

# Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby z pohledu roku 2026

## Treatment of Erdheim-Chester disease from the perspective in 2026

Adam Z.<sup>1</sup>, Štork M.<sup>1</sup>, Řehák Z.<sup>2</sup>, Boichuk I.<sup>1</sup>, Krejčí M.<sup>1</sup>, Pour L.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Oddělení nukleární medicíny, MOÚ, Brno

### Souhrn

**Úvod:** S objevy nových léčiv se léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby (Erdheim-Chester disease – ECD) postupně vyvíjí a mění. V textu je podán přehled účinných léčiv dostupných v roce 2026 pro pacienty s ECD. **Léčebné možnosti:** Považujeme za vhodné léčbu rozčlenit na léčbu cílicí na zánětlivou reakci indukovanou ECD a léčbu cílicí na maligní histiocyty. Pro utlumení zánětlivé reakce lze použít vysoké dávky glukokortikoidů, ale jen krátkodobě. Pro dlouhodobé tlumení zánětlivé reakce se nejčastěji používá anakinra. V ojedinělých případech byl popsán podobný efekt po kanakinumabu, dále po sirolimu a anti-TNF preparátech. Anakinra se používá jak samostatně, tak v kombinaci s dalšími léky. Buňky ECD podobně jako buňky histiocytózy z Langerhansových buněk jsou odvozeny od monocytární linie, která je podobně jako lymfocytární linie velmi senzitivní na kladribin (2-chlordeoxyadenozin). Tento lék je nejúčinnějším lékem ze skupiny cytostatik pro pacienty s ECD. V několika menších klinických studiích byl popsán přínos léčby interferonem alfa. A tak interferon alfa i přes jeho nežádoucí účinky představuje jednu z léčebných alternativ. V případech závažného průběhu ECD a přítomnosti mutace *BRAF<sup>V600E</sup>* je doporučován vemurafenib nebo dabrafenib. U pacientů se závažným průběhem bez přítomné mutace *BRAF<sup>V600E</sup>* jsou doporučovány inhibitory MEK kináz, trametinib anebo kobimetinib. V literatuře lze najít protichůdné závěry prací hodnotící závislost účinnosti kobimetinibu a trametinibu na detekci mutací *MAPK* signální dráhy. Cílená léčba je spojená s četnými nežádoucí účinky, ale i rizikem recidivy po jejím přerušení. Pokud podané léky vyvolávají zánětlivou odpověď, tak se opět používá anakinra pro její tlumení. **Závěr:** Pro správnou volbu léčby ECD je vždy vyžadováno zhodnocení rozsahu choroby a míry poškození organismu touto nemocí.

### Klíčová slova

Erdheimova-Chesterova choroba – anakinra – kladribin – interferon alfa – vemurafenib – dabrafenib – trametinib – kobimetinib

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

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

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

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



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

Interní hematologická

a onkologická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: adam.zdenek@fnbrno,

pour.ludek@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 13. 4. 2026

Přijato/Accepted: 19. 4. 2026

doi: 10.48095/ccko2026255

## Summary

**Background:** With the discovery of new drugs, treatment of Erdheim-Chester disease (ECD) is gradually evolving and changing. The text provides an overview of effective drugs available in 2026 for patients with ECD. **Treatment options:** We consider it appropriate to divide treatment into treatment targeting the inflammatory reaction induced by ECD, and treatment targeting malignant histiocytes. To suppress the inflammatory reaction, high doses of glucocorticoids can be used, but only short-term. For long-term suppression of the inflammatory reaction, anakinra is most commonly used. In rare cases, a similar effect has been reported with canakinumab, as well as with sirolimus and anti-TNF drugs. Anakinra is used both alone and in combination with other drugs. ECD cells, like histiocytosis cells from Langerhans cells, are derived from a monocytic lineage, which similarly to the lymphocytic lineage, is very sensitive to cladribine (2-chloro-2'-deoxyadenosine). This drug is the most effective cytostatic agent for patients with ECD. In several smaller clinical studies, the benefit of treatment with interferon alfa has been described. Thus, interferon alfa, despite its side effects, represents one of the treatment options. In cases of severe ECD and the presence of the *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation, two drugs are recommended – vemurafenib and dabrafenib. For patients with a severe course without the *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation, MEK kinase inhibitors trametinib and cobimetinib are recommended. The literature contains conflicting conclusions in studies evaluating the dependence of the effectiveness of these drugs on the detection of mutations in the *MAPK* signaling pathway. Targeted therapy is associated with numerous side effects, as well as the risk of relapse after its discontinuation. If the administered drugs trigger an inflammatory response, anakinra is again used to suppress it. **Conclusion:** Treatment of ECD always requires an assessment of the extent of the disease and degree of organ damage in order to choose the appropriate therapy.

