

Erdheimova-Chesterova choroba – radiologické nálezy u vzácného multisystémového onemocnění

Erdheim-Chester disease – radiologic findings of the rare multisystemic disease

Jiřina Řezáčová¹, Tomáš Kvasnička¹, Petr Dvořák¹, Ondřej Slezák¹, Jan Tilšer²

¹Radiologická klinika FN, Hradec Králové

²Oddělení nukleární medicíny FN, Hradec Králové

Hlavní stanovisko práce

Kazuistika ukazuje typické nálezy u vzácné Erdheimovy-Chesterovy choroby na zobrazovacích metodách.

SOUHRN

Řezáčová J, Kvasnička T, Dvořák P, Slezák O, Tilšer J. Erdheimova-Chesterova choroba – radiologické nálezy u vzácného multisystémového onemocnění

Erdheimova-Chesterova choroba (ECD) je raritní onemocnění charakteru histiocytózy non-Langerhansových buněk postihující více orgánů a systémů. Etiologie není známa, ale u více než 80 % pacientů existují mutace v dráze MAPK, především mutace genu *BRAF*. Nejčastěji je postižen skelet, kardiovaskulární systém, centrální nervový systém, endokrinní systém a retroperitoneum. Častějšími klinickými projevy jsou bolesti kostí, obvykle dolních končetin, diabetes insipidus, epilepsie, pontocerebelární dysfunkce, arytmie, ICHS, ev. srdeční selhání. Určení diagnózy je mnohdy obtížné a vede k ní kombinace znalostí klinických obtíží a typičtějších nálezů na zobrazovacích metodách a je potvrzena molekulárně genetickým vyšetřením. Prezentujeme případ pacienta s poměrně charakterističtějšími radiologickým obrazem – s oboustranným sklerotickým postižením dlouhých kostí, retroperitoneální perirenální měkkotkáňovou infiltrací, s pseudotumorem v oblasti stěny pravé srdeční síně, s infiltrací retrobulbárně intrakonálně, mening a expanzí v oblasti infundibula.

Klíčová slova: *BRAF* mutace, Erdheimova-Chesterova nemoc, non-Langerhansova histiocytóza.

Major statement

Case report shows more typical imaging appearance of the rare Erdheim-Chester disease.

SUMMARY

Řezáčová J, Kvasnička T, Dvořák P, Slezák O, Tilšer J. Erdheim-Chester disease, radiologic findings of the rare multisystemic disease

Erdheim-Chester disease (ECD) is an uncommon form of non-Langerhans cell histiocytosis affecting multiple systems. The etiology is unknown, but there are mutations in the MAPK pathway in over 80% of patients, more frequently *BRAF* mutation. The most commonly affected organs and systems include skeleton, cardiovascular system, brain, neuroendocrine system and retroperitoneum. The most common clinical manifestations are bone pain, usually in the lower limbs, diabetes insipidus, seizures, pontocerebellar dysfunction, arrhythmias, myocardial ischaemia, possibly heart failure. The diagnosis is challenging. It requires knowledge of clinical symptoms with more typical radiological findings and it is confirmed by genetic molecular testing. We present the case of a patient with relatively typical radiological manifestations: bilateral long bone sclerosis, retroperitoneal perirenal infiltration, right atrium pseudotumor, intraorbital and leptomeningeal masses and infundibular expansion.

Key words: *BRAF* mutation, Erdheim-Chester disease, non-Langerhans histiocytosis.

Přijato: 10. 10. 2024

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiřina Řezáčová
Radiologická klinika FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: jirina.rezacova@fnhk.cz

Konflikt zájmů: žádný.

ÚVOD

Erdheimova-Chesterova nemoc je vzácná forma histiocytózy non-Langerhansových buněk (1). Od roku 1930 bylo hlášeno zhruba 1500 případů zejména v Evropě a USA (2). Nejvyšší incidence je uváděna kolem 40. až 50. roku věku (1, 2). Procentuální výskyt vzhledem ke svému raritnímu výskytu není známý (2). V některých sděleních je uváděna vyšší incidence u mužů, jiné studie uvádějí zhruba stejný výskyt této choroby u obou pohlaví (3). Histologickým podkladem je přítomnost tzv. pěnových histiocytů s okolní fibrózou. Histiocyty jsou pozitivní na CD68 a negativní na CD1a a S100, bez přítomnosti Birbeckových granul, na rozdíl od nálezu u histiocytózy Langerhansových buněk. Poměrně typické je postižení kostí (1), kdy nejčastěji jsou postiženy symetricky skleroticky oba femury, a to více než u 90 % pacientů (4). Mezi mimoskeletální postižení patří postižení centrální nervové soustavy, retrobulbární tkáně, postižení plic, jater, sleziny, retroperitonea, kůže a kardiovaskulárního systému. Klinicky se manifestuje diabetem insipidem při

postižení hypofýzy, dušností, proptózou, ataxií, vyrážkou, slabostí, ztrátou hmotnosti a bolestí kostí. Nejsou dobře známy patogenetické mechanismy (1). Je uváděno pětileté přežití u těchto pacientů kolem 70–80 % (3).

