

Erdheimova-Chesterova choroba diagnostikovaná a léčená na Hematologické a onkologické klinice FN Brno v posledních 26 letech. Popis 6 případů a přehled symptomů a léčby této nemoci

Zdeněk Adam¹, Zdeněk Řehák², Karel Starý³, Richard Chaloupka⁴, Aleš Čermák⁵, Sandra Sobolíčková², Ivanna Boichuk¹, Martin Štork¹, Viera Sandecká¹, Andrea Křivanová¹, Marta Krejčí¹, Luděk Pour¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁴Ortopedická klinika LF MU a FN Brno

⁵Urologická klinika LF MU a FN Brno

Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) je maligní histiocytární nemoc, která je obvykle provázená systémovou zánětlivou reakcí, která může být zhodnocena jako horečka nejasného původu (fever of unknown origin). Charakteristické jsou osteosklerotické kostní změny. Typickým znakem je zvýšená akumulace osteotropních radiofarmak v okolí kolenních kloubů (hot knees) a tvorba retroperitoneálních infiltrátů. ECD může postihnout prakticky kterýkoli orgán. Její incidence v dospělé populaci byla stanovena v Evropě i v USA na 3 případy/10 milionů dospělých. Počet diagnostikovaných případů v posledních letech narůstá z důvodu lepší informovanosti lékařů.

Na hematologické klinice v Brně jsme za posledních 26 let diagnostikovali a léčili šest případů ECD. Ke stanovení diagnózy vedly: bolesti v dolních končetinách s atypickou strukturou skeletu (dva případy), diabetes insipidus (dva případy), B-symptomy, febrilie a únava (dva případy), retroperitoneální fibróza (dva případy), typický obraz pro ECD na scintigrafii skeletu provedené z jiné indikace (jeden případ), oboustranný exoftalmus (jeden případ). Všechny pacienty jsme léčili kladribinem často doplněným o infuze cyklofosfamidů. Léčbu můžeme hodnotit jen u 4 pacientů, dva z nich jsou v kompletní a dva v parciální remisi, délka sledování těchto pacientů je 208, 196, 83 a 30 měsíců. Pátý pacient žije, ale přestal docházet do naší ambulance a u šestého pacienta v době hodnocení probíhá léčba.

Cílem textu je upozornit na příznaky, které mohou ECD ohlašovat, a na její léčbu. Diagnózu mohou stanovit ortopedové cílenou biopsií kosti, urologové odběrem histologie z retroperitonea, endokrinologové při hledání příčiny diabetu insipidu. Z dostupných zobrazovacích metod nejlépe informuje FDG-PET/CT vyšetření o rozsahu choroby. Pro odhalení všech osteosklerotických ložisek je vhodné zobrazení pomocí radiofarmak, která detekují novotvorbu kosti (scintigrafie skeletu anebo NaF-PET/CT).

Klíčová slova: Erdheimova-Chesterova choroba, diabetes insipidus, retroperitoneální fibróza, osteoskleróza.

Erdheim-Chester disease diagnosed and treated at the Hematology and Oncology Clinic of the Brno University Hospital in the last 26 years. Description of 6 cases and an overview of the symptoms and treatment of this disease

Erdheim-Chester disease (ECD) is a malignant histiocytic disease that is usually accompanied by a systemic inflammatory reaction (fever of unknown origin). Osteosclerotic bone changes are characteristic. A typical feature is increased accumulation of osteotropic radiopharmaceuticals around the knee joints (hot knees) and the formation of retroperitoneal infiltrates. ECD can affect virtually any organ. Its incidence in the adult population has been estimated in Europe and the USA at 3 cases/10

Zdeněk Adam

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Adam.zdenek@fnbrno.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2026;72(5):E1-E10

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2026

Článek přijat po recenzích: 28. 4. 2026

million adults. The number of diagnosed cases has been increasing in recent years due to better awareness among physicians. At the Hematology Clinic in Brno, we have diagnosed and treated six cases of ECD over the past 26 years. The diagnosis was made due to: pain in the lower extremities with atypical skeletal structure (two cases), diabetes insipidus (two cases), B-symptoms, fever and fatigue (two cases), retroperitoneal fibrosis (two cases), typical picture for ECD on skeletal scintigraphy performed for another indication (one case), bilateral exophthalmos (one case). We treated all patients with cladribine often supplemented with cyclophosphamide infusions. We can only evaluate the treatment in 4 patients, two of whom are in complete and two in partial remission, the duration of follow-up of these patients is 208, 196, 83 and 30 months. The fifth patient is alive, but is not being followed up by us, and the sixth patient is undergoing treatment at the time of evaluation and is after the 4th cycle.

The aim of the text is to draw attention to the symptoms that may indicate ECD and its treatment. The diagnosis can be made by orthopedists by targeted bone biopsy, urologists by histological sampling from the retroperitoneum, endocrinologists in search of the cause of diabetes insipidus. FDG-PET/CT examination provides information about the extent of the disease and it is advisable to supplement the imaging with radiopharmaceuticals that detect new bone formation (skeletal scintigraphy or NaF-PET/CT) and better illustrate the osteosclerotic foci typical of the disease.

Key words: Erdheim-Chester disease, diabetes insipidus, retroperitoneal fibrosis, osteosclerosis.

Úvod

Erdheimova-Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) je systémové xantogranulomatózní onemocnění. Je charakterizováno proliferací a akumulací histiocytů v pojivové tkáni v různých orgánech. S proliferací nádorových buněk je spřažena tvorba zánětlivého nádorového stromatu, které je podkladem vždy přítomné systémové zánětlivé reakce (B-symptomů).

Pacienti s ECD jsou zpočátku často vedeni pod diagnózou horečky nejasného původu (fever of unknown origin), ECD obvykle postihuje kosti, retroperitoneum, srdce, plíce, mozek, orbity a také kůži. Infiltráty utlačují okolní struktury a způsobují tak symptomy, které s přítomnou zánětlivou reakcí mohou být mylně považovány za infekční zánětlivé onemocnění (1, 2). Příznaky nemoci jsou velmi pestré a mohou přivést pacienty snad ke všem lékařským odbornostem. Domníváme se, že nejčastěji přivedou zdravotní problémy pacienty za internisty, a proto chceme nemoc připomenout a přispět tak ke zkrácení intervalu mezi prvními příznaky a stanovením diagnózy.

Erdheimova-Chesterova choroba patří mezi velmi vzácné nemoci, její výskyt byl až do roku 2023 charakterizován pouze počtem popsáných případů. V roce 2023 byla zveřejněna epidemiologická data ze společné studie italských a francouzských center. Autoři této studie konstatovali, že výskyt nemoci má v obou zemích stoupající trend, což vysvětlují lepší informovaností lékařů. Popsali však také regiony s vyšší a s nižší incidencí této nemoci a tyto rozdíly dali do souvislosti s mírou ekonomického rozvoje těchto regionů. Průměrná incidence ECD v Itálii a Francii v letech 2018–2020 byla 3,5 případů / 10 milionů dospělých obyvatel. Autoři této analýzy připomínají, že v roce 2006 byly zveřejněny popisy asi 260 případů, zatímco v roce 2023 již byl počet popsáných případů přes 1500 (3).

V roce 2025 byla zveřejněna další epidemiologická studie, tentokrát z USA, která stanovila celkovou incidenci ECD na 1,3 případů na 10 milionů obyvatel včetně dětí. Medián věku stanovení diagnózy byl 57 let. Ve věkovém rozmezí 55–59 let byla incidence 4,2 případy / 10 mil. obyvatel, ve věkovém rozmezí 45–74 let 3,0 / 10 mil obyvatel (4).

