

# Rozdíly v zobrazení Erdheimovy-Chesterovy choroby FDG-PET/CT, NaF-PET/CT vyšetřením a scintigrafií skeletu. Ústup nemoci po léčbě kladribinem s cyklofosfamidem a anakinrou

Differences in the imaging of Erdheim-Chester disease using FDG-PET/CT, NaF-PET/CT examinations, and skeletal scintigraphy. Regression of the disease after treatment with cladribine combined with cyclophosphamide and anakinra

Řehák Z.<sup>1</sup>, Stejskal V.<sup>2</sup>, Adam Z.<sup>3</sup>, Kamarádová K.<sup>2</sup>, Štěpánková P.<sup>4</sup>, Sobolichová S.<sup>1</sup>, Ošmera P.<sup>1</sup>, Starý K.<sup>5</sup>, Nehyba S.<sup>6</sup>, Čermák A.<sup>7</sup>, Standara M.<sup>8,9</sup>, Pour L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

<sup>2</sup> Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>4</sup> Hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

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

<sup>6</sup> Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>7</sup> Urologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>8</sup> Oddělení radiologie, MOÚ Brno

<sup>9</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU, Brno

## Souhrn

**Východiska:** Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) je vzácné onemocnění charakterizované infiltráty pěníných histiocytů (histiocyty s bohatými tukovými inkluzemi – „foamy cells“) a zánětlivým stromatem, které indukují systémovou zánětlivou reakci. Onemocnění typicky infiltruje kosti a způsobuje osteosklerotická a smíšená ložiska s charakteristickým obrazem „hot knees“ – zvýšené vychytávání radiofarmaka v epifýzách kostí v blízkosti kolenního kloubu. **Pozorování:** Pacient měl histologicky potvrzenou ECD s negativním výsledkem vyšetření mutací v genech *BRAF* a v MEK dráze, avšak s aberantní expresí cyklinu D1. Onemocnění se projevilo retrobulbárními infiltráty, perikardiálním výpotkem, infiltrací pankreatu, retroperitonea a nervových kořenů. Sekrece z perikardiálního drénu se zmírnila po podání vysokých dávek metylprednisolonu, na něž navázala pravidelná aplikace anakinry. Rozsah onemocnění byl vyšetřen MR zobrazováním hlavy, PET/CT s radiofarmaky fluorodeoxyglukózou (FDG) a fluoridem sodným (NaF) a dále scintigrafií skeletu. V patologických infiltrátech patrných na low-dose CT obraze se výrazně akumulovala FDG. Zvýšená akumulace FDG byla také v hypofýze. FDG se zvýšeně akumulovala i v kostech, avšak nebyl přítomen typický obraz „hot knees“. Tento obraz byl ale patrný při scintigrafii skeletu a nejpodrobněji byla osteosklerotická ložiska detekována pomocí NaF-PET/CT. Léčba interferonem alfa nebyla úspěšná. V 2. linii léčby byl použit kladribin, v prvních dvou cyklech v monoterapii, ve třetím a čtvrtém cyklu v kombinaci s nízkou dávkou cyklofosfamidu. Po čtvrtém cyklu regredovaly symptomy onemocnění a na FDG-PET/CT došlo k vymizení nebo výraznému snížení patologické akumulace FDG v ložiscích nemoci. Kladribin bude podáván maximálně do šesti cyklů. **Závěr:** FDG-PET/CT je nejvhodnějším vyšetřením pro stanovení rozsahu onemocnění i pro hodnocení léčebné odpovědi. Rozsah osteosklerotických ložisek vč. charakteristického obrazu „hot knees“ se přesněji zobrazí pomocí NaF-PET/CT než scintigrafií skeletu. Kladribin je účinným lékem jak pro histiocytózu z Langerhansových buněk, tak pro ECD. Léčebný efekt kladribinu, ale i jeho nežádoucí účinky lze potencovat přidáním cyklofosfamidu. Zánětlivou reakci indukovanou ECD lze tlumit anakinrou.

## Klíčová slova

Erdheimova-Chesterova choroba – FDG-PET/CT – NaF-PET/CT – scintigrafie skeletu – anakinra – kladribin

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,  
zdenek.rehak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 18. 2. 2026  
Přijato/Accepted: 19. 3. 2026

doi: 10.48095/ccko2026199

## Summary

**Background:** Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare disorder characterized by infiltrates of foamy histiocytes (histiocytes with abundant lipid inclusions – foamy cells) and inflammatory stroma, which induce a systemic inflammatory response. The disease typically infiltrates the bones causing osteosclerotic and mixed lesions with the characteristic “hot knees” pattern – increased uptake of radiopharmaceuticals in the epiphyses of bones near the knee joint. **Observation:** The patient had histologically confirmed ECD with negative test results for mutations in the *BRAF* gene and MEK pathway, but with aberrant cyclin D1 expression. The disease manifested with retrobulbar infiltrates, pericardial effusion, infiltration of the pancreas, retroperitoneum, and nerve roots. Secretion from the pericardial drain decreased after administration of high doses of methylprednisolone, followed by regular applications of anakinra. Extent of the disease was assessed by MRI of the head, PET/CT with the radiopharmaceuticals fluorodeoxyglucose (FDG) and sodium fluoride (NaF), and skeletal scintigraphy. FDG accumulated significantly in pathological infiltrates visible on low-dose CT. A pathological lesion with increased FDG accumulation was also present in the pituitary gland. FDG also showed increased accumulation in the bones, but the typical “hot knees” pattern was not present. This pattern, however, was visible on skeletal scintigraphy, and osteosclerotic lesions were most precisely detected using NaF-PET/CT. Treatment with interferon-alpha was unsuccessful. For second-line treatment, cladribine was used – in the first two cycles as monotherapy, and in the third and fourth cycles in combination with a low dose of cyclophosphamide. After the fourth cycle, symptoms of the disease regressed, and FDG-PET/CT showed disappearance or a significant reduction of pathological FDG accumulation in the disease lesions. Cladribine will be administered for a maximum of six cycles. **Conclusion:** FDG-PET/CT is currently the most appropriate examination for determining the extent of the disease as well as for assessing treatment response. However, the extent of osteosclerotic lesions, including the characteristic “hot knees” pattern, is more accurately visualized using NaF-PET/CT. Cladribine is an effective drug for both Langerhans cell histiocytosis and ECD. The therapeutic effect of cladribine, as well as its side effects, can be enhanced by adding cyclophosphamide. The inflammatory reaction induced by ECD was suppressed with anakinra.

## Key words

Erdheim-Chester disease – FDG-PET/CT – NaF-PET/CT – skeletal scintigraphy – anakinra – cladribine

## Úvod

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) je systémové xantogranulomatózní onemocnění. Nemoc je pravidelně provázena zánětlivou reakcí, a proto dříve nebylo jasné, zda se jedná o zánětlivou, či maligní chorobu. Nyní víme, že podstatou nemoci je maligní transformace histiocytárních buněk. Tyto maligní histiocyty indukují intenzivní zánětlivou odpověď.

V poslední WHO klasifikaci krevních chorob je již ECD samostatnou jednotkou, zatímco v předchozí verzi WHO klasifikace byla nemoc řazena do skupiny juvenilního xantogranulomu. ECD se morfoloicky podobá juvenilnímu xantogranulomu a nekrobiotickému xantogranulomu, odlišnosti těchto chorob jsou však převážně ve formě klinických projevů.

ECD je charakterizována proliferací a akumulací histiocytů v pojivové tkáni a v různých orgánech. S proliferací nádorových buněk je spřažena tvorba zánětlivého nádorového stromatu, které je podkladem vždy přítomné systémové zánětlivé reakce (B-symptomů). ECD obvykle postihuje kosti, srdce, plíce, mozek, orbity, kůži a také retroperitoneum. Infiltráty utlačují okolní struktury, a způsobují tak symptomy, které s pří-

tomnou zánětlivou reakcí mohou být mylně považovány za infekční zánětlivé onemocnění [1,2].

Cílem sdělení je na popsaném případě ilustrovat, jak se nemoc jeví na klasické scintigrafii skeletu a jak na PET/CT (pozitronová emisní tomografie s CT) zobrazení při použití dvou odlišných radiofarmak, fluorodeoxyglukózy (FDG) a natrium fluoridu (NaF), a dokumentovat účinnost léčby kombinací cladribinu (2-chlorodeoxyadenosinu) s malou dávkou cyklofosfamidu a s kontinuální aplikací anakinry.