KAZUISTIKA

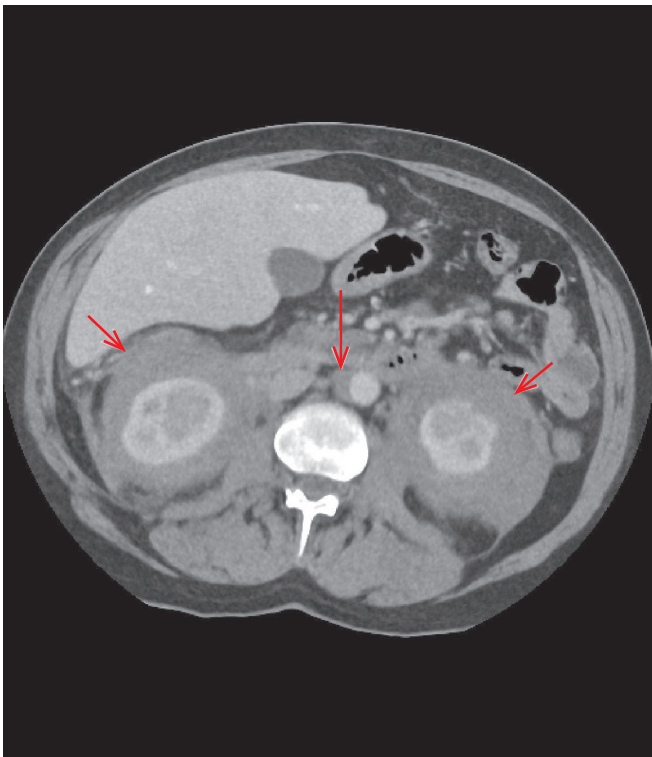
Muž ve věku 49 let byl přeložen do naší nemocnice z jiného pracoviště. Tam byl pacient původně přijat pro dušnost, nespecifické bolesti břicha, noční poty a laboratorní známky zánětu. Byla mu nasazena ATB terapie. Na CT byla zjištěna měkkotkáňová infiltrace oboustranně perirenálně se zavzetím i struktur nadledvin (obr. 1). Vzhledem k CT obrazu byla vyslovena suspekce na lymfom. Po přeložení do naší nemocnice byla provedena biopsie z perirenálního infiltrátu pod CT kontrolou, kde po histologickém vyšetření bylo vysloveno podezření na Erdheimovu-Chesterovu chorobu s nutností potvrzení přítomnosti BRAF V600E mutace při molekulárně genetickém testování. Renální funkce byly v normě, bez proteinurie a hematurie. Na UZ srdce byl zjištěn

fluidoperikard s mírnou progresí v čase a patologický útvar v oblasti pravé síně.

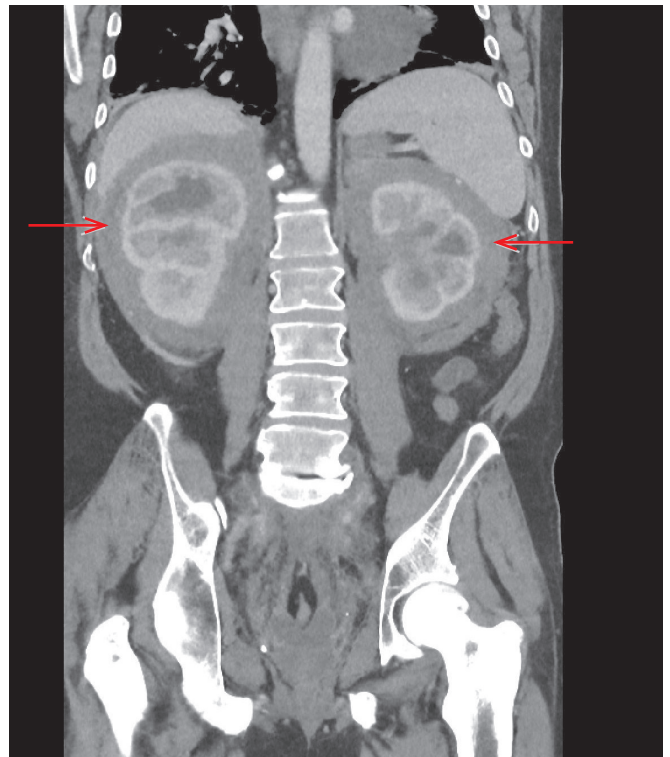
Pacientovi byl již před rokem zjištěn centrální idiopatický diabetes insipidus, pacient byl již dříve léčen pro sekundární hyperparatyreózu. Pro bolesti kostí bylo indikováno rentgenové vyšetření skeletu dolních končetin, kde byly zjištěny mnohočetné splývavé symetrické sklerotické léze skeletu dolních končetin – femurů, tibí i patních kostí (obr. 2).

