

kterých vleklých infekčních ložiscích. Tyto pění histiocyty však mohou nabývat různých vlastností a způsobovat odlišné klinické příznaky, a proto existuje více jednotek, které se řadí do skupiny nemocí skupiny juvenilního xantogranulomu. Erdheimova-Chesterova choroba je nejzávažnější z nich. Za méně závažný pak lze považovat nekrobiotický xantogranulom či xantoma planum, případně juvenilní xantogranulom. Podkladem nemoci je sice klonální proliferace pění histiocytních buněk (*foamy cells*), ale četné klinické projevy jsou způsobeny mediátory zánětu, které tyto patologické buňky ve zvýšené míře uvolňují. Tyto mediátory zánětu stimulují další proliferaci a akumulaci patologických buněk, neboli stimulují progresi nemoci.

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

Léčebného efektu zde proto dosahují jak zásahy cílené na tlumení imunitní odpovědi, tak léky působící cytostaticky. A protože v současné době byly popsány některé mutace v regulačních mechanismech, je u těchto pacientů efektivní léčba těmito cílenými preparáty. Kvůli vzácnosti nemoci nebyly léčebné alternativy porovnávány v rámci srovnávacích klinických studií, ale obraz o této nemoci si tvoříme z popisu jednotlivých pacientů či menších sérií pacientů (2).

## Soubor pacientů

Na Interní hematologické a onkologické klinice jsme v letech 2008–2020 léčili 3 pacienty s ECD. Jednalo se o 2 muže ve věku 44 a 56 let a jednu ženu ve věku 49 let. Oba dva muži měli několik let před stanovením této diagnózy diagnostikovaný diabetes insipidus a měli i snížené hodnoty dalších hormonů produkovaných hypofýzou. Poslední pacientka neměla diagnostikovanou žádnou endokrinní poruchu. Všichni tři pacienti měli různé intenzivně vyjádřené systémové zánětlivé projevy – kolísavé horečky, první pacient jen na hranici subfebrilie a febrilie, druhý pacient měl kolísavé horečky se špičkami až 39 °C, třetí pacientka měla jen subfebrilie nepřesahující 38 °C. Vybrané vstupní laboratorní ukazatele všech těchto tří pacientů přináší tabulka 1.

První pacient, u něhož jsme tuto nemoc diagnostikovali, byl narozen v roce 1965, diabetes insipidus byl u něj rozpoznán v roce 2004 (39 let věku). V roce 2008 se u něj objevila porucha hybnosti a řeči a na provedeném MR mozku bylo zjištěno několik ložisek v CNS. Stěžoval si také na velkou únavu (fatigue) a subfebrilie. Diagnóza ECD byla překvapivě zjištěna z necílené trepanobiopsie lopaty kosti kyčelní. V březnu roku 2009 byla zahájena léčba kladribinem (Litak) 5 mg/m<sup>2</sup> ve formě podkožních injekcí 5 dní po sobě. Ve formě monoterapie byl kladribin podáván po tři cykly a následně jsme podávali další tři cykly kladribinu

vždy s infuzí cyklofosfamidu 300 mg také 5 dní po sobě, poslední cyklus byl zahájen 30. 7. 2010. Celkem dostal tento pacient 6 cyklů kladribinu.

Efekt léčby by posuzován dle změn na FDG-PET/CT vyšetření, které bylo provedeno před zahájením léčby, po jejím ukončení, a pak byl touto metodou sledován. Po ukončení léčby nedošlo k vymizení ložisek patologické akumulace FDG, takže v tomto prvním případě byla léčba kladribinem neúčinná, jak dokumentuje Obr 1. Následovala pak léčba anakinrou, při níž odezněly zánětlivé symptomy (subfebrilie i fatigue) a při CT hodnocení došlo k mírnému zmenšení retroperitoneální fibrózy při léčbě anakinrou. V pozdějších letech byl pokud o odebrání další tkáně na analýzu mutace genu BRAF<sup>V600E</sup>, ale nepodařilo se získat dostatek materiálu pro analýzu.

Druhý pacient, narozený v roce 1953, byl taktéž před tím, než se dostal na naše pracoviště, sledován od roku 2005 pro diabetes insipidus a celkový hypopituitarismus. Na naši ambulanci se dostavil v červnu 2009. Důvodem byly dlouhodobé kolísavé horečky a stěhovavé bolesti v dolních končetinách. V laboratorním vyšetření byla vysoká hodnota CRP. Na FDG-PET/CT vyšetření, provedeném v srpnu 2008, byla vysoká akumulace radiofarmaka ve skeletu a ve femurech proximálně i distálně, ve střední části femuru nebyla zvýšená akumulace FDG. Zvýšená akumulace FDG byla dále v oblasti tibií a fokálně v obou humerech. U tohoto pacienta necílená trepanobiopsie z pánve nebyla úspěšná a ortoped odebral cíleně vzorek kostní tkáně z místa s vysokou akumulací FDG ve stehenní kosti pro histologické vyšetření, které pak stanovilo diagnózu. Léčba kladribinem byla zahájena v říjnu 2009. Kladribin byl podáván 5 mg/m<sup>2</sup> podkožně 5 dní po sobě a k tomu cyklofosfamid 300 mg v infuzi také 5 dní po sobě. Pouze v šestém cyklu byla provedena redukce dávky a kladribin a cyklofosfamid podáván jen 3 dny po sobě. Poslední sedmý cyklus byl podán 12. 6. 2010. Kontrolní FDG-PET/CT po ukončení léčby prokázalo kompletní vymizení zvýšené akumulace FDG v ložiscích, jak dokumentuje Obr 2. Při FDG-PET/CT kontrolách byla v roce 2017 objevena mírná akumulace FDG v Th11 (SUVmax 4,2) bez CT korelátu, která až do roku 2020 zůstala stabilně zvýšená, SUVmax 4,12, po celou dobu bez CT korelátu. Poslední FDG-PET/CT bylo 23. ledna roku 2020, akumulace FDG zůstává v Th 11 beze změny a bez korelátu CT obrazu a bez jakýchkoliv klinických potíží. U tohoto pacienta trvá remise nemoci po léčbě kladribinem v kombinaci s cyklofosfamidem již více než 11 let.

Třetí pacientku přivedly bolesti v oblasti kolenou k ortopedům. Ti našli patologickou strukturu skeletu, provedli biopsii a prokázali Erdheimovu-Chesterovu chorobu. V tomto případě byla již vyšetřena mutace BRAF<sup>V600E</sup> a byla negativní. Z klinických příznaků byly přítomny

**Tab. 1.** Vybrané charakteristické laboratorní hodnoty před zahájením léčby 1

Pacienti a data zahájení léčby	CRP	Kreatinin	Hemoglobin	Trombocyty	Leukocyty	Fibrinogen
	0–5 mg/l	59–104 μmol/l	Muži 130–176 g/l Ženy 120–160 g/l	150–300 × 10 <sup>9</sup> /l	4–10 × 10 <sup>9</sup> /l	1,8–3,5 g/l
Muž, nar. 1965, léčba zahájena v březnu 2009	72	93	106	671	19	4,7
Muž, nar. 1953, léčba zahájena v říjnu 2009	87	63	120	280	6,9	>7
Žena, nar. 1960, léčba zahájena v červnu 2019	175	53	132	595	9,59	5,1