

casos clínicos

Enfermedad de Erdheim-Chester. Serie de diecinueve casos y un diagnóstico diferencial de relevancia

Alejandro Reibaldi¹, Lorena Sager¹, Romina Calvo¹, Jesica Gallo², Alberto Ortiz¹, Susana Roverano¹, Diego Baena³, Francisco Caeiro³, G. Robai⁴, Sergio Paira¹

¹Hospital J. M. Cullen (Santa Fe, Argentina); ²Hospital Olga Stucky de Rizzi (Reconquista, Argentina); ³Hospital Privado (Córdoba, Argentina); ⁴Hospital del Llano (Corrientes, Argentina)

Palabras clave:

Enfermedad de Erdheim-Chester; histiocitosis, macrófagos espumosos, células gigantes, xantomas, xantogranulomas, osteoesclerosis

Key words:

Erdheim-Chester disease; histiocytosis, foamy macrophages, giant cells, xanthomas, xanthogranulomas, osteoesclerosis

Correspondencia:

Hospital José María Cullen
Avenida Freyre 2150- (3000) Santa Fe
alejandroreibaldi@outlook.com

RESUMEN

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una histiocitosis de células no Langerhans de presentación proteiforme y escaso conocimiento. Se presenta una serie de 19 casos de 4 centros, registrados de junio de 2012 a junio de 2019. Se incluyeron aquellos pacientes con clínica, anatomía patológica e inmunohistoquímica característica de la enfermedad. Se excluyeron pacientes con hallazgos indefinidos.

Resultados: al igual que en la literatura, el compromiso más frecuente fue el óseo por imagenología, la mitad de estos sintomático. Nuestra serie presenta mayor incidencia de mujeres (casi 70%). Siete pacientes presentaron nódulo mamario como forma de presentación. La mayoría recibieron dosis media de esteroides asociado a otra droga inmunosupresora. La mortalidad fue del 16%.

Conclusión: comunicamos una serie de pacientes con la EEC mencionando las características más destacables. Es llamativo el número de pacientes con afectación mamaria, por lo cual proponemos téngase en cuenta en el diagnóstico diferencial de la patología tumoral mamaria.

ABSTRACT

Erdheim-Chester disease (ECD) is a non-Langerhans histiocytosis, protein manifestations at start and little known. We included 19 patients from June 2012 to June of 2019. Inclusion criteria: clinical features, histopathology and immunostaining compatible with ECD. We excluded patients with undefined features.

Results: Bones were the most frequent affected, half of them were asymptomatic. Seventy per cent of the patients were women, and 7 of them developed a nodule breast as first manifestation of ECD. The patients were treated with corticosteroids associated or not with immunosuppressants. The mortality rate was 16%.

Conclusion: we reported a series of patients with ECD, enhancing the most frequent features. It is striking the number of patients with breast involvement; we propose to include the Erdheim-Chester disease in differential diagnosis of breast tumor.

Fecha de trabajo recibido: 02/04/2020

Fecha de trabajo aceptado: 02/05/2020

Introducción

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una rara forma de histiocitosis de células no Langerhans descrita hace casi 100 años por Jakob Erdheim y su alumno William Chester como una “granulomatosis lipoidea”.¹ Es considerada actualmente una enfermedad xantogranulomatosa diseminada e infiltrativa.²

Los histiocitos pueden ser divididos en dos grupos de acuerdo a sus características

inmunohistoquímicas. El primero deriva del grupo monocitos/macrófagos e incluye monocitos macrófagos y células de Kupffer; y el segundo deriva de las células dendríticas de Langerhans que desarrollan el grupo de las antes llamada “histiocitosis X”. Las histiocitosis de células Langerhans y no Langerhans difieren en su histopatología e inmunohistoquímica, pudiendo coexistir en un mismo paciente.

Si bien es una entidad considerada infrecuente, se ha visto un incremento en la comunicación de casos.

En cuanto a su origen se consideraba desconocido o de causas inflamatorias hasta el 2012 cuando cambió el paradigma debido a un comunicado de Haroche y cols.³ que demostraba la mutación del BRAF V600E (mutación activadora del proto-oncogen BRAF) en más de la mitad de los pacientes de la serie con EEC y en un alto porcentaje de pacientes con histiocitos de células de Langerhans (HCL) sugiriendo un origen común. Esto permitió reclasificar la enfermedad como una neoplasia. Posteriormente se ha comunicado esta mutación y otras en diferentes porcentajes. La EEC puede afectar cualquier órgano, por lo cual el espectro clínico va desde hallazgos imagenológicos o anatomopatológicos incidentales hasta infiltración multisistémica con compromiso vital.

