

Enfermedad de Erdheim Chester: reporte de dos casos

Erdheim Chester disease:
report of two cases

López J^{1*}, Paganini M^{2*}, Juncosa V¹, Ballestracci M²,
Espejo Fusari G¹, Aberastain A¹, Salomon J¹, Alume J¹,
Capitani R¹, Viani de Ditter V¹, Espejo Cozzi A².

¹Servicio de Hematología "Hospital Nuestra Señora del Carmen", Mendoza.

²Hospital Universitario Austral.

marinespaganini@hotmail.com // juanlopez32@hotmail.com

*AMBOS AUTORES CONTRIBUYERON POR IGUAL AL PRESENTE TRABAJO.

COORDINADORA: **Ochoa P**

Fecha de recepción: 17/05/2016

Fecha de aprobación: 10/09/2016



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 1: 15-21
Enero - Abril 2017

Palabras claves: Erdheim-Chester,
histiocitosis no-Langerhans,
osteoesclerosis.

Keywords: Erdheim-Chester,
non-Langerhans histiocytosis,
osteosclerosis.

Resumen

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una histiocitosis no Langerhans con afectación sistémica. Existen diversas manifestaciones de acuerdo al tejido comprometido. Es característica la afectación radiológica de la cortical de los huesos largos presentando osteoesclerosis metafisiaria simétrica. La infiltración del sistema nervioso central constituye un factor independiente de mal pronóstico. La literatura médica cuenta con escasos reportes. Se presentan 2 casos por lo infrecuente de la enfermedad.

Abstract

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare, systemic, non-Langerhans cell histiocytosis. Clinical manifestations vary depending on the organ systems involved. Radiologically, the affectation of long bones by symmetrical metaphysary sclerosis is characteristic. The infiltration of central nervous system is an independent poor prognosis factor.

There are few reports in the medical literature. We discuss two cases because of the infrequency of the disease.

Introducción

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una forma rara de histiocitosis de células no Langerhans, no hereditaria, originalmente descrita como “granulomatosis lipídica” en 1930 por Jacob Erdheim y William Chester⁽¹⁾.

La EEC presenta afectación sistémica y es causada por la infiltración de numerosos histiocitos espumosos no Langerhans cargados de lípidos.

Existen diversas manifestaciones de acuerdo al tejido comprometido. Es característica la afectación radiológica de la cortical de los huesos largos presentando osteoesclerosis metafisaria simétrica. Los sitios más comunes implicados son el fémur distal, la tibia proximal y el peroné. El espectro clínico de la enfermedad varía desde lesiones óseas focales a afectación sistémica con las más diversas manifestaciones de acuerdo a los tejidos afectados⁽²⁻⁶⁾.

Sólo algunos cientos de casos se han documentado en la literatura médica, de los cuales la mayoría se han descrito en los últimos 10 años⁽³⁾.

Se presentan los casos de 2 pacientes con diagnóstico de EEC, uno con compromiso sintomático visceral y otro con compromiso del sistema nervioso central sintomático por diabetes insípida.

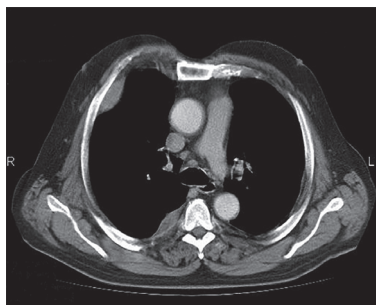


Imagen 1. TAC de tórax

La resonancia magnética nuclear informó imágenes hipointensas rodeando a parénquimas renales en secuencias T1 y T2, que persistían sin realce luego de la administración de contraste endovenoso, que se-

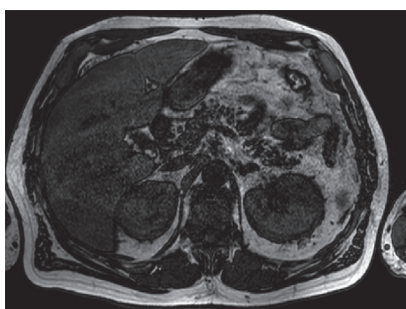


Imagen 3. RMN de abdomen T1

Caso 1

Paciente de 67 años, con antecedentes de tabaquismo crónico actual, EPOC, serología para enfermedad de Chagas positiva, que consultó en setiembre de 2014 por dolor abdominal y lumbosacro de dos años de evolución, por lo cual, se había realizado TAC y RMN de abdomen, indicados por médico de cabecera.