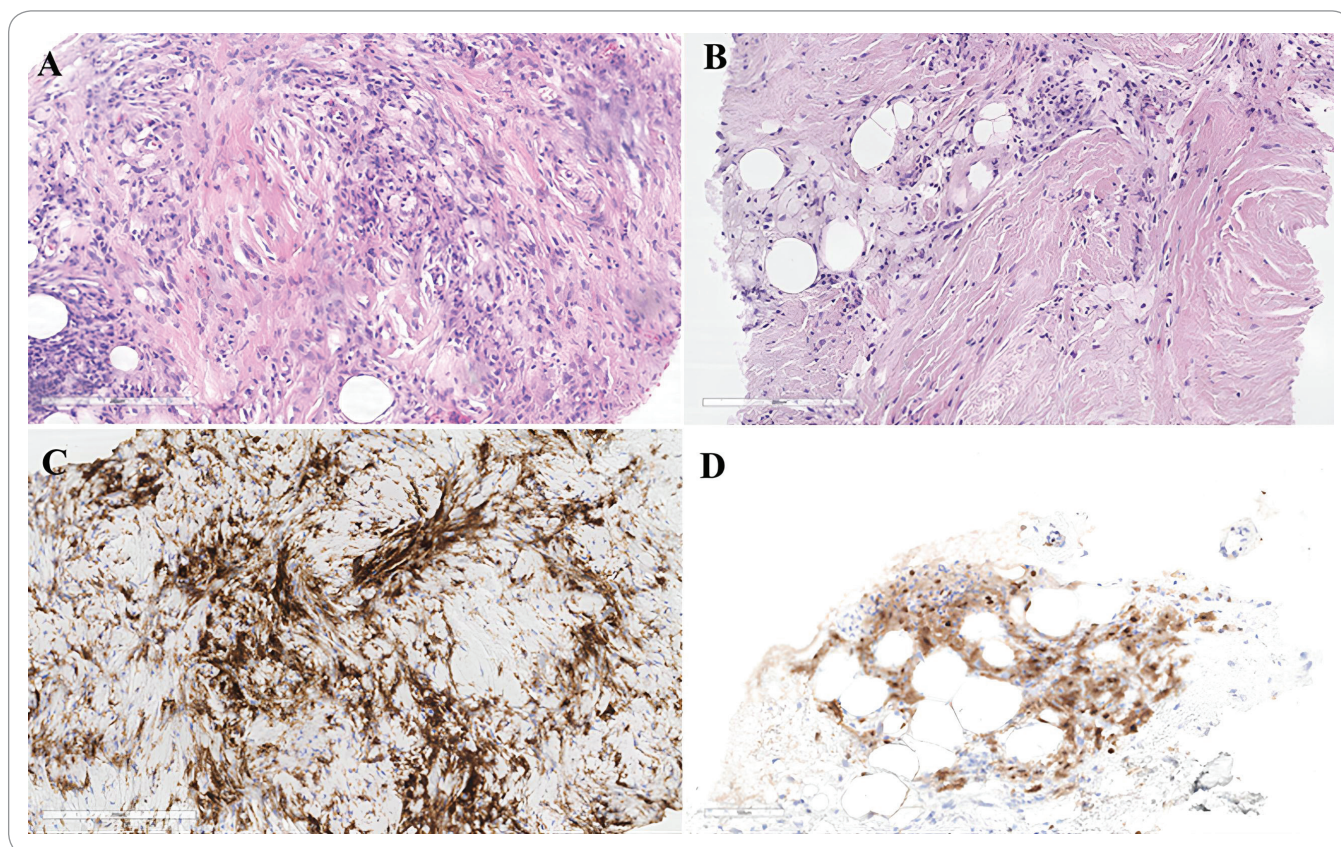
## Popis případu

Pacient, narozený v roce 1997, byl až do konce roku 2023 zcela zdravý. První potíže udával v létě 2024, jeho příbuzní si všimli otoků víček a exoftalmu. Ten vedl jeho kroky na oční oddělení nemocnice, kde bylo provedeno zobrazení hlavy magnetickou rezonancí (MR) a konstatován pseudotumor očníce. Z něho byl posláze odebrán vzorek pro histomorfologické vyšetření.

V únoru roku 2025 začaly problémy s močením, urgentní inkontinence a otok penisu. Nativní CT odhalilo infiltrát v retroperitoneu komprimující oba uretery, což vedlo k dilataci renálních kalichů. Velikost infiltrátu dosahovala 100 × 42 × 110 mm a další infiltrát byl popsán v malé pánvi

se vztahem k rektosigmatu, prostatě a semenným váčkům. Tato komplikace si vyžádala implantaci stentů do obou ureterů. Odběr vzorku pro histologii byl proveden punkční biopsií retroperitoneálního infiltrátu pod CT kontrolou.

Oba vzorky byly hodnoceny na Fingertlandově ústavu patologie v Hradci Králové a oba měly obdobný histomorfologický obraz. Šlo o jehlové biopsie, byla v nich přítomna kolagenní fibróza se zánětlivými elementy. Především šlo o drobné lymfatické buňky a dále histiocyty s pěníto cytoplazmou (obr. 1A, B). Histiocyty byly pozitivní v imunohistochemickém průkazu CD68 a CD163 (obr. 1C), byly negativní v průkazu CD1a, S100, BRAF VE1 (název protilátky, která detekuje mutaci *BRAF*<sup>V600E</sup>) a ALK. Vyloučena byla IgG4-asociovaná choroba (IgG4-related disease – IgG4-RD) pomocí průkazu IgG a IgG4. Morfologická kritéria pro IgG4-RD nebyla splněna. Vzhledem ke klinickému obrazu odpovídajícímu ECD bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření pomocí multiparalelního sekvenování metodou sekvenování nové generace. Nebyla prokázána mutace v žádném z vyšetřovaných genů, přičemž relevantní geny pro ECD, tj. z MAPK kinázové a PI3K dráhy, zahrnovaly mimo jiné *BRAF*, *MAP2K1*, *KRAS*, *NRAS*, *ARAF* a *PIK3CA*.



**Obr. 1. Histologický nále z biopsie retroperitonea (A) a retroorbitálního prostoru (B), kde jsou pěníte histiocyty ve fibróze. Pozitivita histiocyťů v CD163 (C) a aberantní jaderná a cytoplazmatická exprese v cyklinD1 (D).**

Histologie obou biopsií byla uzavřena jako fibróza s xantomatózní histiocytární populací. Při klinickém a radiologickém kontextu histologický nále odpovídal ECD. V roce 2026 vyšla práce autorů Oskarsdottir et al. [3], ve které pomocí imunohistochemického průkazu cyklinu D1 poukazují na možnost odlišení reaktivních od nádorových histiocyťů při ECD. Nádorové histiocyty v 90 % případů vykazovaly aberantní expresi cyklinu D1 jaderně a cytoplazmaticky. Proto patologové Fingerlandova ústavu patologie v Hradci Králové doplnili zpětně toto vyšetření ve vzorku z retroorbitálního prostoru. Analyzované histiocyty vykazovaly tuto aberantní expresi cyklinu D1 (obr. 1D) [3].

Ačkoliv se nepodařilo prokázat relevantní mutaci pro ECD, ostatní histologické nálezy a průkaz aberantní exprese cyklinu D1 plně podporují diagnózu ECD.

V červnu roku 2025 byla ve FN v Hradci Králové zahájena léčba inter-

feronem alfa. Léčba měla obvyklé nežádoucí účinky, přesto v ní pacient stačtěně pokračoval až do září roku 2025, kdy byla tato léčba ukončena pro neúčinnost a závažné nežádoucí účinky. Lékaři v Hradci Králové plánovali změnit léčbu a zahájit léčbu kladribinem a požádali plátce zdravotní péče o úhradu léčby kobimetinibem.

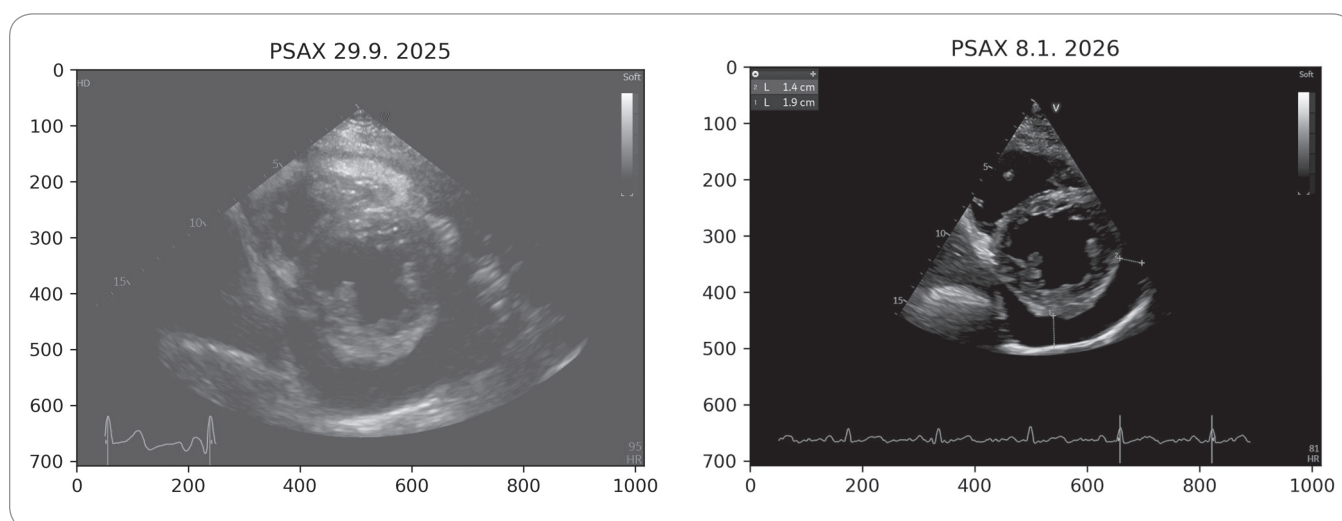
Závažné zdravotní problémy zabránily pacientovi pokračovat v jeho práci osoby samostatně výdělečně činné. Sociálně-ekonomické důvody přinutily pacienta přestěhovat se zpět k rodičům na Moravu, a proto došlo i ke změně ošetřujících lékařů.

Koncem září byl přijat na Interní hematologickou kliniku v Brně. Při přijetí byl pacient klidově dušný, měl zřetelný oboustranný exoftalmus, břicho nad úrovní hrudníku, ale bez rezistence. Jeho levá dolní končetina (DK) byla oteklá až po tříslu, na pravé DK byl pouze nepatrný otok. Akutní echokardiografické vyšetření potvrdilo střední množství vý-

potku v perikardiální dutině. Proto byla provedena drenáž perikardiální dutiny a dne 30. 9. 2025 bylo odsáto 800 ml hemoragického výpotku. Po výkonu se dušnost zmenšila.

Pacient byl dále opakovaně echokardiograficky kontrolován pro obavu z recidivy perikardiálního výpotku.

Za období od 29. 9. 2025 do 8. 1. 2026 nevykazoval echokardiografický nále zřetelnou dynamiku (nebyla progresse ani regrese). Perikardiální výpotek byl asymetricky rozložen. Maximum bylo trvale za spodní stěnou levé komory, kde dosahovala separace listů perikardu 18–23 mm ve výše uvedeném období sledování (hodnoty jsou prakticky srovnatelné v rámci interindividuální variability). Před pravostrannými oddíly nepřekračovala separace 12 mm a podél laterální stěny levé komory 10 mm. Je tedy zřejmé, že nále měl v tomto období stacionární charakter a významněji se neměnil. Pouze před pravou komorou došlo u posledního nálezu dne



Obr. 2. Obraz perikardiálního výpotku většího rozsahu s maximem za spodní laterální stěnou levé srdeční komory a podél ní (září 2025), v parasternální projekci na krátkou osu obou komor před terapií a po ní. Je patrná regrese před pravou komorou a mírná regrese za spodní stěnou levé komory po terapii (leden 2026).

Tab. 1. Laboratorní hodnoty dokumentující probíhající zánětlivou reakci před zahájením léčby.

Datum	CRP (0–5 mg/l)	IL-6 (0–7 ng/l)	IgG (7–16 g/l)	Hb (135–175 g/l)	Trombocyty (150–400 × 10 <sup>6</sup> /l)	Fibrinogen (1,8–4,2 g/l)	Monocyty absolutně (0,08–1,2 × 10 <sup>6</sup> /l)
26. 9. 2025 před léčbou	45	15,6	5,79	128	810	6,59	0,7
13. 1. 2026 před 4. cyklem	11	6,1		117	368	2,45	0,11

CPR – C-reaktivní protein, Hb – hemoglobin, IgG – imunoglobulin typu G, IL-6 – interleukin-6

Tab. 2. Výsledky vstupního endokrinologického vyšetření.

Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)	Ca (mmol/l)	P (mmol/l)	Osmol (mmol/kg)	TSH (mU/l)	f-T4 (pmol/l)	Kortizol (nmol/l)	STH (µg/l)	PRL (mIU/l)	TST (nmol/l)
136–145	3,5–5,1	98–107	2,15–2,5	0,81–1,45	275–295	0,27–4,2	12–22	101,2–535,7	0,03–2,478	73–411	8,33–30,19
137	4,2	100	2,29	1,13	297	3,35	19,1	401	0,5	597	13,02

f-T4 – volný tyroxin, Osmol – osmolalita, PRL – prolaktin, STH – somatotropní hormon, TSH – tyreostimulační hormon, TST – testosteron

8. 1. 2026 ke zmenšení separace listů na 4 mm. Nález na ostatních srdečních strukturách (funkce komor, morfologie a funkce chlopní, dopplerovská měření) nevykazoval patologické změny.

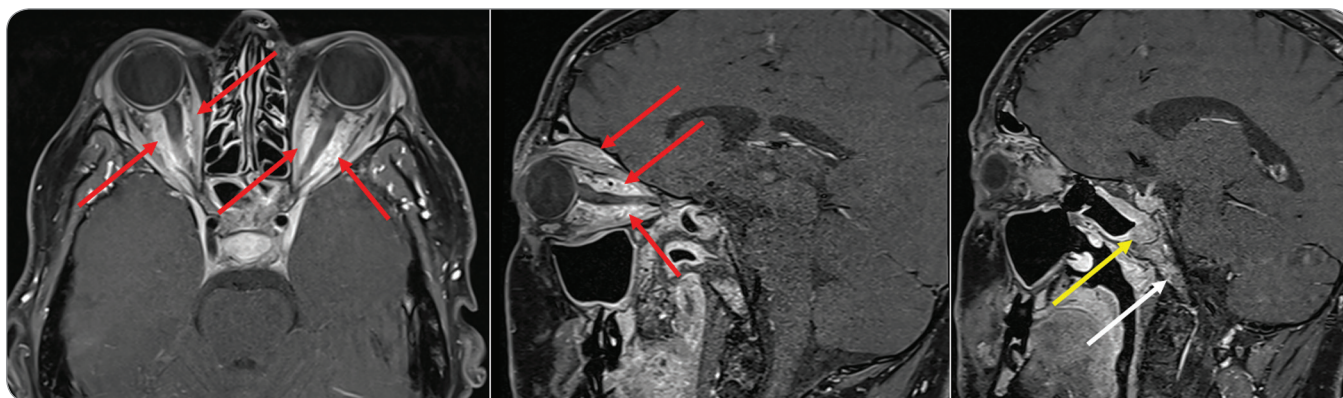
Známky infiltrace stěn pravé síně nebyly v echokardiografickém obraze nalezeny. Zesílení laterální stěny pravé síně pod úponem trikuspidální chlopně cca

15 × 16 mm nemělo charakter infiltrace, ale spíše se jednalo o artefakt způsobený místní sumací ech. Vybrané echokardiografické nálezy jsou představeny na obr. 2.

Vstupní laboratoř odpovídala intenzivní systémové zánětlivé reakci, základní vstupní hodnoty jsou uvedeny v tab. 1.

Endokrinologickému vyšetření byl pacient podroben záhy po zjištění diagnózy ECD. Přejídná subklinická hypotyreóza v době, kdy užíval interferon, se spontánně upravila a tento stav trvá dosud.

Ani při posledním vyšetření nebyla zjištěna žádná funkční endokrinní porucha (tab. 2).



Obr. 3. MR mozku se zaměřením na orbity (T1/TSE po aplikaci paramagnetické kontrastní látky (k.l.) 7,5 ml i.v.).

Vlevo a uprostřed: infiltrativní změny intraorbitálního tuku – oboustranně symetrické výrazné signálové změny intraorbitálního tuku charakteru výrazného prosaku a difuzního sycení po k.l. (červené šipky), okoohybné svaly jsou oboustranně lehce odtlačeny, v pochvě v intraorbitálním průběhu optického nervu je oboustranně lehce zmožená tekutina. Vpravo: difuzně nástěnné slizniční změny etmoidálních, frontálních a sfenoidálních sinů s postkontrastním sycením (žlutá šipka), sytící se infiltrace skeletu v oblasti klínové kosti (bílá šipka), lehce nehomogenní sycení hypofýzy.

Podezření na endokrinní komplikace ECD se vyjasnilo v průběhu vyšetřování na endokrinologické ambulanci. Urologické potíže nemocného působené útlakem ureterů při infiltraci retroperitonea přechodně imponovaly jako polyurie. O diabetes insipidus se však nejednalo, alespoň prozatím. Pseudotumor očnice mohl imponovat jako symptomy endokrinní orbitopatie, ale histomorfologie prokázala souvislost s ECD (obr. 3).

Pacient je systematicky sledován na urologii. Po zavedení stentů do obou ureterů jsou nutné kontroly jejich průchodnosti ultrazvukovým vyšetřením. Zavedené stenty jsou i důvodem pro opakovanou kultivaci moči. Výhodou moderních stentů je, že nejsou kontraindikací MR zobrazení.

Pacienti s ECD vyžadují systematickou multioborovou péči.

#### Zobrazovací vyšetření

MR mozku zobrazilo přibližně stacionární obraz intrakonálních orbitálních infiltrátů.

Na nativním CT ledvin byly zobrazeny prosáklé ledviny i s prosakem do okolí. I přes zavedené stenty přetrvávala dilatace kalichů ve zbytnělých segmentech ledvin. Sledovatelné bylo postižení mezenteria a retroperitonea. Nicméně oproti snímkům z Hradce Králové se dilatace renálních kalichů nezvětšovala, hydronefróza se nezhoršovala, a tak nebyla nutná punkční nefrostomie.

PET/CT vyšetření s nejběžnějším radiofarmakem, tj. FDG, je v současnosti považováno za optimální celotělové vyšetření. Nutno ale splnit základní podmínku, že vyšetření se provede v rozsahu „total body“ (tedy i se snímáním hlavy a končetin), nad rámec běžnějšího rozsahu snímání trupu (rutinního v onkologické diagnostice) [4].

Na našem prvním FDG-PET/CT zobrazení z 2. 10. 2025 byly zřetelné patologické infiltráty v orbitě bilaterálně, oba byly mírně metabolicky aktivní. Dále byl patologický obsah v sinus frontalis a sphenoidalis taktéž metabolicky aktivní. V hrudní dutině byl drobný perikardiální výpotek při zavedené kanyle do perikardiální dutiny. Drobný fluidotorax oboustranně.

Na FDG-PET/CT vyšetření se zobrazily patologické uzliny se zvýšenou akumulací FDG. Oboustranně byla zřetelná infiltrace ledvin s obrazem vlasatých ledvin („hairy kidney sign“), mírně zvýšeně metabolicky aktivní, JJ stenty oboustranně.

Patologická akumulace FDG byla také v kaudě pankreatu a rovněž v retroperitoneální lymfadenopatii a v radixu mezenteria, což bylo suspektní z infiltrace ECD.

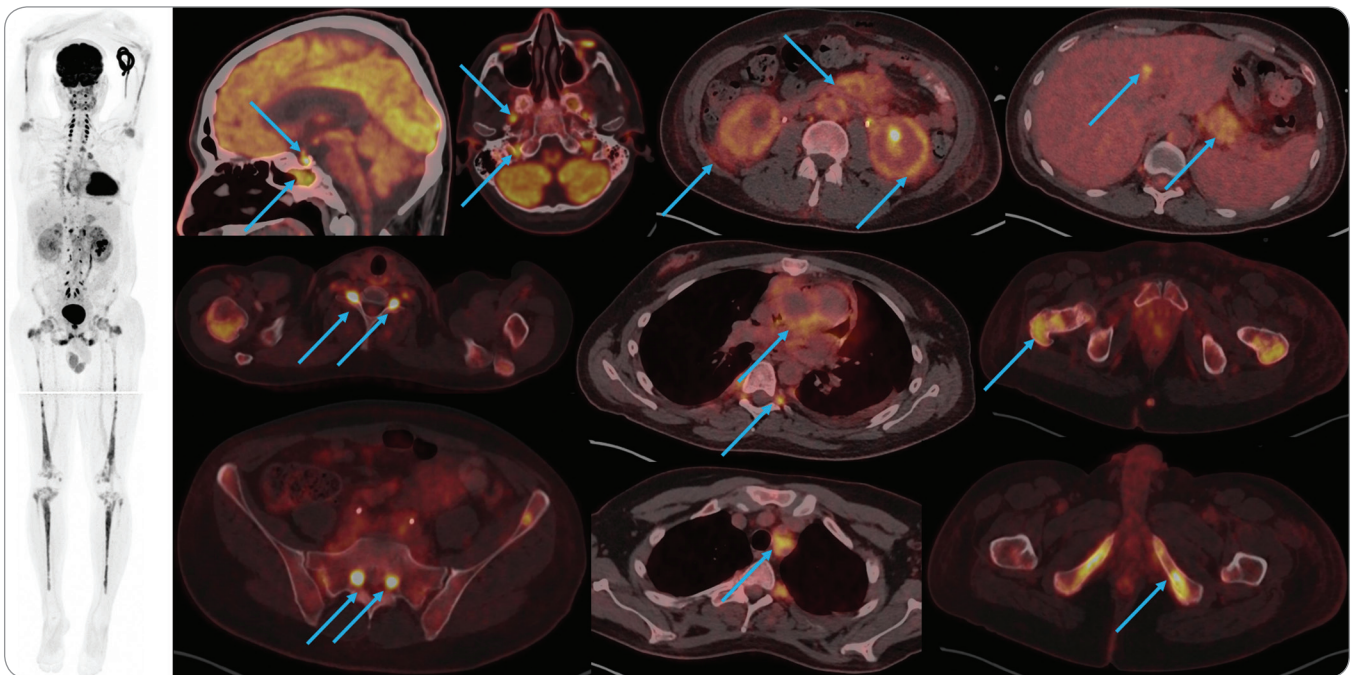
Četné patologické infiltráty byly patrné také paravertebrálně v oblasti krční a hrudní páteře, oboustranně v oblasti míšních obalů ve foramen intervertebrale a extraforaminálně a rovněž v L páteři a sakru (S1, S2). To bylo hodnoceno jako extrémní nález signalizující infiltraci

obalů míšních kořenů. Struktura dlouhých kostí, humerů, femurů, tibií, stydkých kostí byla metabolicky nehomogenně aktivní. V CT obraze byla patrná nehomogenní, místy až sklerotickolytická struktura dlouhých kostí, humerů, femurů, tibií, stydkých kostí. Zvýšená akumulace FDG byla i v kostech předloktí, v klíčcích, mandibule, hlavičce fibuly vpravo. Zobrazilo se i drobné osteolytické metabolicky aktivní ložisko v lopatě kyčelní vlevo. Typický znak „hot knees“ ale na FDG-PET/CT zobrazení nebyl, diafýzy tibií a femurů měly vyšší akumulaci FDG než části bližší kloubu. Další patologické nálezy se zvýšenou akumulací FDG, ale bez jasných CT korelátů, byly v hypofýze, v perikardiálním vaku, fokálně ve stěně hrudní i břišní aorty a nejméně tři ložiska v játrech v okrajích žlučových cest.

