

Erdheimova-Chesterova choroba

Erdheim-Chester disease

Brychtová M.¹, Vlachová M.¹, Gregorová J.¹, Krejčí M.², Adam Z.², Ševčíková S.¹

¹Babákova myelomová skupina, Ústav patologické fyziologie, LF MU Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Erdheimova-Chesterova choroba je raritní zánětlivé myeloidní klonální onemocnění, které je řazeno do skupiny chorob zvaných histiocytózy. Toto onemocnění je charakterizováno nadměrnou produkcí a akumulací především pěnivých histiocyty a Toutonových buněk v různých tkáních a orgánech. Pěnvité histiocyty a Toutonovy buňky produkují prozánětlivé cytokiny a chemokiny a obsahují somatické mutace v genech aktivujících zejména signální dráhu MAPK/ERK, avšak i v genech aktivujících signální dráhu PI3K/AKT. Nejčastěji se vyskytující mutací je somatická mutace v genu *BRAF^{V600E}*. Dále se hojně vyskytují somatické mutace v genech *MAP2K1*, *KRAS*, *NRAS*, *ARAF* či *PIK3CA*. Erdheimova-Chesterova choroba je multisystémové onemocnění, při kterém může být postižen jakýkoliv orgán, zejména dlouhé kosti dolních končetin, ale i kardiovaskulární systém, retroperitoneum, endokrinní systém, centrální nervový systém, plíce, kůže či očníce. Diagnostika je obtížná vzhledem k rozmanitým projevům tohoto onemocnění. Tato choroba se objevuje především u dospělých osob a vyskytuje se častěji u mužů než u žen. K léčbě je využívána cílená léčba inhibitory kináz, léčba interferonem α , léčba látkami blokujícími produkci cytokinů či léčba cladribinem. **Cíl:** Cílem práce je shrnout současné znalosti o tomto raritním onemocnění, jeho diagnostiku i léčbu.

Klíčová slova

Erdheimova-Chesterova choroba – histiocytóza – incidence – přežití – prognóza

Summary

Erdheim-Chester disease is a rare inflammatory myeloid clonal disease which is classified into histiocytoses. It is characterized by excessive production and accumulation of foamy histiocytes and Touton giant cells in various tissues and organs. Foamy histiocytes and Touton giant cells produce proinflammatory cytokines and chemokines and contain somatic mutations in genes activating the MAPK/ERK signaling pathway, but also in genes activating the PI3K/AKT signaling pathway. *BRAF^{V600E}* is the most common somatic mutation. Furthermore, somatic mutations in the *MAP2K1*, *KRAS*, *NRAS*, *ARAF* or *PIK3CA* genes are abundant. Erdheim-Chester disease is a multisystemic disease in which any organ can be affected, especially the long bones of the lower extremities, but also the cardiovascular system, retroperitoneum, endocrine system, central nervous system, lungs, skin or orbit. The diagnosis is difficult because of the various manifestations of this disease. The disease occurs mainly in adults and is more common in men than in women. Targeted treatment by kinase inhibitors, interferon α , cytokine blockers or cladribine is used for the treatment.

Key words

Erdheim-Chester Disease – histiocytosis – incidence – survival – prognosis

Tato práce byla podpořena grantem NV18-03-00203.

This work was supported by grant NV18-03-00203.

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

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

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

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



doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
Babákova myelomová skupina,
Ústav patologické fyziologie,
LF MU Brno
Kamenice 5
625 00 Brno
e-mail: sevcik@med.muni.cz

Obdrženo/Submitted: 16. 5. 2021

Přijato/Accepted: 29. 8. 2021

doi: 10.48095/ccko2021434

Úvod

První dva případy Erdheimovy-Chesterovy choroby popsal rakouský patolog Jakob Erdheim a americký patolog William Chester v roce 1930. Tyto dva případy charakterizovali jako vzácnou formu histiocytózy a onemocnění dali název lipidní granulomatóza [1]. Termín Erdheimova-Chesterova choroba byl použit až roku 1972, kdy Henry Lewis Jaffe popsal další případ onemocnění a pojmenoval ho právě po Erdheimovi a Chesterovi [2].

Erdheimova-Chesterova choroba je velmi vzácné multisystémové hematologické onemocnění, které patří mezi histiocytózy. Histiocytózy jsou raritní choroby charakterizované akumulací buněk odvozených z makrofágů nebo z dendritických buněk v různých tkáních a orgánech. Již mnoho let vedle sebe existují dvě morfologické klasifikace pro histiocytózy, a to dle WHO a dle Histiocyte Society [3].