Al examen físico presentó estado general regular a bueno. No se constataron adenomegalias. En piel de cara y dorso se encontraron xantomas y xantelasmas, sin presentar otros hallazgos relevantes.

El laboratorio mostró hemograma normal. Función renal y hepática conservada, VSG 4 mm. Serología viral para HIV, hepatitis B y hepatitis C negativas. En tomografía de estadificación se informó material con densidad de partes blandas englobando en forma de casquete ambos riñones y ambos uréteres en su tercio proximal y seno renal izquierdo con engrosamiento reticular del epiplón y pleural en lóbulo superior derecho y paraverterbral derecho mas infiltrado en vidrio esmerilado bilateral (**Imágenes 1 y 2**)

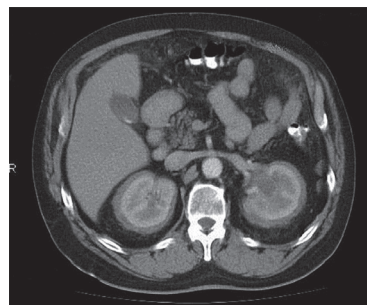


Imagen 2. TAC de abdomen

guían el contorno de ambos riñones y rodeaban a las pelvis renales y a ambos uréteres en sus extremos. No se observó tejido fibrótico rodeando a los vasos retroperitoneales (**Imágenes 3 y 4**).

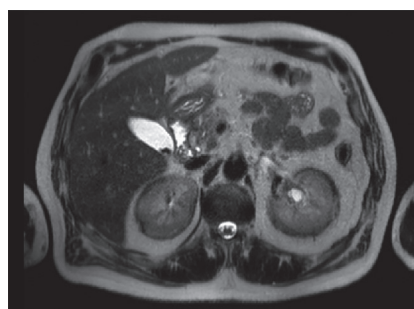


Imagen 4. RMN de abdomen T2

Se realizó radiografía de huesos largos, presentando en ambos húmeros disminución de la densidad ósea, excrecencia ósea en ambos epicóndilos y extremos proximales de radio. En ambos fémures se observó engrosamiento cortical diafisario en forma bilateral, con disminución de la densidad ósea a predominio metafisario.

Se realizó biopsia de epiplón y pleura, obteniéndose material compatible con tejido fibroadiposo con proceso granulomatoso histiocitario, se realizó inmunomarcación resultando CD68 positivo, CD S100 positivo, CD1a negativo.

Este paciente fue considerado como portador de EEC sintomática con compromiso retroperitoneal y pulmonar, el compromiso pleural y visceral manifestándose con dolor y requerimiento de analgesia

por lo que se planteó el uso de interferón alfa, pero el paciente no concurrió a controles. Un año después del diagnóstico, en consulta espontánea, fue reevaluado con imágenes sin presentar progresión de la enfermedad.

Caso 2

Paciente masculino de 65 años que se presentó con cuadro de un año de evolución caracterizado por polidipsia y poliuria con glucemias normales, descenso de 10 kg de peso, con anorexia, calambres en miembros inferiores e irritabilidad, habiendo cursado cuadro de desaturación en contexto de infiltrados en vidrio esmerilado, interpretado como neumonía atípica. Al momento de la consulta, nuevamente desaturación, con persistencia de mismos hallazgos en tomografía de tórax (**Imagen 5**).