Toto základní vyšetření FDG-PET/CT bylo doplněno scintigrafií skeletu a NaF-PET/CT zobrazením (obr. 4–6).

#### Léčba

Interferon alfa byl léčbou 1. linie. Interferon alfa je aktuálním mezinárodním doporučením pro pacienty se závažnou formou ECD, kteří nemají mutaci *BRAF*<sup>V600E</sup> [1]. Podávání interferonu alfa ale nevedlo k signifikantní léčebné odpovědi. Pro léčbu 2. linie jsme zvolili v souladu s citovaným doporučením 2-chlorodeoxyadenosin (preparát Litak v dávce 5 mg/m<sup>2</sup>) podkožně 5 dní po sobě.



**Obr. 4.** FDG-PET/CT vyšetření před zahájením léčby cladribinem. Vlevo MIP v černobílé škále a details ve fúzi PET v barevné škále HotBody. Ložiskově vysoká akumulace FDG v hypofýze, sfenoidální dutině, v odstupu hlavových nervů (n. trigeminus a vestibulocochlearis vpravo), v obalech míšních kořenů v neuroforaminech v C, Th, L i S úseku (jde o méně obvyklý, ale extrémní nález), v srdci (perikardu, aortálním odstupu, naopak akumulace v LK je fyziologická), perirenálně (hairy kidneys – typický nález), v postižených místech skeletu (nejaktivnější místa jsou dolní raménka stydkých kostí, ne v okolí kolenních kloubů), další aktivní místa patrná v obrázku – mediastinální a mezenterální lymfadenopatie, ložiska v játrech a slinivce (neobvyklé nálezy). Arteficiální aktivita v hadičce i.v. kanyly v úrovni levého lokte. FDG – fluorodeoxyglukóza, LK – levá komora, MIP – projekce maximální intenzity, PET – pozitronová emisní tomografie

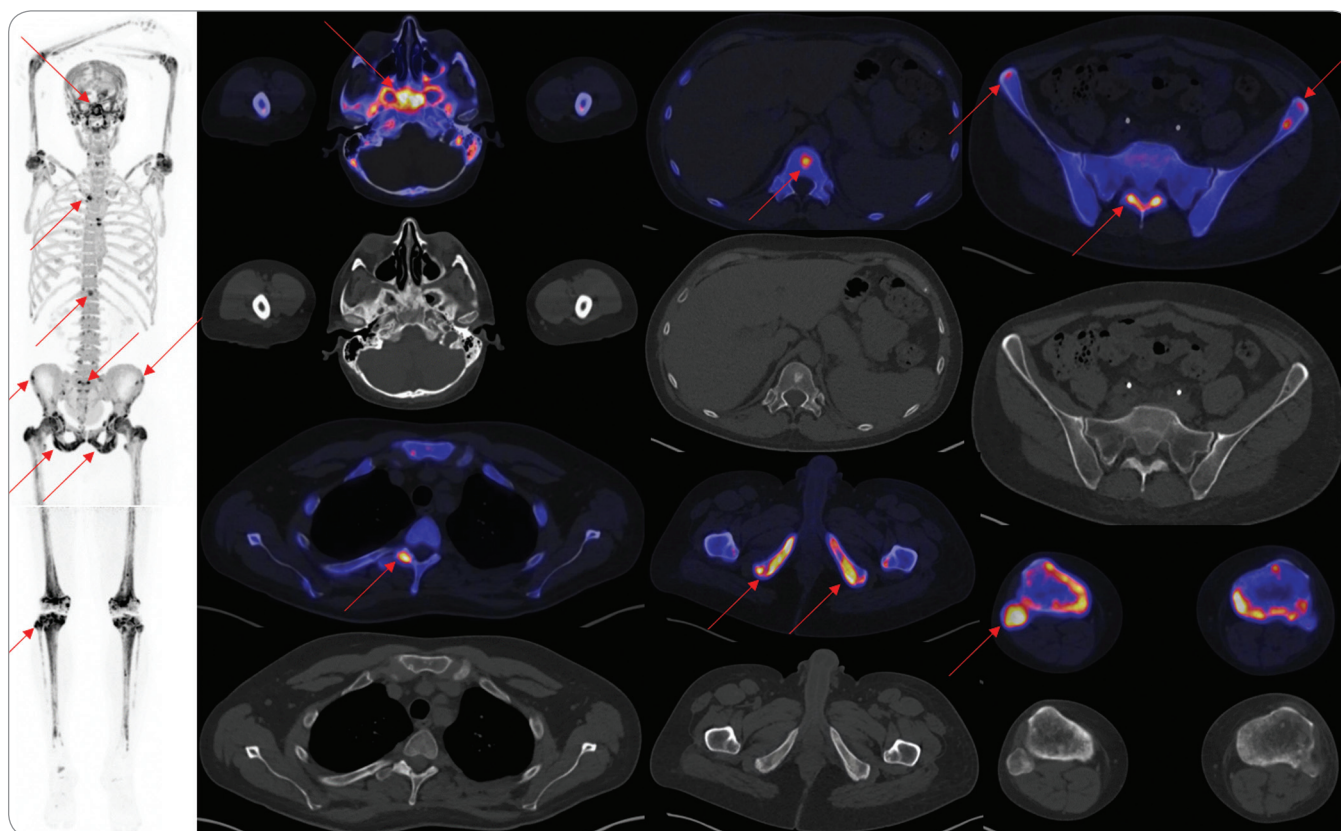


**Obr. 5.** Vyšetření pacienta scintigrafií skeletu před zahájením léčby cladribinem. Scintigrafie skeletu  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP planární snímání přední (vlevo) a zadní (vpravo) projekce a doplněné statické snímání předloktí (nahore). Jsou patrné zvýšené akumulace osteotropního radiofarmaka v končetinovém skeletu (v proximálních a distálních částech humerů, v proximálních částech ulny i radia, v proximálních i distálních částech femurů, v proximálních částech tibií, vpravo i v hlavičce fibuly. Vysoká akumulace kolem kolenních kloubů („hot knees sign“ je patognomickým znakem). Dalšími místy vysoké akumulace jsou lebka s maximem na bazi, resp. v klínové kosti, laterální části obou klíčků, v pánvi postižených stydkých kostí a sakra, ložiska ve sternu a další v náznačích.

Přetrvávající sekrece z perikardiálního drénu ustala až po čtyřech infuzích metylprednisolonu v dávce 250 mg/den. Nemoc pacienta byla spojena s velmi intenzivní systémovou zánětlivou reakcí, jak dokumentuje tab. 1. Tak velké dávky metylprednisolonu však není možné podávat dlouhodobě, a proto jsme přešli na tlumení zánětlivé reakce pomocí anakinry, blokátoru receptoru interleukinu-1. Anakinra zde představuje léčbu tlumící aktivitu zánětlivého stromatu ECD. Jednu ampulku anakinry si pacient aplikuje denně podkožně. Bude si ji aplikovat dlouho, po mnoho měsíců či let, pokud se nepodaří jinou léčbou zcela eliminovat maligní histiocytární populaci.

V prvních 2 měsících léčby, kdy tato probíhala 2-chlorodeoxyadenosinem při současném denním podávání anakinry, se zastavila tvorba perikardiálního výpotku a kontrolní echokardiografické vyšetření dokumentovalo jeho pozvolnou regresí.

Neustoupil ale exoftalmus a otok levé DK, způsobený kompresí žilních



**Obr. 6. Vyšetření z počátku léčby pomocí NaF-PET/CT zobrazení. Vlevo MIP v černobílé škále a detaily na označená místa vždy ve fúzi PET v barevné škále HotMetal a samostatné low dose CT. Jsou patrná pozitivní místa jak na scintigrafii skeletu (nejaktivnější – baze lební, proximální humery, proximální tibie a hlavička proximální fibuly, dolní raménka stydkých kostí), ale i mnohá další (obratle, další drobná ložiska v pánvi, i rozsah postižení kalvy a končetin je větší). Na CT jsou koreláty v osteolytickosklerotické struktuře postižených kostí. Vyšetření bylo provedeno po 1. cyklu léčby.**

CT – počítačová tomografie, MIP – projekce maximální intenzity, PET – pozitronová emisní tomografie

kmenů infiltráty ECD v retroperitoneu. Proto byl od třetího cyklu přidán cyklofosfamid v dávce 200 mg ve formě nitrožilní infuze 1.–4. den (800 mg celkem). Ve čtvrtém cyklu pak 3× 200 mg cyklofosfamid v průběhu 5 dní injekcí 2-chlorodeoxyadenosinu (celkem jen 600 mg). Dávky cyklofosfamid byly redukovány pro vyšší kreatinin.

Po této kombinované léčbě anakinrou, 2-chlorodeoxyadenosinen (kladribin) a cyklofosfamidem vymizel otok levé DK i exoftalmus.

Zatím nelze definitivně hodnotit léčebnou odpověď. Nyní, po 4. cyklu léčby, však můžeme konstatovat, že kombinace anakinry, kladribinu a cyklofosfamid vedla nejen k ústupu klinických potíží. FDG-PET/CT zobrazení provedené po 4. cyklu léčby nás pozitivně překvapilo značnou regresí pato-

logické akumulace FDG (obr. 7). Na uvedeném případě chceme dokumentovat přínos jednotlivých typů zobrazení pro přesné zmapování rozsahu ECD a přínos FDG-PET/CT pro hodnocení léčebné odpovědi.