Vzhledem k nálezu na ultrazvuku srdce bylo provedeno CT srdce, kde byl patrný měkkotkáňový postkontrastně se opacifikující infiltrát v oblasti stěny pravé síně, včetně mezisíňového septa a atrioventrikulárního sulku při průběhu pravé koronární tepny, ale bez jejího významnějšího zúžení. Procesem byla významněji stenózovaná horní dutá žíla. Infiltrát zasahoval i mezi pravou větev plicnice a odstup pravé horní plicní žíly, ale bez jejich stenózy. Zároveň byl patrný cirkulární fluidoperikard šíře 14 mm (obr. 3). Nález na CT byl kompatibilní s již v té době zvažovanou diagnózou Erdheimovy-Chesterovy choroby, která pak byla potvrzena při molekulárně

1a



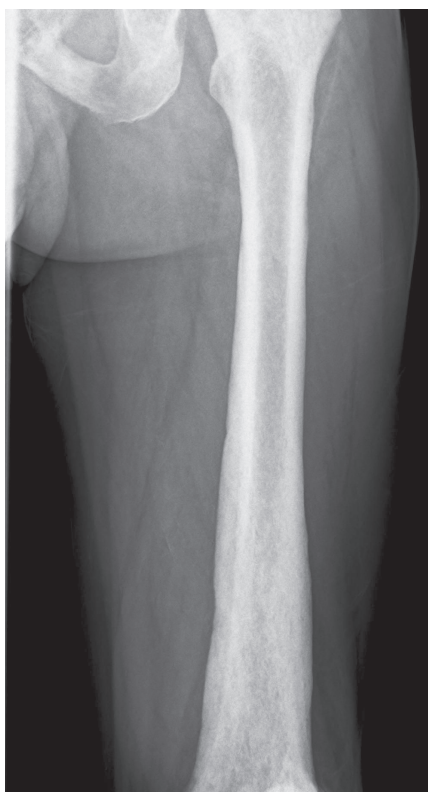
1b



1 Postkontrastní CT vyšetření dutiny břišní odhalilo retroperitoneální perirenální měkkotkáňový infiltrát zasahující do oblasti nadledvin a malý periaortální infiltrát: (a) axiální sken; (b) koronální sken

Enhanced abdominal CT scan revealed diffuse retroperitoneal perirenal and adrenal glands soft tissue infiltration and small periaortal infiltration: (a) axial scan; (b) coronal scan