Informace o rozsahu nemoci dříve přinášelo CT a MR zobrazení. Funkční zobrazení pomocí radiofarmaka fluorodeoxyglukózy (FDG) podstatně zlepšilo a zpřesnilo informovanost o rozsahu této choroby ve srovnání s anatomickým zobrazením pomocí CT i MR (5, 6). FDG-PET/CT umožňuje přesně vyhodnocovat aktivitu nemoci, a tedy účinnost léčby. Proto jsme do našeho souboru pacientů s ECD zařadili jen pacienty s nemocí diagnostikovanou po roce 2000, kdy bylo již dostupné zobrazení FDG-PET/CT, jak při stanovení diagnózy, tak při hodnocení léčby a sledování nemocných po ukončené terapii.

Soubor pacientů

V letech 2000 až 2026 bylo na našem pracovišti diagnostikováno, léčeno a sledováno celkem šest pacientů, pět mužů a jedna žena. Medián věku souboru je 55,5 roku (rozptyl 28–71). Osteosklerotické změny skeletu byly přítomny u všech našich pacientů. Retroperitoneální infiltrace byla prokázána u čtyř pacientů. Dominující hlavní příznaky, které pacienty přivedly k lékařům a které vedly k zahájení diagnostického procesu, byly:

- bolesti v dolních končetinách s atypickou strukturou skeletu (dva případy),
- diabetes insipidus (dva případy),
- B-symptomy (zvýšené teploty a únava) (nejméně ve dvou případech),
- typický obraz pro ECD, nález zvýšené akumulace v kostech sousedících s kolenním kloubem zvaný „hot knees“ na scintigrafii skeletu provedené z jiné indikace (jeden případ),
- oboustranný exoftalmus (jeden případ).

Pro léčbu našich pacientů jsme používali vždy 2-chlordeoxyadenosin synonymem kladribin (preparát Litak). Lék jsme podávali podkožně v dávce 5 mg/m² den 1 až 5 ve 28denních cyklech. Při cytopenii jsme intervaly mezi cykly prodlužovali. Po 3 až 4 cyklech jsme prováděli kontrolu léčebné odpovědi pomocí FDG-PET/CT vyšetření. V případě nedostatečné léčebné odpovědi jsme v dalších cyklech přidávali ke kladribinu cyklofosfamid. V prvním případě jsme podali cyklofosfamid (CFA) v dávce 300 mg i. v. 1.

Tab. 1. První příznaky vedoucí ke stanovení diagnózy ECD, místo odběru histologie a rozsah nemoci stanovený s pomocí FDG-PET/CT zobrazení

Pacient Rok narození	Datum stanovení diagnózy a věk pacienta	První příznaky a nálezy vedoucí ke stanovení diagnózy ECD	Místo odběru Histologie	Mutace BRAFV600E	Rozsah nemoci
Muž nar. 1953	Dg. stanovena v roce 2009 ve věku 52 let	V roce 2005 diabetes insipidus, postižení stopky hypofýzy, febrilie a zvýšené CRP. V roce 2025 měl vyšší akumulaci FDG ve femuru, ale vyš. lékař to neuměl interpretovat. Od roku 2009 začalo vyš. v naší ambulanci, ortopedové provedli cílenou biopsii femuru a stanovili diagnózu	20. 10. 2009 Cílená biopsie femuru, Histologie prokázala xantogranulom, což s dalšími nálezy odpovídalo ECD	Nevyšetřeny	V roce 2005 zvýšená akumulace FDG v dlouhých kostech s osteosklerotickými ložisky, zesílení stěny břišní aorty a jen minimální fibrózní změny perirenálně vpravo. Jiná měkkotkáňová ložiska neprokázána
Muž nar. 1965	Dg. stanovena v roce 2008 ve věku 43 let	V roce 2004 diabetes insipidus + zánětlivé projevy. 2006 biopsie hypofýzy vedoucí k panhypopituitarismu. Dg. stanovena až v roce 2008	20. 11. 2008 Trepanobiopsie lopaty pánevní. Histologie prokázala ložisko xantogranulomu, což s dalšími nálezy odpovídalo ECD.	Nevyšetřeny	Mnohočetná osteosklerotická ložiska s akumulací FDG. Infiltrace CNS, paranazálních dutin, očních víček, retroperitonea
Žena, nar. 1960	Dg. stanovena v roce 2019 ve věku 59 let	V roce 2018 bolesti kolene a změny struktury kostí na rtg a CT kolene. V roce 2020 diabetes insipidus	12. 3. 2019 Biopsie kolene. Histologie prokázala ložisko fibroinflammatory xantogranulomu, což s dalšími nálezy odpovídalo ECD	Prokázána mutace BRAFV600E	Mnohočetná osteosklerotická ložiska dlouhých kostí. Infiltrát v retroperitoneu a podél ilických cév. Suspektní infiltrát v hilu jaterním s akumulací FDG
Muž, nar. 1960	Dg. stanovena v roce 2023, ve věku 63 let	V roce 2022 a 2023 bolesti dolních končetin, úbytek svalstva a zánětlivá reakce. Na rtg skvrnitá struktura tibí a femurů.	30. 8. 2023 Biopsie tibie, nález fibroinflammatory ložiska xantogranulomu, což s dalšími nálezy odpovídalo ECD	Mutace BRAF vyšetřeny a neprokázány	Mnohočetná osteosklerotická ložiska s abnormální akumulací FDG, měkkotkáňová ložiska neprokázána
Muž, nar. 1954	Dg. stanovena v roce 2025 ve věku 71 let	V roce 2025 únava, vyšetřován pro karcinom prostaty, na možnost ECD upozornil typický nález na scintigrafii skeletu	8. 4. 2025 Biopsie ložiska v ledvině. xantogranulomový infiltrát a fibroinflammatory změny což s dalšími nálezy odpovídalo ECD	Mutace BRAFV600E prokázána	Mnohočetná osteosklerotická ložiska v dlouhých kostech. Zesílení stěny aorty, abdominální retroperitoneální a perirenální infiltráty s akumulací FDG, oboustranná infiltrace ledvin
Muž, nar. 1997	Dg. stanovena v roce 2025, ve věku 28 let	Jaro 2025 exoftalmus, otok genitálu a dysurie. Nález retrobulbárních infiltrátů při diplopii a retroperitoneálních infiltrátů komprimujících uretery s následnou implantací stentů	Biopsie retroperitoneálního infiltrátu a retrobulbárního infiltrátu, což s dalšími nálezy odpovídalo ECD	Mutace BRAF vyšetřeny ale neprokázány. Prokázána patol. exprese cyklinu D1, charakteristická pro tuto malignitu	Mnohočetná osteosklerotická ložiska. Retrobulbární infiltráty, infiltráty paranazálních dutin, perikardiální výpotek, infiltrace míšních kořenů, retroperitoneální infiltráty a infiltrát jater a pankreatu. Patol. akumulace FDG v oblasti hypofýzy, diabetes mellitus k datu únor 2026 neprokázán

až 5. den, u dalších pacientů jsme podávání cyklofosfamidů redukovali na den 1 a den 3 cyklu. U dvou pacientů jsme přistoupili k podávání anakinry (Kineret). V jednom případě to bylo až po zjištění nedostatečné léčebné odpovědi na kladribin a v druhém případě, který se vyznačuje značnou agresivitou nemoci, podáváme Kineret od počátku nemoci. Kineret má potenciál potlačit systémovou zánětlivou reakci. Poslední pacient měl perikardiální výpotek, který vyžadoval drenáž perikardu. Sekreci z drenáže utlumily až vysoké dávky metylprednisolonu 250 mg/den, které nelze dlouhodobě podávat. Proto jsme u tohoto pacienta ihned přešli na podávání anakinry. To vedlo k zastavení sekrece z perikardiálního drénu a jeho následnému odstranění.

