

# Erdheimova-Chesterova choroba – poddiagnostikovaná zriedkavá choroba? – editorial

Martin Mistrík

*Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UN, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda Bratislava, Slovenská republika, prednosta doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD.*

## Komentár k | Editorial on

Adam Z et al. PET-CT dokumentovaná kompletná remise Erdheimovy-Chesterovy nemoci, trvající již čtyři roky od zahájení léčby kladribinem. Vnitř Lék 2014; 60(5-6): 499-511.

Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) je extrémne zriedkavá a pretože nie je uvedená v bežných učebniciach medicíny, mnohí lekári o tejto chorobe nikdy nepočuli. Autori Adam et al [1] nielen obohacujú odbornú literatúru o ďalší prípad ECD a jej manažment, ale prácu možno vnímať ako veľmi elegantný odkaz pre lekára akejkoľvek odbornosti. Po prvé jednoznačne pripomína, aby sme nezabúdali pod súčasným tlakom ekonomizácie, automatizácie a zefektívňovania vypočítať a počúvať, čo nám hovorí chorý. Ovšem, už len podozrenie na zriedkavú chorobu vyžaduje systematickou činnosťou vyčistený prehľad, obrovskú skúsenosť, veľkú mieru empatie, trpezlivosti a vytrvalosti. A po druhé poukazuje na dôležitosť „off label“ použitia liekov, ktoré nie je abnormálne, ako sa nám niekedy snažia podsúvať (na Slovensku) zdravotné poisťovne, administratíva či zákonodarcovia. Je predsa úplne legálne, ak sa lekár nezávisle rozhodne predpísať na terapiu danej (zriedkavej) choroby liečivo, ktoré je schválené na liečbu inej choroby („off label“ použitie).

ECD postihuje dospelých stredného veku (priemerný vek 53 rokov) a charakterizuje ju excesívna produkcia a akumulácia histiocyto v rôznych orgánoch a tkanivách [2]. Najčastejšie postihuje dlhé kosti končatín, ale môže sa vyskytnúť v tkanive za očným bulbom, obličkách, koži, mozgu, srdca, hypofýzy, retroperitoneu alebo ďalších tkanivách a orgánoch. Každý chorý môže mať odlišnú kombináciu miest i rozsahu postihnutia, čo vedie k rozmanitým symptómom až po život ohrozujúce komplikácie ako zlyhanie srdca, ťažké poškodenie pľúc a obličkové zlyhanie [3]. Definitívna diagnóza sa zakladá na klinických symptómoch, biopsii a skane kostí [4]. Typický histologický nález tvorí infiltrácia penovitými histiocytmi usídlenými v polymorfnom granulóme a fibróza alebo xantogranulomatóza s CD68 pozitívnou a CD1 negatívnou imunohistochemiou. Postihnuté tkanivo zvyčajne obsahuje zhluky lipidmi preplnených penovitých histiocyto v s príznakmi chronického zápalu a obrovskými bunkami, fibrózou a prípadnou tukovou nekrozou [5]. Druhým diagnostickým kritériom je typický nález na

skelete: na RTG bilaterálna a symetrická kortikálna osteoskleróza diafyzálnej alebo metafyzálnej oblasti dlhých kostí alebo symetrické a abnormálne zvýšené hromadenie radioizotopu v distálnych koncoch dlhých kostí dolných končatín, a niekedy horných končatín, pri <sup>99</sup>Tc scintigrafii kostí.

Až vo vydaní WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues v roku 2008 sa objavila úplne prepracovaná kapitola histiocytové a dendritické bunkové neoplázie, ktorá obsahuje úplne novú podkapitolu nazvanú „disseminated juvenile xanthogranuloma“. Choroby patriace do skupiny juvenilného xantogranulómu môžu vytvárať rôzne klinické obrazy a vyskytovať sa vo všetkých vekových kategóriách. V odbornej literatúre je možné nájsť rôzne klinické názvy pre rozličné manifestácie chorôb s uvedeným histologickým podkladom. Avšak, Erdheimova-Chesterova choroba predstavuje veľmi výraznú jednotku s nezameniteľnými črtami, ako je zvýšená denzita dlhých kostí a osteoporóza chrčtice, zvýšené vychytávanie technécia i fluorodeoxyglukózy v dlhých kostiach, fibrotické zmeny v retroperitoneu a zosilnenie cievnej steny. Ide o veľmi vzácnu chorobu, pri ktorej sa neudáva incidencia ani prevalencia, ale iba počet celosvetovo publikovaných prípadov, ktoré sa rádovo pohybujú v stovkách. A preto aj skúsenosti s liečbou ECD sú malé. Podľa toho, v ktorom období sa choroba diagnostikovala, skúšala sa dostupná liečba, pričom jej efekt bol publikovaný. Preto dnes vieme, že účinok klasických cytostatík (vinkristín, vinblastín, cyklofosfamid, adriamycín) nie je veľký.

V 90. rokoch 20. storočia sa skúšal interferon a viaceré publikácie uvádzajú jeho pozitívny vplyv [6]. Zrejme predstavuje pokrok voči výsledkom klasickej chemoterapie, a preto ho mnohí autori stále považujú za optimálny liek prvej voľby. Pri pohľade na vysoké dávky interferonu v týchto publikáciách, ako aj na základe našich vlastných skúseností s aplikáciou interferonu pri iných chorobách (chronická myelocytová leukémia, trombocytóza pri myeloproliferatívnych neopláziach) je pravdepodobné, že i chorí s ECD museli

mať výrazné vedľajšie účinky interferonu pri jeho dlhodoobej aplikácii.

