

Enfermedad de Erdheim-Chester, un desafío para el clínico

Erdheim-Chester disease, a challenge for the clinician

Franco Giuliani¹, Bárbara C. Finn¹, María V. Faura¹, Pablo Dezano², Julio E. Bruetman¹, Claudia M. Shanley³, Roberto Ebner⁴, Ricardo Reisin⁵, Oscar A. Martínez⁵, Rita J. Vallone¹, Pablo Young¹

RESUMEN

La enfermedad de Erdheim-Chester es una histiocitosis de células no-Langerhans. Se caracteriza por presentar células histiocitarias espumosas y ricas en grasa en forma de xantogranulomas y células gigantes multinucleadas de Touton que se distribuyen infiltrando diferentes tejidos y órganos. La presencia de los marcadores inmunohistoquímicos CD68(+), CD1a(-) y la ausencia de la proteína S y de los clásicos gránulos de Birbeck permiten diferenciarla del resto de las histiocitosis de células de Langerhans. Su clínica es heterogénea, lo que obliga a un alto índice de sospecha para alcanzar el diagnóstico. La afección ósea en forma de lesiones osteosclerosas simétricas diametafisarias de fémures y tibias es patognomónica de la enfermedad, generalmente asociada a otras manifestaciones extraesqueléticas. Presentamos un varón de 47 años que consultó en el año 2000 por disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo asociada a diabetes insípida central (diagnosticada 9 años atrás), lesiones osteosclerosas de huesos largos, ataxia, disartria leve y fibrosis retroperitoneal, arribando al diagnóstico de enfermedad de Erdheim-Chester mediante biopsia. Recibió tratamiento quimioterápico con vinblastina, etoposido y meprednisona por 6 ciclos sin respuesta, por lo que posteriormente inició ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) por 3 ciclos, falleciendo a los tres años del diagnóstico.

Palabras clave: histiocitosis, diabetes insípida, ataxia, exoftalmia, disartria, osteosclerosis.

ABSTRACT

Erdheim-Chester disease is a non-Langerhans cell histiocytosis. It is characterized by the presence of foaming and fat-rich histiocytic cells in the form of xanthogranulomas (giant Touton cells) that are distributed by infiltrating different tissues and organs. The presence of the CD68(+), CD1a(-) immunohistochemical markers and the absence of the S protein and of the classic Birbeck granules allow to differentiate it from the rest of the Langerhans cell histiocytosis. Its clinic is heterogeneous, which forces a high index of suspicion to reach the diagnosis. The bone affection in the form of symmetrical diametaphyseal osteosclerosis lesions of femurs and tibias is pathognomonic of the disease, generally associated to other extraskeletal manifestations. We present a 47-year-old male who was consulted in 2000 for decreased visual acuity in the left eye associated with central diabetes insipidus (diagnosed 9 years ago), osteosclerosis lesions of femurs and tibias, ataxia, mild dysarthria and retroperitoneal fibrosis, arriving at the diagnosis of Erdheim-Chester disease through biopsy. He received chemotherapy with vinblastine, etoposide and meprednisone for 6 cycles without response, and subsequently started cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) for 3 cycles, dying three years after diagnosis.

Keywords: histiocytosis, diabetes insipidus, ataxia, exophthalmia, dysarthria, osteosclerosis.

Fronteras en Medicina 2017;12(3):107-110

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una rara forma no hereditaria de histiocitosis de células no-Langerhans, descrita originalmente en 1930 por Jakob Erdheim y William Chester¹. Recientes hallazgos sugieren que sería una enfermedad clonal debido a la presencia en más del 60% de los pacientes de la mutación del gen *BRAF* V600E, lo que desencadenaría la inflamación crónica descontrolada que forma parte de la patogénesis de la enfermedad^{2,3}. Hasta la fecha se han pu-

blicado aproximadamente 600 casos³⁻¹¹. Presentamos un caso manejado en nuestro hospital entre los años 2000 y 2003.

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años, con antecedentes de hipertensión arterial tratada con enalapril 10 mg/día, diabetes insípida central diagnosticada 9 años antes de la consulta y tratada con desmopresina, con respuesta favorable y lesiones osteosclerosas de huesos largos (**Figura 1**) en contexto de dolores óseos de tres años de evolución.