Histopatológicamente se evidencia infiltración xantogranulomatosa de los órganos por histiocitos espumosos y células gigantes de Touton e inmunohistoquímica compatible con células no Langerhans CD1a negativo, CD68 positivo y S100 mayormente negativo.

Se demostró una disminución de la mortalidad comunicada a 3 años (del 20 al 60%)^{2,4,5} gracias a un diagnóstico temprano y una mejor comprensión fisiopatológica pudiendo desentrañar nuevos “targets” para el tratamiento.

Tabla 1. Características clínicas de la serie de casos

Características clínicas	N=19 (%)
Afectación osea imagenológica	68,42%
Dolor oseo	36,8%
Nódulo mamario	36,8%
Riñones peludos (“Hairy kidney”)	31,6%
Síntomas sistémicos	31,6%
Afección cutánea	26,3%
Afectación cardiovascular	21%
Fibrosis retroperitoneal	21%
Afección de sistema nervioso central	15,8%
Muerte	15,8%

Material y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte, descriptivo, multicéntrico. Evaluamos las características clínicas y los estudios complementarios de 19 pacientes con Enfermedad de Erdheim-Chester vistos en el Servicio de Reumatología del Hospital J.M. Cullen de Santa Fe, en el Hospital Olga Stuky de Rizzi de la ciudad de Reconquista, Hospital el Llano de Corrientes y el Hospital Privado de Córdoba entre marzo de 2014 a junio de 2019. Criterios de inclusión: todos los pacientes con sospecha clínica de la enfermedad, quienes también debían contar con anatomía patológica e inmunohistoquímica características de la misma.

Criterios de exclusión: aquellos pacientes en los que no pudiera practicarse biopsia o no fuera compatible la clínica de la enfermedad o diagnosticados de otra patología.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS statistics 19 y las variables se expresan en forma de porcentajes, medias y medianas según corresponda.

Objetivo

Comunicar una serie de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Erdheim-Chester, con sus principales características clínicas, imagenológicas, histológicas e inmunológicas y comparar los datos obtenidos de nuestra serie con las series publicadas.

Resultados y discusión

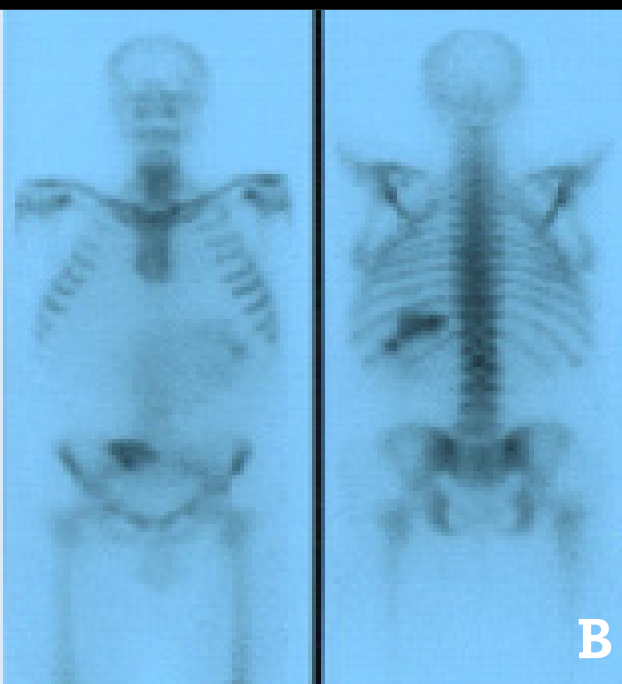
Se describen 19 pacientes de 4 centros de reumatología, uno del Hospital del Llano Corrientes, dos del hospital Privado de Córdoba, cinco del hospital de Reconquista Hospital Olga Stuky de Rizzi y once del Hospital Cullen de Santa Fe. Demográficamente nuestros pacientes presentaron mayor proporción de mujeres (13/19), a diferencia de otras series;⁶ con una edad de diagnóstico media de 42 años (30-65), un poco menor a la de otras series^{7,8} tal vez por el mayor conocimiento de esta entidad en los últimos años.

