

Más allá del diagnóstico: enfermedad de Erdheim-Chester, un reto para el internista

Silvia Ruiz-Abril^{ID}, Jacinto Herráez-García^{ID}, José Ignacio Madruga-Martín^{ID}, Nora Gutiérrez-Sampedro^{ID} y Leticia Salcedo-Martín^{ID}

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido: 10/04/2023

Aceptado: 10/05/2023

En línea: 31/08/2023

Citar como: Ruiz-Abril S, Herráez-García J, Madruga-Martín JI, Gutiérrez-Sampedro N, Salcedo-Martín L. Más allá del diagnóstico: enfermedad de Erdheim-Chester, un reto para el internista. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (agosto); 8(2): 66-70. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n2a3>.

Cite this as: Ruiz-Abril S, Herráez-García J, Madruga-Martín JI, Gutiérrez-Sampedro N, Salcedo-Martín L. *Beyond the diagnosis: Erdheim-Chester disease, a challenge for the internist.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2023 (August); 8(2): 66-70. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a8n2a3>.

Autor para correspondencia: Silvia Ruiz-Abril. ruizabril.silvia@gmail.com

Palabras clave

- Enfermedad de Erdheim-Chester
- Histiocitosis de células no-Langerhans
- Inmunohistoquímica
- Oncogen BRAF

Keywords

- Erdheim-Chester disease
- Non-Langerhans cell histiocytosis
- Immunohistochemistry
- BRAF Oncogen

Resumen

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una proliferación anormal de histiocitos no-Langerhans. Se comporta como una enfermedad sistémica en más del 50% de los casos, siendo destacable el compromiso óseo, que afecta frecuentemente al corazón, pulmones, riñones, retroperitoneo, sistema nervioso central y piel. Presentamos una paciente de 74 años con afectación ósea, retroorbital, neurológica y miocárdica. Se confirmó el diagnóstico mediante revisión histológica e inmunohistoquímica y compatibilidad genética.

Abstract

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare proliferation from non-Langerhans cell histiocytosis. The behavior of this disease tends to have a systemic affection in 50% of cases, that frequently affects bone, heart, lungs, retroperitoneum, central nervous system and skin. We present a 74 years old patient with bone, retroorbital, neurological and myocardial affection. The final diagnosis was supported by a second histological review, immunohistochemistry and genetic compatibility.

Puntos destacados

- La EEC es una histiocitosis de células no-Langerhans con infiltración xantogranulomatosa multiorgánica por histiocitos CD68+.
- El objetivo de este caso clínico es describir las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y evolutivas de una paciente diagnosticada de EEC, considerándolo como un reto diagnóstico para internistas.

Introducción

Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC), es una histiocitosis de células no-Langerhans considerada simultáneamente una entidad inflamatoria y neoplásica. Se caracteriza por la afectación multiorgánica y evolución clínica variable y lenta, constituyendo todo un reto diagnóstico para el clínico.

Bibliográficamente se han recogido 1.500 casos desde 1930. El descubrimiento de la mutación de BRAF V600E orienta sobre su patogénesis abriendo el camino a nuevas terapias. Posteriormente han aparecido otras mutaciones en la vía MAPK-ERK^{1,2}.

Caso clínico

Antecedentes

Paciente mujer de 74 años con antecedentes personales: hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes insípida idiopática diagnosticada en 1997 por endocrinología y cardiopatía isquémica con enfermedad coronaria de un vaso en 2016.

Seguía tratamiento farmacológico con desmopresina, bisoprolol, clopidogrel, atorvastatina y lecardinipino/enalapril. Sin antecedentes familiares relevantes.

Enfermedad actual

En marzo de 2022 consultó por disnea de mínimos esfuerzos, secundario a derrame pericárdico grave con compromiso hemodinámico. Tras la pericardiocentesis se obtuvo un líquido de características inflamatorias sin malignidad, con evolución favorable. En ecocardiograma y resonancia magnética (RMN) cardíaca 4 meses después se objetivó una masa que infiltraba aurícula derecha y sugería neoplasia tipo angiosarcoma o linfoma.