Samotnou chorobu charakterizuje závažné prostředí, klonální proliferace a akumulace pěnivých histiocytů s jedním malým jádrem [4,5]. Pěnový vzhled histiocytů je dán přítomností tukových inkluzí v cytoplazmě [3,6]. Kromě pěnivých histiocytů mohou být u pacientů přítomny histiocyty s eozinofilní cytoplazmou [4]. Také jsou často pozorovány Toutonovy buňky, což jsou vícejaderné histiocyty s centrálním prstencem jader, které vznikají splynutím jednojaderných histiocytů [4,6].

Erdheimova-Chesterova choroba v kontextu histiocytóz

Dle WHO klasifikace, která je založena převážně na morfologii buněk, ale čím dál více bere v potaz i genetické parametry, se Erdheimova-Chesterova choroba řadí mezi histiocytární a dendritické neoplazie. Dříve byla zařazována do skupiny juvenilního xantogranulomu, z níž je však od roku 2016 vyčleněna (kvůli spojení s mutacemi v *BRAF*), a nyní v klasifikační hierarchii stojí na stejné úrovni jako následující jednotky [3,4]:

- histiocytární sarkom;
- histiocytóza z Langerhansových buněk;
- sarkom z Langerhansových buněk;
- tumor z nedeterminovaných dendritických buněk;

- sarkom z interdigitujících dendritických buněk;
- sarkom z folikulárních dendritických buněk;
- fibroblastický retikulární tumor;
- již zmíněný diseminovaný juvenilní xantogranulom.

Méně známa je klasifikace podle Histiocyte Society. V této klasifikaci jsou histiocytózy rozděleny na základě morfologického, klinického a molekulárního významu do pěti skupin nazvaných podle chorob, které obsahují. Erdheimova-Chesterova choroba je zařazena do skupiny L (Langerhans) společně s histiocytózou z Langerhansových buněk, jelikož u 20 % pacientů Erdheimovy-Chesterovy choroby se zároveň objevuje i histiocytóza z Langerhansových buněk. Obě nemoci jsou také spojeny podobnými klinickými projevy (např. diabetes insipidus) a obsahují mutace ve stejných genech [3,4].

Ostatními skupinami histiocytóz, které jsou rozlišovány v rámci této klasifikace, jsou C, M, R a H. Skupina C (z angl. cutaneous and mucocutaneous, tj. kožní a mukokutánní) obsahuje histiocytózy lokalizované na kůži či sliznici, příkladem je juvenilní xantogranulom. Skupina M (z angl. malignant histiocytoses, tj. maligní histiocytózy) zahrnuje např. histiocytární sarkom či sarkom z Langerhansových buněk. Charakteristické je postižení lymfatických uzlin, kůže, centrálního nervového systému a trávicí soustavy. Do skupiny R spadají různé formy Rosai-Dorfmanovy choroby. Toto onemocnění se projevuje zejména postižením krčních uzlin, méně často jsou postiženy také kosti či kůže. Skupina H získala své označení dle hemofagocytující lymfocytózy, která postihuje kostní dřeň, slezinu, játra a lymfatické uzliny [3,4].

Epidemiologie Erdheimovy-Chesterovy choroby

Erdheimova-Chesterova choroba patří mezi velmi raritní onemocnění. Přesný výskyt onemocnění není znám, je pouze odvozen z počtu případů uvedených v literatuře [7]. V roce 2010 bylo v literatuře evidováno celosvětově < 400 případů této choroby [8]. K roku 2019 bylo ce-

losvětově popsáno již > 1 500 případů, avšak i tento počet pacientů poukazuje na vzácnost onemocnění. Díky vzrůstajícímu povědomí a lepší diagnostice tohoto onemocnění se počet případů během posledních 15 let rapidně zvýšil [9].

Toto onemocnění postihuje zejména dospělé osoby, avšak byly hlášeny také ojedinělé pediatrické případy (pacienti mladší než 15 let). Průměrný věk pacientů při stanovení diagnózy je 46–56 let. Tato choroba se vyskytuje častěji u mužů než u žen, a to v poměru 3 : 1 [4,10,11].

Ve studii se 165 pacienty byla celková úmrtnost 24,8 % s mediánem přežití 162 měsíců. Dále bylo zjištěno, že 83 % pacientů přežívá > 5 let [11].

Klinické projevy Erdheimovy-Chesterovy choroby

Klinické projevy tohoto onemocnění jsou velice různorodé. Projevy, nálezy a průběh onemocnění závisí na konkrétním umístění a rozsahu postižení [12–14]. Vyskytují se asymptomatické až život ohrožující formy onemocnění, zvláště při zasažení srdce či centrálního nervového systému [5].

Postižení kostí

Postižení kostí se vyskytuje u 80–95 % případů [10,11]. Typickým kostním projevem je oboustranné zesílení kostí neboli osteoskleróza v metafýzách a diafýzách převážně dlouhých kostí [15]. Toto onemocnění postihuje nejčastěji dlouhé kosti dolních končetin, zejména bývají postiženy stehenní a holenní kosti. Dále hojně zasahuje pažní a vřetenní kost. Polovina případů se projevuje bolestí kostí [10].