## Key words

Erdheim-Chester disease – anakinra – cladribine – interferon alfa – vemurafenib – dabrafenib – trametinib – cobimetinib

## Úvod

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) je systémové xantogranulomatózní onemocnění. ECD je charakterizována proliferací a akumulací histiocyty v pojivové tkáni různých orgánů. S proliferací nádorových buněk je spojena tvorba zánětlivého nádorového stromatu, které je podkladem systémové zánětlivé reakce (B-symptomů). ECD obvykle postihuje kosti, tvoří infiltraáty v retroperitoneu komprimující uretery, infiltruje perikard, což vede k perikarditidě, infiltruje srdce a mozek (nejčastěji hypotalamus a hypofýzu), tvoří infiltraáty v orbitách, které způsobují exoftalmus [1,2]. Příznaky ECD a její zobrazení v různých modalitách vyšetření jsou podrobně popsány v článku Rozdíly v zobrazení Erdheimovy-Chesterovy choroby FDG-PET/CT, NaF-PET/CT vyšetřením a scintigrafií skeletu [3]. V citovaném textu je důraz kladen na symptomy a zobrazení, ale není v něm podrobně rozebrána léčba, proto chceme v tomto textu předložit podrobné informace o léčbě této nemoci.

## Epidemiologie

ECD patří mezi velmi vzácné nemoci, její výskyt byl až do roku 2023 charakterizován pouze počtem popsanych případů. V roce 2023 byla zveřejněna první epidemiologická data ze společné studie italských a francouzských center. Autoři

této studie konstatovali, že výskyt nemoci má v obou zemích stoupající trend, spojený zřejmě s lepší informovaností lékařů. Průměrná incidence ECD v Itálii a Francii v letech 2018–2020 byla 3,5 případu na 10 milionů dospělých obyvatel. Autoři této analýzy připomínají, že v roce 2006 byly zveřejněny popisy asi 260 případů, zatímco v roce 2025 již byl počet popsanych případů přes 1 500 [4].

V roce 2025 byla zveřejněna další epidemiologická studie, tentokrát ze Spojených států (USA), která stanovila celkovou incidenci ECD 1,3 případu na 10 milionů obyvatel, vč. dětí. Medián věku stanovení diagnózy byl 57 let. Ve věkovém rozmezí 55–59 let byla incidence 4,2 případu na 10 milionů obyvatel, ve věkovém rozmezí 45–74 let 3 případy na 10 milionů obyvatel [5].

Obě epidemiologické studie potvrdily nárůst incidence v posledních letech díky lepší diagnostice a zlepšujícímu se povědomí lékařů o této nemoci. Informace o rozsahu nemoci dříve přinášelo CT a MR zobrazení. Funkční PET/CT zobrazení radiofarmakem fluorodeoxyglukózou (FDG) podstatně zlepšilo a zpřesnilo informovanost o rozsahu této choroby ve srovnání s anatomickým zobrazením pomocí CT i MR [6–8].

## Léčba

Léčbu ECD lze z didaktických důvodů rozdělit na:

- léčbu tlumící zánětlivou reakci;
- léčbu inhibující proliferaci maligních buněk [1,2].

Obě tyto léčebné modalitty lze navzájem kombinovat ku prospěchu pacienta.

## Léčba tlumící zánětlivou reakci provázející ECD

Glukokortikoidy ve vyšších dávkách mají potenciál tlumit zánětlivou reakci stromálních buněk ECD, nicméně nutné jsou vysoké dávky kortikoidů, které není možné dlouhodobě podávat. Proto jsou hledány a testovány další léky, které tlumí zánětlivou reakci vyvolanou touto chorobou.

Nejvíce zkušeností je s anakinrou, antagonistou receptoru pro interleukin-1 (IL-1), jejíž hlavní indikací jsou autoimunitní choroby a další revmatologické nemoci.

První popis úspěšné léčby tří pacientů s ECD zveřejnili autoři z Francie v roce 2010. Tato zpráva podnítila další testování anakinry u pacientů s ECD. K dispozici je více popisů případů a jedna retrospektivní klinická studie s 12 pacienty léčenými anakinrou. U tří pacientů bylo v této studii podávání anakinry přerušeno pro intoleranci, takže dlouhodobou léčbu podstoupilo devět pacientů.

Choroba u pěti výrazně regredovala a pacienti popisovali subjektivní

Tab. 1. Přehled publikací hodnotících léčbu ECD anakinrou.

| Autor a rok publikace         | Počet pacientů | Léčebná odpověď | Hodnocení léčby anakinrou                                                                                             |
|-------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aouba et al. 2010 [9]         | 3              | 3 PR            | dva pacienti rezistentní na INF alfa a jeden dříve neléčený; u všech klinické zlepšení při léčbě anakinrou            |
| Tran et al. 2011 [10]         | 1              | 1               | jeden pediatrický pacient, při léčbě anakinrou klinické zlepšení                                                      |
| Aubert et al. 2013 [11]       | 1              | 1 PR            | po léčbě anakinrou se zmenšily infiltráty a snížila se akumulace FDG při kontrolním PET/CT zobrazení                  |
| Killu et al. 2013 [12]        | 1              | 1 PR            | klinické zlepšení pacienta s kardiálním poškozením při léčbě anakinrou                                                |
| Darstein et al. 2014 [13]     | 1              | 1               | klinické zlepšení pacienta léčeného anakinrou                                                                         |
| Podestà et al. 2014 [14]      | 1              | 1               | zmenšení retroperitoneálních infiltrátů a zlepšení funkce ledvin následkem léčby anakinrou                            |
| Cohen et al. 2014 [15]        | 1              | 1               | zmenšení klinických projevů nemoci při léčbě anakinrou                                                                |
| Courcoul et al. 2014 [16]     | 1              | 1               | zmenšení klinických projevů nemoci při léčbě anakinrou                                                                |
| Szturz et al. 2014 [17]       | 1              | 1               | vymizení xantelasmat u pacienta léčebného anakinrou                                                                   |
| Cohen-Aubart et al. 2016 [18] | 12             | PR u 5 z 9      | u tří pacientů léčba přerušena pro netoleranci; klinicky se zlepšilo pět z devíti léčených nemocných                  |
| Diamond et al. 2016 [19]      | 2              | 2               | u obou pacientů regrese nemoci v CNS (MR hodnocení) v průběhu léčby anakinrou                                         |
| Franconieri et al. 2018 [20]  | 4              | CR 2<br>PR 2    | použití dvojnásobné dávky anakinry 2 × 100 mg denně, což vedlo k výraznějšímu klinickému zlepšení než při nižší dávce |
| Morón-Ocaña et al. 2024 [21]  | 1              | 1               | ústup masivních infiltrátů více v průběhu léčby anakinrou                                                             |
| Tomelleri et al. 2018 [22]    | 1              | 1               | ústup perikarditidy způsobené ECD při léčbě anakinrou                                                                 |