Léčba byla plánovitě ukončena u 4 ze 6 pacientů, z toho u dvou pacientů dosáhla kompletní remise a u dvou hodnotíme léčebnou odpověď jako parciální remisi. Jeden pacient nechtěl pokračovat v léčbě a přestal docházet na naši ambulanci, takže léčebný efekt nelze hodnotit. U posledního pacienta probíhá léčba. Všichni pacienti z uvedeného souboru jsou k datu únor 2026 naživu. Léčbu můžeme hodnotit jen u 4 pacientů, dva z nich jsou v kompletní a dva v parciální remisi, délka sledování těchto pacientů je 208, 196, 83 a 30 měsíců. Pouze u jedné pacientky pozorujeme anemizaci s morfologickými známkami myelodysplastického syndromu (MDS). Bližší údaje k jednotlivým případům uvádějí tabulka 1 a 2.

Tab. 2. Léčba jednotlivých pacientů a její výsledky

Pacient Rok narození	Datum stanovení diagnózy a věk pacienta	Léčba a její poslední podání	Délka sledování od stanovení dia- gnózy. Poslední kontrola pacientů byla v únoru 2026	Léčebná odpověď (PET/CT + kli- nické hodnocení)
Muž, nar. 1953	Dg. stanovena v roce 2009 ve věku 52 let	Litak 10 mg den 1–5 CFA 300 mg den 1–5 Celkem 7 cyklů této kombinace, poslední léčba v červnu 2010	Žije, délka sledování 196 měsíců	Bez ložisek nemoci na PET vyšetření přetrvává diabetes insipidus. Hodnotíme jako CR
Muž, nar. 1965	Dg. stanovena v roce 2008 ve věku 43 let	Litak 3 cykly monoterapie den 1–5 4.–6. cyklus Litak den 1 až 5 CFA 300 mg den 1 až 5 Poslední podání červenec 2009 Kineret pro zánětlivé symptomy od roku 2011 trvale	Žije, délka sledování 208 měsíců	Na PET jen parciální regrese. Progredující ataxie a dysartrie. Hodnotíme jako PR
Žena, nar. 1960	Dg. stanovena v roce 2019 ve věku 59 let	6 cyklů Litak v monoterapii den 1–5 7. a 8. cyklus Litak s CFA 600 mg den 1 cyklu. Poslední léčba v říjnu 2020	Žije, délka sledování 83 měsíců	Na PET jen drobný paraaortální infiltrát v retroperitoneu s nesignifikantní akumulací FDG, ale anémie morfologické změny kostní dřene odpovídající MDS. Hodnotíme jako CR, ale s MDS po léčbě
Muž, nar. 1960	Dg. stanovena v roce 2023, ve věku 63 let	Litak monoterapie cyklus 1 až 5 V 6. až 8. cyklu Litak den 1–5 CFA 300 mg den 1 a 3 Poslední léčba v září 2024	Žije, délka sledování 30 měsíců.	Bez zvýšení akumulace FDG a bez klin. symptomů. Hodnotíme jako CR
Muž, nar. 1954	Dg. stanovena v roce 2025 ve věku 71 let	První cyklus Litak v monoterapii Pak k nám pacient přestal chodit	Telefonicky ověřeno k datu únor 2026 žije	Nelze hodnotit
Muž, nar. 1997	Dg. stanovena v roce 2025, ve věku 28 let	2 cykly Litak v monoterapii den 1 až 5 2 cykly Litak v kombinaci s CFA Litak den 1 až 5 CFA 300 mg den 1 a 3 cyklu + Kineret 1 amp. denně	V roce 2026 probíhá léčba	Snížení akumulace FDG po 4. cyklu léčby

Hodnocení léčebných odpovědí jsme prováděli na základě kombinace klinických a zobrazovacích kritérií, v našem případě PET/CT zobrazení, tak jak je popsal Goyal (34).

Diskuze

Histopatologie a etiopatogeneze

Charakteristickým znakem ECD je xantomatózní či xantogranulo-
matózní infiltrace orgánů. Patologické infiltráty jsou tvořeny pěnítmými
histiocyty (histiocyty s bohatými tukovými inkluzemi – foamy cells),
dále histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a s příměsí malých reaktivních
lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje fibróza.
Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou
vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního
středu a lemem pěníté cytoplazmy na periferii. Histiocyty vykazují poziti-
vitu CD68, CD163 a faktoru XIIIa. Jsou CD1a–, CD207– a jen vzácně (asi jen
ve 20 %) v nich byl prokázán protein S100. Langerin bývá obvykle nega-
tivní (1, 2). ECD morfologicky patří do širší skupiny xantogranulomových
onemocnění, která se zásadně liší klinicky, ale ne morfologicky. Patří sem:

- xantoma planum, který se vyskytuje nejčastěji v souvislosti s ga-
mapatií,
- ložiskový xantogranulom, který častěji postihuje děti a někdy spon-
tánně mizí,
- nekrobiotický xantogranulom, který je asociován s monoklonální
gamapatií (7),
- asociace xantogranulomu s onemocněním IgG4-related disease
(IgG4-asociované onemocnění) (8),
- systémové ECD onemocnění, které bývá asi v 10 % asociováno
s některou z myeloidních neoplazií (1, 2, 9).

Xantogranulom, který je morfologickým podkladem ECD, je po-
važován za maligní onemocnění, u něhož jsou často, ale ne vždy,
prokazovány charakteristické mutace. Z nich nejdříve dokumentova-
ná byla mutace BRAF, pojmenovaná BRAFV600E. Následně popsány
abnormality v dráze MAPK, mutace RAS, PIK3CA a NRAS. Ty způsobují
aberrantní aktivaci této signální dráhy (10). Nově byla k typickým znakům
nemoci přiřazena aberrantní exprese cyklinu D1, která byla prokázána
i u popsaného pacienta (11).

Klinické projevy

ECD je systémové onemocnění, v dalším textu stručně připomene-
me možné projevy ECD (7). Symptomy nemoci v největším evropském
souboru uvádí tabulka 3.

Kombinované osteosklerotické a osteolytické změny

Kostní postižení je přítomno u všech pacientů s touto nemocí.
Nejčastějším a dobře viditelným znakem je symetrická skleróza metafýz
a diafýz dlouhých kostí dolních končetin, obvykle částí přiléhajících ke
kolenním kloubům. Od toho byl odvozen termín „hot knees – horká
kolena“, protože při zobrazení skeletu osteotropním radiofarmakem
Tc-difosfonátem vykazovala kolena a jejich okolí nejvyšší aktivitu.
Nejčastěji postižené kosti jsou femur, tibia a fibula a v menší míře
bývají postiženy dlouhé kosti horní končetiny. Dále bývá popisováno
postižení obratlů, žeber, klavikuly, kostí lebky, pánve. Postižení kraniofa-
ciálního skeletu může být spojené s infiltrací paranazálních sinů a infil-

Tab. 3. Charakteristika ECD v souborech pacientů z Itálie a z Francie (3)

	Pacienti z Itálie (n = 118)	Pacienti z Francie (n = 238)
Věk stanovení diagnózy	56,5 (19–81)	62 (21–86)
Muži	88 (74,6 %)	168 (70,6 %)
Orgánové poškození		
Kosti	105 (89,0 %)	192 (80,7 %)
Perirenální infiltráty	81 (68,6 %)	156 (65,5 %)
Centrální nervový systém	60 (50,8 %)	86 (36,1 %)
Hypofýza	42 (35,6 %)	58 (24,4 %)
Srdce a perikard	53 (44,9 %)	105 (44,1 %)
Velké cévy	51 (43,2 %)	143 (60,1 %)
Kůže	50 (42,4 %)	61 (25,6 %)
Kraniofaciální infiltráty	33 (28,0 %)	78 (32,8 %)
Plíce	35 (29,7 %)	79 (33,2 %)

trací lební báze. Patologická ložiska v kostech mívají smíšený charakter osteolyticko-osteosklerotický. Onemocnění představuje dobrý cíl pro zobrazování prostou a jednoduchou scintigrafií skeletu s ^{99m}Tc -difosfonáty a je možnost PET/CT zobrazení s osteotropním radiofarmakem NaF (natrium fluorid) s velmi vysokou senzitivitou (12–16).

