proLékaře.cz | 4.11.2025

Léčba Erdheimovy-Chesterovy choroby

Král Z.[1], Krejčí M.[1], Ježová M.[2], Ševčíková S.[3], Řehák Z.[4], Koukalová R.[4], Pour L.[1], Adam Z.[1]

[1] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[2] Ústav patologie LF MU a FN Brno
[3] Ústav patologické fyziologie, LF MU, Brno
[4] Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(4):271–277.

SOUHRN

Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) je velmi vzácnou chorobou ze skupiny histiocytóz, která je v současné době klasifikována jako histiocytóza z Langerhansových buněk. ECD zahrnuje široké spektrum klinických obrazů od asymptomatických kostních změn až po život ohrožující varianty s postižením CNS. Prognóza ECD je značně variabilní. Článek je věnován současným možnostem terapie ECD. V první linii ECD je obvykle používán kladribin, lékem druhé linie je anakinra. Terapie ECD je efektivní jen částečně, léčebné odpovědi u různých modalit jsou maximálně 50 %. Poznání patofyziologie ECD otevřelo cestu cílené léčbě u některých nemocných s ECD pomocí inhibitorů *BRAF* a *MEK* signální cesty (vemurafenib a dabrafenib). Tyto cílené léky jsou v roce 2020 doporučovány v rámci první linie pouze pro nemocné s ECD s těžkým poškozením mozku, v ostatních případech jsou považovány za léčbu druhé linie.

KLÍČOVÁ SLOVA

Erdheimova-Chesterova choroba – kladribin – anakinra – vemurafenib – dabrafenib

SUMMARY

Král Z., Krejčí M., Ježová M., Ševčíková S., Řehák Z., Koukalová R., Pour L., Adam Z.
Treatment of Erdheim-Chester disease

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare form of histiocytosis, in present time ECD is classified as Langerhans-cell histiocytosis. It encompasses a spectrum of disorders ranging from asymptomatic bone lesions to multisystemic, life-threatening variants with CNS involvement. ECD prognosis is very variable. In this article, ECD treatment possibilities are widely discussed. The first line treatment is usually cladribine and the second line treatment is anakinra. ECD therapy is only partially effective with 50% treatment responses in various modalities at the maximum. ECD pathogenesis understanding has been widely improved with the discovery of MAPK pathway mutations, that have led to the use of targeted therapy (MEK and BRAF inhibitors) trials, with major efficacy. In the year 2020 *BRAF* and *MEK* inhibitors are recomended as first line treatment for severe CNS impairment, in other ECD cases the BRAF and MEK inhibitors are used as the second-line therapy.

KEYWORDS

Erdheim-Chester disease – cladribine – anakinra – vemurafenib – dabrafenib

ÚVOD

Erdheimova-Chesterova choroba (*Erdheim-Chester disease*, ECD) je systémová nemoc, jejímž morfologickým podkladem je ložiskové nahromadění histiocytů, které střádají lipidy, proto má jejich cytoplazma v mikroskopickém obraze obvykle pěnitý vzhled. Pěnité histiocyty však nejsou výlučným znakem ECD, nalézáme je i u jiných histiocytárních chorob, například u skupiny juvenilního xantogranulomu. Pěnité histiocytární buňky se také objevují jako reakce na poškození vaziva u nekrobiotického xantogranulomu sdruženého s paraproteinemií, dále jsou přítomny při dyslipidemiích a v okolí ložisek chronického zánětu. Tyto pěnité histiocyty mohou nabývat různých vlastností a způsobovat odlišné klinické příznaky. Existuje více jednotek, které se řadí do skupiny nemocí juvenilního xantogranulomu, ECD je nejzávažnější z nich. Za méně závažný lze považovat nekrobiotický xantogranulom či *xantoma planum*, případně juvenilní xantogranulom. Klinickým projevům a patofyziologii ECD je věnován samostatný článek. Je nutno zdůraznit, že podkladem ECD je sice klonální proliferace

proLékaře.cz | 4.11.2025

pěnitých histiocytárních buněk (*foamy cells*), ale četné klinické projevy jsou způsobeny mediátory zánětu, které tyto patologické buňky ve zvýšené míře uvolňují. Tyto mediátory zánětu stimulují další proliferaci a akumulaci patologických buněk, neboli stimulují progresi nemoci.