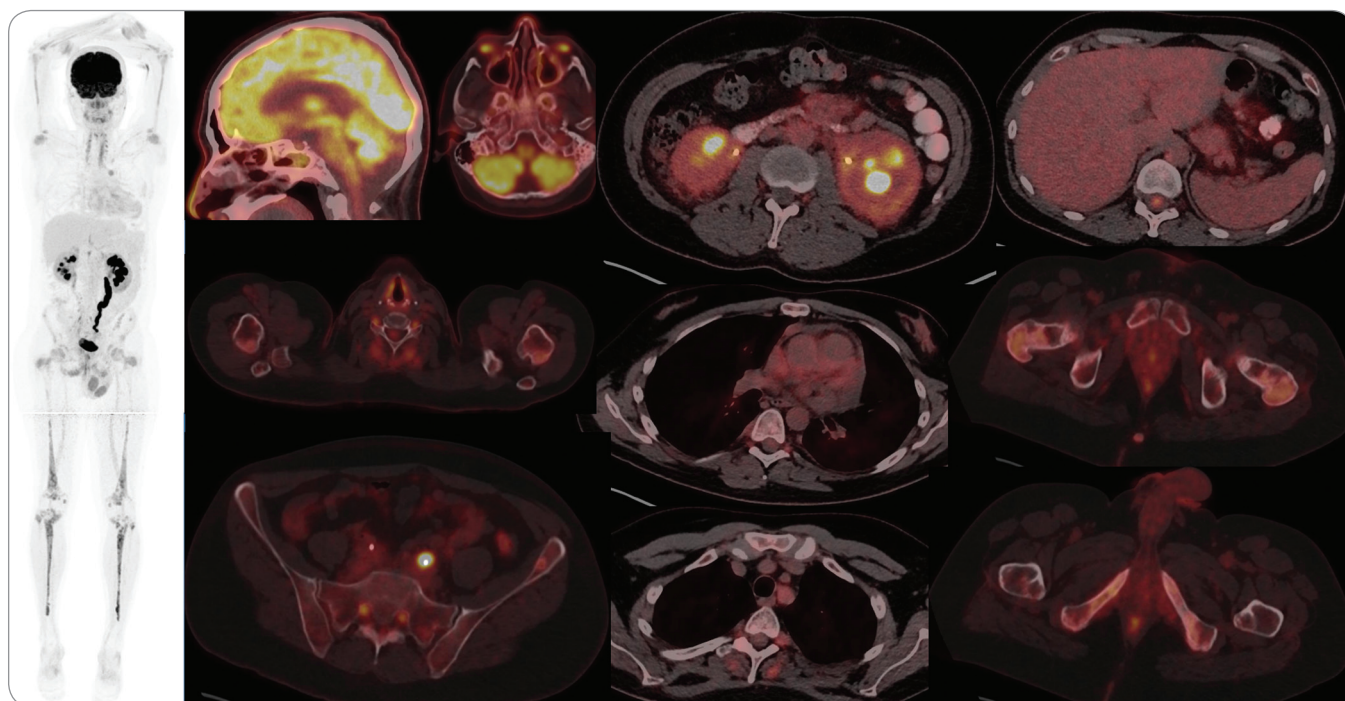
#### **Diskuze Z historie poznání**

Nemoc byla popsána v roce 1930 Williamem Chesterem a Jakobem Erdheimem a nazvána lipoidní granulomatózou [5]. Italští autoři popsali tuto nemoc v roce 2010 jako „polyostotic sclerosing histiocytosis“. Jejich pojmenování poměrně dobře vystihuje charakter nemoci, není však běžně používáno [6]. Nemoc je velmi vzácná, takže její epidemiologie se nepopisuje v termínech incidence či prevalence, ale počtem popsaných případů ve světě.

Jako průměrný věk prvních symptomů se udává 51 let a průměrný věk, v němž je stanovena diagnóza, je 56,4 roku. Celkem 70 % dospělých pacientů s touto nemocí jsou muži. Největší soubor pacientů v Evropě byl popsán ve Francii [7].

#### **Histopatologie a etiopatogeneze**

Charakteristickým znakem ECD je xantomatózní či xantogranulomatózní infiltrace orgánů. Patologické infiltráty jsou tvořeny pěnímy histiocyty (histiocyty s bohatými tukovými inkluzemi – foamy cells), dále histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a s příměsí 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



**Obr. 7. FDG PET/CT vyšetření po 4. cyklu léčby kladribinem, cyklofosfamidem a anakinrou.** Vlevo MIP v černobílé škále a details (jako na iniciálním FDG-PET/CT) ve fúzi PET v barevné škále HotBody. Dochází ke snížení (v hypofýze, sfenoidální dutině, obalech míšních kořenů neuroforamin páteře, srdci, mediastinu, mezenteriu, perirenálně i ve všech původně postižených místech skeletu) až vymizení akumulace FDG (v odstupu hlavových nervů, vymizení ložisek v játrech a slinivce) v předchozích nálezech, bez nových nálezů. Na CT je struktura postiženého skeletu bez změn. Moč s radiofarmakem v průběhu levého močovodu, JJ stenty v obou močovodech. FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – projekce maximální intenzity, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií

a s lemem pěníte cytoplazmy na periférii. Histiocyty vykazují pozitivitu CD68, CD163 a faktor XIIIa. Jsou CD1a<sup>-</sup>, CD207<sup>-</sup> a jen vzácně (asi jen ve 20 %) byl v nich prokázán protein S100. Langerin bývá obvykle negativní.

ECD morfologicky patří do širší skupiny xantogranulomových onemocnění, které se zásadně liší klinicky, ale ne morfologicky. Patří sem xantoma planum, který se vyskytuje nejčastěji v souvislosti s gamapatií, ložiskový xantogranulom, který častěji postihuje děti a někdy spontánně mizí, a nekrobiotický xantogranulom, který je asociován s monoklonální gamapatií. Nekrobiotický xantogranulom je považován za reaktivní onemocnění vznikající vazbou monoklonálního imunoglobulinu na lipoproteiny s jejich následnou fagocytózou do pěníných buněk nekrobiotického xantogranulomu. Potvrzuje to vymizení nekrobiotického xantogranulomu po potlačení produkce monoklonálního imunoglobulinu. V literatuře je také popsána asociace xantogranulomu

s IgG4-RD a jeden takový případ také léčíme [8,9].

Prognosticky nejzávažnější je systémové ECD onemocnění, které bývá asi v 10 % asociováno s některou z myeloidních neoplazií [10,11].

Xantogranulom, který je morfologickým podkladem ECD, je považován za maligní onemocnění, u něhož jsou často, ale ne vždy, prokázány charakteristické mutace. Z nich nejdříve byla zdokumentována mutace *BRAF*, pojmenovaná *BRAF<sup>V600E</sup>*. Následně byly popsány abnormality v dráze MAPK, mutace *RAS*, *PIK3CA* a *NRAS*. Ty způsobují aberantní aktivaci této signální dráhy [12–15].

Nově byla k typickým znakům nemoci přiřazena aberantní exprese cyklinu D1, která byla prokázána i u popsaného pacienta [3].

#### Klinické projevy

ECD je systémové onemocnění, v dalším textu stručně připomeneme možné projevy ECD [7]. Symptomy nemoci v největším evropském souboru uvádí tab. 3.

#### Kombinované osteosklerotické a osteolytické změny

Kostní postižení je přítomno u všech pacientů s touto nemocí. Nejčastějším a dobře viditelným znakem je symetrická skleróza metafýz a diafýz dlouhých kostí DK, obvykle částí přiléhajících ke kolenním kloubům. Od toho byl odvozen termín „hot knees“ – „horká kolena“, protože při zobrazení skeletu osteotropním radiofarmakem Tc-difosfonátem vykazovala kolena a jejich okolí nejvyšší aktivitu.

Osteoskleróza diafýz a metafýz je patognomickým projevem ECD, možné je však i postižení epifýz. Nejčastěji postižené kosti jsou femur, tibia a fibula a v menší míře bývají postiženy dlouhé kosti horní končetiny. Dále bývá popisováno postižení obratlů, žeber, klavikuly, kostí lebky, pánve (tak jako u našeho pacienta). Infiltrace čelisti může vést k uvolňování zubů. Postižení kraniofaciálního skeletu může být spojené s infiltrací paranazálních sinů a infiltrací lební báze (i u našeho pacienta). Patologická

ložiska v kostech mívají smíšený charakter osteolyticko-osteosklerotický.

Histopatologické vyšetření těchto kostních ložisek prokáže klustry histiocytů napěchovaných lipidy a fibrotické změny. Uvedené infiltráty skeletu mohou být asymptomatické, ale mohou způsobovat i bolesti postižených kostí, které vyžadují intenzivní analgetickou léčbu.

Toto onemocnění představuje dobrý cíl pro zobrazování prostou a jednoduchou scintigrafií skeletu s <sup>99m</sup>Tc-difosfonáty (methylenidifosfonát a hydroxymethylenidifosfonát).

U našeho pacienta byl na scintigrafii skeletu a také na NaF-PET/CT relativně typický obraz vč. „hot knees sign“, ne však na FDG-PET/CT zobrazení.

Zobrazení FDG-PET/CT, NaF-PET/CT a scintigrafie skeletu zobrazily postižení nejen končetin, ale i baze lebni, obratlů a pánve. Pro nemoci s osteosklerotickým postižením skeletu (obecně) je možnost PET/CT zobrazení s osteotropním radiofarmakem NaF (sodium-fluoride) s velmi vysokou senzitivitou. Zatímco zabudování osteotropních radiofarmak (jak difosfonátů pro scintigrafii, tak i fluoridu pro PET) v patologických ložiscích je velmi podobné, zásadní rozdíl je v principu detekce (pro scintigrafii – kolimovaná detekce jednoho fotonu a při PET koincidenční detekce dvou fotonů, tedy obecný princip detekce SPECT a PET kamery). Platí, že NaF-PET/CT je vyšetření velmi citlivé a detekuje mnohem větší rozsah kostního postižení (dokládáme i obrázky našeho pacienta). NaF-PET/CT vyšetření lze využít obecně i pro krevní choroby spojené s osteosklerotizací a kostní metastázami s osteosklerotizacemi [16–18]. Osteosklerotické procesy velmi často provází autoinflatorní choroby, které mají i hematologické projevy [19], takže i u těchto chorob je NaF-PET/CT přínosné.

V případech pacientů s ECD jsou nám známy jen dvě kazuistiky s úspěšným využitím NaF-PET/CT vyšetření [20–21].

Je pravděpodobné, že i takových vyšetření bude časem přibývat.

Jak scintigrafie skeletu, tak i NaF-PET/CT vyšetření jsou vyšetření v celém rozsahu těla, tzv. od hlavy k patě, a poskytují cenné informace o rozsahu kostního postižení. V současné době je

Tab. 3. Postižení orgánů dle evidence nemocnice v Paříži: Pitie-Salpetriere [7].

Orgánové postižení	Celkem 165 případů ECD	
	n	%
dlouhé kosti	132	80
postižení srdce	88	53
pseudotumor levé síně	67	41
infiltrace koronárních tepen	44	27
perikardiální infiltrace	51	31
vaskulární postižení	105	64
periadventiciální infiltrace aorty (coated aorta)	76	46
kožní postižení	54	33
xantelesma	44	27
diabetes insipidus	47	28
CNS postižení	61	37
cerebellární poškození	28	17
retroorbitální infiltrace	36	22
postižení plic	58	35
retroperitoneální infiltrace	95	58

CNS – centrální nervová soustava, ECD – Erdheim-Chesterova choroba

mnoho publikací o stanovení rozsahu ECD pomocí FDG-PET/CT vyšetření (jako jediném vyšetření tzv. „one-stop shop“), a tato dedikovaná kostní vyšetření ustupují do pozadí. V souboru našich pacientů s ECD je i případ s relativně chabou akumulací FDG v kostních ložiscích s výraznou akumulací na scintigrafii skeletu i NaF-PET/CT. Proto se domníváme, že alespoň jedno z těchto vyšetření na stanovení rozsahu kostního postižení by mělo být u osob s ECD vždy provedeno (scintigrafie skeletu s osteotropním radiofarmakem Tc-difosfonátem anebo senzitivnější NaF-PET/CT).