Kardiovaskulární postižení

Kardiovaskulární systém je postižen přibližně u 62 % pacientů [10]. Mezi nejčastěji pozorované kardiovaskulární projevy patří zesílení stěny aorty, tzv. „coated aorta“ [9,16]. Další srdeční projevy zahrnují postižení pravé předsíně a perikardu, které může vést k postižení myokardu či onemocnění srdečních chlopní. Postižení kardiovaskulárního systému je většinou bez příznaků a je spojeno s horší prognózou a zvýšenou

úmrtností způsobenou srdečním selháním a infarktem myokardu [4,17].

Postižení retroperitonea

Erdheimova-Chesterova choroba zasahuje retroperitoneum asi u 58 % případů [11]. U pacientů dochází k infiltraci tuku v perirenální oblasti, což způsobuje zesílení měkkých tkání v okolí ledvin [6,7]. Vznikají tak symetricky obalené ledviny popisované jako tzv. vlasaté ledviny (hairy kidney) [10]. Infiltráty se mohou také šířit na močovody, kde způsobují jejich neprůchodnost [9]. Zasažení retroperitonea obvykle bývá bez příznaků [16].

Endokrinní postižení

Zhruba u poloviny pacientů se vyskytuje postižení endokrinního systému [18]. Infiltrace hypotalamo-hypofyzární osy vede ke zvýšení, či snížení produkce hypofyzárních hormonů. Nedostatek anti-diuretického hormonu způsobuje diabetes insipidus. Diabetes insipidus je hlavním známým endokrinním příznakem Erdheimovy-Chesterovy choroby a někdy bývá prvním projevem již několik let před zjištěním tohoto onemocnění. Diabetes insipidus se vyznačuje nadměrným vylučováním moči neboli polyurií a vyskytuje se u 28 % pacientů. Dále se u pacientů může nacházet postižení hormonálních funkcí varlat, štítné žlázy či nadledvin [11,19,20].

Postižení centrálního nervového systému

K postižení centrálního nervového systému dochází přibližně u 37 % pacientů [11]. Nejvíce se vyskytují infiltráty mozku a mozečku. Dále často dochází k zesílení mozkových plen. Postižení centrálního nervového systému způsobuje např. kognitivní poruchy, bolesti hlavy či demenci a je považováno za hlavní negativní prognostický faktor [8,10].

Jiná postižení

Kožní léze se objevují u 33 % případů Erdheimovy-Chesterovy choroby. Nejčastěji se léze vyskytují na očních víčkách a v okolí očí, dále se mohou nacházet na končetinách. K postižení plic dochází u 35 % pacientů [10,11]. Obvykle postižení plic bývá bez příznaků,

o jediné dochází k dušnosti [12]. U 22 % pacientů se vyskytují infiltráty jedné či obou očí, které mohou vést až ke slepotě [11,16].

Diagnóza Erdheimovy-Chesterovy choroby

Diagnóza je založena na histopatologických nálezech, zobrazovacích metodách a molekulární analýze [21,22]. Pro stanovení diagnózy se provádí biopsie s následným histopatologickým a imunohistochemickým vyšetřením [6,10]. Histopatologické nálezy zahrnují infiltráty obsahující pěvné histiocyty a Toutonovy buňky [3]. Při imunohistochemickém barvení histiocyty exprimují markery CD68 a CD163. Tyto markery jsou specifické pro buňky odvozené z makrofágů. Naopak histiocyty neexprimují CD1a a langerin neboli CD207, což jsou typické znaky pro Langerhansovy buňky. Pouze ve 20 % histiocyty exprimují S-100 proteiny [4,10]. S-100 proteiny jsou markery zánětlivých onemocnění a mohou se nacházet např. v makrofázích [23].

Zobrazovací metody jsou pro diagnostiku tohoto onemocnění klíčové. Kostní nálezy jsou obvykle hůře detekovatelné rentgenem, proto se pro identifikaci kostních lézí využívá zejména scintigrafie [10,24]. Pro odhalení postižení vnitřních orgánů (např. ledvin, plic) je nejužitečnější CT [14,25]. MR je však citlivější pro zobrazování lézí kardiovaskulárního a centrálního nervového systému [21,25]. Nejužitečnější metodou pro Erdheimovu-Chesterovu chorobu je však PET/CT s využitím ¹⁸F-fludeoxyglukózy. Díky této metodě se dá zjistit nejen postižení kostí, ale i postižení dalších orgánů. Často se využívá ke sledování vývoje onemocnění a odpovědi na léčbu [24,25]. Pro tuto zobrazovací metodu je zásadní provést vyšetření celého těla (od lebky až po prsty dolních končetin). Obvykle se totiž provádí vyšetření pouze do poloviny stehna, to však není dostačující, jelikož nemusí zachytit nejčastěji postižené holenní kosti [7].

