisi i u pacientů, jejichž nemoc je refrakterní na glukokortikoidy [83–86].

Klofarabin se podává v dávce 25 mg/m<sup>2</sup>/den také 5 dní po sobě v podobném počtu cyklů. Oba dva léky se doporučují v závažnějších případech, kdy potenciální přínos převáží nežádoucí účinky těchto léků [62]. Výjimečně byl testován sirolimus s pozitivním výsledkem [84,85]. Lenalidomid má taktéž prokázán léčebný přínos [62,86]. Na rozdíl od ECD a LCH u této nemoci mutace *BRAF*<sup>V600E</sup> nejsou pozorovány, a tak není relevantní použití inhibitorů BRAF. MEK inhibitory se v této indikaci teprve testují. V refrakterním případě se doporučuje vyšetření mutace signální cesty MAPK a v případě prokázání této mutace cílená léčba [87,88].

Literatura popisuje ve více případech také léčebný účinek rituximabu, v popsaných případech, kdy pomohl rituximab, však byla obvykle ještě přítomna zánětlivá reakce, automunita či znaky IgG-related disease [89–91].

Radioterapie je u této nemoci středně účinná, obvykle se používají dávky 30–50 Gy [92].

### 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 hematopoetický 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. Histologie odpovídala ve 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 morfologii.

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

Morfologická diagnostika ne vždy dochází k jednoznačnému závěru, a zásadní je tedy molekulárně biologický průkaz ALK translokace. Fúzní gen *KIF5B-ALK* byl detekován u 27 pacientů, zatímco *CLTC-ALK*, *TPM3-ALK*, *TFG-ALK*, *EML4-ALK* a *DCTN1-ALK* fúzní geny byly identifikovány jen v jednotlivých případech. Průkaz uvedených mutací pak opravňuje k podání cílené léčby [93,94].

### Histiocytární sarkom

#### Morfologická podstata

Morfologická diagnostika histiocytárního sarkomu je vzhledem k široké diferenciální diagnostice velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfomům, tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jediné 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.

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 pathology diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina se manifestuje kožními ložisky (solitární či mnohočetná) 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 [2,3].

#### 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, v podkoží, tak i v nadklíčku, mediastinu či v zažívacím traktu nebo v kostech. Pokud se nepodaří totální operační odstranění s lemem zdravé tkáně, tak je tento tumor poměrně rezistentní k následné chemoterapii i radioterapii [2,3].

#### Diseminovaný histiocytární sarkom, synonymem 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.

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 provází 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 nabývat různých podob, od benigně vyhlížejícího exantému až po četné kožní tumory trupu a končetin. Postižení stěva se často projeví obstrukčními příznaky.

Nemoc charakterizují následující laboratorní změny: trombocytopenie (92 %), anemie (92 %), leukocytopenie (67 %). V biochemickém vyšetření jsou u těchto pacientů velmi často detekovány vysoké hodnoty laktátdehydrogenázy a bilirubinu, přičemž jaterní enzymy a renální funkce bývají jen nepatrně zhoršené. Při

postižení CNS lze často nalézt v mozkomíšním moku patologické fagocytující neoplastické histiocyty. Klinicky se tyto diseminované histiocytární sarkomy chovají velmi agresivně [2,3].

Analýza National Cancer Database v USA z let 2004–2015 hodnotila 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 hematopoetickým systémem (8 %). Medián přežití byl jen 6 (rozmezí 1–127) měsíců [95].

Optimální léčba histiocytárního sarkomu není definována. Uplatňují se agresivní polychemoterapeutické režimy, používané jinak pro léčbu agresivních lymfomů, ale jejich účinnost je malá, jak vyplývá z uvedené analýzy. Proto jsou v posledních letech u pacientů s histiocytárním sarkomem prováděny analýzy genetických mutací. Pokud se prokáže některá z blokovatelných mutací, je použita cílená léčba. Při průkazu senzitivity na PD-L1 blokádu je možno použít nivolumab či jiné check-point inhibitory [96–98].

