

Enfermedad de Erdheim-Chester: descripción de un síndrome poco frecuente de presentación atípica en la adolescencia

Blanca Elena Rios Gomes Bica, Lina Maria Saldarriaga Rivera

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Clementino Fraga Filho. Universidad Federal de Rio de Janeiro-Brasil (HUCFF-UFRJ).

Resumen

La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD), también conocida como Histiocitosis Esclerosante Poliostótica, es un trastorno poco frecuente, de etiología desconocida, caracterizado por lesiones osteoesclerosas multifocales de los huesos largos, con o sin infiltración histiocitaria de células no Langerhans a tejidos extraesqueléticos, con manifestaciones clínicas multiorgánicas. Describimos el caso de un paciente joven de sexo masculino, con diagnóstico clínico e histopatológico de ECD que comienza con edema facial progresivo y sinusopatía, presentación infrecuente en esta patología, que hizo difícil el diagnóstico.

Abstract

Erdheim-Chester's Disease (ECD), also known as Polyostotic Sclerosing Histiocytosis, is a rare disorder of unknown etiology, characterized by multifocal osteosclerotic lesions of the long bones, with or without histiocytic infiltration of non-Langerhans cells to extraskel-etal tissues, presenting multiorganic manifestations. We describe the case of a young male patient with clinical and histopathological diagnosis of ECD who presented with progressive facial edema and sinusopathy, unusual presentation in this disease, making the diagnosis difficult.

Introducción

La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una rara histiocitosis sistémica de células no Langerhans, de etiopatogenia desconocida, caracterizado por lesiones osteoesclerosas multifocales de los huesos largos, con o sin infiltración histiocitaria en tejidos extraesqueléticos como glándula pituitaria, órbita, retroperitoneo, riñón, corazón, pulmón, piel y sistema nervioso central¹.

Fue descrita por primera vez en 1930 por Erdheim y Chester y, hasta la fecha, se han reportado 500 casos en la literatura médica^{2,3}.

La edad de presentación al momento del diagnóstico oscila entre 7 y 84 años, con una edad media de 52 años, sin preferencia de sexo⁴.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen xantelasma, proptosis palpebral, síndrome piramidal, síndrome cerebeloso, pericarditis, periaortitis, engrosamiento pleural, neumopatía intersticial, trombosis venosa, fibrosis retroperitoneal y esclerosis metadiáfisaria de huesos largos. También se han reportado con igual frecuencia paniculitis mesentérica e isquemia intestinal^{5,6}.

El diagnóstico se realiza por el estudio histopatológico del tejido comprometido, que muestra infiltración por histiocitos (CD68+/CD1a-) asociado a lesiones radiológicas osteoesclerosas en la región metadiáfisaria de los huesos largos⁷.

El tratamiento de elección es el interferón alfa convencional o pegilado. También se han utilizado glucocorticoides, quimioterapia, radioterapia, inmunosupresores, cirugía y trasplante de células madre hematopoyéticas con resultados poco favorables⁸.

Presentamos el caso de un paciente joven de sexo masculino, con diagnóstico clínico e histopatológico de ECD. Lo relevante de este caso es el inicio temprano en la adolescencia y la manifestación atípica de edema facial y sinusopatía, presentación poco habitual en esta patología, que hizo difícil el diagnóstico.

Caso clínico

Paciente de 19 años, sexo masculino, natural de Rio de Janeiro, que se presentó con el cuadro clínico de 11 meses de evolución, con edema facial progresivo asociado a

Correspondencia

E-mail: linamarias7@hotmail.com

Lina Maria Saldarriaga Rivera,

Rua Profesor Rodolpho Paulo Rocco 255

Hospital Universitario Clementino Fraga Filho. Servicio de Reumatología -9º andar

Cidade universitária – Ilha do Fundao, Rio de Janeiro. CEP: 21944-970



Figura 1. Paciente con edema facial, proptosis palpebral bilateral y conjuntivitis unilateral derecha.

proptosis palpebral, conjuntivitis bilateral con secreción ocular espontánea no purulenta y mastoiditis. Tratado con amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg dos veces por día, cada 12 horas por diez días y colirio oftálmico cada 4 horas, sin presentar mejoría, por lo que fue hospitalizado para tratamiento antibiótico parenteral, con resolución parcial de los síntomas. Como antecedentes importantes, relataba enfermedad de vías aéreas superiores a repetición, adenoidectomía en el 2002, sin antecedentes toxicológicos y familiares de relevancia.