CNS – centrální nervová soustava, ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, FDG – fluorodeoxyglukóza, MR – magnetická rezonance, PET/CT – pozitronová emisní tomografie s počítačovou tomografií

zlepšení. Přehled popisovaných případů je uveden v tab. 1 [9–22]. Anakinra se u ECD stále těší velké oblibě. Novějším postupem je použití kanakinumabu, humánní protilátky typu IgG<sub>k</sub> proti IL-1. Kanakinumab odstraňuje nutnost denně si aplikovat anakinru podkožně, infuze kanakinumabu se podávají v několikátýdenních intervalech [23].

Systémovou zánětlivou reakci tlumí také sirolimus. Léčba ECD sirolimem byla popsána v klinické studii s deseti pacienty. U osmi z deseti léčených bylo popsáno dlouhodobé zlepšení. Choroba progredovala pouze u dvou z deseti pacientů léčených sirolimem [24]. Léčebný účinek sirolimu je také dokumentován v několika případech [25,26].

Použity byly také léky blokující tumor nekrotizující faktor (anti-TNF preparáty). Tyto léky se běžně používají u revmatických chorob. Léčba anti-TNF preparáty vedla ke zmenšení intenzity klinických příznaků ECD [27–29].

V ojedinělých případech byla použita také inhibice IL-6 pomocí tocilizumabu [30,31]. Další preparát, který blokuje IL-6, je siltuximab, u nás používaný pro léčbu multicentrické Castlemanovy nemoci. Zatím v databázi PubMed není žádná zpráva o použití siltuximabu pro léčbu ECD.

U ECD existuje tedy více léků, které lze použít k tlumení zánětlivé reakce. Na našem pracovišti v této indikaci používáme již léta anakinru, se kterou máme zkušenost z četných jiných diagnóz (syndrom Schnitzlerové, Stillova nemoc dospělých, SAPHO (synovitis, acne conglobata nebo fulminans, palmoplantární pustulóza, hyperostóza, osteitida) syndrom.

#### Léčba cílicí na maligní histiocyty Cytostatika

Po definici této choroby bylo nutno hledat léky, které by její průběh zmírnily či ji zcela potlačily.

Tak byly s větším či menším úspěchem zkoušeny léky, které byly v dané době dostupné. V 80. a 90. letech minulého století byla u pacientů s ECD testována v té době dostupná cytostatika. Alespoň nějaký úspěch byl zaznamenán v jednotlivých případech po podání vinkristinu, vinblastinu, metotrexátu, cyklofosfamid, etoposidu, mitoxantronu a bleomycinu. Přehled těchto starších prací je uveden v přehledovém textu [32].

Purinová analoga, fludarabin a kladribin se do praxe dostaly až v 90. letech minulého století a u histiocytóz se nejvíce prosadil kladribin. Kladribin je cytostaticky účinný až ve své fosforylované formě. Míra cytostatického účinku závisí na intracelulární koncentraci této fosforylované formy. A ta je nejvyšší v lymfocytárních a monocytárních buňkách, kde je vysoká aktivita fosforylujících enzymů, a naopak nízká aktivita 5-fosfatáz, které jej defosforylují (deaktivují). Histiocytární choroby jsou

Tab. 2. Přehled publikací popisujících léčbu ECD kladribinem.

| Autor a rok publikace       | Počet pacientů   | Léčebná odpověď    | Hodnocení léčby kladribinem                                                                               |
|-----------------------------|------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Myra et al. 2004 [35]       | 1                | PR                 | remise trvající > 2 roky u pacienta s progresí po etoposidu a cyklofosfamid                               |
| Adam et al. 2011 [36]       | 1                | CR                 | CR stále u tohoto pacienta trvá                                                                           |
| Azadeh et al. 2016 [37]     | 1                | PR                 | pacient progredující na INF se dostal do PR po léčbě kladribinem                                          |
| Blomstrand et al. 2016 [38] | 1                | PR                 | pacient nereagující na INF se zlepšil po kladribinu                                                       |
| Perić et al. 2016 [39]      | 1                | PR                 | pacient nereagující na INF se dostal do dlouhodobé remise po kladribinu                                   |
|                             | 21 celkem        | ORR 52 %           |                                                                                                           |
|                             | 9 v I. linii     | CR 6 %             |                                                                                                           |
| Goyal et al. 2017 [40]      | 12 v další linii | PR 46 %<br>SD 18 % | medián trvání léčebné odpovědi byl 9 (6–129) měsíců; při léčbě kladribinem progredovalo jen 20 % pacientů |
| Tamura et al. 2018 [41]     | 1                | 1 PR               | u dříve neléčeného pacienta se zmenšily infiltráty ECD                                                    |

CR – kompletní léčebná odpověď (remise), ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, INF – interferon, ORR – celková léčebná odpověď, PR – parciální léčebná odpověď (remise), SD – stabilizované onemocnění

odvozeny z monocytární linie, a proto je kladribin účinným lékem pro tyto nemoci [33].