Infiltrace retroperitonea a poškození ledvin

Retroperitoneální fibrotické změny jsou sice častěji způsobeny retroperitoneální fibrózou při nemoci asociované s IgG4 (IgG4-related disease – IgG4-RD). Ale ECD může způsobit podobný obraz i potíže jako IgG4-RD, tedy zpomalit průtok ureterem či jej zcela zablokovat, a tedy způsobit hydronefrózu. Infiltráty ECD v retroperitoneu a v pánvi mohou komprimovat žilní kmeny, zpomalit návrat krve z dolní končetiny a způsobit tak otok jedné či obou dolních končetin (17).

Zpočátku bývá postižení retroperitonea asymptomatické a může být odhaleno při zobrazovacím vyšetření, provedeném z jiné indikace.

Teprve až výrazná komprese ureterů či žilních kmenů vyvolává klinické příznaky. Infiltrace retroperitonea je po kostech druhou nejčastější lokalizací ECD. Retroperitoneální infiltrace však nemusí postihovat pouze retroperitoneální vazivo, může dojít k infiltraci ureterů a renálních síní. Výsledkem je poškození funkce ledvin a je nemožné odlišit, zda příčinou poškození funkce ledvin je narušení jejich drenáže s vytvořením hydronefrózy, anebo zda jde i o přímé poškození parenchymu ledvin a ureterů ECD.

CT zobrazení břicha v těchto případech popisuje „hairy kidney“, neboli vlasaté ledviny, protože infiltrace perirenálního tuku se paprskovitě šíří do okolního tuku a tvoří tak dojem „vlasů ledviny“. V případech závažné retroperitoneální formy ECD vedoucí ke kompresi ureterů je implantace stentů jediným východiskem (18, 19), viz obrázek 1.

Největší analyzovaný soubor s uvedeným typem poškození obsahoval 195 pacientů, a z nich mělo 147 perirenální, renální poškození. Celkem 70 pacientů mělo hydronefrózu, která byla u 47 bilaterální. Atrofie ledvin byla detekována u 16 pacientů, z toho ve 14 případech byla unilaterální. Infiltrace cévní stopky ledviny byla nalezena u 60 a stenóza arterie renalis u 31 pacientů. Renální filtrace byla v této skupině pacientů snížena oproti filtraci u nemocných s ECD bez tohoto typu poškození. Zavedení ureterálních stentů často nevedlo ke zlepšení filtrace. Postižení funkce ledvin je u pacientů s ECD časté a obvykle při léčbě nedochází ke zlepšení (20).

Plíce

Postižení plic může často unikat pozornosti díky minimálním příznakům. U některých případů byla popsána histiocytární infiltrace subpleurálně, septálně a peribronchiálně. Pro odhalení těchto nálezů je třeba provést high-resolution CT (HRCT). Postižení plic může zůstat

Obr. 1. Typické zobrazovací nálezy u ECD

Erdheimova-Chesterova choroba se typicky projevuje hyperostózou, nejčastěji postihující femury a tibie v blízkosti kolenních kloubů (hot knees), ale i jinde, jak ilustruje zobrazení pomocí scintigrafie skeletu.

Dalším typickým projevem je fibróza v okolí ledvin (vlasaté ledviny) a zesílení stěny aorty případně dalších velkých cév, jak ilustruje CT zobrazení dutiny břišní, v němž písmeno F je vloženo do oblastí s fibrotickými změnami.

dlouho oligosymptomatické a vyšetření plicních funkcí u postižených osob prokáže mírnou až střední hypoxii, sníženou difuzní kapacitu a restriktivní změny (21).

Srdce

Histiocytární maligní buňky mohou infiltrovat perikard, myokard, ale i koronární tepny. Nejčastěji je ale postižen perikard, což se projeví zesílením perikardu a vytvořením výpotku. Progrese výpotku může nemocného ohrozit srdeční tamponádou. Vzácnější je myokardiální hypertrofie až tvorba pseudotumoru, nejčastěji v pravé síni. Tyto pseudotumory lze detekovat pomocí MR zobrazení, ale lze je zachytit i pomocí FDG-PET/CT zobrazení.

Kardiální infiltrace má své funkční důsledky: hypertenzi, arytmiie, chlopenní vady, trombembolismus a kongestivní srdeční selhání. Okluze koronárních tepen při ECD může způsobit infarkt myokardu. V souboru 40 pacientů s některou z forem poškození srdce při ECD byl nejčastější perikardiální výpotek (73 %) a infiltrace pravé síně (70 %) (22).

Postižení srdce signalizuje nepříznivou prognózu, diseminovanou chorobu a špatnou léčebnou odpověď (22).

Změny cév

Nemoc infiltruje nejčastěji aortu, což vede k zesílení aortální stěny s anglickým názvem „coated aorta“. Tento obraz je výsledkem infiltrace cévní adventicie histiocytárními buňkami. Jak je uvedeno výše, choroba někdy infiltruje také koronární tepny a jsou zprávy i o infiltraci interkostálních arterií. Infiltrace cévní stěny zůstává často asymptomatická a jen ve výjimečných případech má za následek infarkt myokardu případně renovaskulární hypertenzi anebo ischemické poškození cévou vyživova-

ného orgánu. V literatuře lze nalézt popisy případů s následky arteriální okluze, například popis okluze arterií vyživujících míchu, což způsobilo spinální ischemii, nebo infiltrace vertebrálních arterií či infiltrace dolní duté žíly. Nejznámějším obrazem je však coated aorta (23). Obrázek 2 ilustruje mnohočetná ložiska u našeho posledního pacienta.