Ingresó en cardiología para biopsia dirigida con resultados de infiltrado inflamatorio sin células malignas. En el TC abdominopélvico no se visualizaban imágenes sugerentes de neoplasia primaria o metastásica. Durante el ingreso, neurología valoró un accidente isquémico transitorio (AIT) intercurrente de origen indeterminado. Además, se apreciaron en RMN cerebral masas bilaterales orbitarias, tumoración hipofisaria y lesiones hiperintensas bilaterales en protuberancia y troncoencéfalo (**figura 1 B-D**). Sin diagnóstico concreto, se interconsultó con el servicio de Medicina Interna. Reinterrogada, la paciente refirió disnea, astenia, mareo y dolor en ambas piernas con la deambulación.

Exploración física

La exploración física destacó exoftalmos bilateral, sobrepeso y facies tosca. Se hizo auscultación cardiopulmonar que resultó normal. No se encontraron adenopatías ni visceromegalias, y no había signos de focalidad neurológica ni

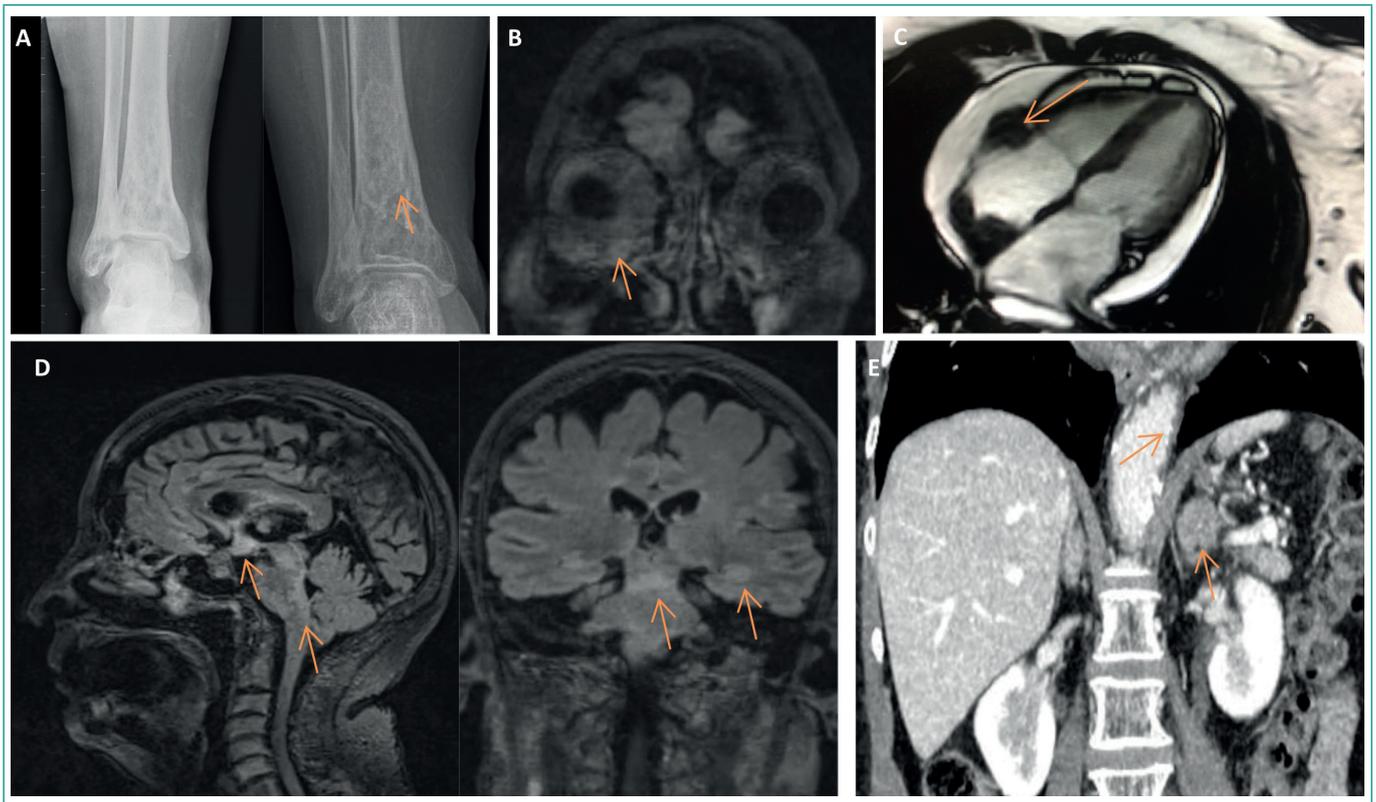


Figura 1. A: Radiografía de tobillos con evolución de las lesiones óseas (año 2016 - año 2022). B: RMN cerebral: infiltrado retroorbitario bilateral. C: RMN cardíaca: masa auricular. D: RMN cerebral: infiltrado hipofisario y lesiones con hipercaptación periventricular en mesencéfalo, ambos lóbulos temporales y tronco del encéfalo. E: TAC toraco-abdomino-pélvico: tejido blando envolviendo aorta torácica y engrosamiento nodular suprarrenal izquierdo.