K identifikaci genetických mutací se využívá imunohistochemické barvení, polymerázová řetězová reakce či sekvenování nové generace. Pro vyšetření ge-

netických mutací může být použit jak nativní preparát, tak i fixovaný materiál. Jelikož více než polovina případů Erdheimovy-Chesterovy choroby má mutaci v genu *BRAF*^{V600E}, je k dispozici imunohistochemické barvení pomocí *BRAF*^{V600E} monoklonální protilátky označované jako VE1 [6,7].

Patogeneze Erdheimovy-Chesterovy choroby

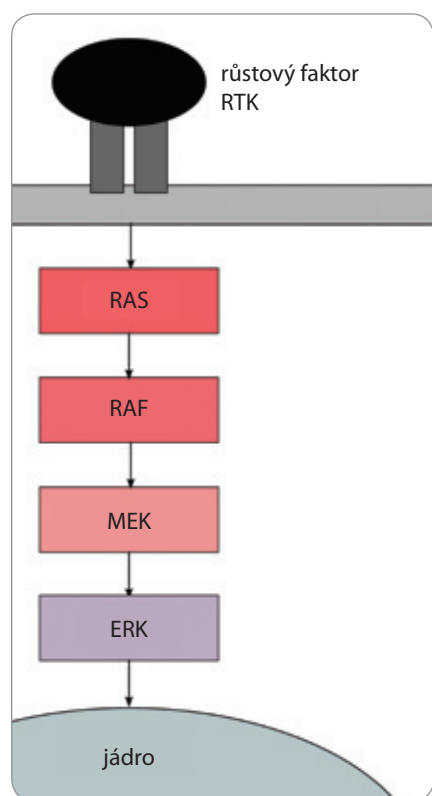
Patogeneze orgánového postižení u Erdheimovy-Chesterovy choroby většinou pochází ze zánětu, který je vyvolán histiocyty obsahujícími různé mutace [14].

Molekulární podstata Erdheimovy-Chesterovy choroby

U pacientů se vyskytují různé somatické mutace v genech aktivující signální dráhu MAPK/ERK [13]. Tato dráha indukuje buněčné procesy zahrnující zejména proliferaci a diferenciaci, avšak za určitých podmínek se může podílet např. i na apoptóze [26]. MAPK/ERK signální dráha obsahuje GTPázu RAS a tři proteinkinázy RAF, MEK, ERK, a proto je někdy také označována jako RAS/RAF/MEK/ERK signální dráha (obr. 1) [5,27].

Nejčastěji se vyskytující mutací u pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou je mutace v genu *BRAF*, konkrétně mutace *BRAF*^{V600E}, která je přítomna přibližně u 57–75 % případů [28]. Při mutaci *BRAF*^{V600E} dochází k nahrazení valinu kyselínou glutamovou v kodonu 600 [29]. Jelikož *BRAF* je klíčová proteinkináza v MAPK/ERK signální dráze, tato aminokyselinová substituce činí MAPK/ERK signální dráhu konstitutivně aktivní, a tím dochází k nekontrolovatelnému růstu buněk právě prostřednictvím této signální dráhy [14,30]. Většina pacientů bez mutace *BRAF*^{V600E} obsahuje jiné aktivační mutace v MAPK/ERK signální dráze. U pacientů se vyskytují mutace v genu *MAP2K1*, který kóduje proteinkinázu MEK1, dále se často objevují mutace v genech *KRAS*, *NRAS* či *ARAF* [31].

Avšak MAPK/ERK signální dráha není jediná signální dráha zahrnutá v patogenezi tohoto onemocnění. U pacientů se nachází i somatické mutace v genech aktivující signální dráhu PI3K/AKT [32]. PI3K/AKT signální dráha je regulátorem důležitých funkcí buněk, např. tato



Obr. 1. Signální dráha MAPK/ERK. Navázáním růstového faktoru na RTK dochází k fosforylaci aminokyselin receptoru a aktivaci proteinu RAS. RAS dále aktivuje RAF, který fosforyluje MEK1 a MEK2. Ty fosforylují ERK1 a ERK2.

dráha řídí buněčný růst, přežívání buněk či proliferaci [33]. Regulační mechanismy a biologické funkce této signální dráhy jsou důležité u mnoha lidských onemocnění, vč. neurodegenerativních onemocnění a nádorů. Ve srovnání s ostatními signálními dráhami jsou složitéjší [34]. U 11 % pacientů Erdheimovy-Chesterovy choroby byly objeveny mutace v genu *PIK3CA*, které činí právě PI3K/AKT signální dráhu konstitutivně aktivní [32].