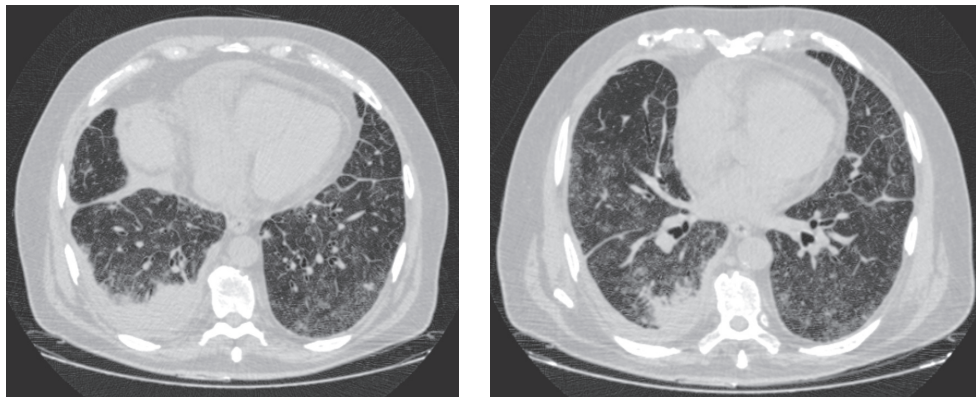


Imagen 5. Imágenes tomográficas con presencia de imágenes en vidrio esmerilado y presencia de tractos fibrosos en intersticio al diagnóstico.

Se realizó fibrobroncoscopia y videotoracoscopia con visualización de adherencias laxas y restos fibrinosos en cavidad pleural, con pleuras parietal y visceral significativamente engrosadas, blanquecinas. El informe preliminar de la biopsia pulmonar informó fibrosis intersticial con infiltrado inflamatorio inespecífico. Se interpretó como neumonía intersticial e inició tratamiento con meprednisona (40 mg/día). Concomitantemente se realizó prueba de restricción hídrica más desmopresina, arribando al diagnóstico de diabetes insípida central. El resultado definitivo de la anatomía patológica informó fibrosis pleural y subpleural con extensión al parénquima subyacente con distribución septal interlobulillar y linfangítica con histiocitos CD68 y S100 positivos, y CD1a negativos, alteraciones vinculables a enfermedad de Erdheim Chester. Se realizaron radiografías de huesos largos, encontran-

do osteoesclerosis con engrosamiento cortical en fémur y tibia (**Imagen 6**), y PET-TC que mostró captación aumentada en macizo facial, pulmones y tobillos (**Imagen 7**). En espirometría y pletismografía se constató restricción moderada con DLCO disminuida en forma severa. Inició tratamiento con interferón alfa 2a (3.000.000 U tres veces por semana). Luego de tres semanas de tratamiento evolucionó con mal estado general, fiebre, persistencia de la desaturación. Ante la sospecha de progresión de enfermedad se realizó nueva tomografía donde se constataron imágenes hipodensas y heterogéneas en hígado y bazo, con dilatación ureteropielocalicial bilateral con engrosamiento de la pared de los uréteres y vejiga. Se realizó punción de médula ósea que no evidenció compromiso, y biopsia hepática donde la inmunomarcación demostró CD68 positivo en los histiocitos presentes en sectores fibróticos.