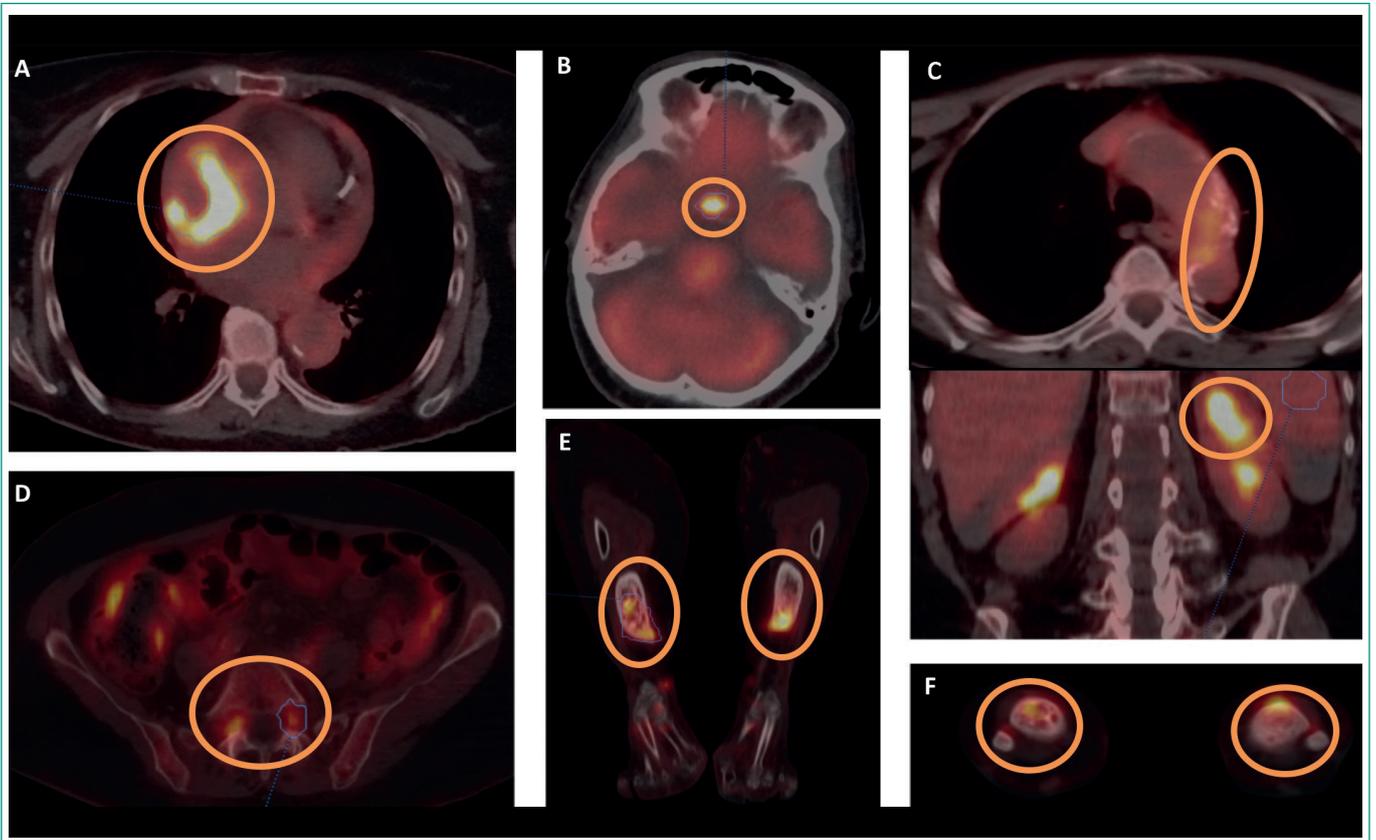


Figura 2. Imágenes PET TAC con hipercaptación metabólica. A: Cardíaca. B: Cerebral (hipófisis). C: Aorta y glándula suprarrenal izquierda. D: Vertebral. E-F: Miembros inferiores (metáfisis distal tibial).

semiología de insuficiencia cardíaca. Se solicitó una radiografía de tobillos, evidenciándose signos de osteosclerosis ósea. También se realizó una cronología de hallazgos radiológicos y clínica, sospechándose una histiocitosis o sarcoidosis. Además, se solicitó la revisión anatomopatológica orientada de la biopsia endomiocárdica, confirmándose histiocitos con inmunohistoquímica positiva para CD68 y CD163, negativa para CD1a (figura 3) con mutación BRAF-V600E presente. Posteriormente, se solicitó PET-TAC comprobándose captación metabólica relevante de las lesiones descritas (figura 2).

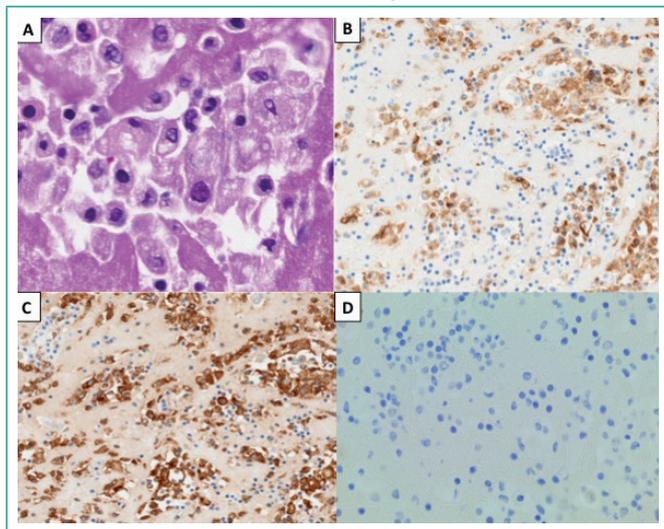


Figura 3. Anatomía patológica e inmunohistoquímica con confirmación de histiocitosis de células no-Langerhans. **A:** Tinción hematoxilina-eosina. Infiltrado inflamatorio polinuclear en miocardio e histiocitos espumosos. **B:** Positiva para CD68. **C:** Positiva para CD163. **D:** Negativa para CD1a.

Pruebas complementarias

Se realizó una analítica para hemograma, coagulación, perfil renal, hepático, lipídico, fosfocálcico y del hierro, proteinograma e inmunoglobulinas, incluyendo IgG4, hormonas tiroideas, eje suprarrenal, CPK, PCR, VSG y ECA. Los resultados fueron normales. ANA y ANCA fueron negativos.

También se hicieron pruebas de imagen tales como radiografías convencionales de tobillo (figura 1A); RMN cardíaca (figura 1C), TAC cerebral, RMN cerebral (figuras 1B-D), TAC toraco-abdomino-pélvico (figura 1E) y PET-TAC (figura 2).