Proto Julien Haroche píše, že „ECD je typ nemoci, u níž je za zánětem ukryta neoplazie“ [1].

Proto u ECD dosahují léčebného efektu jak zásahy cílené na tlumení imunitní odpovědi, tak léky působící cytostaticky. Jelikož byly popsány některé mutace v regulačních mechanismech u ECD, je u ECD pacientů také efektivní léčba některými cílenými preparáty. Díky vzácnosti a nízké četnosti ECD nebyly léčebné alternativy porovnávány v rámci srovnávacích klinických studií [2].

PŘEHLED LÉČBY ERDHEIMOVY-CHESTEROVY NEMOCI

Cytotoxická chemoterapie a kortikoidy

Před poznáním účinku interferonu alfa a posléze anakinry byly testovány různé chemoterapeutické režimy používané u lymfomů, včetně vinka alkaloidů, antracyklinů a cyklofosfamidu. Byla popsána částečná léčebná efektivita, ale nakonec se léčba alkylačními cytostatiky a antracykliny neukázala zásadně přínosnou a není dnes doporučována [3–7]. Vysokodávkovaná chemoterapie byla testována, ale také se nestala průlomovou terapií [8, 9]. Kortikosteroidy mohou dočasně zmenšit edém třeba při závažném *exoftalmu*, ale nejsou účinnou monoterapií.

Velký problémem je ovlivnění infiltrátů v centrálním nervovém systému (CNS). Obecně se soudilo, že cytostatická léčba není zásadním přínosem. V posledních letech se objevily publikace čínských autorů, kteří popisují zlepšení po cytozin-arabinosidu v dávce 500 mg/m^2 formou intravenózní infuze ve 12hodinových intervalech 3 dny po sobě [10, 11]. Účinnost této léčby nebyla potvrzena dalšími autory. Pro případy Langerhansovy histiocytózy je však léčba středně vysokými dávkami cytozin-arabinosidu akceptovaný léčebný postup. Bylo by přínosné ověřit efektivitu této léčby i dalšími klinickými studiemi.

Radioterapie a chirurgie

Radioterapie byla dříve často používána u nemocných s ECD. Při použití u pacientů s CNS postižením bylo dosaženo jen krátkodobé léčebné odpovědi a ECD po pár měsících dále progredovala, tento přístup je tedy spíše paliativní [12].

Častěji byla radioterapie použita u xantogranulomových onemocnění lokalizovaných v orbitě či na víčkách. Od radioterapie se očekávala inhibice proliferace histiocytů. Ale léčebná odpověď je značně variabilní a většinou je dosahováno pouze dočasné stabilizace či mírné regrese [13]. Často byla radioterapie používána pro xantogranulomová ložiska lokalizovaná v okolí očního bulbu. Není žádný konsenzus na optimální dávce. V citovaných publikacích je nejčastěji použitá dávka 10–35 Gy na ložiska xantogranulomu. Publikované informace lze shrnout do konstatování, že radioterapie na xantogranulomové infiltráty v CNS má jen minimální efekt, v jiných lokalizacích jen parciální a dočasný efekt. Radioterapii u ECD lze použít jako paliativní léčebnou metodu [14–19].

Chirurgická léčba má své místo pouze ve zmenšení patologických hmot při orbitálním postižení a dále pro léčbu intrakraniálního postižení.

Kladribin

Kladribin (2-chlorodeoxyadenosin) je toxický nejen pro klidové lymfocyty, ale také pro patologické buňky odvozené od monocytů, Langerhansovy buňky a fagocytující histiocytární buňky [20]. Kladribin je považován za lék volby nejen pro histiocytózu z Langerhansových buněk, ale i pro Rosaiovu-Dorfmanovu nemoc, která se někdy překrývá se znaky ECD [21]. Účinnost kladribinu u ECD byla potvrzena vícero publikacemi [22–29]. Léčebný účinek kladribinu u ECD lze tedy považovat za dostatečně ověřený. Existuje popis souboru 21 pacientů s ECD, kteří byli léčeni kladribinem. U 9 pacientů byl kladribin podán jako lék první linie, u 12 pacientů jako lék další linie. Medián podaných cyklů byl 2,5 [1–6]. Léčebné odpovědi bylo dosaženo v 52 %, z toho v 6 % šlo o kompletní léčebnou odpověď. U 18 % z nich byla ECD hodnocena jako stabilní a 30 % nemocných na léčbě progredovalo. Medián délky léčebné odpovědi byl 9 měsíců (6–129 měsíců) [30].