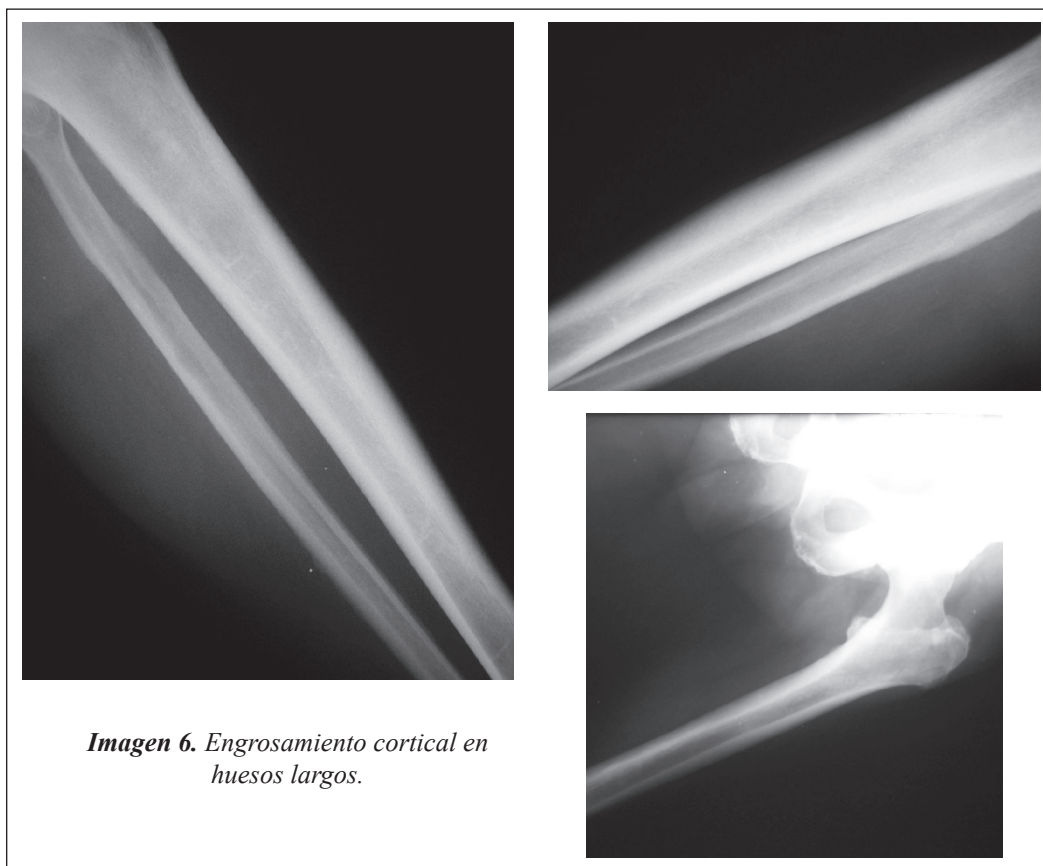


Imagen 6. Engrosamiento cortical en huesos largos.

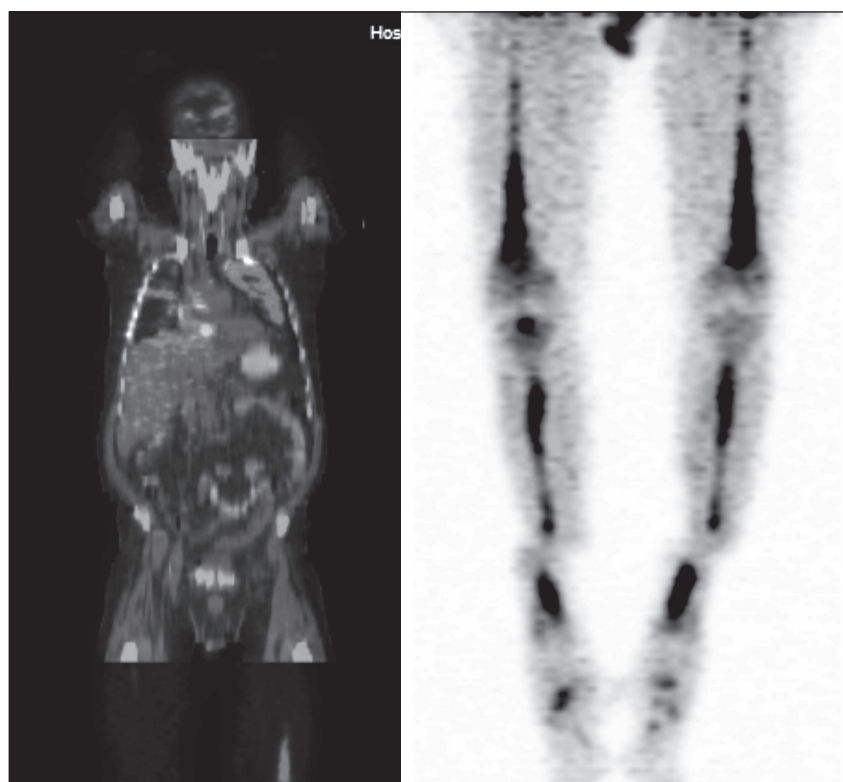


Imagen7. PET-TC Estudios de extensión de enfermedad.