V 90. rokoch minulého storočia bol objavený 2-chlorodeoxyadenosin (kladribin), ktorý sa osvedčil pri vlasatobunkovej leukémii. A v podvedomí hematológov je často spojený s výraznou hematologickou toxicitou. Avšak tento dojem vychádza zo skúseností s vlasatobunkovou leukémiou a prípadne ďalších chorôb infiltrujúcich kostnú dreň. Pričom v týchto prípadoch sa na cytopénii po kladribine podieľa fakt, že títo chorí majú už primárne cytopéniu a kladribín túto cytopéniu len prehĺbuje. Alebo v prípade lymfómov s nízkou agresivitou je to fakt, že kostnú dreň poškodzuje lymfoproliferácia.

Pri hlbšej analýze účinku kladribinu je možné z literatúry zistiť, že nielen bunky vlasatobunkovej leukémie sú veľmi vnímavé, ale aj bunky histiocytového radu sú veľmi senzitívne na cytotoxické pôsobenie kladribinu. Preto je tak účinný pri histiocytóze z Langerhansových buniek. Pri tejto diagnóze je to dokázané na stovkách chorých a tolerancia je výborná, pretože títo chorí nemajú poškodenú kostnú dreň samotnou chorobou. Pri ECD sú vo svetovej literatúre zatiaľ len ojedinelé publikácie, ktoré uvádzajú priaznivý a dlhodobý účinok kladribinu pri tejto diagnóze. Práca autorov Adam et al [1] opisuje v poradí 4. či 5. prípad, keď kladribin navodil dlhotrvajúcu liečebnú odpoveď. Z publikovanej skúsenosti je možné usudzovať, že u tých chorých, ktorých choroba je rezistentná na klasické cytostatiká a kortikoidy, je vhodné otestovať kladribin. Z opísaného prípadu nie je možné usudzovať, že bude účinný vo všetkých prípadoch. Sami autori uvádzajú, že kladribinom liečili 2 chorých s touto diagnózou, pričom u 1 dosiahli dlhodobú kompletnú remisiu [1].

Na druhej strane, v prospech výberu kladribinu hovorí všeobecne veľmi dobrá hematologická tolerancia kladribinu v monoterapii u jedincov s kostnou dreňou nepoškodenou primárnou chorobou. Preto je vhodné túto liečbu otestovať, vyhodnotiť po 4 mesiacoch a rozhodnúť sa o ďalšom možnom postupe. Je opodstatnené očakávať, že kladribin budú títo chorí tolerovať oveľa lepšie ako interferon. Ostatné liečebné možnosti sú navyše mnohonásobne nákladnejšie. Je možné použiť trvalú aplikáciu antagonistu receptora interleukínu 1 – anakinra (Kineret). Pozitívne skúsenosti s Kineretom pri tejto chorobe uvádzajú viacerí autori. Avšak je nutné užívanie doživotné, respektíve do straty liečebného účinku.

A pre chorých (50–60 %) s dokázanou mutáciou BRAF V600E sa v roku 2013 objavila nová účinná liečba BRAF inhibítormi (vemurafenib, dabrafenib a trametinib) [7,8]. Opäť však ide o liečbu podstatne nákladnejšiu ako kladribin. Preto sa z pohľadu súčasných poznatkov javí kladribin ako rozumný a ekonomicky vhodný liek pre iniciálnu liečbu Erdheimovej-Chesterovej choroby. Pri jeho neúspechu je možné skúsiť interferon  $\alpha$ , Kineret a prípadne cieľenú liečbu BRAF inhibítormi.

Dnes dostupné najlepšie terapie môžu kontrolovať a niekedy zmenšiť nádory pri ECD. A niektorí pacienti vďaka liečbe žijú skoro normálny život. Ale aj keď terapia môže ovplyvniť symptómy a rast choroby, nie je známy spôsob vyliečenia.

## Literatúra

1. Adam Z et al. PET-CT dokumentovaná kompletná remisia Erdheimov-Chesterovy nemoci, trvajúca už štyri roky od zahájenia liečby kladribinom. Popis prípadu a prehľad informácií o liečbe. Vnitř Lék 2014; 60(5–6): 499–511.
2. Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y, Erdheim. Chester Disease: a comprehensive review of the literature. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 137. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1186/1750-1172-8-1373>>.
3. Cavalli G, Guglielmi B, Berti A et al. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim-Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. Ann Rheum Dis 2013; 72(19): 1691–1695.
4. Erdheim-Chester Disease Global Alliance. Dostupné z WWW: <<http://www.erdheim-chester.org>>.
5. Plank L. Diagnostická patológia non-Langerhansových histiocytóz. Vnitř Lék 2010; 56(Suppl 2): S39–S63.
6. Arnaud L, Hervier B, Néel A et al. CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood 2011; 117(10): 2778–2782.
7. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood 2012; 120(13): 2700–2703.
8. 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(9): 1495–1500.

**doc. MUDr. Martin Mistřík, PhD.**

✉ [martinmistrik@yahoo.com](mailto:martinmistrik@yahoo.com)

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UN, Bratislava, Slovenská republika

[www.fmed.uniba.sk](http://www.fmed.uniba.sk)

*Doručeno do redakce: 10. 2. 2014*