Las manifestaciones clínicas más relevantes se ilustran en la **tabla 1**, entre ellas debemos mencionar en primer lugar el compromiso óseo, asintomático en aproximadamente 68% de los casos, y descripto desde el punto de vista de las imágenes como osteoesclerosis metadiafisaria de huesos largos, principalmente fémur en su porción distal y tibia, y con mucha menor frecuencia en miembros superiores. Esta característica es uno de los signos más sugerentes de la enfermedad (**foto 1, A**). Para evidenciarlo utilizamos 3 métodos imagenológicos diferentes: radiografía de huesos largos, RMN de miembros inferiores y centellograma óseo marcado con Tc99. Muchos de nuestros pacientes no presentaban evidencia de afectación ósea en la radiología, pero si evidenciada con los restantes métodos, como se describe en el trabajo de Haroche y Arnaud⁶. A pesar de esto la radiografía es el método de elección como estudio inicial. De este 70% con imágenes patológicas solo la mitad (36%) presentaban síntomas, expresado como dolor óseo, y el sitio más frecuentemente referido por los pacientes fueron las rodillas. Esta

Foto 1



Radiografía de fémur



Centellograma óseo TC99

característica de dolor y aumento de la captación centellográfica (foto 1, B) en el fémur distal y tibia proximal es muy sugestiva de la enfermedad pero no patognomónica.

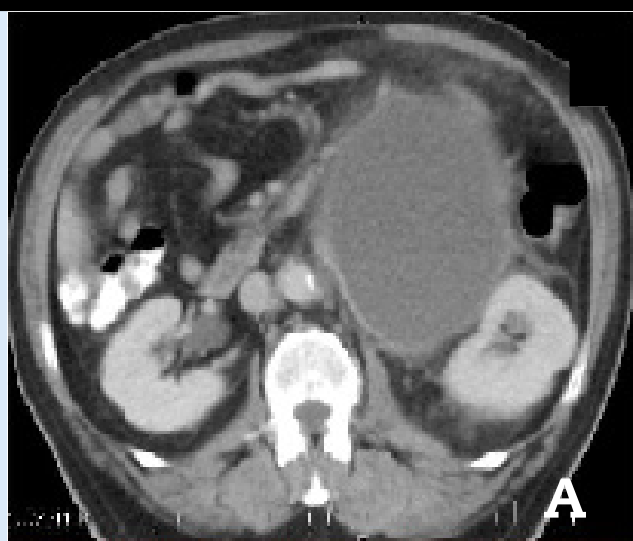
En segundo lugar, encontramos 7/19 pacientes con tumor mamario. Este no es un compromiso frecuente en la EEC. De estas 7 pacientes, 3 presentaron concomitantemente otra afectación orgánica (1 compromiso óseo radiológico, 1 cutáneo y 1 pérdida de peso) y 4/7 lesión mamaria aislada.

Se presentó previamente desde nuestro servicio una serie de pacientes, donde 4/8 presentaron la mama como

único órgano afectado,⁹ y habiendo escasas comunicaciones similares en la literatura^{10,11} creemos que esta manifestación nos ha sido más prevalente debido a la inclusión y búsqueda de la EEC en el diagnóstico diferencial de la patología tumoral mamaria (mastitis granulomatosa, tumores benignos y cáncer de mama); sobre todo en aquellas pacientes con recaídas posteriores al tratamiento quirúrgico.

El compromiso retroperitoneal (observado en casi un tercio de los pacientes) y perirrenal es frecuente y conducen a una alta morbilidad.⁸ De hecho, la afectación de la celda re-

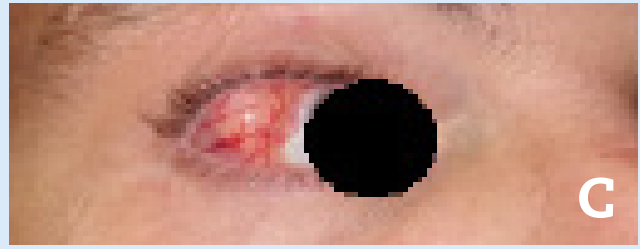
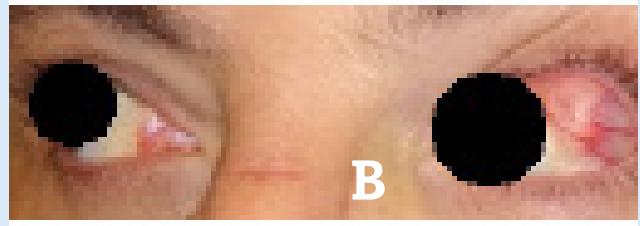
Foto 2



Riñones peludos ("Hairy kidney")