Cuatro meses después se vuelve a hospitalizar por persistencia del edema facial, la proptosis palpebral bilateral, la conjuntivitis unilateral derecha y la mastoiditis (Figura 1).

Durante la hospitalización se realizó radiografía de senos paranasales, que presentó reducción de la transparencia etmoidal derecha y acentuado espesamiento mucoso de los senos maxilares. La tomografía axial computada (TAC) de senos paranasales evidenció espesamiento mucoso del seno frontal del lado derecho, senos maxilares y etmoidal y fosas nasales con aspecto sugestivo de sinusopatía y presencia de lesiones líticas en los procesos alveolares de la mandíbula y del maxilar con áreas de ruptura de la cortical e hipodensidad en los lóbulos occipitales bilaterales (Figura 2). La TAC de mastoides demostró material con densidad de tejidos blandos en los conductos auditivos externos.

Dada la presencia de lesiones líticas fue derivado al servicio de Reumatología para completar la investigación clínica.

Al examen físico, se observaba edema facial de aspecto cushingoide, proptosis palpebral bilateral, conjuntivitis unilateral derecha, sin artralgia ni artritis, con presencia de una lesión nodular hiperpigmentada no dolorosa de más o menos 3 cm en la región cervical posterior y de 2,5 cm en la región glútea derecha.

Los exámenes de laboratorio reportaron Hg: 12,2 mg/dl, Hto: 35,2%, leucocitos: 18.000/mm³ (neutrófilos: 68%, linfocitos: 18%), plaquetas: 515.000/mm³, colesterol: 114 mg/dl, triglicéridos: 75 mg/dl, VSG: 37 mm/h, PCR: 9,7 mg/L (VR: <3 mg/L), GOT: 8 U/L (VR: 10-40 U/L), GPT: 5 U/L (VR: 7-40 U/L), GGT: 24 U/L (VR: 6-50 U/L), creatinina: 0,9 mg/dl, urea: 21 mg/dl, glucosa: 91 mg/dl, TSH: 5,2 mcUI/m, T4: 6,1 mcg/dl, FA: 75 U/L, DHL: 225 U/L, calcio: 8 mg/dl, fósforo: 4,3 mg/dl, PTH: 37,3 pg/ml, CPK: 32 U/L, aldolasa: 5,3 U/L, FR y ANA: negativos, ANCA: negativo, anti-HIV: negativo, serologías para hepatitis B, C, toxoplasma, citomegalovirus y listeria negativas, electroforesis de proteínas con hipergammaglobulinemia policlonal 24,2%.

La radiografía de cráneo demostraba aumento de la densidad de la calota craneana, principalmente, en regiones parietal izquierda y occipital; presencia de lesiones osteolíticas, destacándose la mayor del lado frontal derecho de 2,5 cm de contorno, lobulada y sin halo de esclerosis. La radiografía del antebrazo derecho e izquierdo presentaba aumento de la densidad ósea cortical y medular de la diáfisis del cúbito y radio, con pérdida de la diferenciación córtico-medular anatómica. La radiografía del brazo derecho e izquierdo presentaba discreto espesamiento cortical asociado a lesiones líticas en la diáfisis humeral. La radiografía de cadera mostraba discreto espesamiento cortical de la diáfisis femoral y la radiografía de la pierna derecha e izquierda presentaba irregularidad del contorno en la diáfisis distal de la tibia y peroné con presencia de una lesión osteolítica en la tibia izquierda de 2,9 cm.