První použití kladribinu u histiocytární malignity popsali Saven et al. v roce 1993 [34]. Ze všech histiocytárních chorob je nejčastější histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH). A právě u té popsal Saven velmi dobrý léčebný účinek kladribinu [34]. LCH a ECD mají podobné klinické projevy a někdy jsou u jednoho pacienta morfologicky prokázány obě tyto nemoci. Proto byl kladribin podán pacientovi s ECD, který progredoval po léčbě etoposidem a dalšími klasickými cytostatiky. Podání kladribinu u něj vedlo k remisi trvající přes 2 roky [35]. Následně byly popsány další četné případy úspěšné léčby ECD kladribinem, které shrnuje tab. 2 [35–41]. K dispozici je pouze jedna retrospektivní studie z Mayo Clinic. Na tomto pracovišti měli v době publikace soubor 63 pacientů s touto chorobou a 21 z nich bylo léčeno kladribinem.

Kladribin byl podán 9 pacientům jako léčba I. linie a 12 pacientům jako léčba další linie. Medián podaných cyklů byl pouze 2,5 (rozmezí 1–6). Po léčbě kladribinem se zlepšilo 52 % pacientů, z toho u 6 % léčených šlo o kompletní remisi,

u 46 % o parciální remisi a u 18 léčených došlo ke stabilizaci choroby. Medián trvání léčebné odpovědi byl 9 měsíců (rozmezí 6–129 měsíců). K radiologicky dokumentovanému ústupu ECD došlo u 54 % léčených. Pouze u 20 % pacientů nemoc při léčbě kladribinem progredovala [40].

Z popisu těchto případů vyplývá, že kladribin má u této choroby podstatně lepší účinnost než jiná dříve testovaná chemoterapeutika.

U ECD jsme našli pouze jednu zprávu popisující pozitivní výsledek léčby cytosin-arabinosidem [42]. U příbuzné nemoci, LCH, je cytosin arabinosid často používán alespoň u pediatrických pacientů.

#### Interferon alfa

Interferon alfa byl prvním biologickým lékem používaným pro maligní choroby. Byl testován koncem minulého století snad u všech diagnóz. Největšího úspěchu dosáhl interferon alfa u myeloproliferativních chorob, ale používal se také v rámci udržovací léčby mnohočetného myelomu po mnoho let, dokud nepřevládá názor, že nežádoucí účinky této léčby převáží popsané nevelké prodloužení remisí. Dnes již není u mnohočetného myelomu používán.

Příznivý účinek léčby ECD interferonem alfa byl poprvé demonstrován v roce 2005 na třech pacientech s ECD, u nichž při aplikacích interferonu alfa ustoupily příznaky choroby [43]. Tato zpráva podnítila jeho další testování. Výsledky prací popisujících účinek interferonu alfa shrnuje tab. 3 [43–50].

Interferon alfa byl podáván několika relativně velkým souborům pacientů, a proto je v mezinárodním doporučení zmiňován jako účinný lék. Nežádoucí účinky interferonu alfa jsou však velmi obtěžující a velmi negativně ovlivňují kvalitu života. Strohé konstatování jedné z uvedených publikací, že interferon alfa byl dobře tolerován, si vysvětlujeme tak, že autoři této práce s pacienty o nežádoucích účincích interferonu osobně nemluvili, a tak o nich nevěděli. Proto se domníváme, že kladribin a anakinra, které jsou lépe tolerované, jsou pro iniciační léčbu vhodnějšími léky než interferon alfa.

#### Cílené léky vemurafenib a dabrafenib

Vemurafenib je *BRAF* inhibitor, který se váže na protein vzniklý mutací genu *BRAF*<sup>V600E</sup> a inhibuje další fosforylaci. Má dlouhý poločas a je vylučován hepatální cestou do stolice. Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce, patří k nim artralgie,

Tab. 3. Publikace hodnotící léčbu ECD pomocí INF alfa.

| Autor a rok publikace    | Počet pacientů       | Výsledek léčby INF alfa                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Braiteh et al. 2005 [43] | 3                    | u tří pacientů dosaženo PR, ústup potíží a zmenšení protruze očních bulbů při léčbě INF alfa                                                                                                             |
| Haroche et al. 2006 [44] | 8                    | částečné zlepšení některých projevů u pěti z osmi léčených; léčba ukončena v jednom případě pro depresi indukovanou INF, dva pacienti v průběhu léčby INF alfa zemřeli                                   |
| Suzuki et al. 2010 [45]  | 1                    | klinické zlepšení vlivem léčby INF alfa                                                                                                                                                                  |
| Arnaud et al. 2011 [46]  | 53,<br>INF léčeno 46 | multivariační analýza prokázala, že postižení CNS mělo negativní prognostický význam, zatímco léčba INF alfa byla vyhodnocena jako nezávislý pozitivní prognostický faktor                               |
| Hervier et al. 2012 [47] | 24                   | jen 25 % pacientů se v průběhu léčby zhoršilo, ostatní (75 %) hodnoceni jako stabilizace či zlepšení; autoři uvádějí, že léčba byla dobře tolerována, což nekoresponduje s našimi zkušenostmi s INF alfa |
| Nakhleh et al. 2016 [48] | 1                    | progrese srdeční tamponády při léčbě INF alfa                                                                                                                                                            |
| Cao et al. 2019 [49]     | 32                   | ve skupině pacientů léčených INF alfa byly dosaženy tyto výsledky: ORR 80,0 %, z toho CR 33,3 %, PR 36,7 % a SD 10 %                                                                                     |
| Lim et al. 2023 [50]     | 1                    | parciální zlepšení u jednoho pacienta vlivem podávání INF alfa                                                                                                                                           |