Zánětlivé projevy

Jen několik málo studií popisuje zánětlivé projevy vyskytující se u pacientů s touto chorobou [12]. Bylo zjištěno, že patologické histiocyty produkují komplexní síť prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Autokrinní a parakrinní účinky těchto prozánětlivých cytokinů a chemokinů se podílí na aktivaci zánětlivých buněk zejména pomocných T lymfocytů

typu 1, na aktivaci dalších histiocyty a na akumulaci těchto buněk v lézích [35,36]. U pacientů se nachází zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů a chemokinů, především zvýšené hladiny interferonu α , interleukinu 1, interleukinu 6, interleukinu 8, interleukinu 12, faktoru nádorové nekrózy α či monocytárního chemotaktického proteinu 1 [37,38].

Erdheimovu-Chesterovu chorobu tedy provázejí lokální a systémové záněty způsobené zvýšenou produkcí těchto cytokinů a chemokinů. Tyto lokální a systémové záněty jsou považovány za hlavní faktory ovlivňující poškození orgánů [9,36]. Systémové záněty, které se vyskytují až u 80 % pacientů, se projevují především zvýšenou hodnotou C-reaktivního proteinu [12].

Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby

Vzhledem ke vzácnosti tohoto onemocnění jsou k dispozici omezené údaje o účinnosti dostupné léčby [39,40]. Obecně se u pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou doporučuje zahájení léčby oproti pouhému pozorování, s výjimkou pacientů s asymptomatickým průběhem [14]. Klinická odpověď na léčbu je velmi různorodá, což podtrhuje složitost této nemoci [41]. Léčba by měla být stanovena v závislosti na řadě proměnných, např. v závislosti na rozšíření onemocnění, míře postižení orgánů a přítomnosti mutací. Díky zdokonalené léčbě a zvýšenému povědomí o tomto onemocnění dochází k dramatickému zlepšení prognózy této choroby [12,16].

Kinázové inhibitory

BRAF inhibitory

Jelikož více než polovina pacientů s touto nemocí má mutaci v genu *BRAF^{V600E}*, nejvíce užívanou léčbou se staly inhibitory proteinkinázy BRAF, vemurafenib a dabrafenib [12].

Lékem první volby pro pacienty s mutací v genu *BRAF^{V600E}* je vemurafenib [16,42]. Vemurafenib se selektivně váže na ATP vazebné místo mutované proteinkinázy BRAF a inhibuje její aktivitu. Biochemická afinita vemurafenibu k mutovanému proteinu BRAF se promítá do inhibice fosforylace proteinkinázy MEK a do inhibice buněčné proliferace

výhradně v buněčných liniích obsahujících mutovanou proteinkinázu BRAF [43]. Přestože je vemurafenib vysoce účinný při léčbě Erdheimovy-Chesterovy choroby, má značné nežádoucí účinky. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří únava, kožní vyrážky, bolest kloubů, srdeční abnormality či gastrointestinální nežádoucí účinky. Podstatná část pacientů kvůli toxicitě musí léčbu ukončit [14,44].

Dalším inhibitorem proteinkinázy BRAF je dabrafenib, jenž bývá používán u pacientů, kteří netolerují léčbu vemurafenibem [44,45]. Dabrafenib se rovněž váže na ATP vazebné místo mutovaného proteinu BRAF [46]. Při léčbě dabrafenibem se vyskytují mírné nežádoucí účinky jako bolest hlavy, kašel a nevolnost [47].

MEK inhibitory

Kobimetinib a trametinib jsou selektivní inhibitory proteinkináz MEK1 a MEK2 [48,49]. Tyto MEK inhibitory jsou používány především u pacientů s jinou mutací v MAPK/ERK signální dráze než v genu *BRAF^{V600E}*. Také jsou používány, pokud léčba vemurafenibem není tolerována. Při léčbě se rovněž vyskytují nežádoucí účinky, např. anémie, nauzea a akné [12,14,30].

Kombinace BRAF a MEK inhibitorů

K léčbě se také používá kombinace BRAF a MEK inhibitorů. Kombinace těchto inhibitorů může být využívána pro pacienty, u kterých monoterapie BRAF inhibitorem není účinná. Tato kombinovaná terapie úspěšně léčí postižení centrálního nervového systému. Rovněž je dobře tolerována při dlouhodobém užívání [42].

mTOR inhibitory

Další možností léčby jsou mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus), jelikož 11 % pacientů má mutaci v genu *PIK3CA*. Mutace v genu *PIK3CA* vede k aktivaci PI3K/AKT signální dráhy, která působí na proteinkinázu mTOR [7,32]. mTOR inhibitory mají antiproliferační a imunosupresivní účinky [50]. Léčba těmito inhibitory bývá většinou dobře snášena [7,51].