Interferon alfa

Zpráva o účinnosti interferonu alfa (INF alfa) se poprvé objevila v roce 2001 [31] a poté v roce 2005 [32]. Po zveřejnění těchto popisů prvních úspěšně léčených pacientů s ECD se začaly v literatuře objevovat další podobné zprávy [33–35].

Největší soubor nemocných s ECD léčených INF alfa obsahoval 53 nemocných. Autoři této studie popisují delší přežití než při použití jiných léčebných postupů dostupných do roku 2011 [36].

Optimální dávka interferonu nebyla testována, ale převážně byla použita dávka 3 miliony jednotek INF alfa 3× týdně. Pouze autoři jedné studie tvrdili,

proLékaře.cz | 4.11.2025

že v 8 případech neúčinnosti 3 mil. jednotek 3× týdně pomohla navýšení dávky na 9 mil. jednotek 3× týdně. V současnosti již klasický interferon alfa není dostupný, tak lze místo něj použít pegylovaný interferon alfa v dávce 135, případně 185 mikrogramů 1× týdně [37–40]. Účinnost INF alfa u ECD je dostatečně prokázána. Ale víme, že interferon alfa u řady nemocných vyvolává různé nežádoucí účinky (chřipkové příznaky, únavu, deprese a další), které u mnohých pacientů mohou být důvodem k ukončení léčby. V případě ECD se tento lék považuje dodnes za indikovaný. Jeho dostupnost je však omezená.

Anakinra – antagonista receptoru interleukinu 1

Jeden z důležitých účinků interferonu alfa je stimulace tvorby antagonisty receptoru pro interleukin 1, a tedy potlačení účinku interleukinu 1. U nemocných s ECD byla testována léčba pomocí rekombinantního antagonisty receptoru interleukinu 1: přípravek **anakinra.** V první práci z roku 2010 bylo u pacientů s ECD při léčbě anakinrou pozorováno vymizení teploty a dalších B symptomů a také regrese bolestí kostí a xantelesmat v oblasti očních víček, rovněž došlo k parciální regresi retroperitoneální fibrózy [41]. Následovaly další publikace o této terapii. Redukce nádorové populace a snížení hladin prozánětlivých cytokinů byly pozorovány u pacientů s ECD léčených anakinrou v dávce 1–2 mg/kg/den. Léčba byla obvykle velmi dobře tolerována a byla efektivní. Vymizely bolesti kostí a B symptomy. Bylo popsáno také zlepšení kardiální formy ECD. Zlepšení mozkového postižení však v průběhu léčby anakinrou zaznamenáno nebylo [42–49].

Anakinra obvykle dosahuje léčebné odpovědi asi u 50 % léčených s ECD [50].

V jedné publikaci byla dávka anakinry dvojnásobná, poté bylo dosaženo vyššího počtu léčebných odpovědí [51]. Z citované literatury je zřejmé, že **anakinra** je ze skupiny anticytokinové léčby **nejúčinnější a nejčastěji používanou léčbou pro ECD**. Počet léčebných odpovědí se pohybuje v rozmezí 22–55 %. Při vysazení však hrozí obnovení aktivity ECD. Podle současných znalostí se domníváme, že lze jednoznačně upřednostnit anakinru před interferonem alfa u pacientů bez postižení CNS, protože anakinra je podstatně lépe tolerována.

Přínos anakinry není v cytotoxickém působení na maligní histiocytární buňky, ale v blokádě důsledků nadměrné aktivity interleukinu 1. Proto při analýze relativně velkého souboru 12 pacientů s ECD s mediánem aplikace 22 měsíců bylo konstatováno, že pozitivní účinek léčby anakinrou se projevuje dominantně zmírněním či odstraněním symptomů nemoci, které jsou způsobeny zřejmě interleukinem 1, zatímco vliv anakinry na maligní infiltraci při ECD je velmi variabilní. Při léčbě anakinrou obvykle nedochází k vymizení aktivity ECD ložisek při PET/CT zobrazení. Proto je doporučováno v případě infiltrace srdce či CNS zahájit u pacienta s ECD léčbu interferonem alfa nebo BRAF inhibitory [49].