CNS – centrální nervová soustava, CR – kompletní léčebná odpověď (remise), ECD – Erdheimova-Chesterova choroba, INF – interferon, ORR – celková léčebná odpověď, PR – parciální léčebná odpověď (remise)

alopecie, nauzea, fotosenzitivita, uveitida, prodloužení QT intervalu a tvorba kožních papilomů. Lék je v plné dávce obtížně tolerován, a často je proto používán v redukováných dávkách [32].

Vemurafenib dosáhl prodloužení délky přežití bez progresu (progression free survival – PFS) u pacientů s mutací *BRAF*<sup>V600E</sup> v maligní tkáni, vč. ECD [51–53]. Duální léčba vemurafenibem (nebo jiným *BRAF* inhibitorem) s *MEK* inhibitory dosahuje lepších výsledků [1,2,32].

Dabrafenib je kompetitivní *BRAF* inhibitor. Jeho poločas je pouze 8,4 hod a je vylučován hepatální cestou. Má četné interakce s dalšími léky, třeba prodloužení eliminace vlivem ketokonazolu či trametinibu. Má také četné nežádoucí účinky, jako je tvorba keratóz, zvýšená četnost kožních karcinomů, horečky, myalgie, zácpa a zánět sliznice nosohltanu (nasopharyngitis). Dabrafenib může mít vyšší účinnost při postižení mozku ECD než vemurafenib díky příznivější distribuci [54–58]. Goyal et al. popsali v souboru 64 pacientů léčených *BRAF* inhibitory sice 85 % léčebných odpovědí, ale u 61 % z nich bylo nutné léčbu přerušit pro nežádoucí účinky [59].

#### Cílené léky trametinib a kobimetinib

Trametinib je inhibitor kinázy *MEK*. Anti tento lék není prost nežádoucích účinků. U pacientů může způsobit kardiotoxicitu, únavu, uveitidu, léky indukovanou hepatitidu, akneiformní dermatitidu a průjem [32].

K dispozici je studie 26 dospělých pacientů s histiocytózami (17 s ECD), kteří byli léčeni trametinibem. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly kožní změny, i když byly použity nízké dávky (0,5–1,0 mg trametinibu/den). Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 71 % pacientů a z nich osm nemělo prokázanou *BRAF*<sup>V600E</sup> mutaci. Autoři tyto zkušenosti získané v USA shrnuli do konstatování, že *MEK* inhibitor trametinib je účinný i u pacientů s neprokázanou mutací *BRAF*<sup>V600E</sup> [60]. Mimo výše uvedenou studii je v literatuře popsáno více případů ECD úspěšně léčených trametinibem, případně jeho kombinací s dabrafenibem [61–64].

Kobimetinib je nejnovějším *MEK* inhibitorem, který přišel do klinické praxe po trametinibu. Opět je dominantně vylučován hepatální cestou do stolice. Literatura uvádí četné lékové interakce

a popisuje ovlivnění plazmatických hladin kobimetinibu jinými léky. K nežádoucím účinkům kobimetinibu patří fotosenzitivita, zvýšení jaterních enzymů, nauzea a kožní změny. Lékaři, kteří mají zkušenosti s oběma léky, uvádějí, že kobimetinib je lépe tolerován než trametinib [1,2,32]. U nás je kobimetinib dostupný pod názvem Cotellic po schválení plátcem zdravotní péče.

Empirická léčba *MEK* inhibitory je považována za rozumný přístup pro pacienty bez průkazu mutace *BRAF*<sup>V600E</sup>, ale i bez detekce mutací *MAPK* signální dráhy, pokud mají závažné orgánové poškození [1,2].

Francouzští autoři popsali dobrý efekt *MEK* inhibitorů bez závislosti na výsledku vyšetření mutace *MAPK* signální dráhy. Jejich studie s 80 pacienty s prokázanou ECD dosáhla léčebné odpovědi u 61 % pacientů s prokázanou mutací *MAPK* signální dráhy a u 63 % bez průkazu mutací v *MAPK* signální dráze [65]. Případné zánětlivé komplikace při cílené léčbě lze tlumit anakinrou [66–68].

Skupina z Mayo Clinic a Alabamy má na to jiný názor, uvádí, že mutační status *MAPK-ERK* signální dráhy zásadně

ovlivňuje výsledek léčby. V jejich skupině 20 léčených pacientů s ECD byla léčebná odpověď signifikantně vyšší u pacientů s mutací dráhy *MAPK-ERK*, dosáhla 93,3 %, zatímco u pacientů s nemutovanou dráhou *MAPK-ERK* byla léčebná odpověď jen 40 %. A také interval PFS byl signifikantně prodloužen u pacientů s mutací *MAPK-ERK* dráhy oproti pacientům bez této mutace [69].