Interferon α

Interferon α je cytokin, který patří do skupiny interferonů typu I. Interfe-

ron α zprostředkovává antiproliferační, proapoptické a imunomodulační účinky, které podporují regresi nádoru. Přímo zasahuje do buněčného cyklu, a tím zastavuje proliferaci buněk. Rovněž zvyšuje produkci cytokinů, zvyšuje aktivitu makrofágů a NK buněk a také zvyšuje produkci MHC I a MHC II antigenů, které aktivují cytotoxické a pomocné lymfocyty [52,53].

Interferon α je jeden z nejlépe studovaných léků využívaných při léčbě této choroby [41]. Historicky byl používán jako lék první volby, nyní je doporučován pro pacienty, kteří nemají přístup k léčbě kinázovými inhibitory [7,12]. Hlavním problémem při léčbě interferonem α je výskyt nežádoucích účinků, které se objevují především po dlouhodobé léčbě. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří takzvaný chřipkový syndrom, který zahrnuje únavu, teplotu či bolest kloubů. Dále se často vyskytuje deprese či cytopenie, která je způsobena supresivním účinkem na kostní dřeň. Výskyt nežádoucích účinků často vyžaduje přerušování léčby [30,54,55].

Anakinra

Antagonista receptoru pro interleukin 1 je přirozeným negativním regulátorem interleukinu 1, který působí kompetitivní vazbou na jeho membránový receptor [56]. Anakinra je rekombinantní antagonistou receptoru pro interleukin 1 [7]. Blokuje tedy receptor pro interleukin 1, a interleukin 1 tak nemůže vyvolat produkci dalších prozánětlivých cytokinů [57]. Na rozdíl od interferonu α tedy anakinra nepůsobí cytotoxicky, avšak působí prostřednictvím inhibice účinku interleukinu 1. Potlačení účinku interleukinu 1 dochází ke zmírnění projevů onemocnění, které jsou způsobené právě zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů. Léčba anakinrou bývá většinou dobře snášena [16]. Není však doporučována pro pacienty, kteří mají postižený centrální nervový systém a kardiovaskulární systém [58].

Kladribin

Kladribin (2-chloro-2-deoxyadenozin) je purinový analog neboli purinový antimetabolit, který inhibuje opravy a syntézu DNA. Je vysoce selektivním léči-

vem a má cílený cytotoxický účinek na lymfocyty, monocyty či histiocyty. Tyto buňky mají nejintenzivnější přeměnu kladribinu na jeho účinnou formu, jelikož dochází k rychlé fosforylaci, a naopak pomalé defosforylaci. Kladribin má při léčbě Erdheimovy-Chesterovy choroby střední klinickou účinnost a lze jej považovat za možnost léčby u pacientů bez mutace v genu *BRAF*^{V600E}. Obecně bývá léčba kladribinem dobře tolerována [39–41].

Závěr

Erdheimova-Chesterova choroba je velmi raritní onemocnění patřící do L skupiny histiocytóz. Jedná se o zánětlivé hematologické onemocnění charakterizované klonální proliferací zejména pěnivých histiocyty a Toutonových buněk. Toto onemocnění se objevuje zejména u dospělých osob a postihuje především dlouhé kosti dolních končetin. U pacientů s tímto onemocněním se objevují somatické mutace v genech, které nadměrně aktivují signální dráhu MAPK/ERK a signální dráhu PI3K/AKT. Za posledních několik let došlo ke zlepšení diagnostiky tohoto onemocnění a také byly objeveny nové terapeutické přístupy.

Literatura

- Chester W. Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930; 279: 561–602.
- Jaffe HL. Metabolic, degenerative and inflammatory disease of bones and joints. Philadelphia: Lea and Febiger 1972.
- Emile JF, Abla O, Fraïtag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127(22): 2672–2681. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of the tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.
- Weissman R, Diamond EL, Haroche J et al. The contribution of microRNAs to the inflammatory and neoplastic characteristics of Erdheim-Chester disease. *Cancers (Basel)* 2020; 12(11): 3240. doi: 10.3390/cancers12113240.
- Král Z, Krejčí M, Ježová M et al. Příznaky a projevy Erdheimovy-Chesterovy choroby. *Transfuzie Hematol Dnes* 2020; 26(3): 167–176.
- Goyal G, Heaney M, Collin M et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood* 2020; 135(22): 1929–1945. doi: 10.1182/blood.2019003507.
- Arnaud L, Hervier B, Néel A et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011; 117(10): 2778–2782. doi: 10.1182/blood-2010-06-294108.

- Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020; 135(16): 1311–1318. doi: 10.1182/blood.2019002766.
- Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv* 2017; 1(6): 357–366. doi: 10.1182/bloodadvances.2016001784.
- 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.
- Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V et al. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. *Leukemia* 2020; 34(11): 2840–2857. doi: 10.1038/s41375-020-0944-4.
- Bhatia A, Hatzoglou V, Ulaner G et al. Neurologic and oncologic features of Erdheim-Chester disease: a 30-patient series. *Neuro Oncol* 2020; 22(7): 979–992. doi: 10.1093/neuonc/noaa008.
- Starkebaum G, Hendrie P. Erdheim-Chester disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34(4): 101510. doi: 10.1016/j.berh.2020.101510.
- He T, Cui L, Niu N et al. Bone mineral density and bone microarchitecture in a cohort of patients with Erdheim-Chester disease. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 236. doi: 10.1186/s13023-020-01518-1.
- Adam Z, Petrášová H, Řehák Z et al. Hodnocení pětileté léčby Erdheimovy-Chesterovy nemoci anakinrou – kazuistika a přehled literatury. *Vnitř Lek* 2016; 62(10): 820–832.
- Ghotra AS, Thompson K, Lopez-Mattei J et al. Cardiovascular manifestations of Erdheim-Chester disease. *Echocardiography* 2019; 36(2): 229–236. doi: 10.1111/echo.14231.
- Hurtado M, Cortes T, Goyal G et al. OR32-1 Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease: the Mayo clinic experience. *J Endocr Soc* 2019; 3 (Suppl 1): OR32-1. doi: 10.1210/ys.2019-OR32-1.
- Courtillot C, Laugier Robiolle S, Cohen-Aubart F et al. Endocrine manifestations in a monocentric cohort of 64 patients with Erdheim-Chester disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 305–313. doi: 10.1210/nc.2015-3357.
- Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes insipidus: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020; 49(3): 517–531. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.012.
- Martineau P, Pelletier-Galarneau M, Zeng W. The imaging findings of Erdheim-Chester disease: a multimodality approach to diagnosis and staging. *World J Nucl Med* 2017; 16(1): 71–74. doi: 10.4103/1450-1147.181149.
- Todisco A, Cavaliere C, Vaglio A et al. Erdheim-Chester disease: a challenging diagnosis for an effective therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 194: 105841. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105841.
- Xia C, Braunstein Z, Toomey AC et al. S100 proteins as an important regulator of macrophage inflammation. *Front Immunol* 2018; 8: 1908. doi: 10.3389/fimmu.2017.01908.
- Young JR, Johnson GB, Murphy RC et al. 18F-FDG PET/CT in Erdheim-Chester disease: imaging findings and potential BRAF mutation biomarker. *J Nucl Med* 2018; 59(5): 774–779. doi: 10.2967/jnumed.117.200741.
- Antunes C, Graça B, Donato P. Thoracic, abdominal and musculoskeletal involvement in Erdheim-Chester disease: CT, MR and PET imaging findings. *Insights Imaging* 2014; 5(4): 473–482. doi: 10.1007/s13244-014-0331-7.
- Keshet Y, Seger R. The MAP kinase signaling cascades: a system of hundreds of components regulates a diverse array of physiological functions. *Methods Mol Biol* 2010; 661: 3–38. doi: 10.1007/978-1-60761-795-2_1.
- Dhillon AS, Hagan S, Rath O et al. MAP kinase signaling pathways in cancer. *Oncogene* 2007; 26(22): 3279–3290. doi: 10.1038/sj.onc.1210421.
- Gray JCR, Kim J, Digiannavittorio M et al. BRAF-mutated Erdheim-Chester disease: profound response to