Výraznou osteosklerózu lze vidět i na klasickém rentgenovém snímku. CT skeletu zobrazí tato osteosklerotická ložiska s větším rozlišením než klasický rentgenový snímek. Obvykle je na CT snímcích dobře zřetelná kombinace osteosklerotických a osteolytických změn postiženého skeletu [22–28].

#### **Infiltrace retroperitonea a poškození ledvin**

Retroperitoneální fibrotické změny jsou častěji způsobeny retroperitoneální

fibrózou při IgG4-RD, ale ECD může způsobit podobný obraz i potíže jako IgG4-RD, tedy zpomalit průtok ureterem či jej zcela zablokovat, a tedy způsobit hydronefrózu. Infiltráty ECD v retroperitoneu a v pánvi mohou komprimovat žilní kmeny, zpomalit návrat krve z DK, a způsobit tak otok jedné či obou DK [29], jak tomu bylo i u našeho pacienta. Zpočátku bývá postižení retroperitonea asymptomatické a může být odhaleno při zobrazovacím vyšetření provedeném z jiné indikace. Teprve až výrazná komprese ureterů či žilních kmenů vyvolává klinické příznaky. Infiltrace retroperitonea je po kostech druhou nejčastější lokalizací ECD.

Z retroperitoneální infiltrace lze odebrat vzorek pro histologické vyšetření buď cílenou punkcí pod CT, anebo při urologické operaci [29].

Retroperitoneální infiltrace však nemusí postihovat pouze retroperitoneální vazivo, může dojít k infiltraci ureterů a renálních sinů. Výsledkem je poškození funkce ledvin a je nemožné odlišit, zda je příčinou poškozené funkce ledvin narušení jejich drenáže s vytvořením

hydronefrózy, nebo zda jde i o přímé poškození parenchymu ledvin a ureterů ECD.

CT zobrazení břicha v těchto případech popisuje „hairy kidney“ neboli vlasaté ledviny, protože infiltrace perirenálního tuku se paprskovitě šíří do okolního tuku, a tvoří tak dojem „vlasů ledviny“. V případech závažné retroperitoneální formy ECD vedoucí ke kompresi ureterů je implantace stentů jediným východiskem. Tito pacienti musí mít systematickou kontrolu dobré průchodnosti ureterů a při kontrolách se musí cíleně pátrat po možné uroinfekci a včas konzultovat urology a nefrology [30–33].

Největší analyzovaný soubor s uvedeným typem poškození obsahoval 195 pacientů, z nichž mělo 147 perirenální, renální poškození. Celkem 70 pacientů mělo hydronefrózu, která byla u 47 z nich bilaterální. Atrofie ledvin byla detekována u 16 pacientů, z toho ve 14 případech byla unilaterální. Infiltrace cévní stopky ledviny byla nalezena u 60 a stenóza arterie renalis u 31 pacientů. Renální filtrace byla v této skupině pacientů snížena oproti filtraci u nemocných s ECD bez tohoto typu poškození. Zavedení ureterálních stentů často nevedlo ke zlepšení filtrace. Postižení funkce ledvin je u pacientů s ECD časté a obvykle při léčbě nedochází ke zlepšení [30].

#### Plíce

Postižení plic může často unikat pozornosti díky minimálním příznakům. Pokud se u těchto pacientů z nějakého důvodu provede bronchiální laváž, tak nečekaným překvapením může být nález pěnitých histiocytů a makrofágů. U některých případů byla popsána histiocytární infiltrace subpleurálně, septálně a peribronchiálně. Pro odhalení těchto nálezů je třeba provést high-resolution CT.

Postižení plic může zůstat dlouho oligosymptomatické a vyšetření plicních funkcí u postižených osob prokáže mírnou až střední hypoxii, sníženou difúzní kapacitu a restriktivní změny [34,35].

#### Srdce

Histiocytární maligní buňky mohou infiltrovat perikard, myokard ale i koronární tepny. Nejčastěji je ale postižován perikard, což se projeví zesílením perikardu

a vytvořením výpotku. Progrese výpotku může nemocného ohrozit srdeční tamponádou. Vzácnější je myokardiální hypertrofiie až tvorba pseudotumoru, nejčastěji v pravé síni. Tyto pseudotumory lze detekovat pomocí MR zobrazení, ale i pomocí FDG-PET/CT zobrazení.

Kardiální infiltrace má své funkční důsledky – hypertenzi, arytmie, chlopenní vady, tromboembolizmus a kongestivní srdeční selhání. Okluze koronárních tepen při ECD může způsobit infarkt myokardu. V souboru 40 pacientů s některou z forem poškozením srdce při ECD byl nejčastější perikardiální výpotek (73 %) a infiltrace pravé síně (70 %) [36].

Postižení srdce signalizuje nepříznivou prognózu, diseminovanou chorobu a špatnou léčebnou odpověď [37].

#### Změny cév

Nemoc infiltruje nejčastěji aortu, což vede k obrazu zesílené aortální stěny s anglickým názvem „coated aorta“. Tento obraz je výsledkem infiltrace cévní adventicie histiocytárními buňkami. Jak je uvedeno výše, choroba někdy infiltruje také koronární tepny a jsou zprávy i o infiltraci interkostálních arterií. Infiltrace cévní stěny zůstává často asymptomatickou a jen ve výjimečných případech má za následek infarkt myokardu, případně renovaskulární hypertenzi nebo ischemické poškození cévou živovaného orgánu. V literatuře lze nalézt popisy případů s následky arteriální okluze, např. popis okluze arterií vyživujících míchu, což způsobilo spinální ischemii, nebo infiltrace vertebrálních arterií či infiltrace dolní duté žíly. Neznámějším obrazem je však zesílená stěna aorty – „coated aorta“ [38–41].

#### Postižení očí a kraniofaciální oblasti

Histiocytární infiltrace retroorbitálního prostoru je velmi častým klinickým projevem, má za následek unilaterální či bilaterální exoftalmus. Důsledkem je diplopie či jiný zrakový problém a v nejhorším případě slepota. V některých případech byl pozorován edém papily zrakového nervu. Při CT zobrazení lze detekovat orbitální pseudotumor. V případech rezistentních na léčbu je třeba provést operační zmenšení pseudotumoru [42].

Postižení očníce může být součástí širšího kraniofaciálního postižení s infiltrací paranazálních sinů nebo infiltrací lební báze. Infiltrace zevního zvukovodu chorobou ECD může imitovat zánět podobně jako infiltrace zvukovou histiocytózou z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH) [43,44].

#### Neurologické projevy

V literatuře je popsáno hodně případů s infiltráty v oblasti nervového systému – v parenchymu mozku, infiltráty tvrdé pleny, žilních sinusů. Literatura popisuje také infiltráty v oblasti spinální – infiltráty v oblasti nervových kořenů [45].

Tento typ postižení byl přítomen u našeho pacienta dokonce v extrémní formě. Naš pacient měl rovněž patrné postižení odstupů některých hlavových nervů (n. trigeminus a n. vestibulocochlearis vpravo).

Po delším průběhu nemoci byla popsána atrofie mozkového kmene a cerebella podobně jako u pacientů s LCH [45].

Infiltráty v oblasti centrální nervové soustavy (CNS) mají za následek různé neurologické problémy, ale i psychické změny jako poruchy osobnosti, depresivitu, anxiety, emoční poruchy a poruchy paměti. V souvislosti s touto nemocí byla popsána i fokální demyelinizace [46–48].

Představu o symptomech, které může infiltrace CNS způsobit, lze získat z přehledové studie z roku 2025. Autoři této studie identifikovali 28 pacientů s ECD postihující CNS a popsali frekvenci výskytu jednotlivých symptomů. Nejčastějším projevem byla ataxie (přítomna u 72 % osob), bolesti v oblasti šíje (u 16 %), bolesti hlavy (u 38,8 %). Z dalších poruch byly popsány poruchy kognitivních funkcí u 55,5 %, svalová slabost u 61 %, poruchy zraku u 44 %, dysartrie u 44,4 %, závratě u 33,3 %, dysfagie u 11,1 % nemocných této skupiny [49].

#### Endokrinní systém

ECD často infiltruje hypotalamus, stopku hypofýzy a hypofýzu, podobně jako LCH. To způsobí deficit hypotalamicko-hypofyzárních hormonů. Diabetes insipidus bývá první klinicky zjevnou poruchou a někdy je asociován s hyperprolaktinemií. V závěsu za těmito nejčastějšími

problémy je snížení gonadotropinů, nedostatek somatotropinu a kortikotropinu, ale i tyreotropinu.

Postižení hypofýzy je vidět na MR zobrazení jako rozšíření stopky hypofýzy. Je způsobeno histiocytární infiltrací. Ač FDG-PET/CT vyšetření není metodou volby k průkazu postižení hypofýzy ECD, tak u našeho pacienta bylo patrné patologické zvýšení akumulace FDG v hypofýze. A jak může takový typ postižení v extrémním případě vypadat, ukazují obrázky zveřejněné v zahraniční literatuře [50].

Endokrinní systém je postižen v 50 až 60 % všech případů ECD, tedy podstatně častěji než u LCH. Proto endokrinologická ambulance může být tedy první specializovanou ambulancí, kam se pacienti se zatím nerozpoznanou ECD dostanou. A endokrinolog tak může být prvním lékařem, který vysloví podezření na histiocytární onemocnění [51–53].

#### Další orgány

Testikulární infiltrace byla také popsána, ale je spíše výjimečná, podobně jako infiltrace ovarií. Nemoc je překvapivě jen málokdy příčinou lymfadenopatie [1,54].

Infiltrace trávicí trubice, jater a pankreatu se v literatuře popisuje jako spíše výjimečná, ale vstupní FDG-PET/CT našeho pacienta dokazuje, že se lze setkat i s infilrací pankreatu. Postižení trávicího traktu se může projevit obstrukčními symptomy, extrahepatální cholestázou, hepatomegalií, hypoalbuminemií [55–57].