También se realizaron estudios complementarios con TAC de cráneo, que evidenció áreas heterogéneas hipodensas en los lóbulos occipitales, de predominio derecho, confirmando la lesión lítica reportada en la radiografía, además de espesamiento del hueso parietal izquierdo, con áreas de esclerosis, lesiones líticas con extensión intracraneana y extracraneana; sinusopatía y región maxilar con aspecto de espesamiento y esclerosis.

La resonancia magnética de cráneo confirmó los hallazgos encontrados en la tomografía y reveló una lesión voluminosa, expansiva, extraaxial isointensa localizada en la región occipital posterior a predominio derecho, envolviendo la calota craneana, espesada y con señal hipointensa en todas las secuencias, extendiéndose a tejidos blandos de la región cervical posterior. Esta lesión comprometía los



Figura 2. Tomografía de senos paranasales demostrando presencia de lesiones líticas en los procesos alveolares de la mandíbula y del maxilar con áreas de ruptura de la cortical.

senos sagital superior, transversos y la confluencia de los senos, ejerciendo compresión sobre el parénquima cerebral y los hemisferios cerebelares correspondientes y sobre el cuarto ventrículo. Además, de una lesión con características semejantes localizada en la convexidad fronto-parietal del lado izquierdo, en ambas órbitas, con compromiso de la musculatura extrínseca de los nervios ópticos y las glándulas lagrimales (Figura 3).

Se realizó la biopsia de la lesión nodular hiperpigmentada en la región cervical posterior que se observaba en la resonancia, que mostró hiperplasia linfoide reaccional, histiocitosis sinusal, tejido fibroadiposo y fibras musculares esqueléticas con vasocongestión. La biopsia de la lesión de la región glútea derecha mostró un infiltrado celular constituido por numerosos histiocitos y linfocitos. El estudio inmunohistoquímico reveló agregados de histiocitos cargados de lípidos expresando CD68 (marcador de macrófagos, monocitos y células de Langerhans), siendo negativos para CD1a clon NA1/34, proteína S-100 policlonal, CD3, CD45, CD30 (ki-1), CD20, FXIIIa.

Con ese resultado se pensó en una histiocitosis, y se hizo el diagnóstico de ECD a partir de los criterios radiológicos e histopatológicos hallados. Se solicitaron exámenes complementarios en busca de manifestaciones sistémicas. En la TAC de tórax se observó derrame pleural izquierdo, estrías densas de aspecto fibroatelectásico, con áreas de atenuación en vidrio esmerilado en los lóbulos inferiores a predominio izquierdo, aumento en la densidad de tejidos

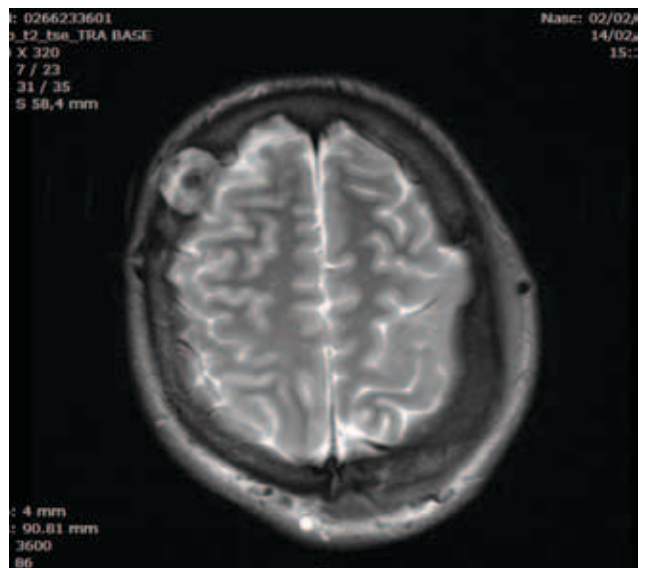
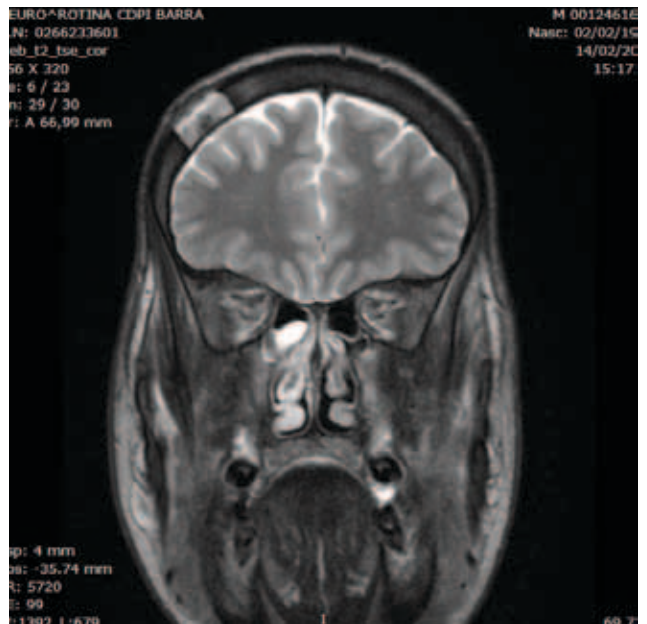