Fibrosis retroperitoneal

Foto 3. Lesiones xantomatosas en cara**Xantogranulomas palpebrales****Xantomas conjuntivales**

nal es mucho más habitual que el compromiso parenquimatoso renal. Tomográficamente la lesión perirrenal definida como "Hairy kidney" (riñones peludos)¹² fue encontrada en 6 casos representando el 31,6% (foto 2 A). Esta es una frecuencia menor a la informada en las diferentes series^{2,6,7}. Otra faceta de la afectación perirrenal lo constituye el compromiso periaórtico (coated aorta).¹³ Se genera un recubrimiento periaórtico, que puede involucrar además a las arterias renales generando hipertensión arterial de difícil control o estenosis ureteral bilateral con la consecuente insuficiencia renal crónica habitualmente de causa obstructiva⁸. En nuestra serie encontramos 4 pacientes con fibrosis retroperitoneal, y dos con periaortitis. Cabe señalar que este signo de "coated aorta" es similar a la fibrosis retroperitoneal idiopática (FRI) (foto 2 B), con la diferencia del compromiso de todas las caras de la aorta en la EEC, de ahí su nombre, en cambio la FRI respeta

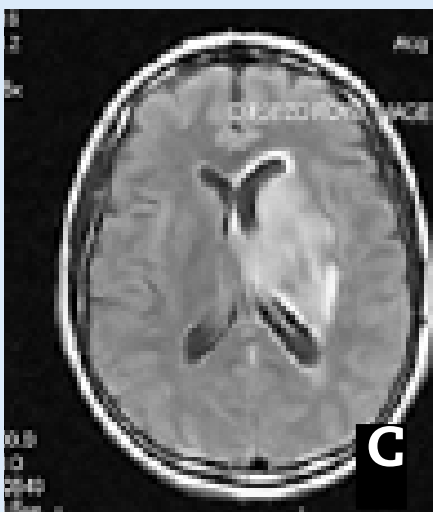
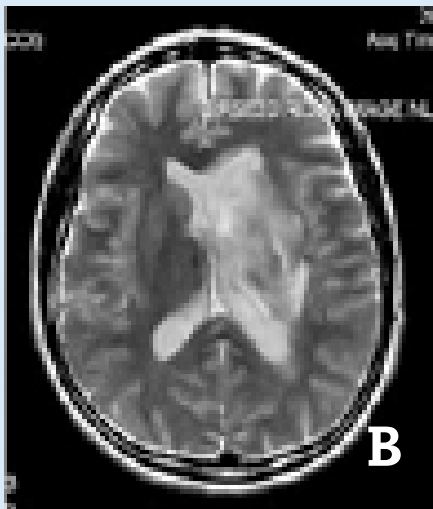
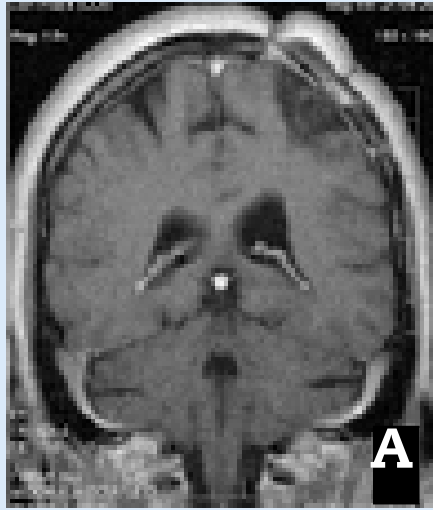
la cara posterior. Por lo tanto, se debe dudar del diagnóstico de FRI cuando la fibrosis involucra todas las caras de la aorta, es alta y/o mediastinal.¹³ Tres de estos pacientes desarrollaron IRC de causa obstructiva.

Encontramos un 31,6% de pacientes que presentaron síntomas sistémicos, dentro de estos los más frecuentes fueron la fiebre y la pérdida de peso.

El compromiso cutáneo de la EEC se ve hasta en un 30% de las series,¹⁴ mayormente descrita como lesiones palpebrales bilaterales semejantes a xantelasmas planos. En nuestra casuística evidenciamos 5 pacientes con lesiones cutáneas, de estos solo 2 presentaban lesiones palpebrales (9% del total) (foto 3 A) y los restantes 3 lesiones inespecíficas (dermatitis crónica espongiótica, un paciente con eritema nodoso, y uno con erupción maculopapular de extremidades). Uno de nuestros pacientes presentaba lesiones cornea-

Foto 5. Lesión xantomatosa sobre Tendón de Aquiles**Inspección****Pieza quirúrgica**

Foto 4. Lesiones ocupantes de espacio a nivel de SNC, xantogranulomas únicos de diferente localización



B y C corresponden al mismo paciente

les xantomatosas (Foto 3, B y C).