Se decidió rotación de esquema terapéutico a EPOCH (etopósido, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida y meprednisona). Evolucionó con mejoría clínica y estabilidad tomográfica luego del 2do. ciclo, con PET con respuesta parcial de un foco y adecuada respuesta del resto luego del 4to. Durante los mismos intercurrió con eventos de neutropenias febriles con compromiso respiratorio, sin aislamientos. Realizó siete ciclos de quimioterapia. Evolucionó posteriormente afebril, sin síntomas respiratorios, sin poliuria, pero con marcada debilidad muscular, que mejoró paulatinamente. A los dos meses del último ciclo se realizó nuevo PET, y a los cinco meses evaluación tomográfica donde no presentaba recaída de enfermedad. Discontinúo seguimiento y a los once meses del último ciclo, y a veinte del diagnóstico, evolucionó con leucemia aguda de estirpe monocítica, con trisomía 8 en cuatro de veinte metafases analizadas, sin posibilidad terapéutica curativa.

Discusión

La enfermedad de Erdheim-Chester resulta de una afectación multiorgánica por infiltración de histiocitos no Langerhans en diversos tejidos⁽²⁻⁴⁾. Esto da lugar a una presentación que puede variar desde una enfermedad indolente focal a una insuficiencia orgánica que amenaza la vida^(2,4).

Aunque la EEC afecta principalmente a adultos entre las décadas 5^a y 7^a de la vida, existen reportes de esta enfermedad en todas las edades, con un ligero predominio masculino^(4,5).

La etiología de la enfermedad es desconocida. Durante mucho tiempo se ha dudado acerca de la causa subyacente de la EEC, que ha sido considerada como un trastorno inflamatorio no neoplásico y también como un trastorno neoplásico clonal. El descubrimiento de mutaciones BRAFV600E en la histiocitosis de células Langerhans permitió identificar por primera vez una alteración oncogénica auténtica en esta enfermedad, en la cual se ha visto con una frecuencia entre el 38% y 68%⁽⁷⁾.

También se ha observado que los histiocitos en esta enfermedad expresan un patrón de citocinas y quimiocinas proinflamatorias responsables de su activación y reclutamiento local. Además, los análisis del suero de pacientes con EEC han identificado una citosina inflamatoria exclusiva, característica de la enfermedad, que consta de concentraciones elevadas

de interferón (INF) α , interleucina (IL) 12, proteína 1 quimiotáctica de monocitos, y disminución de IL-4 e IL-7 en los pacientes con EEC con respecto a los controles. Según estos estudios, la EEC se puede definir ahora como un trastorno clonal caracterizado por hiperactivación frecuente de la señalización de proteína cinasa activada por mitógenos en la que un medio inflamatorio es importante en la patogenia y las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁽⁸⁾.

Los exámenes de laboratorio de la ECD son los propios de una enfermedad inflamatoria crónica, existiendo anemia, leucocitosis, trombocitosis, velocidad de sedimentación y proteína C reactiva elevada⁽²⁾.

La manifestación más frecuente es la esquelética, y se caracteriza por una forma de osteoesclerosis patognomónica con compromiso metadiáfisiario simétrico de la cortical de los huesos largos^(8,14). Las localizaciones extraóseas pueden ser múltiples y determinan diversas manifestaciones clínicas⁽⁴⁾. Una de las series más extensas de casos (53 pacientes) ha reportado compromiso óseo en el 96%, retroperitoneo en el 68%, cardíaca en el 64%, SNC en el 51%, pulmonar en el 43%, cutáneo en el 28%, orbital en el 25%⁽⁴⁾.

El compromiso pulmonar puede ser asintomático, pero la disnea y la fibrosis pulmonar progresiva pueden llevar a la insuficiencia respiratoria. Sin embargo no constituiría un predictor independiente de menor sobrevida⁽¹⁵⁾.

La afectación del SNC puede ser confundida con enfermedades granulomatosas o tumores primarios del SNC incluyendo al meningioma⁽⁸⁾. Las manifestaciones de compromiso neurológico incluyen diabetes insípida, exoftalmos, ataxia, panhipopituitarismo y edema de papila⁽⁸⁾.