Figura 3. Resonancia magnética de cráneo que demuestra voluminosa lesión expansiva extraaxial isointensa localizada en la región occipital posterior de predominio derecho, envolviendo la calota craneana que se encuentra espesada y con señal hipointensa en todas las secuencias extendiéndose a tejidos blandos de la región cervical posterior.

blandos, localizado en el mediastino anterior y superior, con realce heterogéneo con el medio de contraste venoso, comprometiendo los vasos de la base, determinando efecto compresivo sobre el tronco braquiocefálico venoso izquierdo. También se observó derrame, espesamiento pericárdico y signos de mala distribución hídrica.

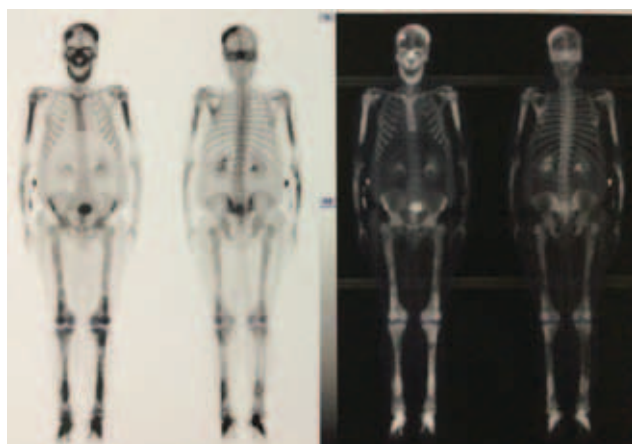


Figura 4. SPECT-TAC que demuestra áreas de hipercaptación en hueso frontal derecho, fronto parietal izquierdo, maxilar, mandibular, frontal supra-orbitario bilateralmente, 2/3 proximales del húmero bilateral, radio derecho, radio y cúbito izquierdo, tercio distal del fémur bilateral, rodilla, tibia, tobillo y pies.

La TAC de abdomen superior y pelvis mostró hepatoesplenomegalia y material hipodenso que ocupaba el espacio perirrenal bilateral, que comprometían las estructuras vasculares retroperitoneales.

La resonancia magnética de corazón mostró aumento del volumen del timo, derrame pericárdico, derrame pleural laminar izquierdo con ausencia de defectos perfusionales o señales de alteración estructural miocárdica.

El SPECT-TAC óseo reveló numerosas áreas de hipercaptación en hueso frontal derecho, frontoparietal izquierdo, maxilar, mandibular, frontal supraorbitaria bilateral, 2/3 proximales de ambos húmeros, radio derecho, radio y cúbito izquierdos, tercio distal de fémures, rodillas, tibias, tobillos y pies (Figura 4).