### Zkušenosti našeho pracoviště

Léčbou vysoce agresivních histiocytárních chorob se na našem pracovišti od roku 2015 zabývá oddělení solidních tumorů pod vedením MUDr. Michala Eida, který rozvíjí léčbu histiocytárních sarkomů, sarkomů z folikulárně dendritických buněk a sarkomů z interdigitujících dendritických buněk a uplatňuje u nich možnosti precizní medicíny. Všechny tyto tři klinické jednotky spadaly dle starší klasifikace do kategorie vysoce agresivních histiocytárních chorob. Poslední, V. verze WHO klasifikace vytvořila z posledních dvou entit samostatnou skupinu.

Folikulární dendritické buňky (follicular dendritic cells – FDC) jsou mezenchymálního původu a jsou umístěny v B-folikulech, kde zachycují a prezentují antigeny B-lymfocytům.

Interdigitující dendritické buňky (interdigitating dendritic cells – IDC) jsou taktéž mezenchymálního původu a také se podílejí na prezentaci antigenů. Sarkomy od nich odvozené tvoří nyní sa-

mostatnou skupinu, zatímco v přechozí, IV. verzi WHO klasifikace krevních chorob patřily do skupiny histiocytárních malignit.

Sarkom z FDC se může vyskytovat kdekoliv po těle a jeho průběh je těžko predikovatelný. Velká část sarkomů z FDC exprimuje PD-L1. Sarkom z IDC postihuje zejména lymfatické uzliny, méně pak slezinu, tenké střevo či tonzily. Sarkomy z FDC a IDC většinou postihují pacienty ve středním věku a prognóza je špatná.

V roce 2024 referoval MUDr. Eid o výsledcích léčby této skupiny pacientů na Brněnských onkologických dnech. Léčba histiocytárního sarkomu, sarkomu z FDC a IDC není standardizována. Mimo režimy pro agresivní lymfomy lze pro sarkom z FDC otestovat účinnost tyrozinkinázových či mTOR inhibitorů nebo imunoterapii.

Od roku 2015 do září 2025 bylo na ambulancích pro solidní nádory Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno diagnostikováno a léčeno celkem 11 pacientů s histiocytárním sarkomem, čtyři pacienti se sarkomem z FDC a jeden pacient se sarkomem z IDC. Z toho počtu bylo osm pacientů (50 %) diagnostikováno s lokalizovaným či lokálně pokročilým onemocněním. Druhá polovina pacientů byla vstupně diagnostikována s metastatickým postižením.

Ve skupině pacientů s nemetastatickou chorobou byli dva léčeni režimem osahujícím gemcitabin, cisplatinu a dexametazon (GDP) s následnou radioterapií (25 × 2,0 Gy) v rámci neoadjuvance a u obou bylo dosaženo dlouhotrvající kompletní patologické remise. Další jedna pacientka měla po chemoterapii a radioterapii jen částečnou odpověď a byla indikována k dalším liniím systémové terapie vč. pazopanibu a imunoterapie nivolumabem pro PD-L1 expresi 100 %. Oba dva preparáty vedly k dlouhodobé regresi choroby navzdory výrazné předléčenosti. Finálně bylo u této pacientky dosaženo sekundární reseability solitárního postižení v oblasti pravé mandibuly s nutností rekonstrukčního výkonu. Pacientka je v dlouhodobé remisi choroby. Zbylí pacienti v této skupině byli primárně resekováni s nebo bez adjuvantní radioterapie.

Ve skupině pacientů s iniciálně metastatickou chorobou byly použity chemoterapeutické léčebné režimy jinak používané pro léčbu lymfomů. Nejlepší efekt byl pozorován u pacientů léčených již zmíněným režimem GDP. U jedné pacientky byla pozorována regrese oligometastatického postižení po indukční chemoterapii a následně byla provedena radioterapie. Dle recentního přešetření ze září 2025 došlo k výrazné regresi mediastinální masy a infiltrace supraklavikulárně vlevo. Bude zvažována sekundární reseabilita. Pro systémovou terapii je doporučen i režim s cyklofosamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisonem (CHOP), event. obohacený o etoposid (CHOEP). S těmito režimy jsme u našich pacientů dosáhli nejlepší odpovědi ve formě stabilizace choroby. Dva pacienti se sarkomem z FDC byli léčeni pazopanibem a bylo dosaženo dlouhotrvající regrese. U pěti pacientů bylo provedeno prediktivní panelové sekvenování s následujícími nálezy:

- fúze *NTRK* u histiocytárního sarkomu – léčba entrektinibem, bez efektu (progrese po 3 měsících terapie);
- vysoká mutační nálož TMB-high (18 mutací/megabázi) u histiocytárního sarkomu – léčba pembrolizumabem, časné úmrtí na influenzu-A;
- mutace *PALB2* u histiocytárního sarkomu – léčba cisplatinou, dlouhodobá stabilizace;
- mutace *JAK2* u sarkomu z FDC – léčba ruxolitinibem, bez efektu (progrese po 3 měsících terapie).

Všichni pacienti léčeni cílenou terapií byli výrazně předléčení [99,100].

### Přehled důležitých mutací pro léčbu histiocytárních chorob

Signální dráha MAPK (mitogen-aktivovaná proteinkináza) 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 *RAS* a *BRAF* genech jsou kritické u ECD, protože ovlivňují terapii MAPK inhibitory.

ALK (anaplastic lymphoma kinase) je receptorová tyrozin kináza. Mezi jejími aktivujícími ligandy byly zatím identifikovány dva proteiny, pleiotrofin a midkine, které ale nejsou specifické pro ALK. ALK kináza 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 tumorigenicitě. U buněk ovlivňují různé procesy, např. proliferaci, přežití, diferenciace a migraci.

V některých případech se u stejného pacienta mohou nacházet lymfatické neoplazie se stejnou genetickou změnou. Pro tento jev byl zaveden termín transdiferenciace [2,3].

## Závěr

Z uvedeného popisu je zřetelná nezměrná pestrost klinických projevů, ale i morfologických obrazů histiocytárních chorob. 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 při odběru materiálu na histologické vyšetření žádoucí 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 onkologie lze využít standardní formolparafinový materiál biopsie.

Vzhledem k tomu, že jde o velmi vzácné choroby, je vhodné při stanovení diagnózy vždy přihlížet k publikovaným popisům nemoci, a pokud nekoreluje popis nemoci a histologie, tak znovu prověřovat, jak nyní právě provádíme u pacientky zobrazené na obr. 4. Na diagnóze multicentrická retikulohistocytóza se shodlo více patologů. Literatura popisuje tuto nemoc jako zánětlivé onemocnění asociované s erozivní artritidou, postihující zejména akrální části těla, které jsou vystaveny slunci [101,102]. Zajímavé je, že tato diagnóza není uvedena ve WHO klasifikaci histiocytárních cho-

rob, ale je uvedena ve WHO klasifikaci kožních chorob a v klasifikaci histiocytárních chorob dle Histiocyte Society. Zobrazená pacientka nemá vyjma kožních projevů žádné další patologie, což potvrdilo i PET/CT, proto je v plánu další biopsie s histologickým ověřením.

## Dedikace

Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705 a MOÚ, 00209805).