La patología presenta dificultad diagnóstica dada la variada forma de presentación. Puede plantearse la sospecha por los hallazgos radiológicos de huesos largos, confirmándose mediante biopsia de tejidos con evidencia de infiltrado histiocítico e inmunohistoquímica, que demuestra histiocitos cargados de lípidos, ausencia de gránulos de Birbeck, CD68 positivo y CD1 negativo⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El pronóstico de la enfermedad depende de la extensión y distribución de los tejidos afectados, en especial el cardiovascular y el neurológico. Se considera

una mortalidad del 40% a 40 meses del diagnóstico⁽⁹⁾. No se conoce al momento tratamiento curativo de la enfermedad. En una de las series de casos más extensa, de 53 pacientes, prospectiva, observacional, no randomizada, 46 pacientes tratados con interferón alfa demostraron una mayor supervivencia global comparada con otros tratamientos en un análisis multivariado^(4,8). En los últimos años se ha identificado la presencia en el 50% de los casos de EDC de la mutación V600E en la serina treonina kinasa BRAF. Podría mejorarse el pronóstico mediante el tratamiento con anticuerpos monoclonales inhibidores de BRAF (vemurafenib) en los pacientes portadores de la mutación^(6,8,10,12-14). Se ha planteado que no todos los pacientes requerirían tratamiento al momento del diagnóstico⁽⁸⁾. Sin embargo no hay un estudio sistemático de seguimiento de estos casos. Es categórica la indicación terapéutica en aquellos pacientes sintomáticos y en todos los casos de afectación del sistema nervioso central. Los corticoides pueden utilizarse para control de los síntomas como edema en caso de exoftalmos, pero no están indicados como monoterapia⁽⁸⁾. Existen reportes que plantean el uso de cladribine, imatinib o esquemas quimioterápicos como tratamiento de segunda línea. La radioterapia se utiliza sólo como tratamiento localizado para paliar síntomas⁽⁸⁾.

Conclusión

Si bien la EEC presenta múltiples manifestaciones clínicas, que hacen dificultoso su diagnóstico, presenta signos clínicos fáciles de reconocer, por lo cual creemos que la presencia de una alta sospecha clínica, la realización de estudios mínimamente invasivos, como la radiografía de huesos largos y la decisión de toma de biopsia rápida, permitirán diagnosticar, tratar y evitar las complicaciones de esta enfermedad.

El mejor conocimiento de la fisiopatogenia de esta patología permitirá incorporar nuevos agentes terapéuticos que mejoren la respuesta al tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Chester W. Über Lipoidgranulomatose. Virchows Arch. 1930-31; 279: 561-602.

2. Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:137.
3. Haroche JI, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(1):53-9.
4. Arnaud L, Hervier B, Neel A y col. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood.* 2011;117:2778-2782.
5. Valentini D, Cappelli C, Mizzoni F y col. Erdheim-Chester disease: a non-Langerhans cell histiocytosis. A clinical-case and review of the literature. *Clin Ter.* 2004;155(5):205-8.
6. Neckman JP, Kim J, Mathur M, Myung P, Girardi M. Diverse cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease in a woman with a history of Langerhans cell histiocytosis. *JAAD Case Rep.* 2016;2(2):128-31.
7. Badalian-Very G, Vergilio J, Degar B y col. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2010;116(11):1919-1923.
8. Diamond E, Dagna L, Hyman DM y col. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2014;124(4):483-492.
9. Antony Pan, Terence Doyle, Martin Schlup, Ralf Lubcke, Michael Schultz. Unusual manifestation of Erdheim-Chester disease. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 77.
10. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF y col. 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.
11. Braitheh F1, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood.* 2005 v 1;106(9):2992-4.
12. Azadeh N, Tazelaar HD, Gotway MB, Mookadam F, Fonseca R. Erdheim Chester Disease treated successfully with cladribine. *Respir Med Case Rep.* 2016;18:37-40.

13. Tzoulis C, Schwarzmüller T, Gjerde I y col. Excellent response of intramedullary Erdheim-Chester disease to vemurafenib: a case report. *BMC Res Notes*. 2015;8:171.
14. Veysier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D y col. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996 May;75(3):157-69.
15. Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C y col. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2010 Nov;62(11):3504-12.