Na našem pracovišti jsme léčbu anakinrou podávali jednomu pacientovi s ECD. V průběhu terapie ustupovaly fibrotické změny a vymizely B symptomy. Podle opakovaných PET/CT kontrol přetrvávaly osteosklerotické změny skeletu, především v dolních končetinách, ale v průběhu pětileté léčby anakinrou se signifikantně snížila míra akumulace radioaktivně značené glukózy (FDG) v těchto oblastech. Anakinra tedy inhibuje projevy ECD, které jsou způsobené nadprodukcí prozánětlivých cytokinů, ale v našem případě vedla také ke snížení akumulace FDG v patologických ložiscích.

Anti-TNF protilátky

Celkem 4 pacienti s kardiální formou ECD byli léčeni infliximabem, anti-TNF protilátkou, a byl popsán pozitivní efekt [52, 53]. V malé sérii pacientů byly hodnoceny protilátky proti TNF-alfa: infliximab i etanercept a pak anakinra. Z těchto tří léků pouze léčba anakinrou vedla k léčebné odpovědi při lokalizaci ECD v kostech, srdci a v plicích. U pacientů s ECD dostávajících infliximab nebo etanercept nebyla pozorována léčebná odpověď. Autoři uvádějí, že anakinru je možno považovat za léčbu volby u pacientů, kteří nejsou kandidáty pro terapii kladribinem či interferonem alfa a současně nemají postižení CNS při ECD [54]. Jiné práce popsaly částečný efekt léčby anti-TNF monoklonální protilátkou infliximabem u ECD [55]. Bylo též publikováno zlepšení průběhu ECD při kombinaci adalimumab a metylprednisolon [56].

Imatinib

Imatinib mesylát byl použit s úspěchem u jiných histiocytóz, a tak byl testován i u ECD. První publikace na toto téma popsala příznivý účinek imatinibu, ale tento efekt nebyl dalšími autory jednoznačně potvrzen. Proto se domníváme, že imatinib lze otestovat v léčbě ECD třetí linie, pokud předchozí léčba selže [57–59] a pokud je imatinib dostupný.

Cílená terapie – BRAF a MEK inhibitory

Mutace *BRAF*^{V600E} byla poprvé rozpoznána u melanomu a byla vyvinuta léčba, která na tuto mutaci účinně cílí. Na melanom, který je známý svojí chemorezistencí, byl tak poprvé nalezen účinný lék **vemurafenib**. V roce 2012 byla poprvé popsána přítomnost mutace genu *BRAF*^{V600E} u histiocytózy z Langerhansových buněk

proLékaře.cz | 4.11.2025

a následně také u Erdheimovy-Chesterovy nemoci [60]. V letech 2013 a 2015 se objevily první zprávy o účinné léčbě pacientů s ECD pomocí vemurafenibu [61, 62]. O pár let později byly u ECD rozpoznány další mutace, především v oblasti *MAPK* signální cesty (*MAP2K1, KRAS a NRAS*) [63, 64]. Proto byly u ECD také testovány léky ze skupiny *MEK* inhibitorů (například trametinib a cobimetinib). Účinnost této kombinované cílené léčby potvrdily četné popisy případů či malých sérií pacientů s ECD. Celková léčebná odpověď kolísá od 43 % do 100 % [65–71].

V současnosti jsou však jen dvě studie s větším počtem pacientů. První byla studie obsahující kohortu 22 pacientů s ECD s prokázanou mutací *BRAF*^{V600E}, kteří dostávali vemurafenib 960 mg 2× denně. V této skupině bylo dosaženo 54 % léčebných odpovědí, kompletních remisí jen u 4,5 %. Medián sledování byl 26 měsíců, dosud nebylo dosaženo mediánu trvání léčebné odpovědi. Tato studie byla podkladem pro schválení vemurafenibu pro pacienty s ECD a uvedenou mutací agenturou *FDA* v roce 2017 [72, 73].

Do největší klinické studie s vemurafenibem bylo zařazeno celkem 54 pacientů s ECD. U dvaceti pacientů v remisi ECD po léčbě vemurafenibem byla léčba přerušena. U 75 % z nich došlo k relapsu v mediánu 6 měsíců a u 10 z nich bylo nutno obnovit léčbu [74]. Uvedená cílená terapie má jednoznačně největší počet léčebných odpovědí v případě ložisek v CNS, přesahující 50 % kompletních remisí. A jak již bylo v předchozím textu řečeno, postižení CNS u ECD je špatně ovlivnitelné jak interferonem alfa, tak také anakinrou [75].