Consultó por cuadro caracterizado por disminución de la agudeza visual a predominio del ojo izquierdo de carácter progresivo asociado a trastornos en el habla e inestabilidad en la marcha de 6 meses de evolución. Al examen físico se evidenció disartria leve, amaurosis en ojo izquierdo con pupila arreactiva, asociado a leve exoftalmia en ojo derecho y ataxia predominantemente en miembros inferiores, con aumento de la base de sustentación. El laboratorio evidenció hematócrito de 28%, creatinina de 2,08 mg/dl (no se contaba con valores previos) y eritrosedimentación de 50 mm en la pri-

1. Servicio de Clínica Médica.
 2. Servicio de Anatomía Patológica.
 3. Servicio de Hematología.
 4. Servicio de Oftalmología.
 5. Servicio de Neurología.
- Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Dr. Pablo Young | Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina | Fax: (54-11) 4304-3393 | pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/04/2017 | Aceptado: 20/05/2017

mera hora (normal <20), como datos relevantes. Se realizó una ecografía renal en donde se observó dilatación moderada pielocalicial bilateral apoyando el diagnóstico de insuficiencia renal posrenal. Por este motivo, se complementó con una resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen, con y sin gadolinio, que mostró fibrosis retroperitoneal, compromiso ureteral bilateral e hidronefrosis asociado a “aorta cubierta”, aumento del tamaño de ambos riñones e infiltración de la grasa perirrenal originando los típicos “riñones peludos” característicos de esta entidad, que requirió la colocación bilateral de catéter doble J. A su vez, se solicitó una RMN de cerebro y órbitas con y sin gadolinio, destacándose tumoración retroocular bilateral a predominio izquierdo, de aspecto heterogéneo, contornos irregulares, que rodeaba el nervio óptico izquierdo y realizaba tras la administración de contraste, con moderada proptosis bilateral asociada a refuerzo acentuado del tallo hipofisario, en su segmento infundibular, con silla turca pequeña y vacía, engrosamiento del borde libre de la tienda del cerebelo con señal hipointensa en T1 y T2 que reforzaba con la administración de contraste. Con sospecha de EEC debida a clínica actual y antecedentes se procedió a realizar una biopsia ocular evidenciándose macroscópicamente una imagen de pseudotumor inflamatorio de tipo xantogranulomatoso con inmunomarcación [CD68(+)/CD1a(-)] en histiocitos, con proteína S100 negativa (**Figura 2**). Se procedió a realizar posteriormente una punción aspirativa y biopsia de médula ósea, no observándose incremento significativo de elementos histiocitarios, con celularidad medular del 35%, con inmunomarcación [CD68(+)/CD1a(-)] en elementos histiocitarios.

Con el diagnóstico EEC se solicitó un ecocardiograma bidimensional y una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, que se encontraron dentro de límites normales.

Recibió tratamiento quimioterápico (en la era preinterferón) con vinblastina, etopósido y meprednisona por 6 ciclos, sin respuesta, por lo que posteriormente inició ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) por 3 ciclos, falleciendo a los tres años del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La incidencia de la EEC es desconocida. Afecta a personas de entre 40 y 70 años, con una media según las series de 54 años, con predominio del sexo masculino³⁻¹¹. Nuestro caso se suma a los ocho publicados por Roverano y cols. en la Argentina¹¹.

Recientes hallazgos sugieren que sería una enfermedad clonal debido a la presencia en más del 60% de los pacientes (y hasta el 100% en otras series) de la mutación del gen *BRAF* V600E, lo que desencadenaría una respuesta inmune sistémica mediada por Th1^{2,3}. Esta es una mutación presente en varios tumores humanos