Uvedením těchto dvou protichůdných závěrů chceme jen ilustrovat, že názory jsou ve vývoji.

Dle posledních guidelines je kobimetinib léčbou volby pro pacienty s agresivní chorobou bez průkazu mutace *BRAF<sup>V600E</sup>*, nereagující na anakinru či kladribin [70,71]. Pro pacienty, u nichž léčba kladribinem a anakinrou není účinná, představují tyto léky (trametinib a kobimetinib) zatím jedinou reálně dostupnou alternativu na prodloužení života. Společným problémem cílené léčby je nutnost jejího dlouhodobého, ne-li doživotního podávání, jinak ECD relabuje.

S cílenou léčbou vemurafenibem, dabrafenibem a kobimetinibem u pacientů s ECD nemáme vlastní zkušenosti.

## Závěr

Léčba *BRAF* inhibitory (vemurafenibem nebo dabrafenibem) v I. linii je doporučována pacientům s multisystémovým onemocněním s život ohrožujícím průběhem s prokázanou *BRAF<sup>V600E</sup>* mutací. Výběr *BRAF* inhibitoru by se měl řídit dle nežádoucích účinků preparátů a dle zkušeností ošetřujícího lékaře s preparátem.

Pro pacienta s mutací *BRAF<sup>V600E</sup>*, ale bez závažného orgánového poškození, je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, zda inhibitor *BRAF<sup>V600E</sup>* nebo klasická cytotoxická léčba (kladribin), anebo anakinra. Mezinárodní doporučení uvádějí i interferon alfa, byť má četné nežádoucí účinky [1,2].

Pro pacienty bez průkazu mutace *BRAF<sup>V600E</sup>* s agresivní chorobou se doporučují inhibitory dráhy *MAPK-ERK* trametinib anebo kobimetinib [1,2]. Doufejme, že časem se objeví další, ještě účinnější a lépe tolerované léky pro pacienty s ECD.

FDG-PET/CT je metodou volby pro stanovení rozsahu choroby, ale i pro

hodnocení léčebné odpovědi. Doporučuje se kontrolní FDG-PET/CT vyšetření ve 3. a 6. měsíci od zahájení léčby ke zjištění efektu léčby. Nejvíce postižené orgány (srdce, mozek, orbity) je vhodné cíleně vyšetřit CT nebo MR zobrazením. Endokrinopatie jsou u osob s ECD neměnné [1,2]. Naopak pokud na počátku nebyl přítomný diabetes insipidus, může se v průběhu sledování objevit [1,2,70,71].

## 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.2019003507.
- Goyal G, Young JR, Koster MJ et al. The mayo clinic histiocytosis working group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans cell histiocytosis, and Rosai-Dorfman disease. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(10): 2054–2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
- Řehák Z, Stejskal V, Adam Z et al. 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. Popis případu a přehled symptomů nemoci. *Klin Onkol* 2026; 39(3): 199–211. doi: 10.48095/ccko2026199.
- Peyronel F, Haroche J, Campochiaro C et al. Epidemiology and geographic clustering of Erdheim-Chester disease in Italy and France. *Blood* 2023; 142(24): 2119–2123. doi: 10.1182/blood.2023021670.
- Tessier S, Abeykoon JP, Ruan G et al. Histo-Care Network. Epidemiology of Erdheim-Chester disease in the United States: a SEER-based analysis. *Blood Neoplasia* 2025; 3(1): 100188. doi: 10.1016/j.bneo.2025.100188.
- Kirchner J, Hatzoglou V, Buthorn JB et al. F-FDG PET/CT versus anatomic imaging for evaluating disease extent and clinical trial eligibility in Erdheim-Chester disease: results from 50 patients in a registry study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(4): 1154–1165. doi: 10.1007/s00259-020-05047-8.
- Aswani Y, Patel A, Zhan X et al. Imaging in Erdheim-Chester disease. *Radiographics* 2024; 44(9): e240011. doi: 10.1148/rg.240011.
- Řehák Z, Koukalová R, Vašina J et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *Nucl Med* 2018; 7(3): 50–52.
- Aouba A, Georgin-Lavielle 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.
- Tran TA, Pariente D, Lecron JC et al. Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1-targeting drugs. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12): 4031–4032. doi: 10.1002/art.30638.
- Aubert O, Aouba A, Deshayes S et al. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim-Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine* 2013; 80(2): 206–207. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.005.
- Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim-Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. *Int J Cardiol* 2013; 167(5): e115–117. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.057.
- Darstein F, Kirschev S, Heckl S et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease with combination of interleukin-1-targeting drugs and high-

-dose glucocorticoids. *Intern Med J* 2014; 44(1): 90–92. doi: 10.1111/imj.12329.