2a

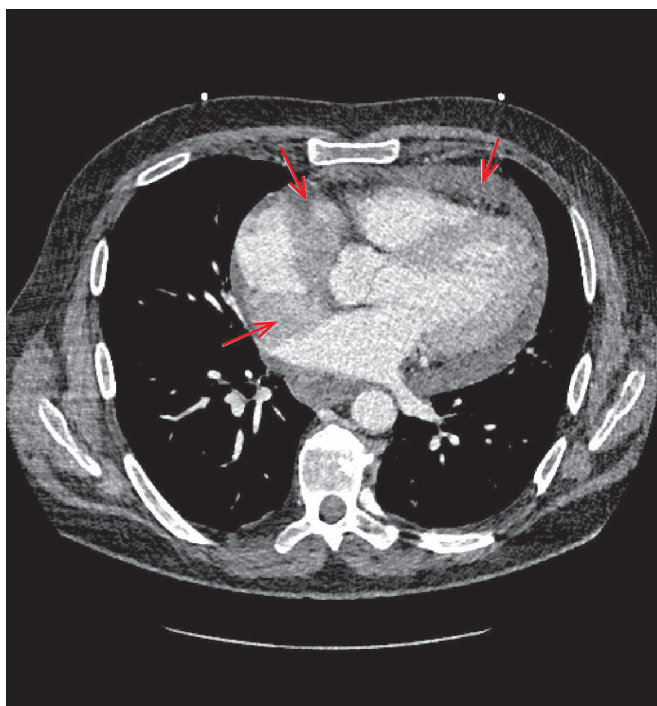


2b



- 2 **Prosté snímky skeletu dolních končetin zachycující symetrické sklerotické změny skeletu dlouhých kostí, s relativním ušetřením epifýz a setřením kortikomedulárního rozhraní: (a, b) AP projekce**

Plain radiographs of the skeleton of lower extremities displayed bilateral symmetrical osteosclerosis in long tubular bones, with relative sparing of epiphyses and loss of corticomedullary differentiation: (a, b) AP view



- 3 **Postkontrastní CT srdce (axiální řez) zobrazilo měkkotkáňový infiltrát v oblasti stěny pravé síně, včetně oblasti atrioventrikulárního sulku a významnější množství perikardiálního výpotku**

Enhanced cardio CT (axial view) demonstrated the enhancing soft tissue mass surrounding the right atrium and in the area of atrioventricular sulcus, and significant pericardial effusion

genetickém vyšetření biopsovaného vzorku z perirenálního infiltrátu, kdy byla prokázána mutace v kodonu 600 genu *BRAF*.

Dále bylo pacientovi provedeno MR mozku, kde byly zjištěny měkkotkáňové masy v obou orbitách retrobulbárně intrakonálně, dále extraaxiální masa frontálně vlevo a podél falxu a zesílení infundibula (obr. 4). Nález rovněž korespondoval s v literatuře udávanými typičtějšími nálezy na CNS u této diagnózy.

Nakonec bylo indikováno PET/CT, kde byly tyto popisované léze patrné se zvýšenou metabolickou aktivitou, s akumulací FDG (obr. 5). Pacient byl pak přeložen z interního oddělení na hematologické k nastavení příslušné léčby. Byla zahájena léčba preparátem ze skupiny inhibitorů *BRAF*.

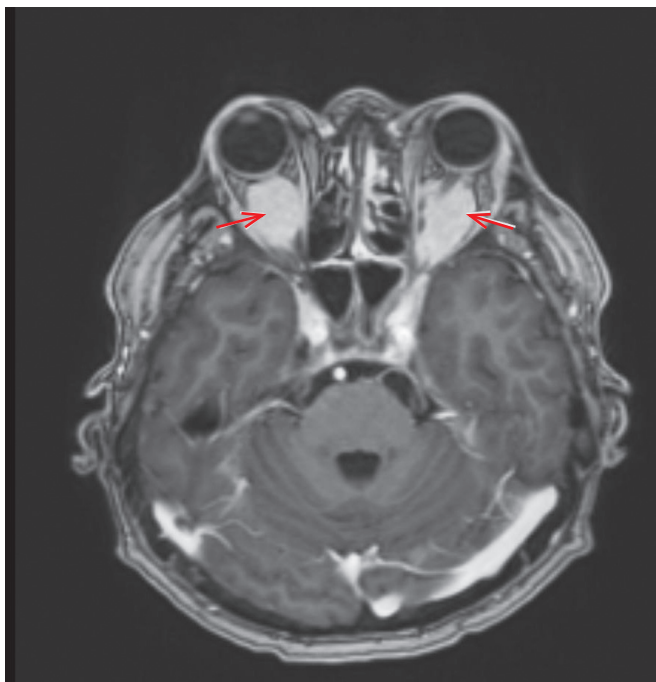
DISKUSE

ECD je systémové hematologické onemocnění, histologicky charakterizované infiltrací tkání pěnými buňkami, což jsou lipidem naplněné histiocyty s malými jádry. Prakticky u všech pacientů je přítomno postižení skeletu, kdy se setkáváme se symetrickým sklerotickým postižením diafýz dlouhých kostí. Na techneciovém skenu Tc99m hydroxymethylen diphosphonátem je výrazně zvýšená akumulace v dolních metafýzách femurů a proximálních tibií, nazývané „hot knees sign“, tento příznak se udává jako patognomický pro ECD (5).