## Literatura

- Adam Z, Hermanová M, Horváth T et al. Přehled histiocytárních a dendritických neoplazií dle 5. verze WHO klasifikace krevních chorob z roku 2022. *Klin Onkol* 2024; 37(3): 164–172. doi: 10.48095/ccko2024164.
- Khoury JD, Solary E, Abla 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.
- Emile JF, Abla O, Fraitag S et al. Histiocyte Society. 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.
- Liu H, Stiller CA, Crooks CJ et al. Incidence, prevalence and survival in patients with Langerhans cell histiocytosis: a national registry study from England, 2013–2019. *Br J Haematol* 2022; 199(5): 728–738. doi: 10.1111/bjh.18459.
- Makras P, Stathi D, Yavropoulou M et al. The annual incidence of Langerhans cell histiocytosis among adults living in Greece. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(9): e28422. doi: 10.1002/pbc.28422.
- Adam Z, Řehák Z, Koukalová R et al. Plicní forma histiocytózy z Langerhansových buněk – hodnocení aktivity nemoci a léčebné odpovědi pomocí PET-CT (indexu SUV(max) Pulmo/SUV(max) Hepar). Popis vlastních zkušeností a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2010; 56(12): 1228–1250.
- Řehák Z, Koukalová R, Szturz P et al. Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma. *Nucl Med Biol* 2012; 39(3): 429–436. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2011.10.002.
- Adam Z, Krejčí M, Pour L et al. Odlíšné průběhy recidivující nebo multisystémové formy histiocytózy z Langerhansových buněk u dospělých osob – popis 22 případů z jednoho pracoviště. *Vnitr Lek* 2010; 56(6): 542–556.
- Adam Z, Nebeský T, Szturz P et al. Postižení plic u pacientů s multiorgánovou formou histiocytózy z Langerhansových buněk. Popis 8 pacientů a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2010; 56(Suppl 2): 25105–25122.
- Doubková M, Adam Z, Doubek M et al. Diagnostika a léčba plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Stud Pneumol Phtiseol* 2020; 80(2): 70–75.
- Adam Z, Baššiková 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. *Vnitr Lek* 2010; 56(2): 138–148.
- Reisi N, Raeiissi P, Harati et al. Unusual sites of bone involvement in Langerhans cell histiocytosis: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 1. doi: 10.1186/s13023-020-01625-z.
- Mlynček M, Uharček P. Vulvární histiocytóza z Langerhansových buněk. *Klin Onkol* 2005; 18(4): 134–137.
- Mecherová J, Matějka T, Kamarádová K et al. Nehojící se atopický ekzém. *Čes-slov Pediatr* 2017; 72(6): 352–360.
- Bui AN, Larocca C, Giobbie-Hurder A et al. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in adults: a retrospective cohort study of adult patients presenting to a single academic cancer center between 2003 and 2017. *J Am Acad Dermatol* 2022; 86(6): 1413–1416. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.016.
- Jouenne F, Benattia A, Tazi A. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis – an update on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2023; 29(5): 451–458. doi: 10.1097/MCP.0000000000000988.
- Singla A, Kopras EJ, Gupta N. Spontaneous pneumothorax and air travel in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a patient survey. *Respir Investig* 2019; 57(6): 582–589. doi: 10.1016/j.resinv.2019.07.004.
- Keane RJ, Subramaniam A, Varghese C et al. Initial presentation of pulmonary Langerhans cell histiocytosis as recurrent spontaneous pneumothoraces. *Respir Med Case Rep* 2020; 31: 101280. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101280.
- Montefusco L, Harari S, Elia D et al. Endocrine and metabolic assessment in adults with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Intern Med* 2018; 51: 61–67. doi: 10.1016/j.ejim.2017.11.011.
- García Gallo MS, Martínez MP, Abalovich MS et al. Endocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis diagnosed in adults. *Pituitary* 2010; 13(4): 298–303. doi: 10.1007/s11102-010-0233-8.
- Melzer JM, Winters J, Mitchell AO. Isolated adult lymphadenopathy: a rare presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Am J Otolaryngol* 2015; 36(1): 103–105. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.10.016.
- Guo Y, Ning F, Wang G et al. Retrospective study of Langerhans cell histiocytosis in ear, nose and neck. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(2): 102369. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102369.
- Smilek P, Pažourková M. Projevy histiocytózy z Langerhansových buněk v ORL oblasti. *Vnitr Lek* 2010; 56(Suppl 2): 2576–2584.
- Kiratli H, Tarlan B, Söylemezoglu F. Langerhans cell histiocytosis of the orbit. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(4): 578–583. doi: 10.5301/ejo.5000244.
- Li J, Wu H, Wang Z et al. Langerhans cell histiocytosis of the jaw: clinical analysis of 68 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2025; 20(1): 191. doi: 10.1186/s13023-025-03680-w.
- Panis V, Nikitakis N, Daskalopoulos A et al. Langerhans cell histiocytosis mimicking aggressive periodontitis: challenges in diagnosis and management. *Quintessence Int* 2016; 47(9): 731–738. doi: 10.3290/j.qia.36568.
- Fassmann A, Izakovićová Hollá L, Augustin P et al. Projevy histiocytózy z Langerhansových buněk v orofaciální oblasti. *Vnitr Lek* 2010; 56(Suppl 2): 85–90.
- Goyal G, Young JR, Koster MJ et al. 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.mayocp.2019.02.023.
- 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.2021014343.
- Adam Z, Szturz P, Vaniček J et al. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in frontline chemotherapy for adult Langerhans cell histiocytosis: a single-center study of seven cases. *Acta Oncol* 2013; 52(5): 994–1001. doi: 10.3109/0284186X.2012.716164.
- Gabanec F, Šimkovič M, Zavřelová A et al. Treatment of multifocal multisystem BRAF positive Langerhans cell histiocytosis with cladribine, surgery and allogeneic stem cell transplantation. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2017; 60(4): 152–156. doi: 10.14712/18059694.2018.11.