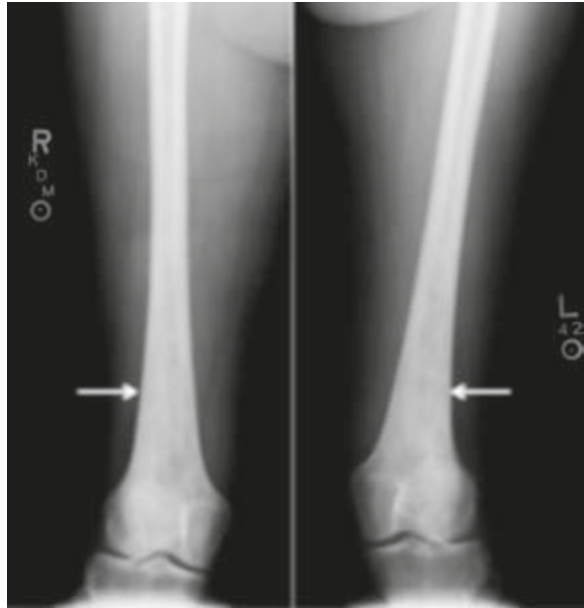


Figura 1. Radiografías anteroposteriores de ambos fémures que muestran (flechas) osteosclerosis bilateral, simétrica a nivel de las regiones diametafisarias.

y lleva a una excesiva proliferación celular. Además se ha identificado la mutación del oncogén *NRAS* Q61R, que es una proteína quinasa activada por mitógeno³. En paralelo con la naturaleza clonal se ha encontrado que los histiocitos de esta enfermedad expresan patrones de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas responsables de la activación local y del reclutamiento de estos. Por lo tanto la EEC se define como un desorden monoclonal con una hiperactivación de la señal de proteína quinasa activada por mitógeno en el cual el ambiente inflamatorio es relevante, tanto en la patogénesis como en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La relación entre la EEC y la histiocitosis de células de Langerhans no es del todo entendida, sumado a que existe una superposición clara de ambos cuadros en el 12% de los casos de EEC.

Los síntomas generales son inespecíficos y no siempre presentes; consisten en fiebre, astenia, sudoración nocturna y pérdida de peso, entre otros^{3,6-11}.

El compromiso más común es el óseo (95% de los casos), pero solo en el 50% de los casos se presenta con dolor. Los huesos frecuentemente afectados son fémur, tibia y peroné y, en menor medida, cúbito, radio y húmero. La osteosclerosis característica de esta enfermedad se produce de forma bilateral, simétrica y a nivel de las regiones diametafisarias de dichos huesos; el esqueleto axial y las epífisis son generalmente respetadas. Raramente se observan lesiones escleróticas asociadas a lesiones líticas³⁻¹¹.

En el 58% de los pacientes según las series se observa compromiso del sistema nervioso central (SNC) así como sus vasos y estructuras adyacentes, como los huesos faciales y órbita. En orden decreciente, las manifestaciones son: diabetes insípida (de aparición temprana en el curso de la enfermedad), exoftalmos, afecta-