Kožní postižení bývá přítomno asi u 20 % nemocných. ECD na kůži tvoří xantomová kožní ložiska, nejčastěji na víčkách jako mnohočetná xantelasmata. Ale jsou popisovány i kožní xantomy mimo obličej. Z dalších možných projevů je nutno zmínit pretibiální dermatopatii a občasné papilomatózní kožní ložiska na kůži krku a zad. Popsány jsou také morfy tvořící panniculitidu. Biopsie kožních ložisek však neumožňuje diagnostiku ECD, protože stejné kožní morfy mohou patřit jiným xantogranulomovým chorobám vč. nekrobiotického xantogranulomu, který souvisí s monoklonální gamapatií. Nález kožního xantogranulomového ložiska je nutno brát jako důvod k dalšímu vyšetření s cílem zjistit, zda jde o izolovanou

**Tab. 4. Kritéria Erdheimovy-Chesterovy choroby. Pro stanovení diagnózy je třeba naplnit klinické a histologické charakteristiky [1].**

#### 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 pěnitě buňky neboli histiocyty obsahující inkluze lipidů, fibrotické změny a také Toutonovy obrovské buňky

imunohistochemický průkaz CD68 nebo CD163 a negativita CD1a

#### Molekulární nálezy

průkaz následující změn v histiocytárních buňkách:

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

kožní morfu anebo projev systémové nemoci [58].

#### Stanovení diagnózy

Diagnózu lze stanovit histomorfologickým vyšetřením odebrané tkáně a k vyšetření dnes již patří i molekulárněbiologické vyšetření (tab. 4).

Odběr histologie by měl být proveden z ložiska patologické tkáně, kterou detekujeme zobrazovacím vyšetřením. Za nejvhodnější místo k biopsii se obecně považují místa s vysokou akumulací FDG. Proto je dnes u této diagnózy považováno vyšetření pozitronovou tomografií za velmi přínosné jak pro diagnostiku, tak pro sledování léčebné odpovědi [59,60].

Rovněž se objevují kazuistiky o využití PET/CT s relativně novým radiofarmakem (<sup>68</sup>Ga-FAPI – fibroblast activation protein inhibitor) dokládající, že pomocí tohoto vyšetření se detekuje více lézí než FDG-PET/CT vyšetřením jak u LCH, tak u ECD. Dokonce je už práce porovnávací soubor 14 takto vyšetřených pacientů s ECD. V případě ECD s kostním postižením byla FAPI pozitivita u všech 14 vyšetřených pacientů, zatímco FDG pozitivita jen u 12 ze 14 vyšetřených ECD

pacientů. Spíše tedy FAPI-PET/CT než FDG-PET/CT má potenciál stát se skutečným nukleárně-medicínským „one-stop shop“ vyšetřením. Bohužel FAPI-PET/CT vyšetření je zatím v České republice (ČR) nedostupné a nic nesusvědčí o tom, že by se to mělo v roce 2026 změnit [61–63]. Publikovaná kritéria ECD shrnuje tab. 4 a v roce 2026 se k nim přiřadila aberantní exprese cyklinu D1.

Zobrazení pomocí FDG-PET/CT je doporučováno nejen pro stanovení rozsahu nemoci, ale i pro sledování účinnosti léčby, protože nemoc nemá laboratorní znak, který by koreloval s mírou aktivity nemoci. Mezinárodní doporučení pro léčbu této nemoci proto doporučuje provedení <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT ve 3. a 6. měsíci léčby [1].

Pokud je nutno sledovat vývoj změny v mozku, v hypofýze, v orbitách nebo v srdci, tak je doporučeno FDG-PET/CT doplnit o cílené vyšetření tohoto orgánu pomocí CT nebo MR [1].

Vzhledem k tomu, že fibróza je součástí patologického procesu, tak ani při maximálním potlačení aktivity nemoci nevymizí fibrotické změny postižených orgánů.

Endokrinopatie zůstávají obvykle léčbou neovlivnitelné. Naopak pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit, což jsme také u našich pacientů pozorovali.

V průběhu sledování se mohou projevovat také myeloidní neoplazie, a proto je třeba kontinuálně sledovat krevní obraz [1].

Hodnota CRP dokumentuje současně probíhající zánětlivou odpověď. Tu je však možno potlačit vysokými dávkami steroidů či anakinry, aniž by byla nemoc potlačena. CRP tedy nevypovídá o mase patologických histiocyty. Současná literatura uvádí, že absolutní počet monocytů může být považován za ukazatel aktivity této histiocytózy, protože při relapsu dochází ke zvyšování jejich počtu [64].

### Léčba ECD

Nemoc je velmi vzácná a názory na optimální léčbu jsou získávány na podkladě informací plynoucích z popisů jednotlivých případů či malých sérií pacientů. Podrobnější analýzu současných názorů na léčbu uvedeme v samostatném textu. Zde jen ve stručnosti shrneme základní principy.

Léčba ECD může cílit jednak na zánětlivou reakci probíhající ve stromatu tohoto nádoru.

V této indikaci se nejvíce osvědčila blokáda interleukinu-1 anakinrou, případně novějšími léky. Vyšší dávky glukokortikoidů tuto zánětlivou reakci také utlumí, ale jejich nežádoucí účinky jsou důvodem, proč je nutno rychle přejít na anakinru či obecně blokádu zánětlivých cytokinů.

Ze starších léků, které cílí na maligní histiocyty, je nutno zmínit interferon alfa, který však našemu pacientovi nepomohl. Dalším účinným lékem je 2-chlorodeoxyadenosin neboli kladribin. Tento lék je nejúčinnější v buňkách s rychlou aktivací (fosforylací) a pomalou deaktivací (defosforylací cytoplazmatickou 5-nukleotidázou), tedy v proliferačních lymfocytech a také v monocytech. A vzhledem k tomu, že ECD, podobně jako LCH, se odvozuje od monocytární linie, tak 2-chlorodeoxyadenosin predilekčně ničí tyto buňky. Kladribin již roky používáme na našem pracovišti pro léčbu LCH a také

pro léčbu ECD. Léčba kladribinem v monoterapii obvykle nevede k závažné cytopenii. Léčba kladribinem v kombinaci s malými dávkami cyklofosfamidu však u tohoto pacienta vedla k neutropenii a i u předchozích takto léčených pacientů indukovala neutropenii.

Dále se u ECD používá cílená léčba. U pacientů s mutací *BRAF*<sup>V600E</sup> se podává vemurafenib anebo dabrafenib. U pacientů bez uvedené mutace neboli u osob s wild type *BRAF* mutací nebo u variantních *BRAF* mutací lze použít inhibitory MEK kináz, trametinib nebo cobimetinib. Empirická léčba MEK-inhibitory je považována za rozumný přístup pro pacienty bez průkazu mutace *BRAF*<sup>V600</sup> a bez detekce mutace MAPK dráhy, pokud mají závažné orgánové poškození [1]. V ČR je tento preparát dostupný pod názvem Cotellic.

Francoúšští autoři popsali dobrý efekt MEK inhibitorů bez závislosti na výsledku vyšetření mutace, zatímco skupina z Mayo Clinic a Alabamy tvrdí, že mutační status zásadně ovlivňuje výsledek léčby [65]. Zánětlivá reakce, která někdy při této léčbě probíhá, je tlumitelná anakinrou [66].

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 [67]. Takže pokud je účinná časově omezená léčba kladribinem, je to pro pacienty výhodou.

Vlastní zkušenosti s cílenou léčbou ECD nemáme. Za největší problém cílené léčby ECD považujeme nutnost kontinuální dlouhodobé léčby. Při přerušení léčby jsou popisovány recidivy. Proto bychom byli raději, kdyby se podařilo dosáhnout léčebné odpovědi časově omezenou aplikací kladribinu a cyklofosfamidu. Zda bude možné přerušit aplikaci anakinry, či nebude, to ukáže čas. Každopádně léčba anakinrou je dobře tolerována. S anakinrou máme dobré zkušenosti při léčbě syndromu Schnitzlerové a jiných autoinflamatorních chorob.

### Závěr

Cílem textu je poukázat na velmi vzácné onemocnění ECD a srovnat zobrazení

všemi dostupnými metodami. Tedy jak klasické zobrazení pomocí CT a MR, tak i funkční zobrazení pomocí PET s radiofarmaky FDG a NaF s F18 a porovnání s klasickou scintigrafií skeletu. Léčba našeho pacienta zatím není ukončena, po čtyřech cyklech jsme však prokázali zlepšení jak klinické, tak subjektivní a vymizela patologická akumulace FDG v četných ložiscích této nemoci, viz obrazová dokumentace. Přehled léčby uvedeme v dalším textu.

### Dedikace

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

### Literatura

- 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.201903507.
- 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.
- Oskarsdottir AR, Ravindran A, Koster MJ et al. Cyclin D1 overexpression with cytoplasmic localization distinguishes Erdheim-Chester disease from reactive histiocytic infiltrates. *Am J Surg Pathol* 2026; 50(3): 273–282. doi: 10.1097/PAS.0000000000002506.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of erdheim-chester disease. *Blood* 2014; 124(4): 483–492. doi: 10.1182/blood-2014-03-561381.
- Chester W. Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Für Pathol Anat* 1930; 279(2): 561–602.
- Franco P, Filippi AR, Ciammella P et al. Polyostotic sclerosing histiocytosis (Erdheim-Chester disease) treated with combined vertebroplasty and radiation therapy. *Tumori* 2010; 96(4): 633–636. doi: 10.1177/030089161009600421.
- 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.
- 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.
- Huang Q, Chen Z. Asymmetric adult-onset asthma with periocular xanthogranuloma (AAPOX) associated with IgG4-related disease: a case report. *Front Surg* 2026; 12: 1753451. doi: 10.3389/fsurg.2025.1753451.
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Charlotte F et al. The histiocytosis Erdheim-Chester disease is an inflammatory myeloid neoplasm. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(9): 1033–1042. doi: 10.1586/1744666X.2015.1060857.
- Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2017; 130(8): 1007–1013. doi: 10.1182/blood-2017-01-761718.
- Chaudhary R, Kumar A, Singh A et al. Erdheim-Chester disease: comprehensive insights from genetic mutations to clinical manifestations and therapeutic advances. *Dis Mon* 2025; 71(2): 101845. doi: 10.1016/j.diamonth.2024.101845.