32. Adam Z, Ježová M, Šlampa P et al. Histiocytóza z indeterminovaných buněk – vymizení kožní infiltrace po ozáření elektronovým svazkem a aplikace 2-chlorodeoxyadenozinu: kazuistika. *Vnitr Lek* 2017; 63(4): 284–288.
33. Fischer AS, Zaladonis AG, Subrt P et al. Indeterminate cell histiocytosis mimicking rosacea. *Cureus* 2021; 13(1): e12850. doi: 10.7759/cureus.12850.
34. 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.jcdr.2022.05.027.
35. 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.
36. Zanella S, Berti E, Bonometti A. Indeterminate cell histiocytosis: a systematic review of the literature with a comprehensive revision of clinical, histopathological, and molecular features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023. Ahead of Print. doi: 10.1111/jdv.19095.
37. Sulejmani P, Brunsgaard EK, Decker ME et al. Indeterminate cell histiocytosis and a review of current treatment. *Cutis* 2025; 115(1): 26–27. doi: 10.12788/cutis.1150.
38. Ozkaya N, Melloul Benizi S, Venkataraman G et al. Indeterminate DC histiocytosis is distinct from LCH and often associated with other hematopoietic neoplasms. *Blood Adv* 2024; 8(22): 5796–5805. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013545.
39. 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.
40. Andron AA, Nair AG, Della Rocca D et al. Concomitant adult onset xanthogranuloma and IgG4-related orbital disease: a rare occurrence. *Orbit* 2022; 41(1): 108–111. doi: 10.1080/01676830.2020.1814353.
41. Sahu AK, Tripathy SR, Parida MK et al. Adult-onset asthma with periocular xanthogranuloma (AAPOX) associated with IgG4-related disorder: a case report and review of current literature. *Cureus* 2025; 17(4): e82617. doi: 10.7759/cureus.82617.
42. Adam Z, Veselý K, Motyčková I et al. Oční víčka se žlutými granulomy a kašel – periokulární xantogranulom dospělých spojený s astmatem. Popis případu a přehled klinických forem juvenilního xantogranulomu a terapie. *Vnitr Lek* 2012; 58(5): 365–377.
43. Adam Z, Pour L, Řehák Z et al. FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem: popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu. *Vnitr Lek* 2021; 67(6): 352–356.
44. 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.
45. Mavi ME, Turan BS, Salanci BV et al. Role of FDG PET/CT in the evaluation of therapy response in systemic juvenile xanthogranuloma. *Clin Nucl Med* 2022; 47(5): e395–e396. doi: 10.1097/RLU.00000000000004085.
46. Maintz L, Wenzel J, Irrich 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.
47. Picarsic J, Pyscher 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.
48. 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.
49. 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.2019.003507.
50. Řehák Z, Koukalová R, Vašina J et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *NuklMed* 2018; 7(3): 50–52.
51. Král Z, Řehák Z, Krejčí M et al. Léčba tří pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou kladribinem, případně kombinací kladribinu a cyklofosfamidu a přehled léčby této nemoci. *Vnitr Lek* 2021; 67(3): 157–164.
52. Adam Z, Petrášová H, Řehák Z. Hodnocení pětileté léčby Erdheimovy-Chesterovy nemoci anakinrou – kazuistika a přehled literatury. *Vnitr Lek* 2016; 62(10): 820–832.
53. 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.mayocpiqo.2018.05.001.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020; 135(16): 1311–1318. doi: 10.1182/blood.2019002766.
58. Tesi M, Pegoraro F, Peyronel F et al. Cluster analysis reveals the clinical spectrum of Erdheim-Chester disease. *Leukemia* 2025; 39(8): 1987–1996. doi: 10.1038/s41375-025-02656-w.
59. 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.
60. 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 Hematol* 2018; 58(4): 161–165. doi: 10.3960/jslrt.18015.
61. Goyal G, Reiner AS, Bossert D et al. Long-term outcomes with single-agent BRAF inhibitor therapy in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2025; 145(18): 2100–2103. doi: 10.1182/blood.2024028032.
62. Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z 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.
63. Adam Z, Mašláň J, Křen L et al. Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií: FDG-PET/CT dokumentovaná parciální remise po léčbě 2-chlorodeoxyadenozinem. *Vnitr Lek* 2016; 62(6): 491–499.
64. 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.
65. Králík R, Jadrničková P, Michálek J et al. Generalizovaná lymfadenopatie při Rosai-Dorfmanově nemoci. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2022; 19(1): 9–12.
66. Medek O, Kašparová P, Bartoš M et al. Meningeal Form of Rosai-Dorfman Disease. *Cesk Slov Neurol N* 2021; 84(5): 493–495. doi: 10.48095/ccsnn2021493.
67. Shimizu A, Noguchi-Shinohara M, Komatsu J et al. Multifocal intracranial Rosai-Dorfman disease mimicking immunoglobulin G4-related pachymeningitis. *Neurology* 2024; 103(5): e209741. doi: 10.1212/WNL.000000000000209741.
68. Fan X, Liu T, Zhang Z et al. Comparison of neuroimaging features of histiocytic neoplasms with central nervous system involvement: a retrospective study of 121 adult patients. *Eur Radiol* 2023; 33(11): 8031–8042. doi: 10.1007/s00330-023-09724-8.
69. Almási S, Pancsa T, Tislavicz L et al. Cerebral manifestation and diagnostic dilemma of Rosai-Dorfman disease. *CNS Oncol* 2023; 12(4): CNS103. doi: 10.2217/cns-2023-0006.
70. da Silva MG, Cunha de Souza E, Jacobsen IF et al. Rosai-Dorfman-Destombes disease in adolescence with hearing and vision loss involvement: a multidisciplinary approach. *Eur J Ophthalmol* 2025; 35(2): NP22–NP27. doi: 10.1177/11206721241300634.
71. Tezuka T, Nukariya T, Takahashi N et al. Repeated intravenous methylprednisolone may prevent deterioration of hypertrophic pachymeningitis in Rosai-Dorfman disease. *Intern Med* 2025; 64(3): 459–462. doi: 10.2169/internal-medicine.3884-24.
72. Yim SH, Yoon JS, Lee CH et al. Hypertrophic pachymeningitis and interstitial lung disease in IgG4-related disease. *J Clin Neuro* 2022; 18(4): 481–483. doi: 10.3988/jcn.2022.18.4.481.
73. Gavioli F, Capogna A, Terribili R et al. IgG4-related disease presenting as hypertrophic pachymeningitis. *Clin Rheumatol* 2025; 44(9): 3773–3774. doi: 10.1007/s10067-025-07585-8.
74. Li L, Wang Z, Liu L et al. Rosai-Dorfman disease involving the descending aorta. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023; 16(3): e014582. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014582.
75. Baassiri W, Moussalem CK, Massaad E et al. Craniocervical Rosai-Dorfman disease involving the vertebral artery: case report and literature review. *World Neurosurg* 2020; 133: 69–73. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.072.
76. Wang R, Zhang Z, Zhang J et al. Multimodality imaging of a rare extranodal Rosai-Dorfman disease involving great vessels. *Circ Cardiovasc Imaging* 2024; 17(12): e016746. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.124.016746.
77. Bouhani M, Bouaziz H, Boujelbene N et al. Spontaneous regression of Rosai-Dorfman disease presenting as a thigh mass with vascular involvement: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2025; 13: 23247096251374516. doi: 10.1177/23247096251374516.
78. Chen LY, Slack GW, Carruthers MN. IgG4-related disease and Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Lancet* 2021; 398(10307): 1213–1214. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01812-2.
79. Cetin O, Yetisir S, Akpınar TS et al. Rosai-Dorfman disease mimicking IgG4-related disease. *Wien Med Wochenschr* 2026; 176(1–2): 60–63. doi: 10.1007/s10354-025-01110-x.
80. Liu L, Perry AM, Cao W et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 2013; 140(3): 395–402. doi: 10.1309/AJCPHF05J6YILXJU.
81. Shi J, Sun K, Kong F. Primary intraosseous Rosai-Dorfman disease: clinicopathological features and an assessment of a possible relationship with IgG4-related disease. *Ann Diagn Pathol* 2025; 75: 152435. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2024.152435.
82. Zhang X, Hyjek E, Vardiman J. A subset of Rosai-Dorfman disease exhibits features of IgG4-related disease. *Am*