Postižení očí a kraniofaciální oblasti

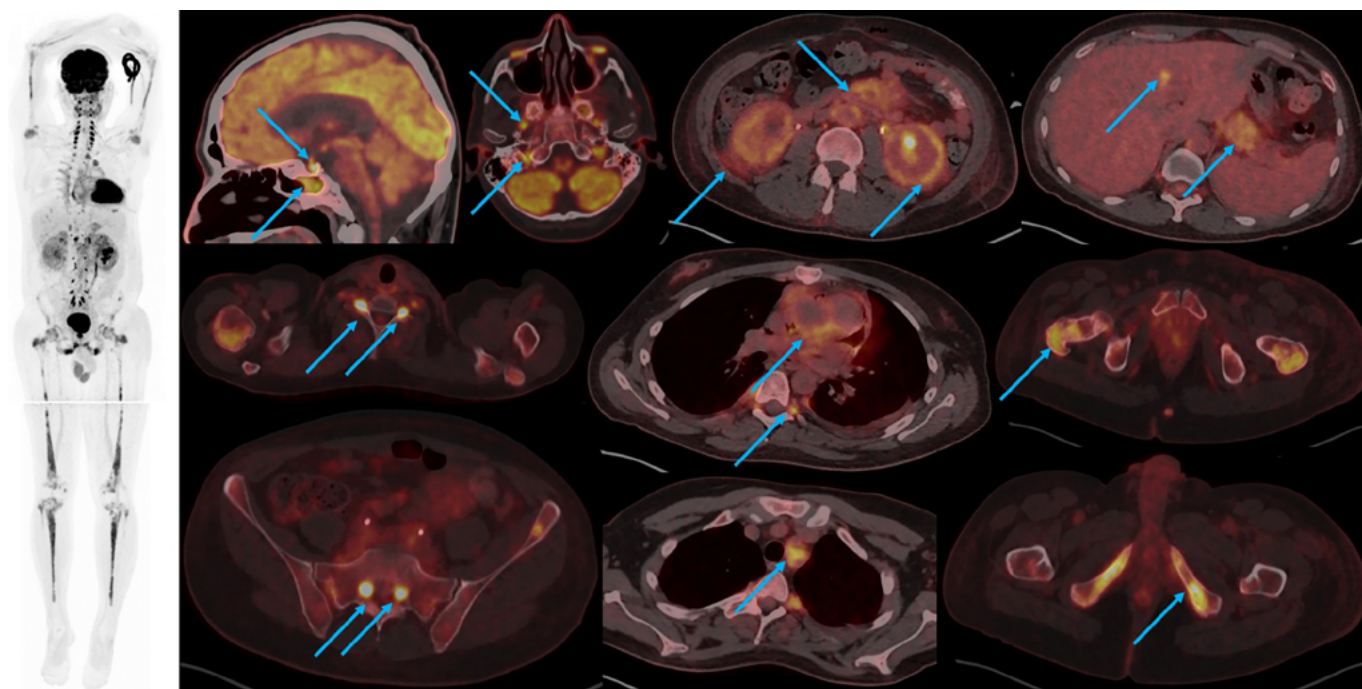
Histiocytární infiltrace retroorbitálního prostoru je velmi častým klinickým projevem, má za následek unilaterální či bilaterální exoftalmus a diplopii či jiné zrakové problémy. V některých případech byl pozorován edém papily zrakového nervu. Při CT zobrazení lze detekovat orbitální pseudotumor. V případech rezistentních na léčbu je třeba provést operační zmenšení pseudotumoru (24).

Postižení očí může být součástí širšího kraniofaciálního postižení s infiltrací paranasálních sinů, infiltrací lební báze. Infiltrace zevního zvukovodu chorobou ECD může imitovat zánět podobně jako infiltrace zvukovou histiocytózou z Langerhansových buněk (LCH) (25).

Neurologické projevy

V literatuře je popsáno hodně případů s infiltráty v oblasti nervového systému: v parenchymu mozku, infiltráty tvrdé pleny, žilních sinusů. Literatura popisuje také infiltráty v oblasti spinální, přesněji infiltráty v oblasti nervových kořenů. Tento typ postižení byl přítomen u našeho posledního pacienta, který měl rovněž patrné postižení odstupů některých hlavových nervů (n. trigeminus a n. vestibulocochlearis vpravo). Po delším průběhu nemoci byla popsána atrofie mozkového kmene a cerebella podobně jako u pacientů s histiocytózou z Langerhansových buněk (26).

Obr. 2. FDG-PET/CT vyšetření před zahájením léčby kladribinem



Vlevo MIP (projekce maximální intenzity) v černobílé škále a detaily ve fúzi PET v barevné škále HotBody.

Ložiskově vysoká akumulace FDG v hypofýze, sfenoid. dutině, v odstupech hlavových nervů (N. trigeminus a vestibulocochlearis vpravo), v obalech míšních kořenů v neuroforamech v C, Th, L i S úseku (jde o méně obvyklý, ale extrémní nález), v srdci (perikardu, aort. odstupu, naopak akumulace v LK je fyziologická), perirenálně (hairy kidneys – typický nález), v postižených místech skeletu (nejaktivnější místa jsou dolní raménka stydkých kostí, ne v okolí kolenních kloubů), další aktivní místa patrná v obrázku – mediastinální a mezenterální lymfadenopatie, ložiska v játrech a slinivce (neobvyklé nálezy). Arteficiálně aktivita v hadičce i.v. kanyly v úrovni levého lokte.

Infiltráty v oblasti CNS mají za následek různé neurologické problémy, ale i psychické změny typu poruch osobnosti, depresivitu, anxiety, emoční poruchy a poruchy paměti. V souvislosti s touto nemocí byla popsána i fokální demyelinizace (27).

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

Endokrinní systém

ECD často infiltruje hypothalamus, stopku hypofýzy a hypofýzu podobně jako histiocytóza z Langerhansových buněk. To způsobí deficit hypothalamicko-hypofyzárních hormonů. Diabetes insipidus bývá první klinicky zjevnou poruchou. V závěsu za těmito nejčastějšími problémy je snížení gonadotropinů, nedostatek somatotropinu a kortikotropinu, ale i tyreotropinu.

Postižení hypofýzy je vidět na MR zobrazení jako rozšíření stopky hypofýzy. Je způsobeno histiocytární infiltrací. Endokrinní systém je postižen v 50 % až 60 % všech případů ECD, tedy podstatně častěji než u histiocytózy z Langerhansových buněk. Proto endokrinologická ambulance může být tedy první specializovanou ambulancí, kam se pacienti se zatím nerozpoznanou ECD dostanou. A tak endokrinolog může být prvním lékařem, který vysloví podezření na histiocytární onemocnění (29).

Další orgány

Testikulární infiltrace byla také popsána, ale je spíše výjimečná, podobně jako infiltrace ovarií. Nemoc je překvapivě jen málokdy příčinou lymfadenopatie (1, 2).

Infiltrace trávicí trubice, jater a pankreatu se v literatuře popisuje jako spíše výjimečná, ale vstupní FDG-PET/CT našeho posledního pacienta dokazuje, že se lze setkat i s infiltrací pankreatu. Postižení trávicího traktu se může projevit obstrukčními symptomy, extrahepatální cholestázou, hepatomegalií, hypoalbuminemií (1, 2).

Kožní postižení bývá přítomno asi u 20 % nemocných. ECD na kůži tvoří xantomová kožní ložiska, nejčastěji na víčkách jako mnohočetná xantelesmata. Ale jsou popisovány i kožní xantomy mimo obličej. Popsané jsou také morfy tvořící panniculitidu. Biopsie kožních ložisek však neumožňuje diagnostiku ECD, protože stejné kožní morfy mohou patřit jiným xantogranulomovým chorobám včetně nekrobiotického xantogranulomu, který souvisí s monoklonální gamapatií. Nález kožního xantogranulomového ložiska je nutno brát jako důvod k dalšímu vyšetření s cílem zjistit, zda jde o izolovanou kožní morfu, anebo projev systémové nemoci (1, 2).

Stanovení diagnózy

Diagnózu lze stanovit histomorfologickým vyšetřením odebrané tkáně. K vyšetření dnes již patří i molekulárně biologické vyšetření, viz tabulka 4. Vzhledem k různorodosti příznaků navštíví pacienti s ECD internisty pro horečku nejasného původu (fever of unknown origin), endokrinologa pro diabetes insipidus, ortopeda pro bolesti dolních končetin, urologa pro retroperitoneální expanzi s kompresí ureterů. Stanovení diagnózy může urychlit, pokud jsou tito pacienti s ECD vyšetřeni metodou FDG-PET/CT případně scintigrafií skeletu, neboť ECD má na těchto vyšetřeních charakteristický obraz. Provedení FDG-PET/CT vyšetření je považováno za vhodné pro pacienty s nejasnými příčinami febrilií anebo subfebrilií se zvýšenými markery zánětu.