Dalším testovaným *BRAF* inhibitorem je **dabrafenib**. Zkušenosti u pacientů s melanomem potvrdily větší léčebný efekt bez zvýšené toxicity a lepší pronikání dabrafenibu do CNS ve srovnání s vemurafenibem [76]. Ačkoliv v literatuře je hodně publikací prokazujících účinnost vemurafenibu při léčbě *BRAF* ^{V600E} pozitivní ECD, začínají se objevovat práce preferující dabrafenib v této indikaci [77].

Nejčastější nežádoucí účinky této cílené léčby jsou kožní komplikace typu fotosenzitivity, *keratosis pilaris*, spinocelulární karcinom, kožní raš s eozinofilií a systémovými symptomy. Při použití *MEK* inhibitorů je často pozorována akné (53 %), nevolnost (27 %) a/nebo rabdomyolýza (27 %) [74].

Autoři z Kalifornie použili různé *BRAF* a *MEK* inhibitory k léčbě 10 pacientů s ECD. *MEK* inhibitor trametinib podali u 5 pacientů, vemurafenib u 4 pacientů, dabrafenib u 2 pacientů a cobimetinib u 2 pacientů. Jeden nemocný dostal kombinaci vemurafenib a trametinib a jeden dabrafenib a cobimetinib. Bylo zjištěno, že u pacientů s ECD mají tyto léky velmi četné nežádoucí účinky, takže byly nutné redukce a medián podávané dávky se pohyboval na 25 % z dávky doporučené. Nejčastějším nežádoucími účinky byly kožní raš a bolesti kloubů. U dvou pacientů se vyvinula uveitida s nutností ukončit léčbu, u dalších se rozvinula renální insuficience, kardiální selhání a hypertenze. Proto je doporučováno v případě ECD zahajovat léčbu nižšími dávkami a spekuluje se o navozených změnách farmakokinetiky, které zvyšují toxicitu léčby [78].

Z pohledu roku 2020 se jeví, že *BRAF* a *MEK* inhibitory nemají potenciál navodit kompletní a dlouhotrvající remisi ECD, proto jsou považovány za léčbu druhé linie po selhání první linie (anakinra, interferon alfa či kladribin) nebo při intoleranci těchto léků. Pouze u život ohrožujících případů ECD při závažném poškození CNS se považuje za vhodné podat v první linii *BRAF* a *MEK* inhibitory [2, 79], samozřejmě jen v případech prokázané mutace *BRAF*^{V600E}.

Sledování a hodnocení léčebné odpovědi u pacientů s ECD

Základní informaci o aktivitě nemoci přináší celotělové PET/CT vyšetření. Zpočátku se doporučuje jeho provádění v 3–6měsíčních intervalech, chceme-li znát léčebnou odpověď a podle ní pokračovat či změnit léčebný postup. Toto základní vyšetření se pak doplňuje zobrazením cíleným na nejvíce postižené orgány, například ložiska v myokardu odhalí speciální MR vyšetření myokardu atd. ECD nemá žádný laboratorní marker aktivity, vyjma zvýšené hodnoty CRP, která se při úspěšné léčbě normalizuje. Vývoj fibrózy v oblasti retroperitonea a velkých cév dokumentuje klasické CT zobrazení [80–82].

ZÁVĚR

Erdheimova-Chesterova nemoc je vzácná forma histiocytózy, jejímž podkladem jsou pěnité histiocyty akumulované do patologických ložisek kdekoliv v organismu, klinické projevy ECD jsou pestré.

O existenci ECD by měli mít povědomí specialisté v oborech neurologie, ortopedie či dermatologie, protože právě k nim přicházejí pacienti s příznaky ECD nemoci nejčastěji. Důležité je v rámci diferenciální diagnostiky na tuto vzácnou nemoc pomyslet a pokusit se stanovit správnou diagnózu nasměrováním příslušných diagnostických kroků k získání reprezentativního vzorku pro histopatologické vyšetření. Léčbou ECD se pak zabývá hematolog.

Jelikož se jedná o velmi vzácné onemocnění, existují jen menší soubory nemocných s ECD léčených různými modalitami. Volba optimálního terapeutického postupu u ECD není snadná a vyžaduje studium řady

proLékaře.cz | 4.11.2025

zahraničních odborných publikací zabývajících se touto problematikou.