- Podestà MA, Graziani G, Reggiani F et al. Improvement of Erdheim-Chester disease-related renal failure after treatment with anakinra. *Kidney Res Clin Pract* 2014; 33(3): 165–167. doi: 10.1016/j.krcp.2014.07.007.
- Cohen PR, Kurzrock R. Anakinra-responsive lichen planus in a woman with Erdheim-Chester disease: a therapeutic enigma. *Dermatol Online J* 2014; 20(1): 21241.
- Courcou A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint Bone Spine* 2014; 81(2): 175–177. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.013.
- Szturz P, Adam Z, Řehák Z et al. Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade. *Intern Med J* 2014; 44(6): 617–618. doi: 10.1111/imj.12441.
- 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.
- Diamond EL, Abdel-Wahab O, Durham BH et al. Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim-Chester disease. *Blood* 2016; 128(14): 1896–1898. doi: 10.1182/blood-2016-06-725143.
- Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. *Oncoimmunology* 2018; 7(8): e1450712. doi: 10.1080/2162402X.2018.1450712.
- Morón-Ocaña JM, Pérez-Gil A. Erdheim-Chester disease *BRAF* (–) diagnosis through cutaneous manifestations and good response with anakinra treatment. *An Bras Dermatol* 2024; 99(5): 745–747. doi: 10.1016/j.abd.2023.02.012.
- Tomelleri A, Cavalli G, De Luca G et al. Treating heart inflammation with interleukin-1 blockade in a case of Erdheim-Chester disease. *Front Immunol* 2018; 9: 1233. doi: 10.3389/fimmu.2018.01233.
- Tran TA, Pariente D, Guitton C et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with canakinumab. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(12): 2312–2314. doi: 10.1093/rheumatology/keu344.
- 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.
- Haroche J, Amoura Z. Mtor: a new target in Erdheim-Chester disease? *Blood* 2015; 126(10): 1151–1152. doi: 10.1182/blood-2015-07-650796.
- 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.
- Dagna L, Corti A, Langheime S et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012; 30(28): e286–290. doi: 10.1200/JCO.2012.41.9911.
- Cohen-Aubart F, Maksud P, Emile JF et al. Efficacy of infliximab in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(9): 1387–1390. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212678.
- Jia X, Ning X, Bai Q et al. Combination of adalimumab with lower dose of methylprednisolone in Erdheim-Chester disease with systemic involvement. *Acta Oncol* 2017; 56(5): 753–756. doi: 10.1080/0284186X.2016.1276213.
- Berti A, Cavalli G, Guglielmi B et al. Tocilizumab in patients with multisystem Erdheim-Chester disease. *Oncoimmunology* 2017; 6(6): e1318237. doi: 10.1080/2162402X.2017.1318237.
- Boiten HJ, Libourel EJ. Multifocal sclerotic lesions in Erdheim-Chester disease successfully treated with tocilizumab. *Immunotherapy* 2025; 17(13): 913–916. doi: 10.1080/1750743X.2025.2561393.