Por último, se realizó una biopsia endomiocárdica revisada con exudado inflamatorio agudo polinuclear e infiltración histiocitaria positivo para CD68 y CD163 (figura 3). El resultado de genética molecular fue BRAF MUTADO (mutación V600E/E2/D).

Diagnóstico

Enfermedad de Erdheim-Chester con afectación multisistémica grave: neurológica (hipotálamo/hipofisaria, retroorbital), cardíaca, periaórtica y ósea.

Evolución

La paciente tuvo seguimiento por consulta externa mejorando toda su expresión clínica tras tratamiento con vemurafenib 480 mg cada 12 horas. En PET TAC de control, tras 4 meses de tratamiento, se objetivó respuesta metabólica completa de los focos patológicos en lesión hipofisaria, masa auricular derecha y metáfisis distal de tibias (figura 4). También presentaba un queratoacantoma en la oreja izquierda.

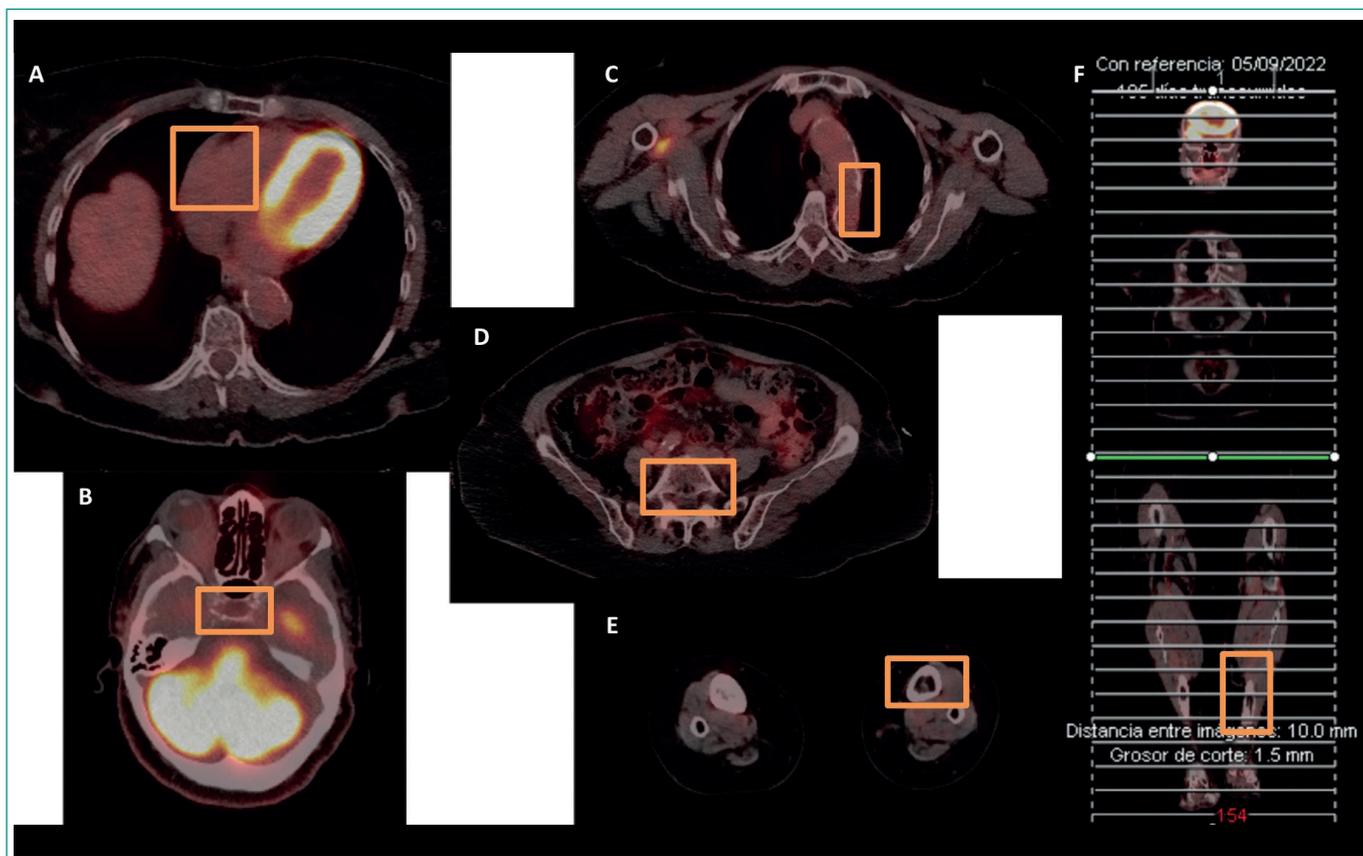


Figura 4. Imágenes PET-TAC de control tras 4 meses de tratamiento con respuesta metabólica completa.

Infiltración orgánica/clínica	Huesos largos	Dolor óseo	Tumor cardíaco	Derrame pericárdico	Coated Aorta	Xantelasma	Diabetes insípida	Lesiones en SNC	Exoftalmos/Masas retroorbitarias	Afectación retroperitoneal
Porcentaje (%)	95	47	37	8	62	33	47	38	27	65

Tabla 1. BLOOD Erdheim Chester Disease, Review. Mayo 2020.

Discusión y conclusiones

La EEC es una histiocitosis de células no-Langerhans con afectación multisistémica. Es una enfermedad rara, identificándose como una entidad neoplásica por su comportamiento clonal mielode^{1,2}. Es característica la infiltración tisular por histiocitos espumosos CD68+ CD1a-. Y existe prevalencia de las mutaciones en la activación de la vía MAPK-ERK, destacando la frecuencia de BRAFV600^{1,2}. La presencia de dicha mutación en el 15% de pacientes con coexistencia de EEC y HCL deriva en la clasificación del grupo «L»². Un 10% de los casos están asociados con neoplasias mieloproliferativas y/o mielodisplasia.