- vemurafenib visualized with serial multimodality imaging. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(6): 650–655. doi: 10.6004/jnccn.2020.7549.
29. Gow CH, Hsieh MS, Lin YT et al. Validation of immunohistochemistry for the detection of BRAF V600E-mutated lung adenocarcinomas. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6): 866. doi: 10.3390/cancers11060866.
30. Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L et al. Systemic histiocytosis (Langerhans cell histiocytosis, Erdheim-Chester disease, Destombes-Rosai-Dorfman disease): from oncogenic mutations to inflammatory disorders. *Curr Oncol Rep* 2019; 21(7): 62. doi: 10.1007/s11912-019-0810-6.
31. Diamond EL, Durham BH, Haroche J et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov* 2016; 6(2): 154–165. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0913.
32. Emile JF, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124(19): 3016–3019. doi: 10.1182/blood-2014-04-570937.
33. El-Habr EA, Levidou G, Trigka EA et al. Complex interactions between the components of the PI3K/AKT/mTOR pathway, and with components of MAPK, JAK/STAT and Notch-1 pathways, indicate their involvement in meningioma development. *Virchows Arch* 2014; 465(4): 473–485. doi: 10.1007/s00428-014-1641-3.
34. Xu F, Na L, Li Y et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci* 2020; 10(1): 54. doi: 10.1186/s13578-020-00416-0.
35. Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C et al. Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 4018–4022. doi: 10.1002/art.22280.
36. Cavalli G, Biavasco R, Borgiani B et al. Oncogene-induced senescence as a new mechanism of disease: the paradigm of Erdheim-Chester disease. *Front Immunol* 2014; 5: 281. doi: 10.3389/fimmu.2014.00281.
37. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011; 117(10): 2783–2790. doi: 10.1182/blood-2010-10-313510.
38. Dagna L, Giralda S, Langheim S et al. Erdheim-Chester disease: report on a case and new insights on its immunopathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(6): 1203–1206. doi: 10.1093/rheumatology/kep461.
39. Goyal G, Shah MV, Call TG et al. Clinical and radiologic responses to cladribine for the treatment of Erdheim-Chester disease. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1253–1256. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0041.
40. Adam Z, Řehák Z, Koukalová R et al. PET-CT dokumentovaná kompletní 4letá remise Erdheimovy-Chesterovy nemoci po léčbě kladribinem. *Vnitr Lek* 2014; 60(5–6): 499–511.
41. Haroun F, Millado K, Tabbara I. Erdheim-Chester disease: comprehensive review of molecular profiling and therapeutic advances. *Anticancer Res* 2017; 37(6): 2777–2783. doi: 10.21873/anticancer.11629.
42. Mazor RD, Weissman R, Luckman J et al. Dual BRAF/MEK blockade restores CNS responses in BRAF-mutant Erdheim-Chester disease patients following BRAF inhibitor monotherapy. *Neurooncol Adv* 2020; 2(1): vdaa024. doi: 10.1093/noonj/vdaa024.
43. Garbe C, Eigentler TK. Vemurafenib. *Recent Results Cancer Res* 2018; 211: 77–89. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_6.
44. Ruan GJ, Hazim A, Abeykoon JP et al. Low-dose vemurafenib monotherapy in BRAFV600E-mutated Erdheim-Chester disease. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(11): 2733–2737. doi: 10.1080/10428194.2020.1783447.
45. Verschelden G, Van Laethem J, Velkeniers B et al. Significant response to dabrafenib in a patient with Erdheim-Chester disease with BRAFV600E mutation. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128(6): 386–388. doi: 10.20452/pamw.4284.
46. Bowyer S, Lee R, Fusi A et al. Dabrafenib and its use in the treatment of metastatic melanoma. *Melanoma Manag* 2015; 2(3): 199–208. doi: 10.2217/mmt.15.21.
47. Rissmann R, Hessel MH, Cohen AF. Vemurafenib/dabrafenib and trametinib. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(4): 765–767. doi: 10.1111/bcp.12651.
48. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature* 2019; 567(7749): 521–524. doi: 10.1038/s41586-019-1012-y.
49. Nordmann TM, Juengling FD, Recher M et al. Trametinib after disease reactivation under dabrafenib in Erdheim-Chester disease with both BRAF and KRAS mutations. *Blood* 2017; 129(7): 879–882. doi: 10.1182/blood-2016-09-740217.
50. Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood* 2015; 126(10): 1163–1171. doi: 10.1182/blood-2015-01-620377.
51. van Bommel EFH, van der Zijden MA, Smak Gregoor PJH et al. Sirolimus monotherapy for Erdheim-Chester disease. *Acta Oncol* 2019; 58(6): 901–905. doi: 10.1080/0284186X.2019.1589648.
52. Vidal P. Interferon α in cancer immunoeediting: from elimination to escape. *Scand J Immunol* 2020; 91(5): e12863. doi: 10.1111/sji.12863.
53. Vantuchová Y. Nežádoucí účinky léčby interferonem alfa. *Dermatol Praxi* 2010; 4(3): 142–143.
54. Iaremenco O, Petelytska L, Dyadyk O et al. Clinical presentation, imaging and response to interferon-alpha therapy in Erdheim-Chester disease: case-based review. *Rheumatol Int* 2020; 40(9): 1529–1536. doi: 10.1007/s00296-020-04627-z.
55. Kisoová J. Interferon-alfa v léčbě myeloproliferativních onemocnění. *Vnitr Lek* 2019; 65(11): 699–703.
56. Aouba A, Georjgin-Lavialle S, Pagnoux C et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010; 116(20): 4070–4076. doi: 10.1182/blood-2010-04-279240.
57. Adam Z, Szturz P, Bučková P et al. Blokáda receptoru pro interleukin-1 preparátem anakinra vedla u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou nemocí k vymizení patologické únavy, k poklesu markerů zánětu a ústupu fibrózy v retroperitoneu – popis případu a přehled literárních údajů. *Vnitr Lek* 2012; 58(4): 313–318.
58. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease. *Blood* 2016; 127(11): 1509–1512. doi: 10.1182/blood-2015-09-672667.