Léčba ECD

Nemoc je velmi vzácná a názory na optimální léčbu jsou získávány na podkladě informací plynoucích z popisů jednotlivých případů či malých sérií pacientů. Zde jen ve stručnosti shrneme základní principy.

Léčba ECD může cílit jednak na zánětlivou reakci probíhající ve stromatu tohoto nádoru, a jednak na samotné maligní histiocytární buňky.

Tlumení zánětlivé reakce vyvolané ECD

Kortikoidy ve vyšších dávkách mají potenciál tlumit zánětlivou reakci stromálních buněk ECD, nicméně nutné jsou vysoké dávky kortikoidů, které není možné dlouhodobě tolerovat. A proto jsou hledány a testovány další léky, které tlumí zánětlivou reakci s touto nemocí spřaženou (30–32).

Tab. 4. Kritéria Erdheimovy-Chesterovy choroby. Pro stanovení diagnózy je třeba naplnit klinické a histologické charakteristiky (1)

Klinické nálezy
a) Symetrická diafyzální a metafyzální osteoskleróza kostí dolních končetin a/nebo b) další typické projevy: perirenální infiltrace a fibróza (hairy kidney), zesílení stěny abdominální aorty (coated aorta), pseudotumor v pravé síni, xantelasma; exoftalmus; osteoskleróza kostí obličeje
Histopatologické nálezy
Typické jsou pěníte buňky neboli histiocyty obsahující inkluze lipidů, fibrotické změny a také Toutonovy obrovské buňky
Imunohistochemický průkaz CD68 nebo CD163 a negativita CD1a
Molekulární nálezy
Průkaz následujících změn v histiocytárních buňkách: a) mutace BRAFV600E b) aktivující mutace genu BRAF jiné než BRAFV600E anebo mutace MAPK, jako je KRAS, NRAS, MAP2K1, ARAF, MAP3K1 c) genová fúze vedoucí k aktivaci signální dráhy MAPK d) aktivující mutace CSF1R

Nejvíce zkušeností je s anakinrou (antagonista receptoru pro interleukin-1 (IL-1), jehož hlavní indikací jsou autoinflamatorní choroby a další revmatologické nemoci.

První popis úspěšné léčby tří pacientů s ECD zveřejnili autoři z Francie v roce 2010. Tato zpráva podnítila další testování anakinry v této indikaci. K dispozici je více popisů případů a jedna retrospektivní klinická studie se 12 pacienty léčenými anakinrou. U tří pacientů bylo v této studii podávání anakinry přerušeno pro netoleranci, takže dlouhodobou léčbu podstoupilo 9 pacientů. Aktivita nemoci se výrazně zmírnila u pěti z devíti léčených a tito pacienti popisovali také výrazné subjektivní zlepšení.

Anakinra se u ECD stále těší velké oblibě, protože cílená biologická léčba indukce nežádoucích účinků, které anakinra může utlumit.

Z novějších postupů inhibice interleukinu-1, a tím celé zánětlivé reakce u ECD, je použití kanakinumabu, humánní protilátky typu IgGk proti IL-1 (23).

Systémovou zánětlivou reakci tlumí také sirolimus. Jeho podání u ECD bylo popsáno v jedné studii s 10 pacienty. U osmi pacientů z deseti léčených bylo popsáno dlouhodobé zlepšení a nemoc progredovala pouze u dvou z deseti léčených sirolimem. Léčebný účinek sirolimu je také dokumentován v několika popisech případů.

A použity byly také léky blokující tumor nekrotizující faktor (anti-TNF preparáty, které se běžně používají v revmatických chorobách). Léčba anti-TNF preparáty vedla ke zmenšení intenzity klinických příznaků ECD (1, 2).

U ECD existuje tedy více léků, které lze použít k tlumení zánětlivé reakce. Na našem pracovišti v této indikaci používáme již léta anakinru, s kterou máme zkušenost z četných jiných diagnóz (syndrom Schnitzlerové, Stillova nemoc dospělých, SAPHO syndrom).

Interferon alfa

Ze starších léků, které cílí na maligní histiocyty, je nutno zmínit interferon alfa, který zmiňují současné guidelines (1, 2). S nežádoucími účinky interferonu alfa jsme velmi dobře seznámili u našich pacientů s mnohočetným myelomem v letech, kdy se u nich podával v rámci udržovací léčby. U mnohočetného myelomu byla léčba interferonem alfa opuštěna pro malý přínos při značných nežádoucích účincích. Vzhledem k tomu, že jsme se v předchozích letech velmi dobře seznámili s nežádoucími účinky interferonu alfa, tak jsme jej nepoužili u pacientů s ECD.

Kladribin

Dalším účinným lékem je 2-chlordeoxyadenosin neboli kladribin. Tento lék je nejvíce účinný v buňkách s rychlou aktivací (fosforylací) 2-chlordeoxyadenosinu a jeho pomalou deaktivací (defosforylací) cytoplazmatickou 5-nukleotidázou, což jsou lymfocyty a monocyty. A vzhledem k tomu, že ECD, podobně jako histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis - LCH), se odvozuje od monocytární linie, tak 2-chlordeoxyadenosin má dobrý léčebný potenciál u těchto dvou chorob (LCH a ECD). Kladribin již roky používáme na našem pracovišti pro léčbu LCH a také pro léčbu ECD. Léčba kladribinem v monoterapii obvykle nevedla u pacientů s ECD k závažné cytopenii, jak jsme vídávali u pacientů s lymfoproliferacemi, které infiltrovaly

kostní dřeň. Přidání cyklofosfamidů výrazně zvyšuje účinek kladribinu, ale při kombinované léčbě jsme se setkávali s následnou cytopenií. Při použití kladribinu v kombinaci s cyklofosfamidem je třeba počítat s myelosupresí (33, 34).

Cílená léčba

Dále se u ECD používá cílená léčba. U pacientů s mutací BRAFV600E lze použít vemurafenib anebo dabrafenib. Tato léčba je sice účinná, ale je spojená s četnějšími nežádoucími účinky. Goyal popsal v souboru 64 pacientů sice 85 % léčebných odpovědí, ale u 61 % takto léčených pacientů bylo nutné léčbu přerušit pro nežádoucí účinky léčby (35).

U pacientů bez uvedené mutace neboli u osob s wild type BRAF mutací nebo u variantních BRAF mutací lze použít inhibitory MEK kináz, trametinib nebo cobimetinib. Empirická léčba MEK-inhibitory je považována za rozumný přístup pro pacienty bez průkazu mutace BRAFV600E a bez detekce mutace MAPK dráhy, pokud mají závažné orgánové poškození (1, 2). U nás je preparát cobimetinibu dostupný pod názvem „Cotellic“ po schválení plátcem zdravotní péče.

Francouzští autoři popsali dobrý efekt MEK inhibitorů bez závislosti na výsledku vyšetření mutace MAPK dráhy (36). Případnou zánětlivou reakci vyvolanou cobimetinibem tlumí anakinrou (37, 38, 39).

Skupina z Mayo Clinic a Alabamy však tvrdí, že mutační status MAPK-ERK signální dráhy zásadně ovlivňuje výsledek léčby trametinibem anebo cobimetinibem (40). Jejich soubor pacientů byl však menší než soubor popsáný francouzskými autory.

S cílenou léčbou vemurafenibem, dabrafenibem a cobimetinibem nemáme vlastní zkušenosti.

Problém této cílené léčby představují recidivy po jejím přerušení, neboli nutnost dlouhodobé léčby alespoň redukovanými dávkami cobimetinibu, pokud nemá dojít k návratu nemoci (41, 42). Takže pokud je účinná časově omezená léčba kladribinem, je to pro pacienty výhodou.