Las manifestaciones clínicas de EEC se exponen en la **tabla 1**. Aunque la afectación ósea es la más frecuente, la afectación del sistema nervioso central (SNC) representa un factor de mal pronóstico e independiente³ de mortalidad⁴.

Como hallazgos radiológicos^{5,6} más relevantes se encuentran los nódulos o masas en región periventricular, mesencéfalo y troncoencéfalo a nivel del SNC, fibrosis retroperitoneal de localización atípica alta, infiltración perirrenal (*riñón peludo*), osteoesclerosis metadiáfisaria de huesos largos, neumopatía intersticial septal, paniculitis mesentérica, masas orbitarias, periaortitis (*coated aorta*) y masa cardíaca auricular.

Actualmente, el 18F-FDG PET-TAC es la piedra angular en el diagnóstico, seguimiento y respuesta de la enfermedad al tratamiento. Evalúa infiltración visceral, vascular y ósea. Orienta el punto de biopsia y predice la presencia de la mutación BRAF V600E, al condicionar una mayor avidez metabólica de las lesiones (principalmente cerebrales). Solo un 1/3 de pacientes demostró avidez cardíaca y pericárdica⁶.

Se recomienda realizar en el diagnóstico una RMN cardíaca, cerebral y TC abdominal y/o gammagrafía ósea si no se dispone de PET-TC⁷. Se exige la confirmación histológica: histiocitos espumosos mezclados con fibrosis o células gigantes de Touton e inmunohistoquímica positiva para CD68 o CD163 y negativa para CD1a.

En el estudio molecular de EEC se identifica en muestra de tejido histiocitario la mutación BRAF V600E u otra mutación en vía MAPKinasas.