Postižení kardiovaskulárního systému je u Erdheimovy-Chesterovy nemoci uváděno v rozmezí 50–70 % pacientů (1, 2). Postižení perikardu je přítomno u 13–24 % pacientů, kdy je patrné zesílení perikardu či perikardiální výpotek, který může vést až k tamponádě. Perikardiální kalcifikace jsou vzácné. Myokardiální postižení je přítomno u 25–31 % (4) nemocných. Může být postižen myokard stěny síní, ale i komor. Nejčastější je postižení oblasti koronárního sulku a oblasti mezisíňového septa s pseudotumorózní infiltrací. Postižení chlopenního aparátu může vést k aortální či mitrální regurgitaci (1). Kardiální postižení není spojeno s horší prognózou pacienta (2, 6).

Při diagnostice kardiovaskulárního postižení pomohou výsledky laboratorního vyšetření a EKG, velkou roli ale hrají

4a



4b



4c



4 MR mozku odhalilo postkontrastně se opacifikující měkkotkáňové masy oboustranně retrobulbárně intrakonálně v obou orbitách, dále měkkotkáňovou infiltraci mening, včetně falxu a malou expanzi v oblasti infundibula: (a) axiální sken; (b) koronální sken; (c) sagitální sken

MRI revealed enhanced bilateral retrobulbar intraconal soft tissue infiltrate, meningeal enhancing masses including the falx, and small infundibular lesion: (a) axial scan; (b) coronal scan; (c) sagittal scan

kromě ultrazvuku i zobrazovací metody, jako jsou CT, MR srdce a PET/CT pro určení přesnějšího rozsahu poškození (2, 4).

Relativně často (až u 80 %) bývá poškození velkých tepen, respektive obdávající infiltrace v jejich okolí, u aorty je to příznak „coated aorta“ (2). Mohou být poškozeny i renální tepny s projevem arteriální hypertenze (4).

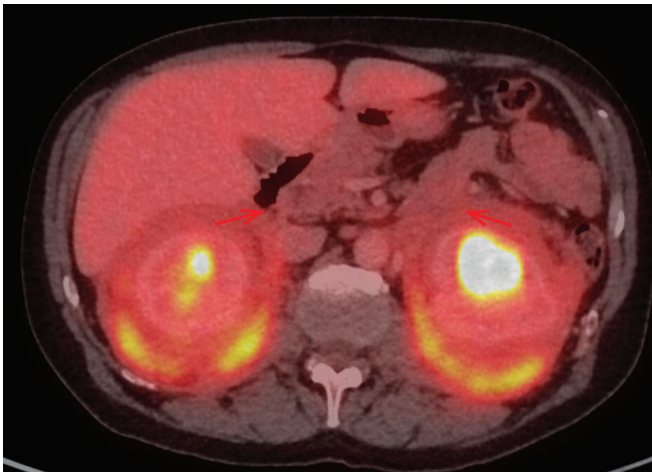
Mezi 50–75 % pacientů mívá poškození plic a pleury, které je zcela nespecifické. Je patrné poškození intersticia ve formě retikulací, hladké zesílení interlobulárních sept a interlobií, okrsky

mléčného skla a centrilobulární noduly v parenchymu. Může být jednostranný i oboustranný pleurální výpotek. Někteří pacienti mohou být asymptomatictí nebo mohou mít dušnost a chronický kašel (4, 7, 8).

Postižení nitrobřišních orgánů je nejčastěji charakteru perinefritické fibrózy s infiltrací přilehlého tuku, na zobrazovacích metodách je patrný jako příznak „hairy kidney“. Eventuálně může být poškození retroperitonea charakteru retroperitoneální fibrózy (7).

Postižení centrálního nervového systému se vyskytuje u více než poloviny pacientů. Nejčastěji bývá poškozen mozkový parenchym, hypothalamus, hypofýza, meningy. Časté bývá poškození v zadní jámě lebni, které je patrné jako multifokální FLAIR hyperintenzní ložiska, zejména ve kmeni a nucleus dentatus, s variabilní mírou postkontrastního syčení. Supratentoriálně jsou často poškozeny meningy s opacifikujícími se masami. Časté je i poškození selárních struktur, zesílení infundibula a poškození orbit v podobě

5a



5b



5 PET/CT potvrdilo přítomnost metabolicky aktivní tkáně retrobulbárně, v mozku, v srdci, v retroperitoneu a skeletu s vysokou akumulací FDG: (a) axiální sken; (b) koronální sken

