

Diabetes insipidus, následovaný po 4 letech dysartrií a lehkou pravostrannou hemiparézou – první klinické příznaky Erdheimovy-Chesterovy nemoci.

Popis a zobrazení případu s přehledem informací o této nemoci

Z. Adam¹, K. Balšíková², L. Pour¹, M. Krejčí¹, P. Svačina², M. Dufek³, L. Křen⁴, M. Hermanová⁵, M. Moulis⁴, J. Vaníček⁶, J. Neubauer⁷, M. Mechl⁷, J. Prášek⁸, J. Staníček⁹, R. Koukalová⁹, R. Hájek¹, J. Mayer¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

³ Neurologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Ivan Rektor, DrSc.

⁴ Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

⁵ Patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

⁶ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

⁷ Radiodiagnostická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

⁸ Klinika nukleární medicíny Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.

⁹ Oddělení PET CT Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák, Ph.D.

Souhrn: Prvním klinickým příznakem Erdheimovy-Chesterovy nemoci u našeho pacienta byl v roce 2004 diabetes insipidus. Po zavedení substituce adiuretinem byl bez dalších zdravotních potíží po další 4 roky, do roku 2008, kdy se postupně rozvinula dysartrie a následně porucha hybnosti ve formě frustní pravostranné hemiparézy. První CT zobrazení CNS (roku 2004) bylo bez patologie. V roce 2006 byl první patologický nálezn na MR mozku – zesílení stopky hypofýzy patologickou infiltrací na 4–5 mm. V následujícím roce nálezn dalších infiltrátů v CNS. Na opakovaných MR zobrazeních do roku 2008 narůstal počet infiltrátů CNS a zvětšovala se jejich velikost. Podezření na Erdheimovu-Chesterovu chorobu vyplynulo z PET-CT vyšetření koncem roku 2008. CT zobrazila nepravidelnou strukturu skeletu s nápadnými sklerotickými ložisky v jinak prořídle kostní struktuře, změny byly nejvíce zřetelné v dlouhých kostech dolních končetin, dále pak v kostech pánve, kalvy, pažních kostí, zatímco z páteře byl postižen pouze jeden obratel. Dalším patologickým nálezem bylo zesílení stěny aorty (až na 8 mm), což odpovídá změnám popisovaným u Erdheimovy-Chesterovy nemoci jako coated aorta. Na CT obrazu byly zřetelné fibrotické změny v oblasti retroperitonea. Aplikovaná fluorodeoxyglukóza se kumulovala v kostních ložiscích, popsanych na CT zobrazení, a dále v zesílené stěně hrudní a břišní aorty (SUV 3,6). Scintigrafie skeletu Tc-pyrophosfonátem znázornila stejná kostní ložiska jako PET-CT. Celotělové MR zobrazení popsalo patologický signál z kostní dřene ve výše uvedených lokalizacích, zejména při STIR zobrazení, kde byl zřetelný abnormální signál, který odpovídal nakumulovaným histiocytům, jejichž vyšší signál byl dobře diferencovatelný od normální kostní dřene. Měření kostní hustoty metodou DEXA prokázalo snížení denzity bederních obratlů na průměrnou hodnotu –2,7 SD (nejnižší hodnota byla –3,1 SD). Nemoc provází zvýšení parametrů zánětu: leukocytóza, trombocytóza, zvýšená hladina CRP a fibrinogenu. Diagnóza byla stanovena histologickým hodnocením kostní dřene získané z lopaty kosti pánevní, v níž byla prokázána ložisková infiltrace pěníými histiocyty s typickým imunofenotypem (CD68+, CD1a–, S100–). Léčba byla zahájena chemoterapií cyklofosfamidem 2 g/m² den 1 a etoposidem 200 mg/m² i.v. infuze den 1–3, s následnou aplikací G-CSF v dávce 5 µg/kg a sběrem kmenových krvetvorných buněk z periferní krve (PBSC). Po sběru PBSC byla zahájena aplikace 2-chlordeoxyadenosinu (Litac), v dávce 5 mg/m² s.c., cyklofosfamid 150 mg/m² i.v. a dexametazonu 24 mg i.v., vše 1.–5. den. Tyto cykly se opakovaly po 28 dnech, celkem 6krát. Účinnost léčby byla hodnocena kontrolním celotělovým PET-CT, celotělovým MR zobrazením s difuzí, scintigrafií skeletu a MR zobrazením CNS. Po 6 cyklech chemoterapie zůstává patologický nálezn v dlouhých kostech beze změny. Pouze na MR mozku bylo zřetelné zmenšení ložiskových infiltrátů.

Klíčová slova: Erdheimova-Chesterova choroba – juvenilní xantogranulom – osteoskleróza – scintigrafie skeletu – PET-CT – mnohočetný myelom – 2-chlordeoxyadenosin – cladribin – retroperitoneální fibróza

Úvod

Maligní histiocytární nemoci tvoří svým výskytem nepatrný zlomek ze všech krevních chorob. Nejčastější z této skupiny

nemocí je histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH), ale i ta je velmi vzácná. Pediatri v ČR ročně diagnostikují asi 26 nových případů LCH [1–3]. V do-

spělosti je však popisována také [4,5]. Výskyt LCH u dospělých v ČR není znám. Erdheimova-Chesterova choroba je podstatně vzácnější než LCH. Počet

Diabetes insipidus followed, after 4 years, with dysarthria and mild right-sided hemiparesis – the first clinical signs of Erdheim-Chester disease. Description and depiction of a case with a review of information on the disease

Summary: In 2004, diabetes insipidus was the first clinical sign of Erdheim-Chester disease in our patient. Following introduction of substitution therapy with adiuretin, the patient had no further health complaints for four years until 2008 when he gradually developed dysarthria and, consequently, movement disorder in the form of mild right hemiparesis. The first CNS CT scan (2004) did not reveal any pathology. The first pathological MRI of the brain in 2006 – thickening of pituitary stalk by pathological infiltration to 4–5 mm. During the following year, further infiltrates were detected in the CNS. The number and size of CNS infiltrates increased gradually on MRIs performed repeatedly up to 2008. Erdheim-Chester disease has become suspected based on PET-CT examination at the end of 2008. CT showed irregular structure of the skeleton with noticeable sclerotic foci in otherwise osteoporotic bone structure; changes were the most evident in the long bones of lower limbs, in the pelvic bones, skull and arms, while only one vertebra was affected from within the entire spine. Finding of thickened aortic wall (up to 8 mm) as another pathological circumstance was consistent with the Erdheim-Chester disease-associated changes described as coated aorta. CT scan revealed clear fibrotic changes in the area of retroperitoneum. Applied fluorodeoxyglucose has accumulated in the bone foci described on CT scans as well as in the thickened wall of the thoracic and abdominal aorta (SUV 3.6). Tc-pyrophosphonate skeleton scintigraphy showed the same bone foci as PET-CT. Full body MRI showed pathological signal from the bone marrow of the above mentioned locations, particularly during STIR imaging, where there was clear abnormal signal corresponding to accumulated histiocytes, the higher signal of which was well-differentiated from the normal bone marrow. Measurement of bone mineral density with DEXA confirmed reduced density in lumbar vertebrae to the average value of – 2.7 SD (the lowest value was –3.1SD). The disease is associated with elevated inflammatory parameters: leucocytosis, thrombocytosis, elevated CRP and fibrinogen levels. Diagnosis was verified following histological assessment of iliac bone marrow, where focal infiltrations with foamy histiocytes of typical immunophenotype (CD68+, CD1a–, S100–) were confirmed. Treatment was initiated with chemotherapy consisting of 2 g/m² of cyclophosphamide on day 1 and 200 mg/m² of etoposide IV infusion on days 1–3, and followed by administration of 5 µg/kg of G-CSF and collection of haematopoietic peripheral blood stem cells (PBSC). PBSC collection was followed by 5-day administration of 5 mg/m²/day of 2-chlorodeoxyadenosine (Litac) administered to the patient at monthly intervals.

Key words: Erdheim-Chester disease – juvenile xanthogranuloma – osteosclerosis – skeletal scintigraphy – PET-CT – multiple myeloma – 2-chlorodeoxyadenosine – cladribin – retroperitoneal fibrosis

popsaných případů Erdheimovy-Chesterovy choroby ve světě se v roce 2004 pohyboval kolem jednoho sta, v roce 2006 jich v lékařské literatuře bylo napočítáno přes 200.

Dle WHO klasifikace maligních krevních chorob patří Erdheimova-Chesterova nemoc do kategorie diseminovaného juvenilního xantogranulomu, který tvoří samostatnou jednotku ve skupině histiocytárních nemocí.

Erdheimova-Chesterova nemoc má některé společné rysy LCH. Prvním příznakem obou nemocí může být diabetes insipidus, neboť obě nemoci mohou postihnout hypotalamus, stopku hypofýzy a cerebellum. Obě nemoci mohou poškodit i plicní parenchym. Jinými projevy se však tyto nemoci liší a liší se také průměrným věkem výskytu. Erdheimova-Chesterova nemoc se pravidelně vyskytuje v dospělém věku.

Podstatou Erdheimovy-Chesterovy nemoci je proliferace histiocytů, obsahujících tukové inkluze. Díky nim mají histiocyty pak pěnité charakter (foamy histiocytes). Tyto patologické histiocyty pravidelně proliferují v dlouhých kostech dolních končetin, což vede k typickému obrazu zbytnění trabe-

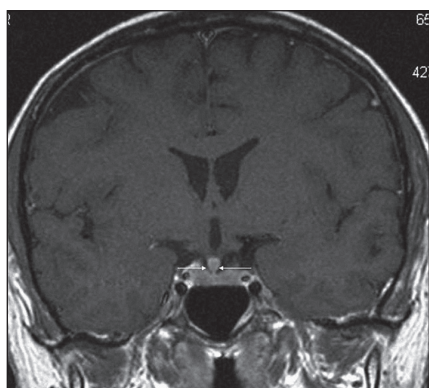
kul a kortikalis v tibiích a femorech. Dále mohou pěnité histiocyty infiltrovat retroperitoneum a způsobit zánětlivé a fibrotické změny, mohou infiltrovat mediastinum a struktury v něm uložené, srdce a cévy. Proliferace patologických histiocytů může také postihnout plicní parenchym, kůži i mozek. Mezi jednotlivými nemocnými jsou rozdíly v rozsahu postižení. Pro léčbu této nemoci nejsou pro její výjimečnost vypracována žádná doporučení, v publikovaných popisech byla použita léčba podobná jako u LCH [6].

V následujícím textu popisujeme pacienta s touto chorobou a v diskuzi přinášíme podrobné informace o této nemoci, zatím zřejmě nejobsáhlejší pojednání o této nemoci v české literatuře.