El paciente fue tratado con interferón alfa pegilado 2B 120 mcg subcutáneo 1 vez por semana, presentando mejoría del edema facial y de la conjuntivitis unilateral derecha al mes del tratamiento. Seis meses después permanecía asintomático, con mejoría de la proptosis palpebral.

Discusión

La enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una rara histiocitosis sistémica no Langerhans que afecta múltiples órganos y sistemas. Se produce con mayor frecuencia en adultos, sin preferencia de sexo y su expresión clínica oscila desde lesiones óseas asintomáticas hasta la muerte por complicaciones sistémicas⁹.

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo del sitio de afectación. La mayoría de los pacientes tienen compromiso óseo en el momento del diagnóstico y el 50%

HB: 12,2 mg/dl	Colesterol: 114 mg/dl
HTO: 35,2%	Triglicéridos: 75 mg/dl
VCM: 79 fl	FA: 75 U/L
HCM: 27 pg	Anti-CCP: 175 U/L (VR: <20 U/L)
Leucocitos: 18.000/mm ³	DHL: 225 U/L
Neutrófilos: 68%	FR y ANA: negativo
Linfocitos: 18%	Calcio: 8 mg/dl
Plaquetas: 515.000/mm ³	Fósforo: 4,3 mg/dl
VSG: 37 mm/h	PTH: 37,3 pg/ml
PCR: 9,7 mg/L (VR: <3 mg/L)	CK: 32 U/L
GOT: 8 U/L (VR: 10-40 U/L)	Aldolasa: 5,3 U/L
GPT: 5 U/L (VR: 7-40 U/L)	Anti-HIV: negativo
GGT: 24 U/L (VR: 6-50 U/L)	HBs-Ag: negativo
Creatinina: 0,9 mg/dl	Anti-HBs: 10 U/ml (VR: <10 U/ml)
Urea: 21 mg/dl	Anti-HBc: negativo
Glucosa: 91 mg/dl	Anti-VHC: negativo
TSH: 8,2 mcU/ml (VR: 0,3-5,0 mcU/ml)	ANCA: negativo
T4: 6,1 mcg/dl (VR: 4,5-12,5 mcg/dl)	Anti-Toxoplasma IgG-IgM: negativo
TPO: 5,0 U/ml	Anti-Citomegalovirus IgG-IgM: negativo
Electroforesis de proteínas: 24,2% hipergammaglobulinemia policlonal	Anti-Listeria: negativo
VR: valor de referencia.	

Tabla 1. Resultados de laboratorio clínico del paciente.

presenta compromiso extraesquelético. Un estudio retrospectivo realizado con 37 pacientes demostró que los sitios de presentación más comunes eran: huesos largos (95%), seno maxilar, grandes vasos y retroperitoneo (59%), corazón (57%), pulmones (46%), SNC (41%), piel (27%) y glándula pituitaria y órbita (22%)¹⁰.

Un estudio brasileño, realizado por Biccás y Zanetti, reportó el primer caso de compromiso intraocular en un paciente con ECD, que manifestó proptosis del ojo derecho sin síntomas visuales¹¹. Ese caso es muy similar al de nuestro paciente con proptosis palpebral bilateral, asociado a conjuntivitis y edema facial progresivo. Además de presentar manifestaciones atípicas e infrecuentes como sinusopatía, alteración de la glándula tiroidea, periodontitis y hepatoesplenomegalia, con complicaciones sistémicas como derrame pleural y pericárdico.

El diagnóstico de la ECD se basa en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos de los estudios de imágenes, pero el diagnóstico final debe ser confirmado por biopsia¹². Actualmente, existen criterios radiológicos definidos por esclerosis cortical bilateral en región metadiáfisaria de huesos largos y criterios histológicos que evidencian infiltración de histiocitos espumosos no Langerhans, que carecen de gránulos de Birbeck en el tejido comprometido.

do. La tinción inmunohistoquímica debe ser positiva para CD68 y negativa para CD1a¹³. Nuestro paciente presentó ambos criterios, más el criterio histopatológico de las lesiones nodulares hiperpigmentadas de la región cervical posterior y de la región glútea derecha.