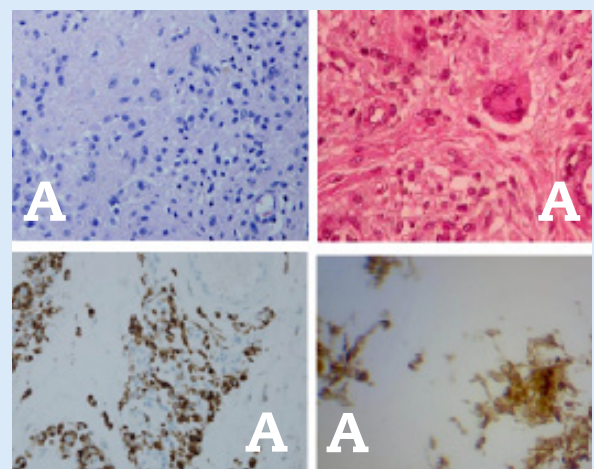
La afectación del sistema cardiovascular(CVC) es uno de los compromisos más frecuentes, aunque habitualmente asintomática, describiéndose desde 23 a más del 60 % según las series.² Entre las alteraciones observadas la característica “coated aorta”, el derrame pericárdico, que raramente llega al taponamiento cardiaco, y el pseudotumor del atrio derecho son las más mencionadas. La pesquisa del compromiso CVC en esta enfermedad debe ser realizado sistemáticamente dado que es un parámetro de mal pronóstico. En la presente serie 4/7 pacientes presentaron alteración a este nivel: 2 pacientes con isquemia de miocardio que desarrollaron insuficiencia cardiaca y 2 pacientes con periaortitis abdominal.

El compromiso del aparato respiratorio puede evidenciarse en la mitad de los pacientes como afección parenquimatosa 53% y pleural 41%.^{6,7} Habitualmente es asintomático y no modifica el pronóstico de la enfermedad. Los patrones imagenológicos mayormente vistos son reticulointerstitial con engrosamiento septal en radiografía simple, y áreas de vidrio esmerilado con opacidades nodulares centrilobulares en la TACAR (tomografía axial computada de alta resolución).¹⁵ En nuestra serie 2/7 pacientes en los que se realizó TAC presentaron patrón interstitial. Ningún paciente de la serie refirió síntomas respiratorios.

A nivel de Sistema nervioso central (SNC) 2 pacientes presentaron lesión ocupante de espacio (foto 4 A,B y C), y uno masa retroorbitaria bilateral. Dos de nuestros pacientes presentaban síntomas compatibles con diabetes insípida (el trastorno endocrinológico más frecuentemente hallado).^{16,17}

El compromiso de SNC se describe hasta en la mitad de los pacientes (51%)^{7,8} mayormente asintomático, sin embargo junto con el compromiso del aparato cardiovascular es un marcador independiente de mal pronóstico⁴.

Foto 6



- A. Histiocitos espumosos
- B. Célular gigantes de Touton
- C. Inmunomarcación S100 positivo
- D. Inmunomarcación CD68 positivo

Es de destacar un paciente con lesión tumoral de partes blandas en tendón de Aquiles (**Foto 5 A y B**) con diagnóstico histológico de xantogranuloma que asocia osteoesclerosis en la radiografía de huesos largos.

El diagnóstico de la enfermedad de Erdheim-Chester es dificultoso por su gran espectro de manifestaciones y su poco conocimiento, así lo demuestra el creciente número de comunicaciones de la enfermedad en los últimos años a partir de su difusión. Una vez sospechada por las alteraciones clínicas y/o signos imagenológicas sugestivos la evidencia del patrón histológico e inmunohistoquímico son fundamentales para consolidar el diagnóstico. Clásicamente se describe infiltración xantogranulomatosa, histiocitos espumosos, células gigantes multinucleadas de Touton, pudiendo presentar áreas de fibrosis circundante e infiltrado linfoplasmocitario. Es requisito indispensable que la marcación evidencie células no Langerhans CD1a negativas, CD 68 y CD 163 positivas, con variabilidad para la proteína S100 (habitualmente negativa).