Žádný z nových cílených léků není v ČR pro ECD registrován, je tedy nutné požádat revizní lékaře zdravotních pojišťoven o schválení úhrady těchto léků v indikaci ECD na paragraf 16.

Léčebná doporučení pro ECD lze shrnout následovně:

Za **léčbu první linie** v roce 2020 považujeme především **kladribin.**

V případně neúčinnosti tohoto léku pak nutno přihlédnout k vyšetření mutací *BRAF* a *MEK*.

V případě, že tyto mutace nejsou přítomné, za **léčbu druhé linie** považujeme **anakinru**.

V případě **prokázání *BRAF*^{V600E} a případně dalších mutací** (zvláště pak při CNS postižení), jsou jako vhodné cílené léky pro léčbu druhé linie **vemurafenib či dabrafenib**.

Pokud léčba druhé linie nevede k léčebné odpovědi, je nutno v rámci třetí linie zvolit některou z dalších výše popsaných léčebných možností.

LITERATURA

1. Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. Lancet Oncol. 2017;18:e113–e125.
2. Papo M, Emile JF, Maciel TT, et al. Erdheim-Chester disease: a concise review. Curr Rheumatol Rep. 2019;21:66–72.
3. Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H, et al. Improvement of Erdheim-Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. Clin Rheumatol. 2004;23:52–56.
4. Broccoli A, Stefoni V, Faccioli L, et al. Bilateral orbital Erdheim-Chester disease treated with 12 weekly administrations of VNCOP-B chemotherapy: a case report and a review of literature. Rheumatol Int. 2012;32:2209–2213.
5. Jeon IS, Lee SS, Lee MK. Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease. Pediatr Blood Cancer. 2010;55:745–747.
6. Bourke SC, Nicholson AG, Gibson GJ. Erdheim-Chester disease: pulmonary infiltration responding to cyclophosphamide and prednisolone. Thorax. 2003;58:1004–1005.
7. Yano S, Kobayashi K, Kato K, et al. A case of Erdheim-Chester disease effectively treated by cyclophosphamide and prednisolone. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2007;45:43–48.
8. Gaspar N, Boudou P, Haroche J, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. Haematologica. 2006;91:1121–1125.
9. Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. Ann Intern Med. 2001;135:844–845.
10. 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;97:185–187.
11. Wang JN, Qiu Y, Niu N, et al. Successful treatment of central nervous system involved Erdheim-Chester disease by intermediate-dose cytarabine as first-line therapy. Acta Oncol. 2020;59:302–305.
12. Mascalchi M, Nencini P, Nistri M, et al. Failure of radiation therapy for brain involvement in Erdheim Chester disease. J Neurooncol. 2002;59:169–172.
13. Katsunori M, Yasushi N, Masahiro H. Radiotherapy for Erdheim-Chester disease. Int J Clin Oncol. 2007;12:238–241.
14. Chicas Sett R, Pons Llanas O, Celada Álvarez F. A case report of recurrent adult-onset xanthogranuloma: is the radiotherapy a treatment option? Int Cancer Conf J. 2015;5:77–81.
15. Blomstrand L, Thor A, Hagberg H. Erdheim-Chester disease presenting as periodontal disease: Experience of treatment with cladribine, interferon-a, local radiotherapy and anakinra. Acta Oncol. 2016;55:248–250.
16. Matsui K, Nagata Y, Hiraoka M. Radiotherapy for Erdheim-Chester disease. Int J Clin Oncol. 2007;12:238–241.
17. Miller R, Villá S, Kamer S, et al. Palliative treatment of Erdheim-Chester disease with radiotherapy: a rare cancer network study. Radiother Oncol. 2006;80:323–326.
18. Sivak-Callcot J, Rootman J, Rasmussen S, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new inmunohistochemical findings and clinical review. Br J Ophthalmol. 2006;90:602–608.
19. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. Medicine. 2001;75:157–169.
20. Singh V, Prajeeth CK, Gudi V, et al. 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine) induces apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells. Clin Exp Immunol. 2013;173: 288–297.
21. Goyal G, Ravindran A, Young JR, et al. Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. Clinicopathological features,treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease. Haematologica. 2020;105:348–357.
22. Adam Z, Řehák Z, Koukalová R, et al. PET-CT dokumentovaná kompletní 4letá remise Erdheimovy-Chesterovy nemoci po léčbě kladribinem. Vnitřní Lék. 2014;60:499–511.
23. Azadeh N, Tazelaar HD, Gotway MB, et al. Erdheim Chester Disease treated successfully with cladribine. Respir Med Case Rep. 2016;8:37–40.
24. Myra C, Sloper L, Tighe PJ, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. Br J Ophthalmol. 2004;88:844–847.
25. Perić P, Antić B, Knezević-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: 83–87.
26. Rajendra B, Duncan A, Parslew R, et al. Successful treatment of cen-