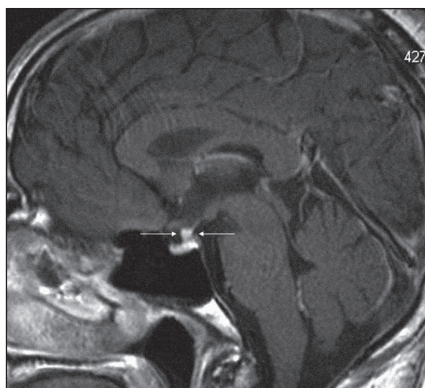
Popis případu**Příznaky nemoci****Centrální diabetes****insipidus – iniciální příznak****Erdheimovy-Chesterovy nemoci**

Muž narozený roku 1965 byl až do roku 2004 (do svých 39 let) zcela zdravý. Prvním příznakem nemoci byla polydipsie a polyurie. Diagnóza centrálního idiopatického diabetes insipidus byla potvrzena

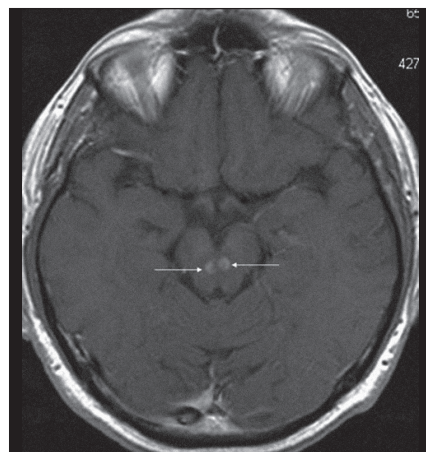
koncentračním testem v září roku 2004 za hospitalizace na II. interní klinice FN u sv. Anny v Brně. Tvorba ostatních hypofyzárních hormonů byla v mezích normy, pacient byl tedy bez nálezu panhypopituitarizmu. První MR mozku bylo provedeno v roce 2004. V té době nebyla popsána žádná patologie v oblasti hypofýzy. Oční vyšetření a vyšetření perimetru bylo zcela normální. Po zavedení substituce adiuretinem v dávce 2 kapky denně byl mladý muž opět bez potíží. Z kompletního laboratorního vyšetření v roce 2004 uvádíme pouze hladiny hormonů v séru: tyreotropin (ultras. TSH) 2,26 mU/l, volný tyroxin (fT4) 14,28 pmol/l, trijódtyronin (T3) 1,84 nmol/l, folikuly stimulační hormon (FSH) 3,8 U/l, luteinizační hormon (LH) 3,5 U/l, testosteron 11,57 nmol/l, kortizol (ráno) 772,6 nmol/l, adrenokortikotropin (ACTH) 28,9 pg/ml. Osmolalita moče byla 72 mmol/kg a séra 322 mmol/kg. V roce 2004 měl zcela normální krevní obraz, leukocyty $8,5 \times 10^9/l$, hemoglobin 162 g/l, trombocyty $355 \times 10^9/l$ s normální diferenciací, CRP bylo 4,5 mg/l, fibrinogen 3,78 g/l a normální sedimentace. Tedy žádné zvýšení parametrů zánětu.



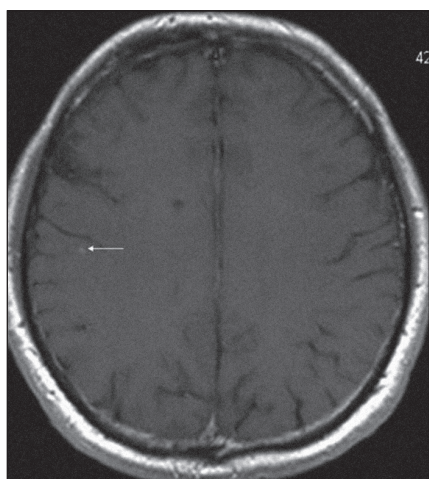
Obr. 1. MR mozku v červnu roku 2006: postkontrastně se sytící ložiskové zbytnění stopky hypofýzy, T1 vážený obraz po aplikaci kontrastní látky, koronární rovina.



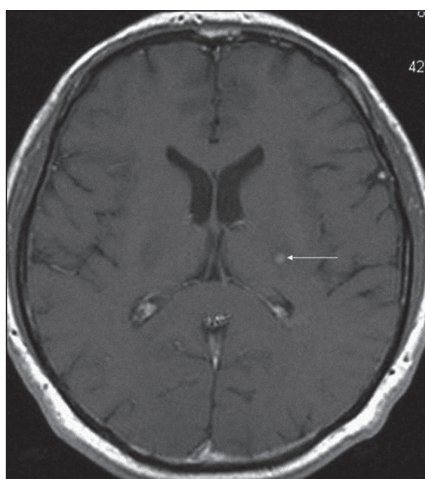
Obr. 2. MR mozku v roce 2006: postkontrastně se sytící ložiskové zbytnění stopky hypofýzy, T1 vážený obraz po aplikaci kontrastní látky, sagitální rovina.



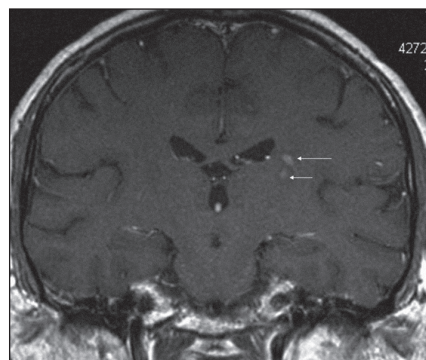
Obr. 3. MR mozku v roce 2007: po 18 měsících od předchozího se objevují nová ložiska mozku, postkontrastně se sytící centrum a cirkulární jemný lem kolaterálního edému – v mesencephalon 2 (T1 vážený obraz po aplikaci kontrastní látky, transversální řez).



Obr. 4. MR mozku v roce 2007: tečkovité ložisko subkortikálně F-P vpravo (byly shledány na dalších řezech vícečetné difuzně).



Obr. 5. MR mozku v roce 2008: zobrazení zadního raménka kapsuly interny vlevo. Všechna ložiska mají stejné chování, nativně jsou patrná v sekvenci FLAIR, T2, PD jako necharakteristická hypersignální, postkontrastně dochází k syčení jejich centra. Transverzální řez.



Obr. 6. MR mozku v roce 2008, zobrazení zadního raménka kapsuly interny vlevo. Všechna ložiska mají stejné chování, nativně jsou patrná v sekvenci FLAIR, T2, PD jako necharakteristická hypersignální, postkontrastně dochází k syčení jejich centra. Koronární řez T1 váženého postkontrastního obrazu.

Při dalších kontrolách na endokrinologické ambulanci byl mladý muž až do června roku 2006 bez dalších zdravotních problémů, při výše uvedené terapii adiuřetinem byl bez obtíží, měl vyrovnanou a přiměřenou bilanci tekutin.

MR mozku a diferenciální diagnostika infiltrátu stopky hypofýzy

V červnu roku 2006 bylo provedeno kontrolní MR zobrazení mozku. Poprvé se objevil patologický nález v oblasti stopky hypofýzy. Stopka byla v obou rovinách zesílená na 4–5 mm, MR obraz odpovídal patologické infiltraci. Diferenciálně diagnosticky připadaly v úvahu následující choroby: sarkoidóza, histiocytóza, germinom, lymfocytární hypofýzitida.

Nález byl konzultován na Neurochirurgické klinice FN u sv. Anny v Brně a v červenci roku 2006 byla provedena endoskopická, stereotakticky navigovaná ventrikulocisternoanastomóza s parciální resekci (elektrokoagulací) stopky hypofýzy a byl odebrán drobný vzorek k histologickému vyšetření.

Ve vyšetřeném vzorku z oblasti stopky hypofýzy byla zastížena glioneuronná tkáň s mírnou proliferací gliové komponenty, ložisková lymfocytární celulóza tvořená smíšenou populací T- a B-lymfocytů, s mírnou pře-

vahou T-lymfocytů a perivaskulární akcentací.

Nález byl z hlediska patomorfologie zcela nespecifický, a byl proto hodnocen jako lymfoidní zánětlivá infiltrace v oblasti hypofýzy, avšak vzhledem ke klinickému obrazu nebyla vyloučena totožnost s lymfocytární infundibuloneurohypofýzitidou.

Morfologie příznačná pro diagnózu Erdheimovy-Chesterovy choroby (infiltrace pěnímy makrofágy, mnohojaderné obrovské buňky Toutonovy, fibroblastické pozadí) nebyla prokázána.

Po neurochirurgickém zákroku došlo u pacienta k rozvoji kompletního panhypopituitarizmu v ose tyreotropní, gonadotropní, kortikotropní, s nutností substituční terapie (Hydrocortizon 10–10–5 mg, Euthyrox 75 µg 1krát denně, Sustanon 1 amp i. m. ve 3týdenním intervalu, Minirin spray 2krát denně), při které byl pacient dobře kompenzován.

Uvedeme hodnoty hormonů z 18. 7. 2006, tedy z vyšetření před nasazením substituční léčby: folikuly stimulující hormon (FSH) 1,9 U/l, luteinizační hormon (LH) 2,1 U/l, testosteron 2,34 nmol/l, tyreotropin (ultras. TSH) 1,17 mU/l, volný thyroxin (fT_4) 7,71 pmol/l, kortizol (ráno) 176,3 nmol/l, sérový adrenokortikotropin (ACTH) < 10,0 pg/ml, růstový hormon (hSTH) < 0,12 mU/l, IGF1 (Insulin-like growth) 162 µg/l.

Při dalších kontrolních MR zobrazeních mozku v letech 2006, 2007 i 2008 dochází postupně k přibývání ložisek v mozkové tkáni a v lednu roku 2008 se objevilo největší ložisko v mensefalu, jak uvádí obr. 1–6.

Dle hodnocení MR specialistů byla cévní etiologie těchto změn vyloučena, metastatické postižení a postižení lymfomem bylo velmi málo pravděpodobné. Proto tyto změny byly v té době neurologicky hodnoceny jako zánětlivá ložiska, stejného charakteru a vzhledu jako původní ložisko ve stopce hypofýzy, které bylo biopsiováno a histologicky vyšetřeno.

Dysartrie a porucha hybnosti pravostranných končetin – další příznaky nemoci

Od ledna roku 2008 se u pacienta začala objevovat porucha řeči charakteru dysartrie, zprvu velmi mírná, a proto pacientem přecházená, postupně však porucha získávala na závažnosti. Pacient se tedy znovu dostavil v červenci roku 2008 k neurologickému vyšetření na Neurologickou kliniku FN u sv. Anny v Brně k vyloučení demyelinizačního onemocnění. V objektivním neurologickém nálezů byla mimo dysartrie

středního stupně dále reflexologická převaha na pravé dolní končetině a porucha alternujících pohybů levé ruky. Končetiny byly bez parézy. Subjektivně pacient popisoval ještě paresie pravostranných končetin a zvýšenou únavnost.

Na neurologické klinice byla provedena diagnostika demyelinizačního onemocnění – lumbální punkce, která neprokázala oligoklonální pásy (průkaz intratekální syntézy Ig) a byla provedena kontrolní MR mozku s kontrastní látkou – výsledek rovněž nebyl pro demyelinizaci typický – chyběl hypointenzní korelát sledovaných ložisek v T1 vážených obrazech a navíc pro toto onemocnění nesvědčil současný enhancement všech ložisek.

Na konci srpna roku 2008 byl pacient přeléčen pulzem metylprednisolonu v dávce 5 g bez změny klinického obrazu a bez změny MR nálezu, včetně postkontrastního enhancementu, proto bylo rozhodnuto o doplnění dalšího pulzu metylprednisolonu v dávce 3 g, který opět nepřinesl zlepšení klinického stavu. Z endokrinologického hlediska pacient pokračuje ve výše zmíněné substituční terapii, klinicky i laboratorně celkem uspokojivě kompenzován.

Výsledky dalších zobrazovacích a dalších vyšetření

Celotělové FDG-PET zobrazení a scintigrafie skeletu

V rámci hledání příčiny těchto výše popsaných mozkových změn bylo mimo mnoha dalších, zde neuváděných vyšetření provedeno celotělové FDG-PET, kde byla difúzně (nespecificky) vyšší aktivita v kostní dřeni femurů.

V listopadu roku 2008 byla provedena celotělová scintigrafie skeletu. Byla patrná patologická kumulace v dlouhých kostech. Zřetelně zvýšená kumulace techneciumpyrofosfátu byla v obou klavikulách, obou humerech, v kostech předloktí (radiu a ulně), v obou femurech (maximálně v distálních částech), v obou tibiích (maximálně v proximálních částech), v pánvi, v os ischiadicum vlevo, os ilium a os pubis, u pravého ky-

čelního kloubu, v oblasti sakroiliakálního skloubení a v přilehlé části lopaty. Dále bylo zřetelné ložisko v pravé lopatce mediálně, v maxille vlevo. V kalvě byla zřetelná difúzně nehomogenně vysoká aktivita s ložisky vpravo parietálně a frontálně bilaterálně (obr. 7–9).

Koncem listopadu roku 2008 vysloveno podezření na hematologické onemocnění a pacient byl odeslán na Interní hematologickou kliniku FN Brno-Bohunice. Při prvním vyšetření na tomto pracovišti si muž stěžoval na zvýšenou únavu a slabost pravostranných končetin až typu pravostranné hemiparézy. Na cílenou otázku, zda pociťoval bolest kostí, odpověděl, že ne. Neurolog konstatoval přetrvávající pravostrannou hemiparézu lehkého stupně.