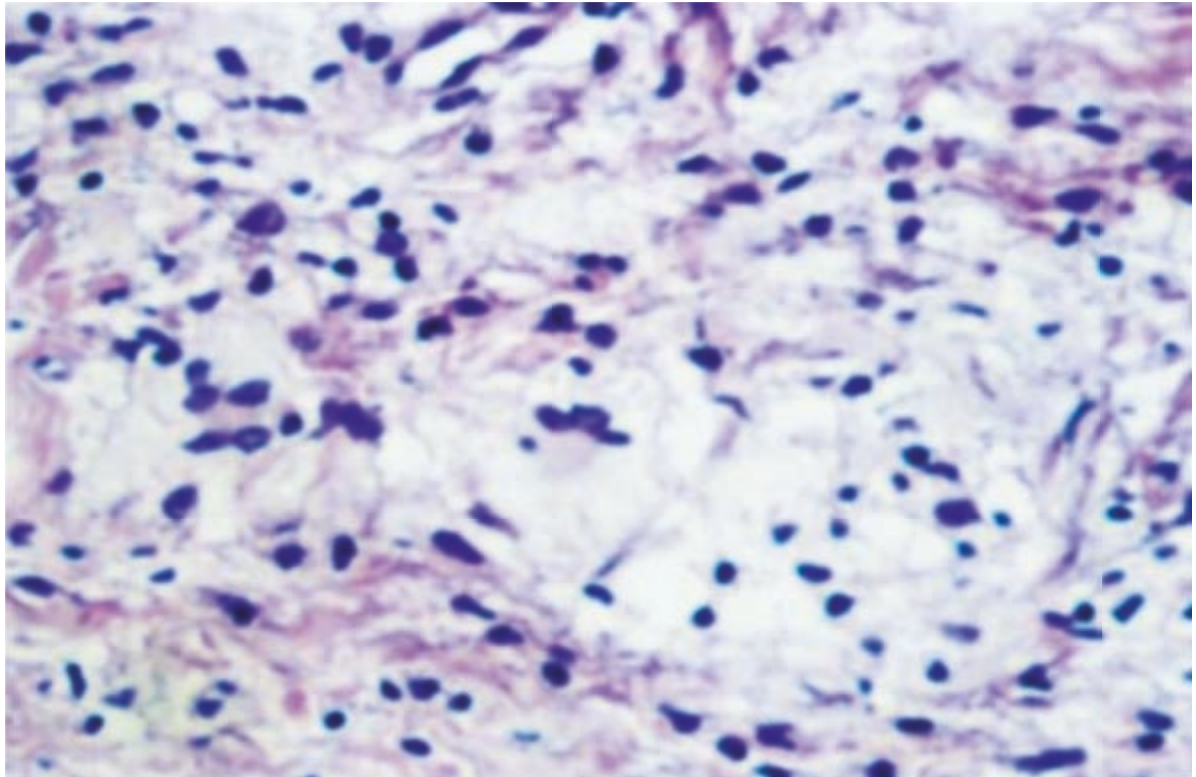


Figura 2. Biopsia retroorbitaria que muestra infiltrado inflamatorio xantogranulomatoso con células gigantes de Touton.

ción cerebelosa caracterizada por ataxia, disartria y nistagmus; panhipopituitarismo y edema de papila. Las lesiones a nivel retroocular pueden presentarse de forma bilateral o unilateral, extraconal o intraconal, siendo de mayor frecuencia las formas bilaterales e intraconales, que se manifiestan clínicamente como exoftalmos y amaurosis si se compromete el nervio óptico. En la RMN de cerebro se puede observar realce con gadolinio de las paquimeninges³⁻¹¹.

La afectación cardiovascular se observa en aproximadamente el 57% de los pacientes y representa el 60% del total de las causas de muerte. Dentro de los hallazgos clínicos se encuentran: infiltración del pericardio (manifestación cardiovascular más frecuente) asociada o no a derrame pericárdico, infiltración de la aorta con fibrosis periaórtica (dando la típica imagen de aorta cubierta), disfunción valvular, tromboembolismo de pulmón, infarto agudo de miocardio por compromiso de arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, afectación de arterias como carótidas, tronco celíaco, arterias renales, arteria mesentérica superior, entre otras³⁻¹¹.

El compromiso pulmonar se observa en un 43% de los pacientes; se manifiesta como una neumopatía intersticial y más raramente como derrame pleural³⁻¹¹. La espirometría muestra un patrón de tipo restrictivo y en la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar se observan histiocitos CD68(+), CD1a(-) que confirman el diagnóstico.

A nivel retroperitoneal se observa fibrosis en el 60% de los casos con compromiso bilateral de uréteres con hi-

dronefrosis, glándulas suprarrenales, e infiltración de la grasa y desflecamiento de la fascia de Gerota perirrenal, dando la clásica apariencia de “riñones peludos”³.

Otros sitios de afectación más raros son piel (xantelasmas periorbitarios y xantomas palpebrales), tracto gastrointestinal, testículos, tiroides, músculo esquelético y mama³⁻¹¹.

Los hallazgos de laboratorio son poco específicos y dependerán de los órganos afectados; en términos generales se puede observar anemia microcítica e hipocrómica principalmente asociada a eritrosedimentación y PCR elevada³.