PET/CT confirmed the presence of metabolic active in the retrobulbar masses, in the brain, heart, retroperitoneal space and in skeletal lesions, with FDG uptake: (a) axial scan; (b) coronal scan

intraorbitálních intrakonálních měkkotkáňových mas. Klinicky se postižení CNS projevuje diabetem insipidem, epileptickými záchvaty, pontocerebelární dysfunkcí, panhypopituitarismem či jinými neuroendokrinními abnormalitami a postižení orbit exoftalmem. Vzácně se mohou objevit psychické projevy či pokles kognitivních funkcí. Postižení míchy je méně časté a na MR je patrné jako T2 hyperintenzní intramedulární léze s postkontrastní opacifikací. Mohou ale být přítomny i extramedulární masy komprimující nebo i infiltrující míchu. V diferenciální diagnostice je zvažován nejčastěji CNS lymfom či CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids). Tyto jednotky mohou způsobovat podobné postižení CNS na zobrazovacích metodách (5).

Při postižení srdce je v dif. dg. zvažována diagnóza lymfomu či angiosarkomu (1). Dále je často u pacientů s ECD zprvu suspekce na histiocytózu z Langerhansových buněk nebo

imunoglobulinem IgG4 asociovanou nemoc či retroperitoneální fibrózu. U postižení skeletu je zvažována v dif. dg. Pagetova choroba, při postižení velkých cév Takayasuova arteritida (3).

K terapii je u pacientů s prokázanou mutací *BRAF* V600E používán inhibitor *BRAF* vemurafenib, u pacientů bez této mutace interferon-alfa a kladribin (4). U *BRAF* inhibitorů byly prokázány lepší výsledky léčby kardiálního postižení (2). Další možností léčby je Cobimetinib (mitogenem aktivovaný inhibitor ERK kinázy), který je účinný bez ohledu na status mutace. U pacientů nereagujících na tato léčiva, u kterých nebyla prokázána jiná cílená mutace, je používána cytostatická terapie jako kladribin nebo methotrexát (5).

Prognóza pacientů je velmi variabilní dle postižených orgánů. Onemocnění CNS má tendenci rychle reagovat na inhibitory *BRAF*/MEK. U pacientů s *BRAF* p.V600E mutací při léčbě *BRAF* inhibitory dochází ke stabilizaci či regresi onemocnění. Kontrolní zobrazovací

vyšetření během léčby je indikováno v 3–6měsíčních intervalech (5, 7).

ZÁVĚR

Erdheimova-Chesterova nemoc je vzácné onemocnění a vzhledem k multisystémovému postižení není jednoduché jej zprvu diagnostikovat. Je nutná multidisciplinární spolupráce. Klinické příznaky spolu s nálezy na zobrazovacích metodách mohou vést k suspekci na tuto diagnózu. Radiologické nálezy odhalí rozsah onemocnění a určit vhodné místo k odběru histologického vzorku. Mezi charakteristické radiologické nálezy patří splývavé sklerotické postižení dlouhých kostí dolních končetin, intraorbitální masy, perirenální infiltrát („hairy kidney“) a postižení pravé srdeční síně s obrazem pseudotumoru.

K definitivní diagnóze je třeba histologické, respektive molekulární genetické vyšetření získané tkáně. ●

LITERATURA

1. **Ponsiglione A, Puglia M, Barbuto L, et al.** Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: MRI findings and literature revision. *Acta Radiol Open* 2015; 4(9): 2058460115592273.
2. **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.
3. **Peixoto A, Martins G, Leitao J.** Erdheim-Chester disease: Typical radiologic findings of a multisystemic disease. *Radiol Case Rep.* 2022; 17(12): 4859–4867.
4. **Das JP, Xie L, Riedl CC, et al.** Cardiothoracic manifestation of Erdheim-Chester disease. *Br J Radiol.* 2019; 92(1104): 20190473.
5. **Benson JC, Vaubel R, Ebne BA, et al.** Erdheim-Chester disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023; 44(5): 505–510.
6. **Azoulay LD, Bravetti M, Cohen-Aubart F, et al.** Prevalence, patterns and outcomes of cardiac involvement in Erdheim-Chester disease. *Eur Heart J.* 2023; 44(26): 2376–2385.
7. **Tan AHS, Dhanda S, Jagmohan P, et al.** Erdheim-Chester disease: Imaging spectrum of multisystemic manifestations. *Ann Acad Med Singap.* 2022; 51(11): 742–744.
8. **Wittenberg KH, Swensen SJ, Myers JL.** Pulmonary involvement with Erdheim-Chester disease: Radiographic and CT Findings. *AJR* 2000; 174: 1327–1331.