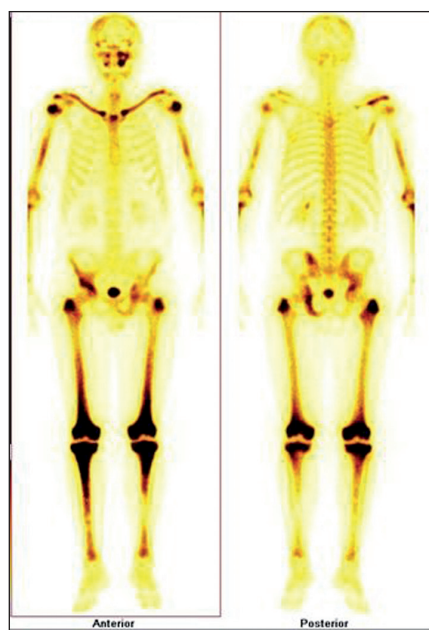
Vzhledem k tomu, že scintigrafie skeletu byla typická pro Erdheimovu-Chesterovu chorobu – difúzně zvýšená aktivita v oblasti tibií a femurů, byla provedena trepanobiopsie lopaty kosti kyčelní.

Průkaz pěnících histiocytů typického imunofenotypu (CD68+, CD1a-, S100-) v kostní dřeni

Při histologickém hodnocení válečku kostní dřene, získaného trepanobiopsií, byla zjištěna ložiskovitá infiltrace kostní dřene shluky histiocytů s abundantní pěnitou cytoplazmou na pozadí osteosklerózy a sekundární myelofibrózy. Ložiska zaujímal 40–60% délky trepanobiopsického válečku. Imuno-histochemicky byly pěnité histiocyty CD68+, CD1a-, vyšetření proteinu S-100 nebylo hodnotitelné (obr. 10–13). Při cytologickém hodnocení roztěru na sklíčko nebyly tyto patologické buňky zachyceny.

Změny typické pro tuto nemoc na RTG snímcích a sonografickém vyšetření

U pacienta jsme provedli RTG vyšetření celého skeletu podobně, jak se provádí u pacientů s mnohočetným myelomem. Patologické odchylky byly zřetelné pouze v oblasti pánve, kde bylo zřetelné



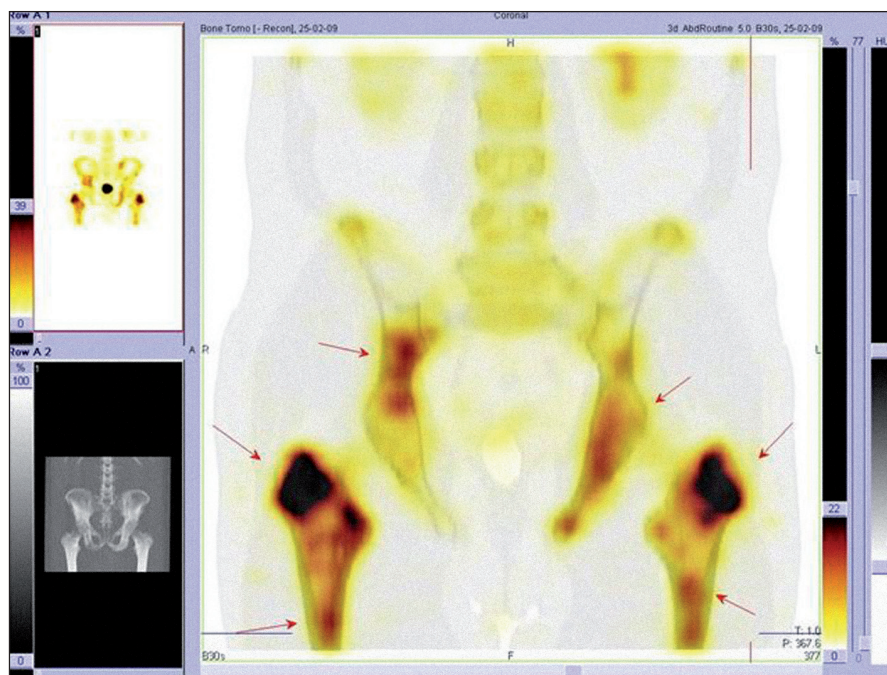
Obr. 7. Scintigrafie skeletu: zvýšená aktivita radiofarmaka je vidět hlavně ve dlouhých kostech – oba humery ve střední třetině, v distálních částech obou femorů, v proximálních částech obou tibií, v obou klavikulách, v oblasti pánve – os ischii vlevo, os pubis vpravo, os ilium vpravo, v oblasti levého SI skloubení, dále v oblasti maxily vlevo, difúzně vyšší aktivita v oblasti kalvy s ložisky vpravo parietálně a částečně frontálně bilaterálně.

zahuštění spongiózy. Nejvíce patologických změn bylo patrných na kostech stehenních, ale i v tibiích – oboustranně zvýšení opacity stehenních kostí, zesílení kompakty, která zužuje projasnění nitroděrenové dutiny, jak je zřetelné z klasického RTG snímku (obr. 14) a dále z CT zobrazení (obr. 15 a 16).

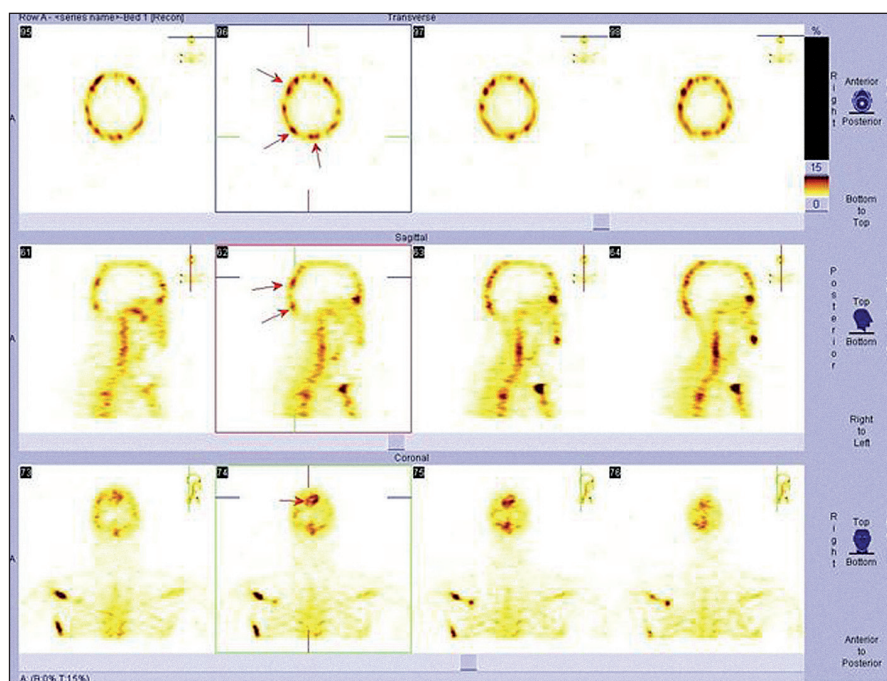
RTG snímek plic a sonografické vyšetření dutiny břicho bylo bez patologického nálezu.

Vyšetření kostní hustoty metodou DEXA

Současně provedené měření kostní hustoty metodou DEXA v oblasti 4 bederních obratlů prokázalo osteoporózu, T skóre mělo hodnotu $-2,7$ SD (standard deviation) a stejně tak Z skóre $-2,7$ SD, nejnižší kostní hustota byla naměřena v oblasti bederního obratle $-3,1$ SD. Toto vyšetření signalizuje skutečnost, že zatímco v dlouhých kostech



Obr. 8. Scintigrafie skeletu: podrobnější zobrazení pánve metodou SPECT. Jsou zřetelná ložiska se zvýšenou aktivitou radiofarmaka.



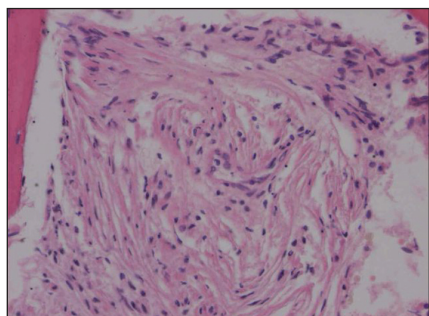
Obr. 9. Scintigrafie skeletu, podrobné zobrazení kalvy metodou SPECT. Šipkami jsou označena ložiska zvýšeného vychytávání radiofarmaka.

dochází ke zvýšení hustoty, k projevům osteosklerózy, tak v osovém skeletu naopak dochází k úbytku denzity obratlů na hodnoty odpovídající osteoporóze.

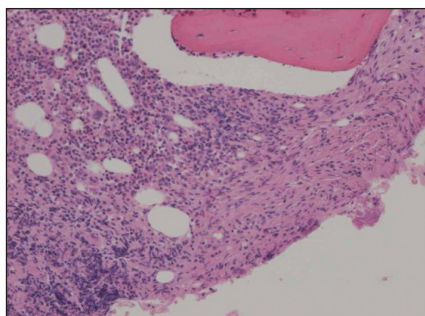
CT vyšetření mediastina a břišní dutiny

V rámci základního vyšetření bylo provedeno CT plic s aplikací kontrastní látky.

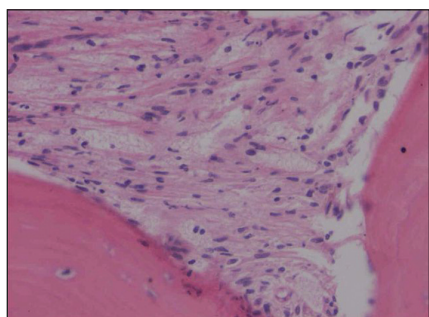
V plicním parenchymu nebylo popsáno nic patologického, v mediastinu nebyly zřetelné zvětšené uzliny. Bylo ale popsáno zesílení dorzální stěny sestupné aorty až na 6 mm. Nález na abdominálních orgánech, vyjma difúzního zesílení stěny sestupné aorty, byl normální. V oblasti retroperitonea však byla popsána zvýšená denzita tuku a fibrózní změny



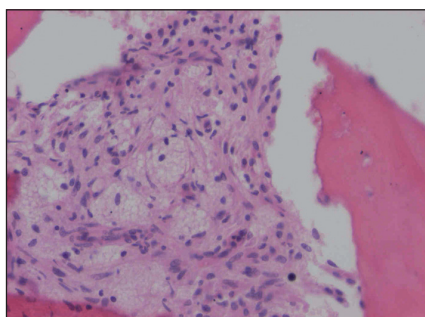
Obr. 10. Histologické hodnocení trepanobiopsie kostní dřeně. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200krát. Vřetenovité histiocyty infiltrují kostní dřeň.



Obr. 11. Histologické hodnocení válečku kostní dřeně získaného trepanobiopsií. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 100krát. Normální kostní dřeň je částečně nahrazena pěnímy a vřetenitými histiocyty (vpravo).



Obr. 12. Histologické hodnocení válečku kostní dřeně. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200krát. Pěnitá a vřetenitá histiocyty nahrazují hemopoetické buňky kostní dřeně.



Obr. 13. Histologické hodnocení válečku kostní dřeně. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200krát. Pěnitá histiocyty infiltrují prostory kostní dřeně.

perirenálně oboustranně, čili obraz retroperitoneální fibrózy (obr. 17). V zachycených kostech bylo popsáno sklerotické ložisko v obratli Th₄.