13. Pegoraro F, Cohen-Aubart F, Papo M et al. MEK inhibitors are effective in Erdheim-Chester disease regardless of MAPK pathway mutations. *Leukemia* 2025; 39(6): 1540–1542. doi: 10.1038/s41375-025-02614-6.
14. Goyal G, Acosta-Medina AA, Go RS et al. Molecular profiling is critical to guide MEK inhibitor use in Erdheim-Chester disease. *Leukemia* 2025; 39(9): 2306–2307. doi: 10.1038/s41375-025-02704-5.
15. Durham BH. Molecular pathogenesis of the histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2025; 39(3): 471–490. doi: 10.1016/j.hoc.2025.03.001.
16. Adam Z, Řehák Z, Keřkovský M et al. Monoklonální gamapatie klinického významu s osteosklerotickými ložisky – popis případu a přehled literatury. *Klin Onkol* 2024; 37(3): 209–219. doi: 10.48095/ccko2024209.
17. Minařík J, Ščudla V, Bačovský J et al. Comparison of imaging methods in POEMS syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(1): 52–57. doi: 10.5507/bp.2011.053.
18. Raynor WY, Borja AJ, Hancin EC et al. Novel musculo-skeletal and orthopedic applications of 18F-sodium fluoride PET. *PET Clin* 2021; 16(2): 295–311. doi: 10.1016/j.pcp.2020.12.006.
19. Adam Z, Mayer J, Pour I et al. Autoinflatorní choroby se symptomy, které připomínají maligní krevní choroby – syndrom Schnitzlerové, Stillova choroba dospělých, SAPHO a VEXAS syndrom. *Trans Hematol Dnes* 2024; 30(3): 151–168. doi: 10.48095/cctahd2024prolekar.cz13.
20. Caoduro C, Ungureanu CM, Rudenko B et al. 18F-fluoride PET/CT aspect of an unusual case of Erdheim-Chester disease with histologic features of langerhans cell histiocytosis. *Clin Nucl Med* 2013; 38(7): 541–542. doi: 10.1097/RLU.0b013e318270830f.
21. Sabino D, do Vale RH, Duarte PS et al. Complementary findings on 18F-FDG PET/CT and 18F-NaF PET/CT in a patient with Erdheim-Chester disease. *Radiol Bras* 2017; 50(3): 202–203. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0172.
22. Chiocchi M, Luciano A, De Stasio V et al. Radiological findings in Erdheim Chester disease: a very rare multisystemic disease. *Radiol Case Rep* 2023; 18(5): 2047–2054. doi: 10.1016/j.radcr.2023.02.063.
23. Antunes C, Graça B, Donato P et al. 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.
24. Aswani Y, Patel A, Zhan X et al. Imaging in Erdheim-Chester disease. *Radiographics* 2024; 44(9): e240011. doi: 10.1148/rg.240011.
25. Bountas D, Bountas M, Exadactylo P et al. Erdheim-Chester disease and nuclear medicine imaging. a case report and brief review. *Skeletal Radiol* 2025; 54(2): 359–365. doi: 10.1007/s00256-024-04718-z.
26. Nikpanah M, Dehghani Firouzabadi F, Farhadi F et al. Skeletal involvement in Erdheim-Chester disease: multimodality imaging features and association with the BRAF. *Clin Imaging* 2024; 106: 110067. doi: 10.1016/j.clinimg.2023.11.0067.
27. Kim M, Rowe SP, Mehta TI et al. Erdheim-Chester disease occult on radiographs and CT but visible on MRI and PET. *Am J Case Rep* 2024; 25: e941169. doi: 10.12659/AJCR.941169.
28. Azhideh A, Pouramini A, Haseli S et al. Radiological assessment of extremity bone involvement in Erdheim-Chester disease: a systematic review of case reports. *Skeletal Radiol* 2025; 54(7): 1441–1455. doi: 10.1007/s00256-024-04835-9.
29. Uliel L, Schattner A, Nissim E et al. Unilateral leg edema: Erdheim-Chester disease. *QJM* 2020; 113(2): 115–117. doi: 10.1093/qjmed/hcz237.
30. Chazal T, Pegoraro F, Manari G et al. Clinical phenotypes and long-term outcome of kidney involvement in Erdheim-Chester histiocytosis. *Kidney Int* 2023; 103(1): 177–186. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.027.
31. Burke SE, Chaudhry A, Kaya EA et al. Urologic manifestations and hydronephrosis as initial presentation of Erdheim-Chester disease: a rare form of non-langerhans histiocytosis. *Cureus* 2021; 13(11): e19750. doi: 10.7759/cureus.19750.
32. Czeyda-Pommersheim F, Menias C, Boustani A et al. Diagnostic approach to primary retroperitoneal pathologies: what the radiologist needs to know. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46(3): 1062–1081. doi: 10.1007/s00261-020-02752-8.
33. Vanhomwegen C, Mestrez F, Faverly D et al. Indolent renal involvement with BRAF. *Clin Case Rep* 2021; 9(8): e04683. doi: 10.1002/ccr3.4683.
34. Dion E, Graef C, Haroche J et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(5): 1253–1260. doi: 10.2214/ajr.183.5.1831253.
35. Wang S, Li J, Ren Y et al. Extensive pulmonary cyst formation in Erdheim-Chester disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(12): 1546–1547. doi: 10.1164/rccm.202206-1138IM.
36. Miao HL, Chang L, Lin H et al. Patterns and organ treatment response of Erdheim-Chester disease with cardiac involvement. *Heart* 2024; 110(13): 899–907. doi: 10.1136/heartjnl-2024-323867.
37. Haroche J, Cluzel P, Toledano D et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation* 2009; 119(25): e597–598. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825075.
38. Ritter A, Meier J, Angst F et al. Erdheim-Chester disease: hairy kidney and coated aorta. *Kidney Int* 2023; 103(2): 431. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.016.
39. Ouattara TR, Pezel T, Lorillon G et al. Case report: relapsing pleural effusions and coated aorta revealing Erdheim-Chester disease. *Front Immunol* 2025; 16: 1585541. doi: 10.3389/fimmu.2025.1585541.
40. Wong A, Sharma A, Ramcharitar R et al. Cardiovascular manifestations of Erdheim-Chester disease: a narrative review with two cases. *Vasc Med* 2024; 29(3): 313–319. doi: 10.1177/1358863X241228271.
41. Lakhani PM, Borysiewicz C, Mason J. Erdheim-Chester disease: a rare cause of bilateral renal artery stenosis, mimicking large vessel vasculitis. *BMJ Case Rep* 2022; 15(3): e242393. doi: 10.1136/bcr-2021-242393.
42. Kanakis M, Petrou P, Lourida G et al. Erdheim-Chester disease: a comprehensive review from the ophthalmologic perspective. *Surv Ophthalmol* 2022; 67(2): 388–410. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.05.013.
43. El Fakih F, Abramowicz S, Toutée A et al. Chorioidal infiltration in Erdheim Chester disease: a case series. *Retin Cases Brief Rep* 2020; 20(1): 84–90. doi: 10.1097/ICB.0000000000001676.
44. Brodie J, Zhou S, Makkuni D et al. Erdheim-Chester disease: two cases from an ophthalmic perspective. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 20: 100984. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100984.
45. Lauricella E, d'Amati A, Ingravallo G et al. Cerebellar ataxia and exercise intolerance in Erdheim-Chester disease. *Cerebellum Ataxias* 2021; 8(1): 3. doi: 10.1186/s40673-020-00125-x.
46. Drouillard M, Trunet S, Hervochon R et al. Sinonasal and ear manifestations of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2023; 203(2): 194–201. doi: 10.1111/bjh.18963.
47. Dunkerton S, Penninkilampi R, Beadnall H et al. Erdheim-Chester disease presenting as precipitous cognitive decline. *Pract Neurol* 2023; 23(1): 91–92. doi: 10.1136/pn-2022-003504.
48. Filizoglu N, Ozguven S, Ones T et al. Central nervous system complications of Erdheim-Chester disease: FDG PET/CT findings. *Clin Nucl Med* 2021; 46(7): e387–e388. doi: 10.1097/RLU.0000000000003531.
49. Qazi MS, Ahmad A, Mukhtiar M et al. Neurological manifestations of Erdheim-Chester disease and their management: a scoping review. *Medicine (Baltimore)* 2025; 104(12): e41932. doi: 10.1097/MD.00000000000041932.
50. García-Gómez FJ, Acevedo-Báñez I, Martínez-Castillo R et al. The role of 18FDG, 18FDOPA PET/CT and 99mTc bone scintigraphy imaging in Erdheim-Chester disease. *Eur J Radiol* 2015; 84(8): 1586–1592. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.022.
51. Makras P, Erickson D, Davidge-Pitts CJ et al. Approach to the patient: from endocrinopathy to the diagnosis of a histiocytic disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110(6): 1756–1766. doi: 10.1210/clinem/dgae827.
52. 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/jc.2015-3357.
53. Haroche J, Amoura Z, Touraine P et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2007–2012. doi: 10.1210/jc.2006-2018.
54. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C et al. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004; 57(11): 1225–1228. doi: 10.1136/jcp.2004.018481.
55. Rafiee MJ, Taylor J, Hickeson M et al. Pancreatic involvement in Erdheim-Chester disease: rare presentation of a rare disease. *Radiol Case Rep* 2023; 18(5): 1809–1820. doi: 10.1016/j.radcr.2023.02.012.
56. Gupta A, Aman K, Al-Babtain M et al. Multisystem Erdheim-Chester disease; a unique presentation with liver and axial skeletal involvement. *Br J Haematol* 2007; 138(3): 280. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06642.x.
57. Pan A, Doyle T, Schlup M et al. Unusual manifestation of Erdheim-Chester disease. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 77. doi: 10.1186/1471-230X-11-77.
58. Kobic A, Shah KK, Schmitt AR et al. Erdheim-Chester disease: expanding the spectrum of cutaneous manifestations. *Br J Dermatol* 2020; 182(2): 405–409. doi: 10.1111/bjd.18153.
59. Řehák Z, Koukalová R, Vašina J et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *Nukl Med* 2018; 7(3): 50–56.
60. Kinkor Z. Závažné plicní postižení u Erdheim-Chesterovy nemoci (kazuistika). *Česko-slov Patol Soudní Léč* 2001; 37: 114–117.
61. Wu S, Pang Y, Chen Y et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2021; 46(3): 258–260. doi: 10.1097/RLU.0000000000003491.
62. Ma J, Yang Q, Huo L et al. Performance of 68Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in evaluation of Erdheim-Chester disease: a comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2023; 64(9): 1985–1991. doi: 10.2967/jnumed.123.265691.
63. Zhang W, Wu Y, Guo L et al. [68Ga]Ga-FAPI PET/CT in the evaluation of Langerhans cell histiocytosis: comparison with 18F FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2025; 52(6): 2187–2197. doi: 10.1007/s00259-025-07097-2.
64. Wilcox SR, Reynolds SB, Ahmed AZ. Erdheim-Chester disease: investigating the correlation between targeted treatment therapy and disease outcomes. *Cancers (Basel)* 2024; 16(7): 1299. doi: 10.3390/cancers16071299.
65. Pegoraro F, Cohen-Aubart F, Papo M et al. MEK inhibitors are effective in Erdheim-Chester disease regardless of MAPK pathway mutations. *Leukemia* 2025; 39(6): 1540–1542. doi: 10.1038/s41375-025-02614-6.
66. Aromolo IF, Moltrasio C, Maronese CA et al. Successful treatment of cutaneous-onset Erdheim-Chester disease with cobimetinib and anakinra. *Clin Exp Dermatol* 2024; 49(5): 523–525. doi: 10.1093/ced/llae014.
67. 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.