El diagnóstico se realiza con clínica compatible, estudios radiológicos característicos y se confirma con la histología, al observar en la biopsia la falta de gránulos de Birbeck en histiocitos, células gigantes multinucleadas (células de Touton) y la presencia de células histiocitarias espumosas y ricas en grasa [CD68(+)/CD1a(-)], asociada a la ausencia o bajos niveles de proteína S^{3,6-10}.

Se recomienda en su evaluación la realización de imágenes como TAC de tórax, abdomen y pelvis y/o tomografía por emisión de positrones con 18fluorodeoxiglucosa de cuerpo entero, radiografía simple de huesos largos, centellograma óseo marcado, RMN de cerebro y cardio-RMN en todos los pacientes. Estos se repiten cada 3 o 6 meses siguiendo a la iniciación del tratamiento³.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras histiocitosis y la enfermedad relacionada a IgG4.

El tratamiento se reserva para enfermedad sintomática, afectación del sistema nervioso central, cardiovascular o renal. La recomendación de consenso indica que el interferón pegilado alfa 2a, la forma pegilada del interferón alfa, cuya dosis se elige de acuerdo a la severidad y el órgano comprometido, es la mejor estrategia de manejo (seguido por el interferón alfa), con una estabilización sostenible de la enfermedad en la mayoría de los casos^{3,12}. Aparece con fuerza la indicación de vemurafenib, inhibidor de *BRAF*, en aquellos pacientes que presentan dicha mutación, debido a evidencia reciente de dos trabajos prospectivos con mejorías llamativas³. En pacientes recaídos o no respondedores se puede usar imatinib, dabranenib, trametinib, cladribina, anakinra, infliximab, tocilizumab o sirolimus, aunque solo existen series de casos que apoyan dichos tratamientos¹³⁻¹⁵. El tratamiento quimioterápico consiste en la asociación de vinblastina con etopósido y prednisona; esta asociación

mostró buenos resultados en otros trastornos histiocitarios, aunque en la EEC la eficacia no es del todo conocida al igual que con el uso de otros citostáticos como ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina¹⁵. La terapia con corticoides demostró tener un bajo impacto en la enfermedad y se reserva para pacientes que no toleren una terapia sistémica más agresiva, mientras que la radioterapia puede ser utilizada como tratamiento paliativo local. Se recomienda que el tratamiento sea seguido indefinidamente si es tolerado, salvo en los casos de vemurafenib debido al riesgo de acelerar lesiones premalignas mediadas por *RAS*.

Actualmente no existe una cura para este cuadro y el pronóstico a la luz de los nuevos tratamientos es prometedor, con una tasa de supervivencia al año y a los cinco años de 96% y 68%, respectivamente, siendo el compromiso neurológico y el cardiovascular los de peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Chester W. Lipoid granulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930;279:561-602.
- Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120:2700-3.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124:483-92.
- Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:157-69.
- Juanós Iborra M, Selva-O'Callaghan A, Solanich Moreno J, et al. Erdheim-Chester disease: study of 12 cases. *Med Clin (Barc)* 2012;139:398-403.
- Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature (Review). *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:137.
- Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, Berti A, Dagna L. Erdheim-Chester disease. *Eur J Intern Med* 2015;26:223-9.
- Cives M, Simone V, Rizzo FM, et al. Erdheim-Chester disease: a systematic review (Review). *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:1-11.
- Rascón-Ramírez FJ, Avecillas-Chasín JM, Rodríguez-Boto G, Subhissa I, Salazar AOA, Sallabanda DK. Erdheim-Chester disease, an incredible simulator: Cases reports and review of literature. *Neurocirugia (Astur)* 2016;27:296-303.
- Adawi M, Bisharat B, Bowirrat A. Erdheim-Chester disease (ECD): Case report, clinical and basic investigations, and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5167.
- Roverano S, Gallo J, Ortiz A, Migliore N, Eletti M, Paira S. Erdheim-Chester disease: description of eight cases. *Clin Rheumatol* 2016;35:1625-9.
- Arnaud L, Hervier B, Neel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117:2778-82.
- Dagna L, Corti A, Langheim S, et al. Tumor necrosis factor alpha as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012;30:e286-90.
- 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;127:1509-12.
- Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M, et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood* 2015;126:1163-71.