Celotělové MR zobrazení skeletu

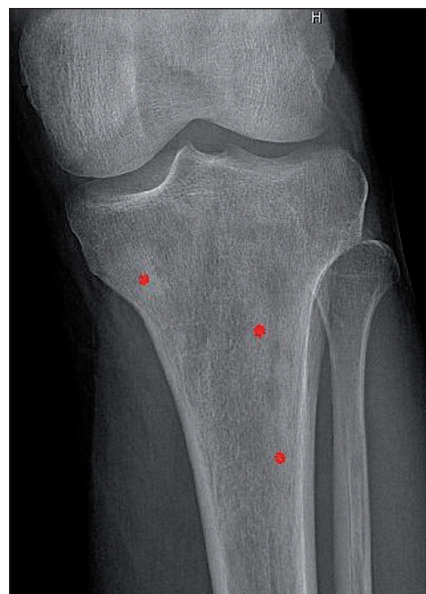
Zhotoveny koronární T1 STIR, DWIBS obrazy a sagitální T1 a STIR na oblast páteře. V kostní dřeni dlouhých kostí je výrazně abnormní nález, splývavá ložiska smíšené intenzity v T1 v obou tibích, fibulách, femurech, humerech, ulnách i radiích. Dolní končetiny jsou postiženy více než horní, ložiska částečně šetří epifyzy rukou. Skelet pánve je postižen jen částečně, patrné jsou nehomogeneity oblastí ilických kostí s převahou vlevo. Na difuzních vážených obrazech je jednoznačná restrikce difuze ve všech popsaných oblastech. V oblasti páteře je abnormní signál pouze v oblasti těla Th₄ stejně jako v periférii. V těle Th₁₁ je 20 mm hemangiom. Pá-

teřní kanál je volný. Obraz odpovídá rozsáhlému postižení kostní dřeně periferního skeletu, zatímco v páteři je patrné pouze jedno ložisko (obr. 18–20).

Celotělové PET-CT

Několik měsíců před stanovením diagnózy bylo provedeno PET vyšetření, kombinované PET-CT vyšetření bylo provedené až v průběhu léčby a prokázalo postižení celého těla.

CT zobrazení: zesílené měkkotkáňové struktury v levém maxilárním sinu, vzhledem ke sklerotickým změnám okolního skeletu suspektní infiltrace. Zřetelná sklerotizace mediální části levé jářmové kosti a suspektní přesah patologických změn na baze orbit. Plicní parenchym a mediastinum v normě, místy pleurální změny. V břiše zvýšení denzity perirenálního tuku, zneostření kontur ledvin, bez lymfadenopatie. Cirkulární zesílení stěny břišní



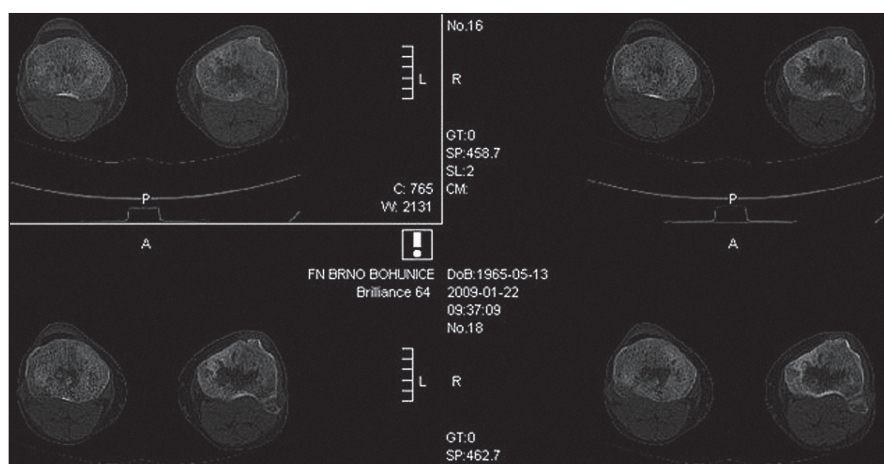
Obr. 14. Zobrazení tibie metodou klasické radiografie. Zřetelné osteosklerotická ložiska.



Obr. 15. Zobrazení tibie izotropní metodou multidetektorového CT, koronární rovina. Zřetelná osteoporotická struktura s osteosklerotickými ložisky.

aorty místy až na 8 mm, méně výrazný je nález na hrudní aortě a na společných ilických tepnách.

Struktura skeletu je zřetelně nepravidelná, s nápadnými sklerotickými ložisky, místy v terénu prořídle struktury (zřetelné zesílené skeletu levé maxilární dutiny a jářmové kosti vlevo, hlavic obou humerů a těla obratle Th₄, obou lopat kyčelních, vlevo v blízkosti sakroiliakálního skloubení, levé kosti stydké, levé sedací kosti). Je výrazné postižení skeletu obou dolních končetin, výrazně nepravidelná, převážně sklerotická struktura diáfyz dlouhých kostí dolních končetin.



Obr. 16. Zobrazení tibie metodou multidetektorového CT, axiální řez. Zřetelné zesílení hydroxyapatitových struktur kortikalis i spongiózy.

Tab. 1. Vývoj kumulace značné glukózy (SUV_{max}) v některých referenčních místech.

Místo měření kumulace značné glukózy	Duben roku 2009 hodnoty SUV	Říjen roku 2009 hodnoty SUV
proximální femur l. sin.	2,52	4,1
distální femur l. dx.	3,57	5,06
proximální tibia l. sin.	3,49	3,61

FDG-PET sken prokázal difúzně zvýšenou aktivitou fluorodeoxyglukózy (FDG) v místech CT strukturálních změn skeletu, míra kumulované aktivity do výše SUV 3,6. Zvýšená kumulace FDG také v zesílených stěnách hrudní a bederní aorty.

Laboratorní a další vyšetření

Laboratorní vyšetření před zahájením léčby: leukocyty $14,9 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,67 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 125 g/l, trombocyty $524 \times 10^9/l$, v diferenciálním krevním rozpočtu převládala neutrofilie, patologické krvinky nebyly zachyceny. Dále byla zvýšena koncentrace fibrinogenu na 5,9 g/l. Základní biochemické vyšetření bylo zcela normální, pouze hodnota CRP byla zvýšena na 72 mg/l, aniž by byla přítomna infekce. Vzhledem k pacientem uváděné snížení fyzické zdatnosti jsme provedli echokardiografické vyšetření, které nezachytilo nic patologického, ejekční frakce byla 65 %.

Léčba

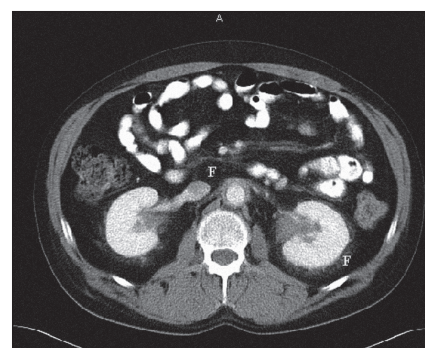
Léčba byla zahájena stimulačním cytostatickým režimem (cyklofosfamid

2 g/m² den 1 a etoposid 200 mg/m² i.v. infuze den 1–3) se sběrem kmenových hemopoetických buněk (PBSC). Stimulační režim se sběrem kmenových krvetvorných buněk jsme použili v první linii léčby proto, že po léčbě 2-chlordeoxyadenosinem (cladribinem) se často sběr PBSC nezdaří.

Měsíc od ukončení sběru PBSC byla zahájena léčba 2-chlordeoxyadenosinem (Litac) v dávce 5 mg/m² s.c. + cyklofosfamid 150 mg/m² + dexametazon 24 mg i.v., vše 1.–5. den. Tyto cykly se opakovaly ve 28denních intervalech. Pro osteoporózu v oblasti páteře jsme zahájili pravidelnou aplikaci zoledronátu ve 28denních intervalech. Šestý, poslední cyklus kladribinového režimu byl aplikován koncem července roku 2009.

Přínos zvolené léčby první linie

Za tři měsíce od ukončení léčby byla provedena kontrolní zobrazovací vyšetření. Dle celotělového PET-CT nedošlo k očekávané léčebné odpovědi, kumulace v dolních končetinách se v průběhu léčby zvýšila, hodnoty uvá-



Obr. 17. Zobrazení břišní dutiny metodou CT – zřetelná fibróza v oblasti retroperitonea.

díme v tab. 1. V oblasti retroperitonea a ledvin jsou stále fibrotické změny zřetelné při CT zobrazení.

Na klasické scintigrafii skeletu, provedené po ukončení léčby, bylo zřetelné nové ložisko zvýšené aktivity ve 3. žebro vlevo, jinak byl nález co do rozsahu a intenzity kumulace radiofarmaka shodný s nálezem před léčbou.

Změny ve skeletu byly také hodnoceny metodou celotělové MR s difúzí. Kontrolní vyšetření po ukončení léčby neprokázalo žádné zásadní změny proti stavu před zahájením léčby.

Jedině na MR mozku bylo zřetelné částečné zmenšení infiltrátů roztroušených bílé hmotě mozkové a parciální ústup patologického sycení.

Pacient hodnotí svůj stav jako mírné zlepšení – dominantně zlepšení hybnosti pravostranných končetin, toto zlepšení by mohlo korespondovat s drobným zmenšením infiltrátů dle MR mozku.

Celkově však výsledek léčby hodnotíme jako bez léčebné odpovědi.

Diskuze a přehled publikovaných informací o Erdheimově-Chesterově nemoci

Úvod

Z maligních histiocytárních chorob se vyskytuje nejčastěji histiocytóza z Langerhansových buněk, na našem pracovišti jsme se v průběhu 19 let registrovali 20 pacientů [5]. S Erdheimovou-Chesterovou nemocí jsme se v průběhu 19 let existence našeho pracoviště setkali poprvé. Jde o velmi vzácnou nemoc, v roce 2004 bylo evidováno méně než 80 po-

Tab. 2. Klasifikace histiocytárních chorob dle WHO klasifikace maligních krevních chorob [27] a dále dle International Histiocyte Society [28].**Klasifikace histiocytárních chorob dle WHO klasifikace krevního chorob (2008)**

- histiocytární sarkom
- histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)
- sarkom z Langerhansových buněk
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk
- sarkom z folikulárních dendritických buněk
- jiné vzácné dendritické tumory
Fibroblast retikular cell tumor,
indeterminate dendritic cell tumor
- diseminovaný juvenilní xantogranulom

Klasifikace histiocytárních chorob dle International Histiocyte Society

- I. třída:
histiocytóza z Langerhansových buněk (Histiocyte society tuto nemoc uvádí jako nejasný reaktivní proces, WHO klasifikace jako maligní chorobu)
- II. třída:
non-Langerhans cell histiocytózy
 1. hemofagocytující lymfohistiocytózy:
 - familiární erytrofagocytující lymfohistiocytóza (FEL)
 - sekundární hemofagocytární lymfohistiocytózy
 - a) asociovaná s infekcí
 - b) asociovaná s neoplazií
 - c) jiné
 2. sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (Rosai Dorfman)
 3. juvenilní xantogranulom a příbuzné choroby
 4. Erdheimova-Chesterova choroba
 5. retikulohistiocytom
 6. solitární histiocytomy s genotypem odpovídajícím mikrofágům
- III. třída:
maligní histiocytózy
 - akutní monocytární leukemie (M5)
 - akutní myelomonocytární leukemie (M4)
 - pravý histiocytární sarkom
 - maligní histiocytóza

pisů případů [7], v roce 2006 se počet popsaných případů zvýšil na více než 200 [8]. V databázi české a slovenské literatury jsme našli pouze několik sdělení zabývajících se touto nemocí [9–14,17].

První popis této nemoci je z roku 1930, kdy byl zveřejněn popis dvou nemocných s „lipoidgranulomatosis“, kterážto nemoc se odlišovala od Handovy-Schillerovy-Christianovy nemoci. Oba popsaní pacienti měli symetrickou sklerózu diafýzy a metafýzy dolních končetin a mimokostní postižení [18]. O 42 roků později popsal Jaffe podobný případ a vytvořil jméno Erdheimova-Chesterova nemoc tím, že

k prvnímu autorovi připojil jméno jeho vídeňského kolegy, Jakoba Erdheima, který se na prvním popisu podílel [19].