En nuestro caso, se revisó la cronología de signos clínicos y pruebas de imagen, poniendo como punto de partida la diabetes insípida diagnosticada en 1997. La asociación con afectación ósea (dolor, ligera elevación de la fosfatasa alcalina y osteoesclerosis persistente), afectación cerebral (masas retroorbitarias, lesiones cerebrales y AIT) y afectación cardíaca nos orientó hacia una enfermedad sistémica tipo histiocitosis. La asociación de diabetes insípida y afectación ósea (ya presente en radiología convencional de 2016) sería la pista para sospechar el diagnóstico de EEC¹. El PET-TAC nos acercaba más al diagnóstico, por lo que se transmitió la nueva sospecha diagnóstica a los anatomopatólogos, confirmándonos la histiocitosis de células no-Langerhans y mutación BRAF positiva, planteándose un tratamiento dirigido.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con otras histiocitosis tipo Langerhans, enfermedad por IgG4, fibrosis retroperitoneal y vasculitis de grandes vasos.

Tratamiento

Actualmente en los pacientes que presenten la mutación BRAF V600E y tengan disfunción de cualquier órgano y/o afectación cardíaca/SNC los inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) son considerados la primera línea de tratamiento. Si no se detecta dicha mutación, se recomienda el uso de inhibidores de MEK (cobimetinib).

En los casos con BRAF V600E pero sin disfunción de órgano ni afectación cardíaca o neurológica, hay que valorar la toxicidad y elegir entre estas posibilidades: a) inhibidores BRAF, a) interferón alfa (ha demostrado remisión clínica y mejoría de la supervivencia), c) antagonistas de interleucinas (anakinra, infliximab, tocilizumab) o d) cladribina. Los esteroides se emplean asociados a sirolimus (segunda línea) y no en monoterapia². El vemurafenib consigue una respuesta rápida en todos los territorios afectados. Tras su suspensión, la posibilidad de recaída a los 6 meses alcanza el 75% en algunas series⁸ y es frecuente y grave la toxicidad cutánea.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran carecer de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin WO, Vassallo R, Ryu JH, 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: <https://doi.org/10.1016/j.jmayocp.2019.02.023> (último acceso may. 2023).
- Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester Disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in molecular era. *Blood.* 2020; 135(22): 1929-1318. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002766> (último acceso may. 2023).
- Fasulo S, Alkoms MF, Pjetergjoka R, Mekheal EM, Awasthi S, Chittamuri S, et al. Erdheim-Chester disease presenting at the central nervous system. *Autops Case Rep.* 2021; 11: e2021321. doi: <https://doi.org/10.4322/acr.2021.321> (último acceso may. 2023).
- Álvarez-Álvarez M, Macías-Casanova R, Fidalgo-Fernández M, Miramontes González JP. Neurological Involvement in Erdheim-Chester Disease. *J Clin Neurol.* 2016; 12(1): 115-116. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.1.115> (último acceso may. 2023).
- Cruces Fuentes E, Parlorio De Andrés E, Girela Baena E, Olalla Muñoz JR, Solano Romero AP, Tovar Pérez M. Enfermedad de Erdheim-Chester: ¿Qué hallazgos radiológicos ayudan al diagnóstico? *Seram.* 2018. Accesible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1718> (último acceso may. 2023).

6. Antunes C, Graça B, Donato P. Thoracic, abdominal and musculoskeletal involvement in Erdheim-Chester disease: CT, MR and PET imaging findings. *Insights Imaging*. 2014; 5(4): 473–482. doi: <https://doi.org/10.1007/s13244-014-0331-7> (último acceso may. 2023).
7. Rodríguez Trigueros A, López-Morales JR, Alarcón García JC, Rodríguez Suárez S, Sancho P, García-Morillo JS. Diagnosis delay, phenotypic variety, and therapeutic outcome of Erdheim-Chester disease. *Span J Med*. 2022; 2(4): 80-86. doi: <https://doi.org/10.24875/SJMED.22000007> (último acceso may. 2023).
8. Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F, Charlotte F, Benameur N, Donadieu J, Maksud P, *et al*. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease including follow up after interruption (the LOVE study). *Blood*. 2017; 130(11): 1377-1380. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-771873> (último acceso may. 2023).