Hodnocení léčebné odpovědi

ECD je vzácné onemocnění a na rozdíl od mnohočetného myelomu nemáme mezinárodní skupinou definovaná léčebná kritéria. Při našem hodnocení jsme se přidrželi kritérií, které zveřejnil Goyal (34).

Goal popisuje klinická a radiologická kritéria. Klinická kritéria léčebné odpovědi u ECD charakterizuje následovně:

- úplná odpověď (kompletní remise – CR): úplné vymizení příznaků přisuzovaných ECD, částečná odpověď (parciální remise – PR): částečné vymizení příznaků přisuzovaných ECD),
- stabilní onemocnění (stable disease – SD): žádná změna příznaků přisuzovaných ECD)
- progresivní onemocnění (progressive disease – PD): zhoršení příznaků přisuzovaných ECD)

Zlepšení muselo trvat minimálně tři měsíce, aby bylo považováno za léčebnou odpověď. Radiologická odpověď na terapii byla hodnocena pomocí dostupných zobrazovacích studií. Za optimální zobrazení se považuje PET/CT vyšetření, ale méně přesně lze radiologickou léčebnou odpověď postavit na jiných vyšetřeních, než je PET/CT.

Radiologická odpověď je kategorizována následovně na základě změny velikosti nebo vzhledu lézí, u kterých se předpokládá nebo bylo prokázáno, že jsou způsobeny ECD:

- CR: úplné vymizení prokazaného nebo předpokládaného ložiska v důsledku ECD)
- PR: částečné vymizení prokazaného nebo předpokládaného ložiska v důsledku ECD (3),
- SD: žádná významná změna prokazaného nebo předpokládaného ložiska v důsledku ECD po dobu ≥ 3 měsíců,
- PD: progresse nebo zhoršení prokazaného nebo předpokládaného ložiska v důsledku ECD (34).

Sledování po léčbě

Nemoc nemá svůj typický laboratorní marker. Hodnota CRP sice signalizuje intenzitu systémové zánětlivé reakce indukované touto nemocí. Zánětlivá reakce může mít i četné další příčiny. Naopak pokud použijeme anakinru, tak dojde ke snížení hodnoty CRP, i když patologické histiocyty jsou stále přítomny. Určitou orientaci o aktivitě nemoci poskytuje absolutní počet monocytů (43). A nejpřesnější informaci o aktivitě nemoci přináší FDG-PET/CT zobrazení.

Po ukončení léčby by pacienti měli zůstat v pravidelném sledování, protože u této skupiny nemocných je vyšší frekvence dalších malignit. Mezi 515 pacienty sledovanými ve Francii a v Itálii se objevily další neoplazie u 146 (28 %) osob s ECD. Hematologické malignity byly diagnostikovány u 73 (14 %) pacientů, nejčastěji MDS, chronická myelomonocytární leukemie a myeloproliferativní syndrom (u 60 pacientů). Solidní karcinomy byly diagnostikovány u 87 (17 %) pacientů

a byly značně heterogenní. U 14 (3 %) byly zjištěny jak hematologické malignity, tak solidní tumory. Nejčastěji byly tyto druhotné tumory diagnostikovány dva roky po stanovení diagnózy ECD (44).

Závěr

Incidence ECD je nízká a lékař může tuto diagnózu stanovit pouze, když ví, že existuje a má základní představu o projevech ECD. Je to jedna z mnoha nemocí, které se projevují systémovou zánětlivou reakcí nejasné příčiny (fever of unknown origin, FUO). Jedním z důležitých vyšetření u horečky nejasného původu je FDG-PET/CT vyšetření. Obraz ECD je na tomto vyšetření natolik charakteristický, že lze z něho stanovit diagnózu tohoto onemocnění (45–47).

Cílem textu je ilustrovat na našich šesti pacientech symptomy této nemoci a ve stručnosti informovat o našich i publikovaných zkušenostech s léčbou. Zlatým standardem pro sledování aktivity nemoci je zobrazení pomocí fluorodeoxyglukózy. FDG někdy nezobrazí dobře ložiska hyperostózy tak, jak tyto obrazy známe ze scintigrafie skeletu nebo z NaF-PET/CT zobrazení. Při rozpacích, zda obraz na FDG-PET/CT odpovídá ECD, je vhodné doplnit zobrazení ložisek novotvorby skeletu jedním z těchto dvou vyšetření (scintigrafie skeletu anebo NaF-PET/CT). Léčbu na našem pracovišti začínáme kladribinem, případně anakinrou. Při neúspěchu bychom žádali o schválení cílené léčby, jejíž nevýhoda je v nutnosti dlouhodobého podávání léků. Doufáme, že v budoucnu nějaká farmaceutická firma vyvine pro pacienty s ECD podobně účinné a dobře tolerované léky, jako je daratumumab pro pacienty s mnohčetným myelomem a anti-CD20 monoklonální protilátky (rituximab a obinutuzumab) pro pacienty s B-lymfomy.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705 a MOU, 00209805). **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020 May 28;135(22):1929-1945. doi: 10.1182/blood.2019003507
2. Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2054-2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
3. Peyronel F, Haroche J, Campochiaro C, et al. Epidemiology and geographic clustering of Erdheim-Chester disease in Italy and France. *Blood*. 2023;142(24):2119-2123. doi: 10.1182/blood.2023021670.Infor
4. Tessier S, Abeykoon JP, Ruan G, et al. Histio-Care Network. Epidemiology of Erdheim-Chester disease in the United States: a SEER-based analysis. *Blood Neoplasia*. 2025;3(1):100188. doi: 10.1016/j.bneo.2025.100188.
5. Kirchner J, Hatzoglou V, Buthorn JB, et al. F-FDG PET/CT versus anatomic imaging for evaluating disease extent and clinical trial eligibility in Erdheim-Chester disease: results from 50 patients in a registry study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(4):1154-1165. doi: 10.1007/s00259-020-05047-
6. Aswani Y, Patel A, Zhan X, et al. Imaging in Erdheim-Chester Disease. *Radiographics*. 2024 Sep;44(9):e240011. doi: 10.1148/rg.240011
7. Trando A, Jeong AR, Goodman AM. Refractory Periorbital Necrobiotic Xanthogranuloma Treated With Plasma Cell-Directed Therapy. *EJHaem*. 2026;7(1):e70223. doi: 10.1002/jha2.70223.
8. Huang Q, Chen Z. Asymmetric adult-onset asthma with periocular xanthogranuloma (AAPOX) associated with IgG4-related disease: a case report. *Front Surg*. 2026;12:1753451. doi: 10.3389/fsurg.2025.1753451
9. Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2017;130(8):1007-1013. doi: 10.1182/blood-2017-01-761718.
10. Chaudhary R, Kumar A, Singh A, et al. Erdheim-Chester disease: Comprehensive insights from genetic mutations to clinical manifestations and therapeutic advances. *Dis Mon*. 2025;71(2):101845. doi: 10.1016/j.disamonth.2024.101845.
11. Oskarsdottir AR, Ravindran A, Koster MJ, et al. Histio-care Network. Cyclin D1 Overexpression With Cytoplasmic Localization Distinguishes Erdheim-Chester Disease From Reactive Histiocytic Infiltrates. *Am J Surg Pathol*. 2026 Jan 7. doi: 10.1097/PAS.0000000000002506.
12. Bountas D, Bountas M, Exadactylos P, et al. Erdheim-Chester disease and nuclear medicine imaging: A case report and brief review. *Skeletal Radiol*. 2025;54(2):359-365. doi:10.1007/s00256-024-04718-z.
13. Azhideh A, Pouramini A, Haseli S, et al. Radiological assessment of extremity bone involvement in Erdheim-Chester disease: a systematic review of case reports. *Skeletal Radiol*. 2025;54(7):1441-1455. doi: 10.1007/s00256-024-04835-9.
14. Sabino D, Vale RHBD, Duarte PS, et al. Complementary findings on 18 F-FDG PET/CT and 18 F-NaF PET/CT in a patient with Erdheim-Chester disease. *Radiologia Brasileira*. 2017; 50(3), 202-203. doi:10.1590/0100-3984.2015.0172.
15. Rezáčová J, Kvasnička T, Dvořák P, et al. Erdheimova-Chesterova choroba - radiologické nálezy u vzácného multisystémového onemocnění. *Česká radiologie*. 2024;78(4):219-224.
16. Řehák Z, Koukalová R, Vačina J, et al. 18 F-FDG PET/CT obraz Erdheimovy-Chesterovy nemoci – přehled českých pacientů. *Nukleární medicína*. 2018;7(3):50-56.
17. Uliel L, Schattner A, Nissim E, et al. Unilateral leg edema: Erdheim-Chester disease. *QJM*. 2020;113(2):115-117. doi: 10.1093/qjmed/hcz237.
18. Triffo WJ, Dyer RB. The „hairy kidney“ sign. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(3):979-980. doi: 10.1007/s00261-016-0937-y.