Původně byla tato nemoc považována za jednu z forem histiocytóz z Langerhansových buněk, ale tento pohled byl postupně pozměněn a Erdheimova-Chesterova nemoc byla přirazena do skupiny diseminovaného juvenilního xantogranulomu [20,21].

Definice

Erdheimova-Chesterova nemoc je řazena do kategorie „non Langerhans cell histiocytosis“, představuje systémovou formu diseminovaného juve-

nilního xantogranulomatózního onemocnění dle WHO klasifikace (tab. 2). Nemoc způsobují proliferující pění histiocyty, které obsahují hojně lipidů. Klinické příznaky jsou způsobeny osteosklerózou dolních končetin a dále histiocytární infiltrací oblasti retroperitonea, mediastina, plic, srdce, sleziny a jater kůže či orbity a CNS se vznikem zánětlivých a fibrotických změn. Postižení CNS má obvykle za následek neurologické příznaky a panhypopituitarismus. Někteří nemocní mají i kožní projevy [22,138].

Erdheimova-Chesterova nemoc má velmi variabilními příznaky, a proto je obtížně rozpoznatelná. Systémová forma juvenilního xantogranulomu s postižením viscerálních orgánů se popisuje ve věku do 10 let, v polovině případů do jednoho roku. Medián výskytu juvenilního xantogranulomu je jeden rok, průměrný věk výskytu 3,3 roky [23]. Pouze Erdheimova-Chesterova nemoc se objevuje až v dospělém věku. Kenn uvádí věkové rozpětí nemocných s Erdheimovou-Chesterovou chorobou 21–77 let s věkovým průměrem 54 let [24–26].

Klinické příznaky

Klasickým a téměř vždy přítomným projevem je osteoskleróza tibií a femorů, která může působit bolesti. Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50% případů.

Více než 1/2 nemocných má další příznaky nemoci: horečku nejasného původu, úbytek hmotnosti, slabost, exoftalmus, diabetes insipidus, dysurii, bolesti břicha způsobené obstrukční nefropatií. Mozek je postižen u jedné třetiny nemocných (u 60 z 203 popsaných případů) [8]. Postižení CNS způsobuje ataxii, parézy a diabetes insipidus. Pokud je postižen mozek, tak cerebellární (41%) příznaky (ataxie) a pyramidální příznaky (45%) (parézy) jsou nejčastějšími problémy, méně často jsou přítomny bolesti hlavy, neuropsychiatrické či kognitivní poruchy, senzorické poruchy či parézy hlavových nervů [29]. Diabetes insipidus bývá

přítomen u 47% nemocných, kteří mají postižení CNS [8,30-32]. V některých případech byly prvními příznaky bolesti kostí [33] nebo kožní příznaky [34].

U našeho pacienta byl prvním příznakem diabetes insipidus, který byl od roku 2004 po celé další 4 roky jediným příznakem této nemoci, teprve později se přidaly další neurologické příznaky, poruchy řeči a lehká pravostranná hemiparéza.

Projevy nemoci v jednotlivých lokalizacích

Hlava

V oblasti hlavy je nejčastěji popisována infiltrace orbity vedoucí k exoftalmu a dále xantogranulomatózní kožní projevy kolem očníce [35,36]. Byly i popsány projevy nitrolební hypertenze a přítomnost městnavé papily [37,38]. Triáda příznaků, diabetes insipidus, exoftalmus a kostní změny, připomíná Handovu-Schillerovu-Christianovu chorobu neboli jednu z klinických forem histiocytózy z Langerhansových buněk. U našeho pacienta však nebyla přítomna ani městnavá papila, ani jakékoliv projevy v obličejové části hlavy.

Centrální nervový systém (CNS)

Mimokostní postižení se uvádí v 50% případů, neurologické příznaky byly popsány u 60 u 203 zveřejněných případů [8]. Postižení CNS je tvořeno ložisky, které vychytávají kontrastní látky, a ty v nich setrvávají až po dobu dvou týdnů [39-42]. MR zobrazení může pomoci v diferenciální diagnostice cerebrálního postižení [43].

Neurologické postižení je možno rozdělit do několika typů. První typ je charakteristický infiltráty v oblasti kmene, v cerebellu a v mozku. Vyskytuje se u 44% pacientů. Druhým typem (37%) je meningeální postižení s tumory, které odpovídají tvarem meningeomům a s nodulárním zduřením dura mater. Třetí typ (19%) je spojením předchozích, infiltrativního postižení CNS a meningeálního postižení. Optimálním způsobem jejich znázornění je MR,

ložiska dávají zvýšený signál v T2 váženém obraze a sytí se po aplikaci Gadolinia v T1 váženém obraze. Byla popsána prolongovaná retence kontrastní látky [8,44-47].

Hypofýza a hypotalamus

Diabetes insipidus bývá přítomen asi u 25% případů. Tito nemocní mívají na MR vyšetření ztrátu hyperintenzního signálu z posteriorního laloku hypofýzy a zesílení infundibula, případně infiltraci stopky hypofýzy. Tyto změny vedou k atrofii zadního laloku hypofýzy [41,48].

Diabetes insipidus bývá v některých případech prvním projevem nemoci, pak následují MR vyšetření prokazující infiltraci v oblasti stopky hypofýzy. Někdy bývá v době stavení diagnózy zjištěna i snížená hladina gonadotropinů a dalších hormonů [49-53]. Nález infiltrace v oblasti stopky hypofýzy je velký diferenciální diagnostický problém. Je sice možné provedení biopsie tohoto infiltrátu, ale ne vždy biopsie infiltrátu vede k diagnóze. Sheu popisuje punkci infiltrátů s nálezem pseudoinflamatorní infiltrace a teprve až sekčně se potvrdila souvislost s Erdheimovou-Chesterovou nemocí [54]. V diferenciální diagnostice infiltrátů v oblasti infundibula a stopky hypofýzy připadá v úvahu neurosarkoidóza, Erdheimova-Chesterova nemoc, histiocytóza z Langerhansových buněk a lymfocytární hypofyzitida. Sheen doporučuje vždy při diferenciální diagnostice infiltrace stopky hypofýzy provedení vyšetření dolních končetin, zda nejsou známky Erdheimovy-Chesterovy nemoci a dále vyšetření lokalizací typických pro systémové projevy histiocytózy z Langerhansových buněk a vyšetření plicních hilů, zda nejsou zvětšené hilové uzliny, což je zase typické pro sarkoidózu [55-65].

Také u tohoto pacienta budila izolovaná infiltrace hypofýzy značné diagnostické rozpaky. Provedená stereotakticky navigovaná biopsie s odběrem materiálu k histologickému vyšetření přinesla pouze morfologický obraz zá-

nětlivé infiltrace, podobně jak popsali i výše citovaní autoři. Proč cílená biopsie nepřinesla v našem případě ani v jiných, v literatuře popsaných případech histologickou diagnózu, můžeme pouze spekulovat a uvést analogii s neurodegenerativními projevy histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH), kde byly i sekčně nalezeny pouze lymfocytární infiltráty, a bylo spekulováno, že celé neurodegenerativní poškození může mít podklad maligní chorobou indukované degenerativní změny. Je možné, že infiltrace CNS pěníými histiocyty provází intenzivní zánětlivá reakce, a proto cílené biopsie tuto diagnózu nemusí odhalit.

Hrudník

V oblasti hrudníku může nemoc infiltrovat plíce a vést k plicní fibróze a může způsobit respirační insuficienci. Při zobrazovacích vyšetřeních jsou popisovány intersticiální infiltráty [66-71].

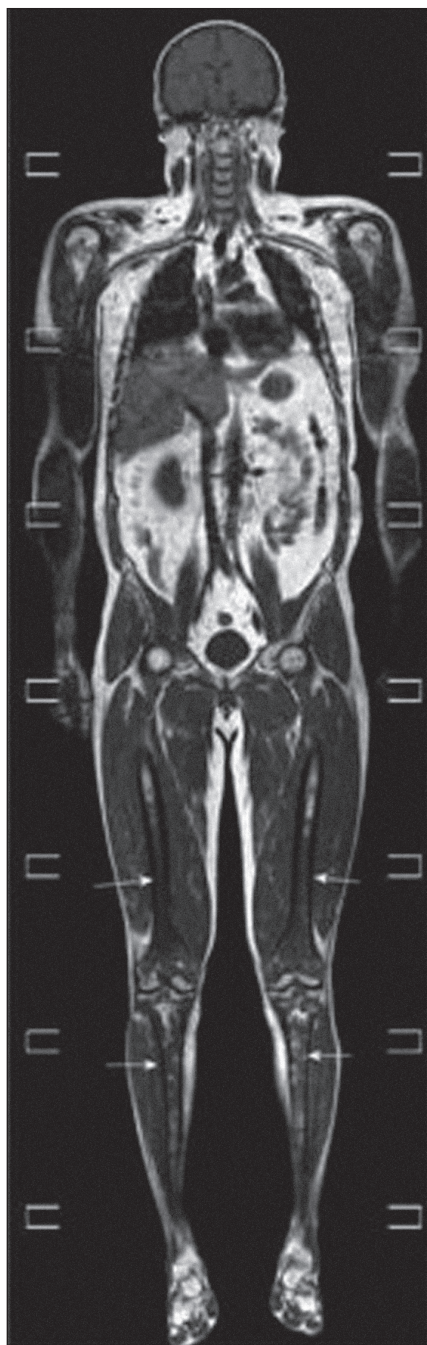
Infiltrace perikardu způsobuje perikardiální výpotek, který je nejčastějším kardiálním projevem této nemoci [72,73]. Dále byla popsána infiltrace myokardu, chlopní, koronárních arterií. Specifickým projevem je peri-aortální fibróza, tzv. coated aorta [6,74-79]. K monitorování postižení srdce byla použita scintigrafie pomocí ⁶⁷Ga [80].

Selhání plic či kardiální slabost jsou nejčastějšími příčinami úmrtí těchto osob [75].

Při vyšetření hrudníku u našeho pacienta metodou CT s aplikací kontrastu, stejně jako při vyšetření břišní dutiny bylo popsáno zesílení stěny aorty, což odpovídá literárnímu popisu coated aorta.

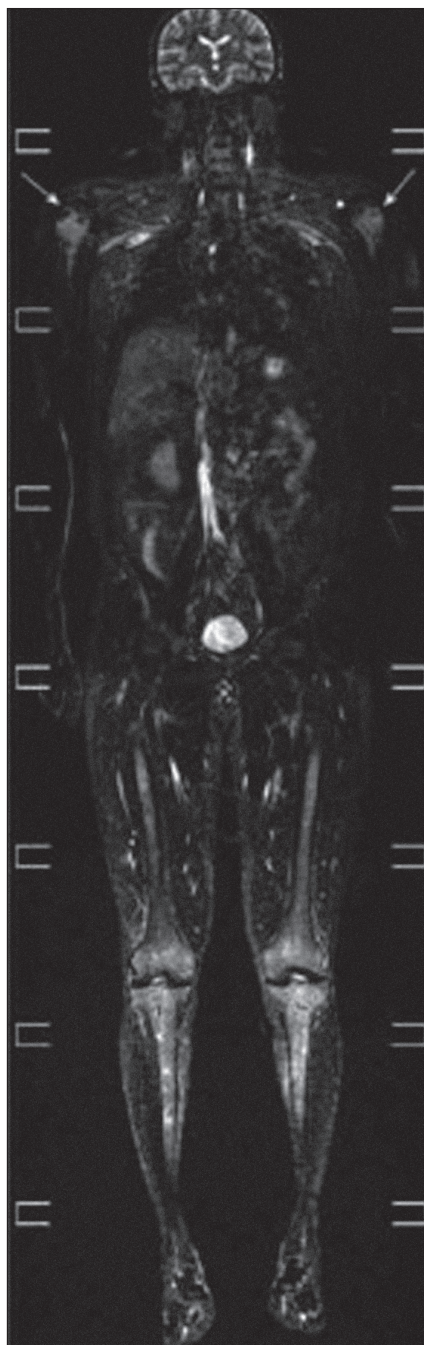
Břicho

V oblasti břicha se nemoc nejčastěji projevuje retroperitoneálními infiltráty a fibrotizací. Tyto projevy vedou k obstrukční nefropatii. Zobrazovacími vyšetřeními je prokazatelná retroperitoneální a perirenální infiltrace a fibrotické změny. Pokud dominuje aktivita nemoci v oblasti retroperitonea, je možná