proLékaře.cz | 4.11.2025

tral nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. Pediatr Blood Cancer. 2009;52:413–415.
27. Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of¨orbital involvement. Eye (Lond). 2000;14: 606–612.
28. Sutton L, Sutton S, Sutton M. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma with 2-chlorodeoxyadenosine. Skinmed. 2013;11:121–123.
29. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H, et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: A case report. J Clin Exp Hematol. 2018;58:161–165.
30. Goyal G, Shah MV, Call TG, et al. Clinical and radiologic responses to cladribine for the treatment of Erdheim-Chester disease. JAMA Oncol. 2017;3:1253–1256.
31. Esmaeli B, Ahmadi A, Tang R, et al. Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease. Am J Ophthalmol. 2001;132:945–947.
32. Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B, et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. Blood. 2005;106:2992–2994.
33. Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K, et al. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon-alpha. Leuk Res. 2010;34:e21–e24.
34. 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;54:3330–3336.
35. Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon-α. Semin Arthritis Rheum. 2012;41:1–7.
36. Arnaud L, Hervier B, Neel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon are independent prognostic factors in Erdheim--Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood. 2011;117:2778–2782.
37. Diamond Elm, Dagna L, Hyman D, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical mamagement of Erdheim Chester disease. Blood. 2014;124:483–492.
38. Bulycheva EN, Baykov VV, Zaraĭskiĭ MI, et al. Rare form of Erdheim--Chester disease presenting with isolated central skeletal lesions treated with a combination of alfa-interferon and zoledronic acid. Case Rep Hematol. 2015;20:5–7.
39. Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K, et al. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon-alpha. Leuk Res. 2010;34:e21–e24.
40. Tezol O, Citak EC, Ayhan YS, et al. Effective high-dose interferon-α therapy in a 13-year-old girl with Erdheim-Chester disease. J Pediatr Hematol Oncol; publikováno elektronicky 27. června 2019. DOI 10.1097/MPH.0000000000001538.]
41. Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. Blood. 2010;116:4070–4076.
42. 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;33:165–167.
43. Szturz P, Adam Z, Rehák Z, et al. Xanthelasma palpebrarum responding to interleukin-1 blockade. Intern Med. J 2014;44:617–618.
44. Darstein F, Kirschey 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;44:90–92.
45. Courcoul A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. Joint Bone Spine. 2014;81:175–177.
46. Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim-Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. Int J Cardiol. 2013;167:e115–117.
47. Aubert O, Aouba A, Deshayes S, et al. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim-Chester disease involvement with anakinra. Joint Bone Spine. 2013;80:206–207.
48. Tran TA, Pariente D, Lecron JC, et al. Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1-targeting drugs. Arthritis Rheum. 2011;63:4031–4032.
49. 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;127:1509–1512.
50. Goyal G, Shah MV, Call TG, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. Br J Haematol. 2018;183:520–524.
51. 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. Oncoimmunol. 2018;7:e1450712.
52. Dagna L, Corti A, Langheim S, et al. Tumor necrosis factor α as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. J Clin Oncol. 2012;30:e286–e290.
53. Ferrero E, Belloni D, Corti A et al. TNF-alpha in ECD pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. Rheumatology. 2014;53:198–200.
54. Goyal G, Shah MV, Call TG, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. Br J Haematol. 2018; 183:520–524.
55. Cohen-Aubart F, Maksud P, Emile J-F, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of Erdheim-Chester disease. Ann Rheum Dis. 2018; 77:1387–1390.
56. 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;56:753–756.
57. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. Blood. 2008;111:5413–5415.
58. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. N Engl J Med. 2004;351:1034–1035.
59. Utikal J, Ugurel S, Kurzen H, et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses. Arch Dermatol. 2007;143:736–740.