19. Burke SE, Chaudhry A, Kaya EA, et al. Urologic Manifestations and Hydronephrosis as Initial Presentation of Erdheim-Chester Disease: A Rare Form of Non-Langerhans Histiocytosis. *Cureus*. 2021;713(11):e19750. doi: 10.7759/cureus.19750.
20. Chazal T, Pegoraro F, Manari G, et al. Clinical phenotypes and long-term outcome of kidney involvement in Erdheim-Chester histiocytosis. *Kidney Int*. 2023;103(1):177-186. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.027.
21. Wang S, Li J, Ren Y, et al. Extensive Pulmonary Cyst Formation in Erdheim-Chester Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(12):1546-1547. doi: 10.1164/rccm.202206-1138IM.
22. Miao HL, Chang L, Lin H, et al. Patterns and organ treatment response of Erdheim-Chester disease with cardiac involvement. *Heart*. 2024;110(13):899-907. doi: 10.1136/heartjnl-2024-323867.
23. Ritter A, Meier J, Angst F, et al. Erdheim-Chester disease: hairy kidney and coated aorta. *Kidney Int*. 2023 Feb;103(2):431. doi:10.1016/j.kint.2022.09.016.
24. Kanakis M, Petrou P, Lourida G, et al. Erdheim-Chester disease: a comprehensive review from the ophthalmologic perspective. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2):388-410. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.05.013.
25. Drouillard M, Trunet S, Hervochon R, et al. Sinonasal and ear manifestations of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol*. 2023 Oct;203(2):194-201. doi: 10.1111/bjh.18963.
26. Lauricella E, d'Amati A, Ingravallo G, Foresio M, et al. Cerebellar ataxia and exercise intolerance in Erdheim-Chester disease. *Cerebellum Ataxias*. 2021;8(1):3. doi: 10.1186/s40673-020-00125-x
27. Dunkerton S, Penninkilampi R, Beadnall H, et al. Erdheim-Chester disease presenting as precipitous cognitive decline. *Pract Neurol*. 2023 Feb;23(1):91-92. doi: 10.1136/pn-2022-003504
28. Qazi MS, Ahmad A, Mukhtiar M, et al. Neurological manifestations of Erdheim-Chester disease and their management: A scoping review. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(12):e41932. doi:10.1097/MD.00000000000041932.
29. Makras P, Erickson D, Davidge-Pitts CJ, et al. Approach to the Patient: From Endocrinopathy to the Diagnosis of a Histiocytic Disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 May 19;110(6):1756-1766. doi:10.1210/clinem/dgae827.
30. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D, et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2016;127(11):1509-12. doi: 10.1182/blood-2015-09-672667.
31. 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. *Oncotimmunology*. 2018;7(8):e1450712. doi: 10.1080/2162402X.2018.1450712.
32. Diamond EL, Abdel-Wahab O, Durham BH, et al. Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2016;128(14):1896-1898. doi: 10.1182/blood-2016-06-725143.
33. Azadeh N, Tazelaar HD, Gotway MB, et al. Erdheim Chester Disease treated successfully with cladribine. *Respir Med Case Rep*. 2016;18:37-40. doi: 10.1016/j.rmcr.2016.03.008.
34. Goyal G, Shah MV, Call TG, et al. Clinical and Radiologic Responses to Cladribine for the Treatment of Erdheim-Chester Disease. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1253-1256. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0041.
35. Goyal G, Reiner AS, Bossert D, et al. Long-term outcomes with single-agent BRAF inhibitor therapy in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2025;145(18):2100-2103. doi: 10.1182/blood.2024028032.
36. Pegoraro F, Cohen-Aubart F, Papo M, et al. MEK inhibitors are effective in Erdheim-Chester disease regardless of MAPK pathway mutations. *Leukemia*. 2025;39(6):1540-1542. doi: 10.1038/s41375-025-02614-6.
37. Aromolo IF, Moltrasio C, Maronese CA, et al. Successful treatment of cutaneous-onset Erdheim-Chester disease with cobimetinib and anakinra. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(5):523-525. doi: 10.1093/ced/llae014
38. Campochiaro C, Tomelleri A, Catamerò F, et al. Anakinra improves retention rate of targeted treatments in Erdheim-Chester disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(8):4722-4725. doi: 10.1093/rheumatology/keaf023.
39. Campochiaro C, Cavalli G, Farina N, et al. Efficacy and improved tolerability of combination therapy with interleukin-1 blockade and MAPK pathway inhibitors for the treatment of Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):e11. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216610.
40. Acosta-Medina AA, Abeykoon JP, Zanwar S, et al. Mayo Clinic - University of Alabama at Birmingham Histiocytosis Working Group. Efficacy of MEK inhibitors in Erdheim-Chester disease: impact of MAPK pathway pathogenic variants. *Leukemia*. 2025;39(4):991-994. doi: 10.1038/s41375-025-02526-5.
41. Schubert C, Schiffmann I, Farschtschi SC, et al. Treatment of Cerebral Histiocytosis With Low Dose of Cobimetinib: A Report of 2 Cases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024; 11(3):e200233. doi: 10.1212/NXI.000000000000200233.
42. Riancho JA, Hernández JL, González-Vela C, et al. Erdheim-Chester Disease Due to a Novel Internal Duplication of NRAS: Response to Targeted Therapy with Cobimetinib. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15467. doi: 10.3390/ijms242015467.
43. Wilcox SR, Reynolds SB, Ahmed AZ. Erdheim-Chester Disease: Investigating the Correlation between Targeted Treatment Therapy and Disease Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2024;16(7):1299. doi: 10.3390/cancers16071299. prognostický význam monocytů
44. Pegoraro F, Peyronel F, Errahmani MY et al. Risk of Second Cancer in Erdheim-Chester Disease. *JAMA Oncol*. 2025;11(4):429-33. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.0011.
45. Křivanová A, Adam Z, Mayer J. et al. Teplota nejasné etiologie: příčiny a diagnostický postup. *Vnitřní lékařství*. 2007;53(2):169-178.
46. Romano Gargarella E, Vocaturo F, Guarneri A, et al. Role of 18 F FDG-PET-CT in Fever and Inflammation of Unknown Origin. *J Clin Med*. 2025;14(16):5861. doi: 10.3390/jcm14165861.
47. Kan Y, Wang W, Liu J, et al. Contribution of 18 F-FDG PET/CT in a case-mix of fever of unknown origin and inflammation of unknown origin: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2019;60(6):716-725. doi: 10.1177/0284185118799512