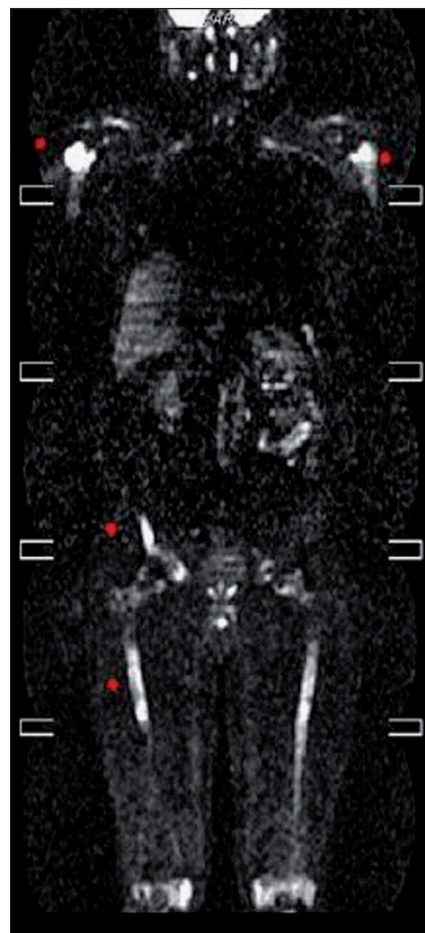
Obr. 18. Celotělové MR vyšetření v T1 váženém obraze a koronární rovině. Patrný je abnormálně snížený signál z kostní dřeně s maximem v oblasti obou femorů a tibií (šipky) oboustranně. Nehomogenity jsou přítomné i v proximálních metafázách obou humerů. Jedná se o obraz kumulace abnormálních histiocytů, které tak nahrazují normální tukovou kostní dřeň a působí snížení signálu v T1 obrazech.

záměna s Ormondovou chorobou (idiopatická retroperitoneální fibróza) [81,82]. Literatura popisuje případy, kdy byly provedeny biopsie této zdán-



Obr. 19. Celotělové MR vyšetření ve STIR zobrazení (typ saturace tukové tkáně) a koronární rovině. Při saturaci signálu z tukové tkáně dobře vyniká abnormální signál ve výše popsaných oblastech, a to velmi dobře i v obou humerech (šipky). I zde se jedná o přímé zobrazení nakumulovaných histiocytů, jejichž vyšší signál je dobře diferencovatelný od normální kostní dřeně.

livě maligní infiltrace retroperitonea a histologické hodnocení odebraného materiálu vyznělo nespecificky: „pojivová fibrózní tkáň s fokálními znám-



Obr. 20. Celotělové MR vyšetření v difúzně váženém obraze (DWIBS) prokazuje restriktci molekulární difuze, která svědčí pro patologickou infiltraci kostní dřeně ve výše uvedených oblastech. Restrikce difuze se projeví vyšším signálem, tedy světlými okrsky.

kami zánětu“ [83,84]. Diferenciálně diagnostické postupy při nález retroperitoneální fibrózy uvádí citované publikace [85–87]. V některých případech právě retroperineální infiltrace, fibrotizace byla první známkou této nemoci [88,89], která případně způsobila hydronefróza [90] či akutní renální selhání [91–93]. Zcela výjimečně je přítomna infiltrace jater a dalších parenchymatózních orgánů [94].

Popisovaný pacient má sice již na CT zřetelné známky retroperitoneální fibrózy, ale zatím není narušen odtok moče z ledvin. Odtok moče však budeme monitorovat radioizotopovým vyšetřením ledvin a sonograficky, abychom zavčas zjistili vznik obstrukční nefropatie.

Dolní a horní končetiny

Radiografické abnormality kostí končetin jsou typické, pravidelně se vyskytují symetricky na dolních, méně často horních končetinách. Denzita kosti je ložiskovitě či difúzně zvýšena, je patrné zesílení trabekul, skleróza a zesílení kortikalis. Proces postihuje hlavně diafýzy, metafýzy s minimálními změnami v epifýzách. Chester se domníval, že infiltrace kostní dřevě histiocyty naplněnými tukem byl primární jev a kostní reakce se sklerózou byla sekundární. To zůstalo pouze domněnkou a doposud není jasné, co spouští procesy vedoucí ke sklerotizaci kosti [95–98]. Při MR vyšetření je obraz patologického signálu z postižených kostí [99].

Odchylky metabolismu skeletu od normálu je možné zobrazit jak pomocí scintigrafie skeletu, tak pomocí FDG-PET vyšetření, scintigrafie skeletu však znázorňuje změny kostního metabolismu intenzivněji než FDG-PET zobrazení, to však může prokázat mimokostní patologie [100–107].

U našeho pacienta je již na RTG snímcích patrné zesílení kompakty stehenní kosti a dále v oblasti pánve, při CT vyšetření byly popsány i sklerotické změny v obratli, byť změny páteře nejsou pro tuto nemoc typické.

Scintigrafický obraz byl zcela jednoznačně patologický, s vysoce zvýšeným vychytáváním technecia pyrofosfátu a patologických kostních ložisek.

Zobrazení PET-CT bylo provedeno až v průběhu léčby, ale zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy je patrná nejen v kostech se změněnou strukturou (SUV 3,6), ale i ve stěnách velkých tepen. Nález zcela koreluje s nálezem celotělového MR, jehož výsledek uvádíme na obr. 18–20.

Laboratorní známky

S průběhem nemoci související zvýšení zánětlivých parametrů (CRP), leukocytóza, trombocytóza, vysoká hodnota fibrinogenu a sedimentace erytrocytů [108,109].

Tyto parametry (CRP, fibrinogen, leukocytóza, trombocytóza) jsou zvýšené i u našeho pacienta.

Stanovení diagnózy

Morfologická diagnóza

Tato nemoc nejasného původu je histologicky charakterizována infiltrací histocyty obsahujícími tuk (pěnitými histiocyty) a dále Toutonovými obrovskými mnohojadernými buňkami. Tyto buňky tvoří xantogranulomatózní a infiltrativní ložiska. Imunohistochemické vyšetření prokazuje u těchto buněk typický imunofenotyp (CD68+, CD1a–, S100–). Dle literatury je zde kolísání v expresi, a tedy pozitivitě znaku S-100. U minoritního počtu pacientů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí byl pozitivní, zatímco u většiny byl negativní [24,26,110,111]. Naproti tomu v expresi CD1a antigenu, jehož průkaz je typický pro LCH, byla shodně popsána negativita ve všech případech Erdheimovy-Chesterovy nemoci [24,112]. Zcela výjimečný je popis průkazu nekrózy kostní dřevě [113], anebo hemofagocytóza [114,115].

V námi popisovaném případě trepanobiopsie s histologickým hodnocením válečku jasně popsalou patologickou infiltraci kostí dřevě, značně masivní, dosahující 40–60% s odpovídajícími imunofenotypickými znaky.

Diferenciální diagnóza

V rámci diferenciální diagnózy je třeba odlišit Rosaiovu-Dorfmanovu nemoc (sinusovou histiocytózu s masivní lymfadenopatií), která způsobuje oboustranné zvětšení krčních uzlin. Histiocyty jsou u této nemoci podobné jako při popisovaném nemoci, ale na rozdíl od ní je často přítomný kontakt histiocyty s lymfocyty (emperipolesis). Buňky sinusové histiocytózy jsou silně pozitivní pro S-100 [116–118]. Podobně může vypadat střádací nemoc způsobená polyvinylpyrolidinem [24].

Od histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH) se Erdheimova-Chesterova choroba odlišuje v několika aspektech. Jednoznačným rozdílem je symetrická distribuce sklerotických změn skeletu u Erdheimovy-Chesterovy nemoci, zatímco u LCH se vyskytují nesymetrická osteolytická ložiska. LCH

se vyskytuje u dětí a mladých dospělých, zatímco Erdheimova-Chesterova nemoc u osob mezi 21 a 77 lety věku. Průměrný věk postižených byl 54 let [24,26].

Léčba

Optimální léčba není známá a prognóza je nejistá. Chemoterapie, radioterapie a steroidy nemají ve všech případech léčebný efekt a ke spontánní remisi na rozdíl od eozinofilního granulomu nedochází [26].

Nemoc se léčí podobně jako histiocytóza z Langerhansových buněk. Někteří autoři popisují příznivý účinek vinka alkaloidů a kortikoidů [106]. Další testovali s různými výsledky léčbu pomocí cyklofosfamidů případně metotrexátu a etoposidu [107–120]. V jedné publikaci je popsán přínos kombinace prednisonu, vinblastinu a mycofenolat mofetilu [7].

Také interferon α byl u těchto pacientů používán v dávce 3–9 milionů jednotek 3krát týdně. Dočasná částečná regrese nemoci byla popsána v nadpolovičním počtu nemocných [121,122]. V jednom případně navodil interferon α roky trvající kompletní remisi choroby [119]. Pokud se podávaly kortikoidy, byly účinné ve vysokých pulzních dávkách. Nicméně uvádí se, že léčebný efekt kortikosteroidů i chemoterapie je podstatně menší než u LCH [121].

Cladribin, synonymem 2-chlordeoxyadenosin, je s úspěchem používán u histiocytózy z Langerhansových buněk a v několika případech bylo popsáno zásadní zlepšení u nemocných s Erdheimovou-Chesterovou nemocí [123,124] i u postižených CNS juvenilní xantogranulomatózou [125]. Používá se v dávce 0,14 mg/kg/den pět dní po sobě. Přehled léčebných postupů uvádí Heroche v roce 2004 [75] a informace o léčbě shrnuje tab. 3.

Testována byla i léčebná aplikace stroncia pro bolesti v dolních končetinách [119]. Radioterapie má prokázaný paliativní a analgetický efekt při ozáření bolestivých končetin v dávce

Tab. 3. Přehled publikovaných léčebných postupů.

Lék	Účinek	Autoři
2-chlordeoxyadenosin	výrazné zlepšení	123–125
interferon α	zřejmě pomáhá při kožních projevech, selhává při viscerálních projevech	26,44,47,70,75, 109,119–122
thalidomid	zlepšení kožních projevů, neovlivnění neurologický projevů	8
vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací	parciální zlepšení	8,121,129
kortikosteroidy, cyklofosfamid a interferon α	parciální zlepšení	8,121
cyklofosfamid a prednison	zlepšení plicní formy	120,123
cyklofosfamid, etoposid a intratekálně metotrexát	při závažném postižení CNS no response, v ostatních případech parciální léčebná odpověď	8,26,70
kortikosteroidy a vinblastin	různě intenzivní léčebná odpověď, od žádné po parciální remisi	8,26,42,44,70,121
kortikosteroidy v monoterapii	různě intenzivní léčebná odpověď od žádné po minimální léčebnou odpověď	26,44,47,70,98,99,121
doxorubicin	malá léčebná odpověď	26,70
cyklosporin	malá léčebná odpověď	26,44,47,70,99,126
vesanoid	žádná léčebná odpověď, převaha toxicity	121
azathioprin	malá léčebná odpověď	121,123
etoposid	malá léčebná odpověď	7,123
metotrexát	žádná léčebná odpověď	107
mycofenolat mofetil, vinblastin a prednison	minimální léčebná odpověď	7
imatinib	žádná léčebná odpověď	128
zoledronát a další bisfosfonáty	klinické zlepšení kostních symptomů	130–132

24 Gy, zatímco dávka 10 Gy neměla žádoucí účinek. Zkušenosti s radioterapií CNS infiltrátů jsou malé, literatura popisuje 7 pacientů léčených cílenou radioterapií na CNS infiltráty, z toho u 3 byla zaznamenána progresse a 3 měli stabilní nález po dalších 6 měsících. Radioterapii lze využít k léčbě retrobulbárních infiltrátů, ale i tam je úspěch malý, Hoffmann uvádí, že záření v dávce 20 Gy nepřineslo efekt [98]. Z uvedené publikace vyplývá, že naděje na dosažení dlouhodobé regrese infiltrátů v CNS radioterapií není velká [126,127], lze ji použít na bolestivé změny končetin [108]. Z biologické léčby byl testován imatinib. Z 37 vyšetřených histologických preparátů byla u 32 prokázána v histiocytech přítomnost genu PDGFR β (86,5%). Celkem bylo léčeno imatinibem 6 pacientů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí. V průběhu sledování se ukázalo, že léčebná odpověď na imatinib závisí od lokalizace procesu. V oblasti CNS došlo u 75% léčených k progresi, zatímco u postižení kardiovaskulárního

aparátu zůstalo v průběhu léčby stabilní. Autoři uzavírají, že v uvedených případech nebyl prokázán zásadní přínos imatinibu pro tyto nemocné [128]. V několika případech byla s malým efektem použita i vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kostní dřeně [129].