La ECD no tiene un tratamiento establecido. Se han empleado corticoides, quimioterapia, radioterapia, inmunosupresores, interferón alfa, talidomida, bifosfonatos, imatinib, cirugía y trasplante de células madre hematopoyéticas con resultados variables. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos es difícil de determinar. En la actualidad, se considera que el tratamiento con interferón alfa (IFN-alfa) es seguro y eficaz, considerándose de primera línea para este tipo de patología^{14,15}. Medicamentos como cladribina (2CDA), anakinra y vemurafenib se recomiendan actualmente como tratamiento de segunda línea, especialmente para los pacientes cuya respuesta al interferón alfa no es satisfactorio. El vemurafenib se ha utilizado en un pequeño número de pacientes que presentan la mutación BRAFV600E, la cual se ha identificado en más de 50% de los casos con ECD. La inhibición del gen BRAF por parte de vemurafenib ha sido altamente beneficiosa en los casos graves o refractarios al tratamiento convencional¹⁶.

El PET es una herramienta útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, para evaluar la actividad y extensión de la enfermedad. A estos pacientes se les debe hacer seguimiento rutinario con RMN cerebral y ecocardiograma, ya que el compromiso del SNC y cardiovascular son causas de mal pronóstico¹⁷.

Conclusión

La enfermedad de Erdheim-Chester, si bien una patología poco frecuente, tiene una tasa de mortalidad elevada, es de difícil diagnóstico por su presentación multiorgánica y heterogeneidad clínica, y de curso agresivo y mala respuesta a tratamientos múltiples. Es por ello, que se requiere un alto índice de sospecha para evitar el retraso en el diagnóstico y poder indicar el tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, et al. Erdheim-Chester disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(4):412.
2. Chester W. Uber lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat Histol* 1930; 279:561-602.
3. Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Wechsler B, et al. Erdheim-Chester Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39:299-311.
4. Juanós Iborra M, Selva-O'Callaghan A, Solanich Moreno J, Vidaller-Palacin A, Martí S, Grau Junyent JM, et al. Enfermedad de Erdheim-Chester: estudio de 12 casos. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139:398-403.
5. Bassou D, El-Kharras A, Amezyane T, En-Nouali H, El-baaj M, Benameur M. Cardiac Erdheim Chester. *Intern Med* 2009; 48:83-84.
6. Drier A, Haroche J, Savatovsky J, Godenèche G, Dormont D, Chiras J. Cerebral facial and orbital involvement in Erdheim Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2010; 255(2):586-94.
7. Dickson BC, Pethe V, Chung CT, Howarth DJ, Bilbao JM, Fornasier VL. Systemic Erdheim-Chester disease. *Virchows Arch* 2008; 452(2):221-7.
8. Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with IFN-alpha. *Blood* 2005; 106(9):2992-94.
9. Kim MS, Kim CH, Choi SJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, et al. Erdheim-Chester disease. *Ann Dermatol* 2010; 22(4):439-43.
10. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011; 117:2783-90.
11. Biccias LN, Zanetti F. Acometimento intra-ocular na doença de Erdheim-Chester - Primeiro relato na literatura: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70(5):862-7.
12. Gong L, He XL, Li YH, Ren KX, Zhang L, Liu XY, et al. Clonal status and clinicopathological feature of Erdheim-Chester disease. *Pathol Res Pract* 2009; 205:601-07.
13. Mazor R, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1):137.
14. Haroche J, Amoura Z, Trad SG, Wechsler B, Cluzel P, Grenier PA, et al. Variability in the efficacy of IFN-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(10):3330-36.
15. Jeon IS, Lee SS, Lee MK. Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:745-47.
16. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. 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):1495-500.
17. Steňová E, Steňo B, Povinec P, Ondriaš F, Rampalová J. FDG-PET in the Erdheim-Chester disease: its diagnostic and follow-up role. *Rheumatol Int* 2012; 32(3):675-8.