- J Clin Pathol 2013; 139(5): 622–632. doi: 10.1309/AJCPAR-C3YQ0KLI0A.
83. 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.
84. 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.
85. Tirado-Sánchez A. Recalcitrant primary cutaneous Rosai-Dorfman disease. Efficacy of sirolimus and intralesional methylprednisolone. *Skin Health Dis* 2023; 3(5): e273. doi: 10.1002/ski2.273.
86. Ghawas 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.
87. 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.
88. 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/NEJMc1713676.
89. Pagel JM, Lionberger J, Gopal AK et al. Therapeutic use of rituximab for sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Am J Hematol* 2007; 82(12): 1121–1122. doi: 10.1002/ajh.21024.
90. Alqanatish JT, Houghton K, Bond M et al. Rituximab treatment in a child with Rosai-Dorfman disease and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010; 37(8): 1783–1784. doi: 10.3899/jrheum.091275.
91. Razanamahery J, Humbert S, Emile JF et al. Immune thrombocytopenia revealing enriched IgG-4 peri-renal Rosai-Dorfman disease successfully treated with rituximab: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 678456. doi: 10.3389/fmed.2021.678456.
92. Thompson E, Indelicato DJ, Scarborough MT et al. Rosai-Dorfman disease: the role of radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2025; 15(5): 481–484. doi: 10.1016/j.prro.2025.06.001.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Kemps PG, Woei-A-Jin FJ, Schöffski P et al. Real-world experience with targeted therapy in patients with histiocytic neoplasms in the Netherlands and in Belgium. *Blood Neoplasia* 2024; 1(3): 100023. doi: 10.1016/j.bneo.2024.100023.
97. Venkataraman V, Massoth LR, Sullivan RJ et al. Secondary histiocytic sarcoma with BRAFV600E 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.
98. Zhao Y, Deng Y, Jiang Y et al. 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.
99. Eid M, Slabý O, Adámková D. Histiocytární sarkomy, sarkomy z folikulárně dendritických buněk a sarkomy z interdigitujících dendritických buněk: vzácné a agresivní malignity léčené ve Fakultní nemocnici Brno. *Klin Onkol* 2024; 37(Suppl 1): S72.
100. Eid M, Slabý O. Uplatnění precizní medicíny u pacientů s pokročilými solidními nádory – zkušenosti FN Brno. *Klin Onkol* 2022; 35(Suppl 1): S48.
101. Waked JA, Geng R, Sood S et al. Efficacy and safety of treatments for multicentric reticulohistiocytosis: an evidence-based review. *J Cutan Med Surg* 2026. In press. doi: 10.1177/12034754261436041.
102. Fend F, Dirnhöfer S, Egan C et al. Histiocytoses and reactive proliferations of histiocytes: current state of the art and evolving concepts-a report from the joint CSHP EA4HP-SH workshop 2024, Hefei, China. *Virchows Arch* 2026; 488(2): 245–262. doi: 10.1007/s00428-025-04096-4.