Do komplexní léčby patří také bisfosfonáty, výrazné zlepšení bylo popsáno po zoledronátu zřejmě díky jeho brzdivému vlivu na produkci zánětlivých cytokinů makrofágy a jejich migraci [130–132].

Z uvedeného přehledu léčebných zkušeností vyplývá, že rozhodování o léčbě je individuální a obvykle se po zbytek života pacientů testují různé léčebné modalit, většinou s malým, středním či žádným léčebným efektem. Optimální léčba není u této nemoci zatím definována.

Vzhledem k tomu, že jde o mladého pacienta, rozhodli jsme se pro léčbu 2-chlordeoxyadenosin napřed v monoterapii, při neúspěchu případně v kombinaci. A protože 2-chlordeoxyadeno-

sin by zablokoval pozdější provedení sběru kmenových buněk krvetvorby z periferní krve, provedli jsme iniciální sběr kmenových krvetvorných buněk po stimulačním režimu složeném z cyklofosfamidu 2 g/m² 1. den a etoposid 200 mg/m² 1.–3. den. Výsledek léčby budeme hodnotit pomocí zobrazovacích vyšetření a vyšetření kostní dřeně, jak popisuje literatura [133–138]. První kontrolní vyšetření jsme provedli ihned po sběru PBSC. Zvýšené vychytávání techneciapyrofosfátu v dlouhých kostech zůstala beze změny. Kontrolní PET-CT vyšetření, provedené po 2. cyklu a po ukončení cladribinového režimu, prokázalo patologické vychytávání glukózy v patologických ložiscích dlouhých končetin beze změny, stejně tak se neměnil patologických signál z těchto oblastí při MR zobrazení.

Z uvedeného popisu je zřetelné, že nemoc progreduje pomalu, jinak by nebylo možné, aby diagnóza byla stanovena až po 4 letech od prvních příznaků, ale je poměrně rezistentní na léčbu.

Prognóza

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození orgánů, nejdříve byl popisován fatální průběh. Údajů o prognóze je málo, největší soubor zveřejnil Veyssier Belot, který uvádí, že ze 37 nemocných 22 zemřelo v průběhu 2,7letého sledování [26]. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou nejčastější příčiny úmrtí. Neurologické postižení může způsobovat ataxii či parézy, poruchu kognitivních funkcí a vést k postupnému zhoršování funkce CNS [8].

Závěr

Jak Erdheimova-Chesterova nemoc, tak i LCH mají afinitu k stopce hypofýzy a hypotalamu. Při postižení těchto struktur je nutno vždy diferenciatně diagnosticky myslet na histiocytární onemocnění. A protože biopsie stopky hypofýzy či hypotalamu může způsobit trvalé poškození pacienta, je nutné vždy pátrat, zda nejsou přítomny extrakraniální příznaky některé z nemocí, které připadají v úvahu. Cílem tohoto textu bylo seznámit čtenáře s klinickými, zobrazovacími a histologickými nálezy, které jsou typické pro Erdheimovu-Chesterovu nemoc. S odstupem času se k případu vrátíme a vyhodnotíme použité léčebné postupy.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Mottl H, Koutecký J, Ganevová M. Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. *Čes Slov Pediat* 1994; 49: 81.
2. Mottl H, Mracek J, Kabelka Z et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí. *Čs Pediat* 1992; 47: 530–533.
3. Mottl H, Starý J. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí – klinická diagnostika a současná léčba. *Čes Pediatrie* 2007; 62: 220–225.
4. Ščudla V, Roček V, Dušek B et al. Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. *Vnitř Lék* 1987; 33: 1078–1086.
5. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – nemoc s mnoha tvářemi. Zkušenosti jednoho pracoviště a pře-

hled projevů nemoci. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1063–1081.

6. Dickson BC, Pethe V, Chung CT et al. Systemic Erdheim-Chester disease. *Virchows Arch* 2008; 452: 221–227.
7. 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.
8. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006; 253: 1267–1277.
9. Kinkor Z, Koudela K, Koudela K et al. Warfarinem vyvolaná hemoragická pseudocysta malé pánve u ženy s vrozeným genetickým defektem koagulace komplikovaná usuračním pseudoxanthomem pánevní kosti napodobující Echeimovu Chesterovu nemoc. *Acta Chir Ortop Traumatol Českoslov* 2007; 74: 114–117.
10. Kinkor Z. Severe pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease (case report). *Cesk Patol* 2001; 37: 114–117.
11. Kinkor Z. Závažné plicní postižení u Erdheim-Chesterovy nemoci. *Čes Slov Patol* 2001; 37: 114–117.
12. Kolár J, Kucera V, Povýsil C et al. Erdheim-Chester disease. *Rofo* 1984; 141: 698–701.
13. Mergancová J, Kubes L, Elleder M. Xanthogranulomatous processes in the area of the large vessels. *Cesk Patol* 1986; 22: 145–150.
14. Mergancová J, Kubes L, Elleder M. A xanthogranulomatous process encircling large blood vessels (Erdheim-Chester disease?). *Czech Med* 1988; 11: 57–64.
15. Kučera V, Čáp V, Kužel J et al. Vzácná příčina osteosklerózy: Erdheimův-Chesterův syndrom. *ČS Radiol* 1984; 38: 393–402.
16. Janková H, Řihová E. Juvenilní xanthogranulom. *Oftalmologie v kasuistikách* 2007; 3: 214–218.
17. Vašáková M. Co je to Erdheimova nemoc? *Kazuist Alergol Pneumol ORL* 2006; 3: 22–25.
18. Chester W. Über lipoigranulomatose. *Virchows Arch* 1930; 279: 561–602.
19. Jaffe HL. Metabolic, degenerative and inflammatory disease of bones and joints. Philadelphia: PA Lea and Febiger 1972: 531–541.
20. Miller RL, Sheeler LR, Bauer TW et al. EC disease. *Am J Med* 1986; 80: 1230–1236.
21. Alper MG, Zimmermann LE, Piana FG. Orbital manifestations of Erdheim-Chester disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983; 81: 64–85.
22. Garg T, Chander R, Gupta T et al. Erdheim-Chester disease with cutaneous fea-

tures in an Indian patient. *Skinmed* 2008; 7: 103–106.

23. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 579–593.
24. Kenn W, Eck M, Allolio B et al. Erdheim-Chester disease: evidence for disease entity different from Langerhans cell histiocytosis? Three cases with detailed radiological and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol* 2000; 31: 734–739.
25. Kenn W, Stäbler A, Zachoval R et al. Erdheim Chester disease: a case report and literature overview. *Eur Radiol* 1999; 9: 153–158.
26. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre B et al. Erdheim Chester disease: Clinical and radiological characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 157–169.
27. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press 2008.
28. Favara EB. Contemporary classification of histiocytis disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157–166.
29. Perras B, Petersen D, Lorch H et al. Psychoneuroendocrine disturbances in a patient with a rare granulomatous disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 248–252.
30. Brodtkin CL, Wszolek ZK. Neurologic presentation of Erdheim-Chester disease. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40: 397–403.
31. De Abreu MR, Chung CB, Biswal S et al. Erdheim-Chester disease: MR imaging, anatomic, and histopathologic correlation of orbital involvement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 627–630.
32. Salsano E, Savioardo M, Nappini S et al. Late-onset sporadic ataxia, pontine lesion, and retroperitoneal fibrosis: a case of Erdheim-Chester disease. *Neurol Sci* 2008; 29: 263–267.
33. Sistermann R, Katthagen BD. Erdheim Chester disease: a rare cause of knee and leg pain. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120: 112–113.
34. Yanagi T, Kato N, Yamane N et al. Veruca plana-like papules as a new manifestation of Erdheim-Chester disease. *Arch Dermatol* 2007; 143: 952–953.
35. Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 602–608.
36. Watermann DF, Kiesewetter F, Frosch PJ. Skin manifestations of Erdheim-Chester disease. Case report and review of the literature. *Hautarzt* 2001; 52: 510–517.