32. Kulkarni AM, Gayam PKR, Aranjani JM. Advances in understanding and management of Erdheim-Chester disease. *Life Sci* 2024; 348: 122692. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122692.
33. Adam Z. Hematologické choroby nízkého stupně malignity, standardní léčebné postupy a zhodnocení účinnosti 2-chlorodeoxyadenosinu. Brno: Masarykova univerzita 1997. 251 s.
34. Saven A, Figueroa ML, Piro LD et al. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis x. *N Engl J Med* 1993; 329(10): 734–735. doi: 10.1056/NEJM199309023291013.
35. Myra C, Sloper L, Tighe PJ et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(6): 844–847. doi: 10.1136/bjo.2003.035584.
36. Adam Z, Koukalová R, Šprávková A et al. Úspěšná léčba Erdheimovy-Chesterovy nemoci chemoterapií obsahující 2-chlorodeoxyadenosin. Popis dvou případů a přehled literatury. *Vnitř Lek* 2011; 57(6): 576–589.
37. Azadeh N, Tazelaar HD, Gotway MB et al. Erdheim Chester disease treated successfully with cladribine. *Respir Med Case Rep* 2016; 18: 37–40. doi: 10.1016/j.rmcr.2016.03.008.
38. Blomstrand L, Thor A, Hagberg H. Erdheim-Chester disease presenting as periodontal disease: experience of treatment with cladribine, interferon- $\alpha$ , local radiotherapy and anakinra. *Acta Oncol* 2016; 55(2): 248–250. doi: 10.3109/0284186X.2015.1023463.
39. Perić P, Antić B, Knežević-Usaj S et al. Successful treatment with cladribine of Erdheim-Chester disease with orbital and central nervous system involvement developing after treatment of langerhans cell histiocytosis. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(1): 83–87. doi: 10.2298/vsp140915037p.
40. 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.
41. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: a case report. *J Clin Exp Hematop* 2018; 58(4): 161–165. doi: 10.3960/jslrt.18015.
42. Cao XX, Niu N, Sun J et al. Efficacy of intermediate-dose cytarabine in central nervous system-relapsed wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Ann Hematol* 2018; 97(1): 185–187. doi: 10.1007/s00277-017-3114-7.
43. Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-langerhans-cell histiocytosis, with interferon- $\alpha$ . *Blood* 2005; 106(9): 2992–2994. doi: 10.1182/blood-2005-06-2238.
44. Haroche J, Amoura Z, Trad SG et al. Variability in the efficacy of interferon- $\alpha$  in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3330–3336. doi: 10.1002/art.22165.
45. Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K et al. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon- $\alpha$ . *Leuk Res* 2010; 34(1): e21–e24. doi: 10.1016/j.leukres.2009.07.026.
46. Arnaud L, Hervier B, Néel A et al. CNS Involvement and treatment with interferon- $\alpha$  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.
47. Hervier B, Arnaud L, Charlotte F et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon- $\alpha$ . *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(6): 907–913. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.004.
48. Nakhleh A, Slobodin G, Elias N et al. Rapid progression to cardiac tamponade in Erdheim-Chester disease despite treatment with interferon  $\alpha$ . *Mod Rheumatol* 2016; 26(4): 621–624. doi: 10.3109/14397595.2014.905235.
49. Cao XX, Niu N, Sun J et al. Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon- $\alpha$  treatment among patients with Erdheim-Chester disease. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 11. doi: 10.1186/s13023-018-0988-y.
50. Lim Y, Yoon SE, Cho J et al. Case report of Erdheim-Chester disease successfully treated with pegylated interferon: a single-center experience. *Cancer Res Treat* 2023; 55(3): 1053–1057. doi: 10.4143/crt.2022.1535.
51. Shen KN, Chang L, Niu N et al. Pulmonary Erdheim-Chester disease successfully treated with vemurafenib. *Ann Hematol* 2024; 103(2): 673–675. doi: 10.1007/s00277-023-05534-6.
52. Aziz SN, Proano L, Cruz C et al. Vemurafenib in the treatment of erdheim chester disease: a systematic review. *Cureus* 2022; 14(6): e25935. doi: 10.7759/cureus.25935.
53. Bozan E, Darçın T, Yaman S et al. An effective treatment in Erdheim Chester disease: vemurafenib: a case report. *J Med Case Rep* 2023; 17(1): 426. doi: 10.1186/s13256-023-04153-z.
54. Liu ZZ, Liu WT, Miao HL et al. Efficacy and safety of dabrafenib in Erdheim-Chester disease. *Ann Hematol* 2025; 104(11): 5669–5676. doi: 10.1007/s00277-025-06707-1.
55. Yuen CA, Bao S, Aung MS et al. Dabrafenib and steroids for the treatment of Erdheim-Chester disease with extensive CNS involvement: a case report. *Per Med* 2024; 21(2): 71–78. doi: 10.2217/pme-2023-0137.
56. Salama H, Fahed Alzayed M, Alharbi KG et al. Erdheim-Chester disease successfully treated with front-line single-agent dabrafenib. *Am J Case Rep* 2022; 23: e935090. doi: 10.12659/AJCR.935090.
57. Saenz-Ancira S, Higuera-Ornelas J, Bernades-Souza B et al. Heart failure with reduced ejection fraction in a patient with Erdheim-Chester disease on dabrafenib. *JACC Case Rep* 2024; 29(12): 102374. doi: 10.1016/j.jaccas.2024.102374.
58. Imashuku S, Kobayashi M, Miyoshi T et al. Delayed neurologic response to dabrafenib and trametinib in the case of mixed histiocytosis (LCH/ECD): case report and literature review. *Reports (MDPI)* 2026; 9(1): 18. doi: 10.3390/reports9010018.
59. 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.
60. Aaroe A, Kurzrock R, Goyal G et al. Successful treatment of non-langerhans cell histiocytosis with the MEK inhibitor trametinib: a multicenter analysis. *Blood Adv* 2023; 7(15): 3984–3992. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009013.
61. Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M et al. Dabrafenib and trametinib treatment for Erdheim-Chester disease with brain stem involvement. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2(3): 303–308. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.05.001.
62. Nordmann TM, Juengling FD, Recher M et al. Trametinib after disease reactivation under dabrafenib in Erdheim-Chester disease with both. *Blood* 2017; 129(7): 879–882. doi: 10.1182/blood-2016-09-740217.
63. Chang L, Shen KN, Luo YP et al. Langerhans cell histiocytosis with mesenteric involvement successfully treated with trametinib: a rare cause of small intestine obstruction. *Int J Hematol* 2025; 122(6): 908–910. doi: 10.1007/s12185-025-04071-4.
64. Imashuku S, Kobayashi M, Miyoshi T et al. Delayed neurologic response to dabrafenib and trametinib in the case of mixed histiocytosis (LCH/ECD): case report and literature review. *Reports (MDPI)* 2026; 9(1): 18. doi: 10.3390/reports9010018.
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. Campochiaro C, Tomelleri A, Catamerò F et al. Anakinra improves retention rate of targeted treatments in Erdheim-Chester disease. *Rheumatology (Oxford)* 2025; 64(8): 4722–4725. doi: 10.1093/rheumatology/keaf023.
68. Campochiaro C, Cavalli G, Farina N et al. Efficacy and improved tolerability of combination therapy with interleukin-1 blockade and MAPK pathway inhibitors for the treatment of Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(1): e11. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216610.
69. Acosta-Medina AA, Abeykoon JP, Zanwar S et al. Efficacy of MEK inhibitors in Erdheim-Chester disease: impact of MAPK pathway pathogenic variants. *Leukemia* 2025; 39(4): 991–994. doi: 10.1038/s41375-025-02526-5.
70. Schubert C, Schiffmann I, Farschtschi SC et al. Treatment of cerebral histiocytosis with low dose of cobimetinib: a report of 2 cases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024; 11(3): e200233. doi: 10.1212/NXI.0000000000200233.
71. Riancho JA, Hernández JL, González-Vela C et al. Erdheim-Chester disease due to a novel internal duplication of NRAS: response to targeted therapy with cobimetinib. *Int J Mol Sci* 2023; 24(20): 15467. doi: 10.3390/ijms242015467.