proLékaře.cz | 4.11.2025

60. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations inErdheim-Chester disease but not in other non--Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;27;120:2700–2703.
61. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. Blood. 2013;121:149–500.
62. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2015;373:26–736.
63. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. Cancer Discov. 2016;6:154–165
64. Emile J-F, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z, et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. Blood. 2014;124:3016–3019.
65. Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, et al. Marked efficacy of vemurafenib in suprasellar Erdheim-Chester disease. Neurology. 2014;83:1294–1296.
66. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. Nature. 2019;567:521–524.
67. Euskirchen P, Haroche J, Emile JF, et al. Complete remission of critical neurohistiocytosis by vemurafenib. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2:e78.
68. Franconieri F, Martin-Silva N, de Boyssson H, et al. A. Superior efficacy and tolerance of reduced doses of vemurafenib plus anakinra in Erdheim-Chester disease: Towards the paradigm of combined targeting and immune therapies. Acta Oncol. 2016;55:930–930.
69. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF(V600E) mutated Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol. 2015;33:411–418.
70. Schirmer JH, Thorns C, Moosig F, et al. Treatment failure by canakinumab in a patient with progressive multisystemic Erdheim-Chester disease refractory to anakinra: successful use of vemurafenib. Rheumatology (Oxford). 2015;54:1932–1934.
71. Tzoulis C, Schwarzlmüller T, Gjerde IO, et al. Excellent response of intramedullary Erdheim-Chester disease to vemurafenib: a case report. BMC Res Notes. 2015;8:171.
72. Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L, e al. FDA Approval Summary: Vemurafenib for the treatment of patients with Erdheim-Chester Disease with the BRAFV600 mutation. Oncologist. 2018;23:1520–1524.
73. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. JAMA Oncol. 2018;4:384–388.
74. Cohen Aubart F, Emile J-F, Carrat F, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). Blood. 2017;130:1377–1380.
75. Bhatia A, Hatzoglou V, Ulaner G, et al. Neurologic and oncologic features of Erdheim-Chester disease: a 30-patient series. Neuro Oncol 2020; publikováno elektronicky 17. ledna 2020. DOI 10.1093/neuonc/noaa008.
76. Grob JJ., Amonkar MM., Karaszewska B. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16:1389–1398.
77. 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;2:303–308.
78. Sanders IM, Goodman A, Kurzrock R. Real word toxicity experience with BRAF/MEK inhibitors in pacients with Erdheim-Chester disease. The Oncologist 2019;24:1–5.
79. Fernández-Eulate G, Muñoz-Lopetegi A, Ruiz I, et al. Vemurafenib as first-line therapy in BRAF-V600E-mutant Erdheim-Chester disease with CNS involvement. BMJ Case Rep. 2019;12:25–27.
80. Van Keerberghen CA, Harrouk A, Leone L. A new role for fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in Erdheim-Chester disease. World J Nucl Med. 2019;18:201–203.
81. Kinkor Z. Závažné plicní postižení u Erdheim-Chesterovy nemoci (kazuistika). Česko-slov Patol Soudní Lék. 2001;37:114–117.
82. Řehák Z, Koukalová R, Vašina J, et al. 18F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. Nukleární Medicína. 2018;7:50–56.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

KZ, AZ – příprava rukopisu

KM, JM, SK, ŠS, ŘZ, KR, LP – korekce a revize rukopisu

Čestné prohlášení autorů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne 22. 1. 2020.
Přijato po recenzi dne 1. 4. 2020.

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.cz

proLékaře.cz | 4.11.2025

Dovolujeme si Vás pozvat na

21. PRAŽSKÉ HEMATOLOGICKÉ DNY

Hematologie 2021

POST-ASH

KAM NÁS POSOUVÁ TO NEJLEPŠÍ Z LOŇSKÉ SVĚTOVÉ HEMATOLOGIE

28.–29. 1. 2021

Clarion Congress Hotel Prague
(Freyova 33, Praha 9 – Vysočany)

Pořadatel:

SPOLEK ČESKÝCH LÉKAŘŮ V PRAZE ČLS JEP

pod záštitou:

České hematologické společnosti ČLS JEP

České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP

ve spolupráci s:

I. interní klinikou - klinikou hematologie VFN a 1. lékařské fakulty UK v Praze

Ústavem hematologie a krevní transfuze

Klinikou dětské hematologie a onkologie FN Motol a 2. lékařské fakulty UK v Praze

Hematologickou klinikou FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty UK v Praze

Více informací na: www.phd.cz