37. Hammond MD, Niemi EW, Ward TP et al. Adult orbital xanthogranuloma with associated adult-onset asthma. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 329–332.
38. Karcioğlu ZA, Sharara N, Boles TL et al. Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2003; 19: 372–381.
39. Kujat C, Martin J, Püschel W. Erdheim-Chester disease. *Radiologe* 1991; 31: 297–306.
40. Fink MG, Levinson DJ, Brown NL et al. Erdheim-Chester disease. Case report with autopsy finding. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 21: 1714–1716.
41. Tien RD, Brasch RC, Jackson DE et al. Cerebral Erdheim-Chester disease: persistent enhancement with Gd-DTPA on MR images. *Radiology* 1989; 172: 791–792.
42. Martinez R. Erdheim-Chester disease: MR of intraaxial and extraaxial brain stem lesion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1787–1790.
43. Ernemann U, Skalej M, Hermison M et al. Primary cerebral non Langerhans cell histiocytosis MR and differential diagnosis. *Neuroradiology* 2002; 44: 759–763.
44. Babu RP, Lansen TA, Chadburn A et al. Erdheim-Chester disease of the central nervous system. Report of two cases. *J Neurosurg* 1997; 86: 888–892.
45. Bohllega S, Alwatban J, Tulbah A et al. Cerebral manifestation of Erdheim-Chester disease. Clinical and radiological findings. *Neurology* 1997; 49: 1702–1705.
46. Weidauer S, von Stuckrad-Barre S, Dettmann E et al. Cerebral Erdheim-Chester disease: case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2003; 45: 241–245.
47. Wright RA, Hermann RC, Parisi JE. Neurological manifestation of Erdheim-Chester disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 72–75.
48. Shimada S, Ono K, Hashizume Y et al. Intracranial lesion of Erdheim-Chester disease. *Hum Pathol* 2007; 38: 950–951.
49. Grothe C, Urbach H, Bös M et al. Cerebellar syndrome, exophthalmos and secondary hypogonadism in Erdheim-Chester disease. *Nervenarzt* 2001; 72: 449–452.
50. Khamseh ME, Mollanai S, Hashemi F et al. Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 727–729.
51. Kovacs K, Bilbao JM, Fornasier VL et al. Pituitary pathology in Erdheim-Chester disease. *Endocr Pathol* 2004; 15: 159–166.
52. Oweity T, Scheithauer BW, Ching HS et al. Multiple system Erdheim-Chester disease with massive hypothalamic-sellar involvement and hypopituitarism. *J Neurosurg* 2002; 96: 344–351.
53. Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB. Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). *J Intern Med* 1998; 244: 529–535.
54. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting R et al. Erdheim-Chester disease: A case report with multisystemic manifestation including testes, thyroid, and lymph nodes and review of literature. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1225–1228.
55. Bullmann C, Faust M, Hoffmann E et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 365–372.
56. Mahnel R, Tan KH, Fahlbusch R et al. Problems in differential diagnosis of non Langerhans cell histiocytosis with pituitary involvement: case report and review of literature. *Endocr Pathol* 2002; 13: 361–368.
57. Sheen KC, Chang CC, Chant TC et al. Thickened pituitary stalk with central diabetes insipidus. Report of 3 cases. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 198–204.
58. Takao T, Asaba K, Tanaka H et al. A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis schowing diabetes insipidus followed by anterior hypopituitarism associated with trombnasthenia. *Endocr J* 2000; 47: 285–291.
59. Tashiro T, Sano T, Xu B et al. Spectrum of different types of hypophysitis. A clinicopathologic study hypophysitis in 31 cases. *Endocr Pathol* 2002; 13: 183–185.
60. Mohn A, Fahlbusch R, Dörr HG. Panhypopituitarism associated with diabetes insipidus in a girl with suprasellar arachnoid cyst. *Horm Res* 1999; 52: 35–38.
61. Folkerth RD, Price DL jr, Schwartz M et al. Xanthomatous hypophysitis. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 736–741.
62. Athanasou NA, Barbatis C. Erdheim-Chester disease with epiphyseal and systemic disease. *J Clin Pathol* 1993; 46: 481–482.
63. Augoustides JG, Szeto WY. Unmasked diabetes insipidus after pericardial drainage and biopsy for pericardial effusion in association with Erdheim-Chester disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 217–218.
64. Rushing EJ, Kaplan KJ, Mena H et al. Erdheim-Chester disease of the brain: cytological features and differential diagnosis of a challenging case. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 420–422.
65. Reithmeier T, Trost HA, Wolf S. Xanthogranuloma of the Erdheim-Chester type within the sellar region. A case report. *Clin Neuropathol* 2002; 21: 24–28.
66. Allen TC, Chevez-Barrios P, Shetlar DJ et al. Pulmonary and ophthalmic involvement with Erdheim-Chester disease: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1428–1431.
67. Kambouchner M, Colby T, Domenge C et al. Erdheim-Chester disease with prominent pulmonary involvement associated with eosinophilic granuloma of mandibular bone. *Histopathology* 1997; 30: 353–358.
68. Krüger S, Krop C, Wibmer T et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of interstitial lung disease. *Med Klin (Munich)* 2006; 101: 573–576.
69. Protopapadakis C, Antoniou KM, Nicholson AG et al. Erdheim-Chester disease: pulmonary presentation in a case with advanced systemic involvement. *Respiration* 2009; 77: 337–340.
70. Shamburek RD, Brewer HB jr, Gochuico BR et al. Erdheim-Chester disease. A rare multisystem histiocytic disorder associated with interstitial lung disease. *Am J Med Sci* 2001; 321: 66–75.
71. Rush WL, Andriko JA, Galateau-Salle F et al. Pulmonary pathology of Erdheim-Chester disease. *Mod Pathol* 2000; 13: 747–754.
72. Vasáková M, Fiala P, Kinkor Z. Erdheim-Chester disease. A case report. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 115–117.
73. Vaglio A, Corradi D, Maestri R et al. Pericarditis heralding Erdheim-Chester disease. *Circulation* 2008; 118: e511–e512.
74. Serratrice J, Granel B, De Roux C et al. “Coated aorta” a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 1550–1553.
75. Haroche J, Amoura Z, Dion E et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 371–392.
76. Bassou D, El Kharras A, Amezyane TT et al. Cardiac Erdheim-Chester. *Intern Med* 2009; 48: 83–84.
77. Dion E, Graef C, Haroche J et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1253–1260.
78. Granier M, Micheau A, Serre I. A rare cause of cardiac tumour: an Erdheim-Chester disease with cardiac involvement co-existing with an intracerebral Langerhans cell histiocytosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 1929–1935.
79. Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial involvement in Erdheim-Chester disease. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 682–685.
80. Kudo Y, Iguchi N, Sumiyoshi T et al. Dramatic change of Ga-67 citrate uptake before and after corticosteroid therapy in a case of cardiac histiocytosis (Erdheim-Chester disease). *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 867–869.
81. Loddenkemper K, Hoeyr B, Loddenkemper C et al. A case of Erdheim-Chester disease initially mistaken for Ormond's

- disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 50–55.
82. Bangard C, Lotz J, Rosenthal H et al. Erdheim-Chester disease versus multifocal fibrosis and Ormond's disease: a diagnostic dilemma. *Clin Radiol* 2004; 59: 1136–1141.
83. Murray M, Marshall M, England E et al. Erdheim-Chester disease. *Clin Radiol* 2001; 56: 481–484.
84. 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: 2007–2012.
85. Pickhardt PJ, Bhalla S. Unusual non-neoplastic peritoneal and subperitoneal conditions: CT findings. *Radiographics* 2005; 25: 719–730.
86. Scheer M, Hon M, Fruauff AA et al. Perinephric xanthogranulomatosis: CT diagnosis and confirmation by CT-guided percutaneous biopsy. *Clin Imaging* 2000; 24: 64–67.
87. Surabhi VR, Menias C, Prasad SR et al. Neoplastic and non-neoplastic proliferative disorders of the perirenal space: cross-sectional imaging findings. *Radiographics* 2008; 28: 1005–1017.
88. Colin P, Ballereau C, Lambert M et al. Retroperitoneal infiltration as the first sign of Erdheim-Chester disease. *Int J Urol* 2008; 15: 455–456.
89. Moore FO, Berne JD, Fox AD. Mesenteric panniculitis and Erdheim-Chester disease: xanthogranulomatous diseases confused with malignancy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 326–327.
90. Droupy S, Attias D, Eschwege P. Bilateral hydronephrosis in a patient with Erdheim-Chester disease. *J Urol* 1999; 162: 2084–2085.
91. O'Rourke R, Wong DC, Fleming S et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of acute renal failure. *Australas Radiol* 2007; 51: B48–B51.
92. Verdalles U, Goicoechea M, García de Vinuesa H et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1776–1777.
93. Wimpissinger TF, Schernthaner G, Feichtinger H et al. Compression of kidneys in Erdheim-Chester disease of retroperitoneum: Open surgical approach. *Urology* 2005; 65: 798.
94. 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: 280.
95. Canbaz F, Dabak N, Baris S et al. Erdheim-Chester disease: 99mTc-MDP bone scan provides the diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 998.
96. Dion E, Graef C, Miquel A et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006; 238: 632–639.
97. Girszyn N, Arnaud L, Villain D et al. Usefulness of combined positron emission tomography and computed tomography imaging in Erdheim-Chester disease. *Rev Med Interne* 2007; 28: 770–774.
98. Hoffmann EM, Müller-Forel W, Pitz S et al. Erdheim-Chester disease: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 803–807.
99. Gottlieb R, Chen A. MR findings of Erdheim-Chester disease. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 257–261.
100. Nakahara T, Suzuki T, Uno K et al. 18F-FDG positron emission tomographic imaging in Erdheim-Chester disease with skeletal and extra-skeletal involvement. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 935–937.
101. Namwongprom S, Núñez R, Kim EE et al. Tc-99m MDP bone scintigraphy and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 35–38.
102. Blum R, Seymour JF, Hicks RJ. Role of 18FDG positron emission tomography scanning in the management of histiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2155–2157.
103. Palotás A, Bogáts G, Lázár M et al. Radiopharmaceutical diagnosis of Erdheim-Chester's disease. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 63–65.
104. Spyridonidis TJ, Giannakenas C, Barla P et al. Erdheim-Chester disease: a rare syndrome with a characteristic bone scintigraphy pattern. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 323–326.
105. Zanglis A, Valsamaki P, Fountos G. Erdheim-Chester disease: Symmetric uptake in the 99mTc-MDP bone scan. *Hell J Nucl Med* 2008; 11: 164–167.
106. Kim EE, Romero JA. Erdheim-Chester disease demonstrated with bone radiographs and scans. *Clin Imaging* 1997; 21: 328–331.
107. Koziolok MJ, Kunze E, Müller A et al. Erdheim-Chester disease. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 132: 25–28.
108. Matsui K, Nagata Y, Hiraoka M. Radiotherapy for Erdheim-Chester disease. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 238–241.
109. Perlat A, Decaux O, Sébillot M et al. Erdheim-Chester disease with predominant mesenteric localization: Lack of efficacy of interferon alpha. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 315–317.
110. Vanichaniramol N, Kingpetch K, Buranasupkajorn P et al. Erdheim-Chester disease. *Intern Med* 2008; 47: 1633–1634.
111. Ono K, Oshiro M, Uemura K et al. Erdheim-Chester disease: case report with immunohistochemical and biochemical examination. *Hum Pathol* 1996; 27: 91–95.
112. Egan AJ, Boardman LA, Swensen SJ et al. Erdheim-Chester disease: clinical, radiologic, and histopathologic findings in five patients with interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 17–26.
113. Kim NR, Ko YH, Choe EY et al. Erdheim-Chester disease Extensive marrow necrosis: a case report and review of the literature. *Intern J Surg Pathol* 2001; 9: 73–79.
114. Busemann C, Kallinich B, Schwesinger G et al. Erdheim-Chester disease with hemophagocytosis. *Ann Hematol* 2007; 86: 847–849.
115. Rao RN, Chang CC, Uysal N et al. Fulminant multisystem non-Langerhans cell histiocytic proliferation with hemophagocytosis: a variant form of Erdheim-Chester disease. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: e39–e43.
116. Lopez P, Estes ML. Immunohistochemical characterization of the histiocytes in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Analysis of an extranodal case. *Hum Pathol* 1989; 20: 711–715.
117. Bonnetti F, Chilosi M, Menestrina F et al. Immunohistological analysis of Rosai-Dorfman histiocytosis. A disease of S-100 + CD1–histiocytes. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 411: 129–135.
118. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). Review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 19–73.
119. 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.
120. Bourke SC, Nicholson AG, Gibson GJ. Erdheim-Chester disease: pulmonary infiltration responding to cyclophosphamide and prednisolone. *Thorax* 2003; 58: 1004–1005.
121. Haroche J, Amoura Z, Trad SG. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of orbital involvement. *Eye (Lond)*. 2000; 14: 606–612.
125. Rajendra B, Duncan A, Parslew R et al. Successful treatment of central nervous

system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 423–415.

126. 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.

127. Miller RC, Villà S, Kamer S et al. Palliative treatment of Erdheim-Chester disease with radiotherapy: a Rare Cancer Network study. *Radiother Oncol* 2006; 80: 323–326.

128. 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.

129. 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.

130. Srikulmontree T, Massey HD, Roberts WN et al. Treatment of skeletal Erd-

heim-Chester disease with zoledronic acid: case report and proposed mechanisms of action. *Rheumatol Int* 2007; 27: 303–307.

131. Eyigör S, Kirazlı Y, Memis A et al. Erdheim-Chester disease: the effect of bisphosphonate treatment – a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1053–1057.

132. Mossetti G, Rendina D, Numis FG et al. Biochemical markers of bone turnover, serum levels of interleukin-6/interleukin-6 soluble receptor and bisphosphonate treatment in Erdheim-Chester disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 232–236.

133. Yahng SA, Kang HH, Kim SK et al. Erdheim-Chester disease with lung involvement mimicking pulmonary lymphangitic carcinomatosis. *Am J Med Sci* 2009; 337: 302–304.

134. de Abreu MR, Castro MO, Chung C et al. Erdheim-Chester disease: case report with unique postmortem magnetic resonance imaging, high-resolution radiography, and pathologic correlation. *Clin Imaging* 2009; 33: 150–153.

135. Salsano E, Savoiardo M, Nappini S et al. Late-onset sporadic ataxia, pontine lesion, and retroperitoneal fibrosis: a case of Erdheim-Chester disease. *Neurol Sci* 2008; 29: 263–267.

136. Monfredi O, Jones C, Warnock N. No way in & no way out: a case of renal failure due to both pre- and post-renal obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2406–2408.

137. Lin E. FDG PET/CT for biopsy guidance in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 860–862.

138. Yanagi T, Kato N, Yamane N et al. Veruca plana-like papules as a new manifestation of Erdheim-Chester disease. *Arch Dermatol* 2007; 143: 952–953.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 24. 3. 2009

Přijato po recenzi: 25. 5. 2009

www.mhwa.cz