Puede distinguirse de las otras histiocitosis de células no Langerhans como la Enfermedad de Rosai Dorfman por la característica emperipolesis de esta última, y del xantogranuloma juvenil porque no posee una de las características fundamentales de la EEC, la osteoesclerosis ósea.

Sobre nuestra serie la histología evidencia los característicos histiocitos espumosos en 68,42% de los casos (**foto 6 A**), las células gigantes multinucleadas de Touton en más de la mitad de las muestras (52,6%) (**foto 6 B**), presentando proteína S100 más de la mitad de las muestras (63%) (**foto 6 C**) y CD68 positivo en todos los casos (**foto 6 D**).

Tres de las muestras presentaban además CD1a positivo no pudiendo descartarse la coexistencia de una histiocitosis de células de Langerhans. En cuanto a esto último se des-

cribe ampliamente en la literatura la asociación de las diferentes histiocitosis (principalmente EEC y LHC); de hecho se considera que estas entidades tienen mucho en común en cuanto al desarrollo fisiopatológico.⁸ En nuestro departamento no pudimos realizar la medición de la mutación BRAF V600E.

El tratamiento de elección dependerá de la severidad de la enfermedad y la positividad para la mutación de la proteína BRAF V600E, dado que se puede utilizar un inhibidor directo de esta tirosin quinasa, el vemurafenib. La droga de elección en enfermedad leve o mutación desconocida sigue siendo el interferón alfa. Parece interesante una comunicación de tratamiento con prednisona asociada a sirolimus,⁵ de mayor accesibilidad en nuestro país debido a que no contamos con la aprobación para utilizar las drogas antes mencionadas en esta patología. Finalmente, de los 19 pacientes tres fallecieron: uno de causa cardíaca, uno por falla renal y otro secundario a sepsis.

Conclusión

A pesar de la mayor difusión de la enfermedad en los últimos años, la confusión patológica y la demora diagnóstica siguen siendo muy frecuentes. Presentamos las características clínicas e imagenológicas más destacables de la enfermedad en nuestra serie de pacientes y las comparamos con otras series.

Es remarcable el número de pacientes con afectación mamaria de esta serie no encontrándose más que reportes aislados de dicha manifestación en el resto de la literatura, por lo cual proponemos téngase en cuenta en el diagnóstico diferencial de la patología tumoral mamaria, tanto benigna como maligna.

BIBLIOGRAFÍA

- Chester, W. Uber lipidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930. 279:561-602
- Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. C. Veyssier-Belot; et al. *Medicine* vol. 75 num. 3 USA 1996.
- 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(13):2700-2703.
- Arnaud L, Hervier B, Ne Æel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis
- Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M, et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood*. 2015;126(10): 1163-1171.
- Haroche J; Arnaud L; Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Rheumatol Rep* (2014) 16:412 DOI 10.1007/s11926-014-0412-0.
- Juano Æs Iborra M, et al. Enfermedad de Erdheim-Chester: estudio de 12 casos. *Med Clin (Barc)*. 2012. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.001).
- The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. Juvianee I, Estrada-Veras, Kevin J, O'Brien, et al. 14 FEBRUARY 2017 x VOLUME 1, NUMBER 6. *Blood advances*.
- Roverano S; Gallo J; Ortiz A. Et al. Erdheim-Chester disease: description of eight cases. *Clin Rheumatol* 2016; 35 (6): 1625-9.
- Erdheim chester disease involving the breast a rare but important differential diagnosis. Shuangping G, qingguo Y. Elsevier human pathology. 2014
- Erdheim-Chester Disease Presenting as Bilateral Clinically Malignant Breast Masses. Provenzano E et al. Case report. *Am J SurgPathol* Volume 34, Number 4, April 2010.
- W. J. Triffo, R. B. Dyer: The "hairy kidney" sign. *Abdom Radiol* (2016) DOI: 10.1007/s00261-016-0937-y.
- Serratrice J, Granel B, De Roux C, et al. "Coated aorta:" a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27:1550-1553
- Erdheim-Chester Disease. J Haroche, L Arnaud, Cohen-Aubart, et al. *Curr Rheumatol Rep* (2014) 16:412 DOI 10.1007/s11926-014-0412-0
- Pulmonary involvement with erdheim chester disease: radiographic and CT findings. Wittenberg K; Swensen S; Myers J. *AJR*:174, 2000.
- Mazor et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:137 <http://www.ajrd.com/content/8/1/137>
- Adam Z, Balsikova K, et al. Central diabetes insipidus in adult patients--the first sign of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. Three case studies and literature review. *Vnitro-lekarstvi* 2010, 56:138-148.