

Histiocitosis de Erdheim Chester como desafío diagnóstico ante un cuadro sistémico: Reporte de un caso

Dominga García^{1,5*}, Yorman Flores^{2,6}, Maximiliano Vergara^{3,6}, Cristian Labarca Solar^{4,5}.

Erdheim Chester Histiocytosis as a Diagnostic Challenge in a Systemic Presentation: A Case Report

RESUMEN

Las histiocitosis están dadas por células mieloides patogénicas y pueden clasificarse en Langerhans (LCH) y no LCH. En este último grupo se encuentra la enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) que se caracteriza por el compromiso multiorgánico, hallazgos imagenológicos frecuentes y estudio histológico confirmatorio. Se presenta un caso con compromiso multiorgánico y confirmación histológica. **Caso Clínico:** Hombre, 50 años, con cuadro de 18 meses de debilidad muscular proximal simétrica asociada a parámetros inflamatorios elevados, y 6 meses de molestias visuales y exoftalmos. Por imágenes se objetivan masa retro-orbitaria inespecífica y masa fibrótica retroperitoneal con infiltración perivascular, miocárdico, perirrenal y suprarrenal e hipermetabolismo óseo. Se inicia manejo con corticoides sistémicos y se solicita estudio con biopsia de masa retroperitoneal con histiocitos espumosos, positivos para CD68, negativos para CD1a y con estudio positivo para mutación BRAFV600. Se inicia manejo con Vemurafenib con respuesta favorable. **Discusión:** Existen menos de 500 casos de ECD reportados en la literatura. Su patogenia aún no está clara, pero se han descrito cohortes que evidencian su compromiso multiorgánico, incluyendo compromiso óseo, neurológico, orbitario, retroperitoneal, renal, pulmonar, endocrinológico y cutáneo, entre otros. Existen alteraciones imagenológicas e histológicas típicas que conforman sus criterios diagnósticos, concordantes con los descritos en este paciente. El tratamiento de primera línea es con IFN-alfa que ha demostrado mejorar sobrevida, pero asociado a efectos adversos.

¹Residente de Medicina Interna.

²Residente de Hematología.

³Hematólogo.

⁴Reumatólogo.

⁵Hospital Padre Hurtado, Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

⁶Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Dominga García / magarcias@udd.cl
Esperanza 2150, San Ramón. Santiago, Chile.

Financiamiento: Ninguno.

Recibido: 08 de marzo de 2024.

Aceptado: 02 de agosto de 2024.

Como segunda línea se ha propuesto Vemurafenib en casos con mutación BRAFV600 positiva, corticoides, entre otros inmunosupresores, pero se requieren más estudios.

Palabras clave: Enfermedad de Erdheim-Chester; Histiocitosis.

ABSTRACT

Histiocytosis are caused by pathogenic myeloid cells, and can be classified as Langerhans cell histiocytosis (LCH) and non-LCH. Erdheim-Chester disease (ECD) is a non-LCH, characterized by multi-organ involvement, typical imaging findings, and confirmatory histological studies. A case with multi-organ involvement and histological confirmation is presented. A male patient, 50 years old, presented muscle weakness associated with elevated inflammatory parameters, visual disturbances, and exophthalmos. Imaging studies revealed a non-specific retro-orbital mass and retroperitoneal fibrotic mass with perivascular, myocardial, and perirenal infiltration and bone hypermetabolism. Systemic corticosteroids were started, and a biopsy of the retroperitoneal mass informed foamy histiocytes, positive for CD68, negative for CD1a, and positive for BRAFV600 mutation. Treatment with Vemurafenib was started with a good response. Less than 500 cases of ECD have been reported in the literature. It has been described to present with multi-organ involvement, including bone, orbital, renal, and endocrinological involvement, among others. Its diagnostic criteria include imaging and histological alterations, consistent with those described in this patient. The first line of treatment is interferon alpha, which has been shown to improve survival but is associated with adverse effects. As a second line, it has been proposed Vemurafenib when BRAFV600 mutation is present.

Keywords: Erdheim-Chester Disease; Histiocytosis.

Las histiocitosis se caracterizan por la presencia de células mieloides patogénicas que histológicamente asemejan macrófagos o células dendríticas¹. La Organización Mundial de la Salud propone clasificarlas en 2 grupos: tipo I o histiocitosis de células de Langerhans (LCH), y tipo II o no Langerhans. En este último grupo se incluyen el xantogranuloma juvenil, la enfermedad de Rosai-Dorfman (RDD) y la enfermedad de Erdheim-Chester (ECD)^{1,2}.

La ECD es una forma rara de histiocitosis sistémica de etiología desconocida, que afecta principalmente adultos de 50-70 años, con una frecuencia levemente mayor en sexo masculino¹.

Se caracteriza por la infiltración xantogranulomatosa de histiocitos espumosos rodeados por una reacción inflamatoria fibrótica e inmunohistoquímica positiva para CD68 y negativa para CD1a². Puede comprometer múltiples órganos y manifestarse clínicamente en formas muy diversas. Su diagnóstico se establece principalmente por criterios radiológicos e histológicos³.

Se presenta un caso de ECD con compromiso multiorgánico y confirmación histológica. El paciente entregó su consentimiento informado firmado previo a esta publicación y el trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Científico correspondiente.

Caso Clínico

Hombre de 50 años, monorreno congénito con adecuada función renal, consulta por cuadro de 18 meses de evolución que inicia con compromiso de estado general y sensación de debilidad muscular proximal. En evaluación inicial se constata fuerza M5 en todos los grupos musculares, asociado a estudio con electromiografía normal y elevación de velocidad de eritrosedimentación (VHS) y proteína C reactiva (PCR). Se plantea necesidad de mayor estudio, pero paciente pierde controles.

Doce meses después, desarrolla disminución de agudeza visual, asociado a epífora y exoftalmos, lesiones cutáneas palpebrales, y persistencia de VHS y PCR elevadas, razón por la cual se hospitaliza para estudio. Se realiza Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral y orbitaria que evidencia masa retro-orbitaria inespecífica, y tomografía con emisión de positrones (PET-CT) donde se objetiva masa inespecífica retroperitoneal con compromiso pancreático y periaórtico, compromiso cardíaco, leve esplenomegalia y compromiso hipermetabólico óseo apendicular de predominio metafisario y diafisario (Figura 1).

Se plantea linfoma versus enfermedad asociada a IgG4 como hipótesis diagnóstica, por lo que se amplía estudio:

- Biopsia de médula ósea: celularidad global conservada en sus 3 series con signos de maduración adecuada.
- Biopsia masa retroperitoneal (punción percutánea por radiología intervencional): tejido adiposo de tipo retroperitoneal con focos inflamatorios linfo-histiocitarios, acúmulos de histiocitos espumosos y áreas con marcada fibrosis. Inmunohistoquímica confirma naturaleza policlonal/reactiva de componente plasmocelular (CD138+) que expresa cadenas kappa y lambda en proporciones similares. Se complementó estudio del tejido de biopsia con anticuerpos contra inmunoglobulinas IgG e IgG4, demostrando escasa presencia de estas células, por lo que se concluye que enfermedad asociada a IgG4 es poco probable.
- Electroforesis de proteínas: hipoproteínea e hipoalbuminemia, sin paraproteína.

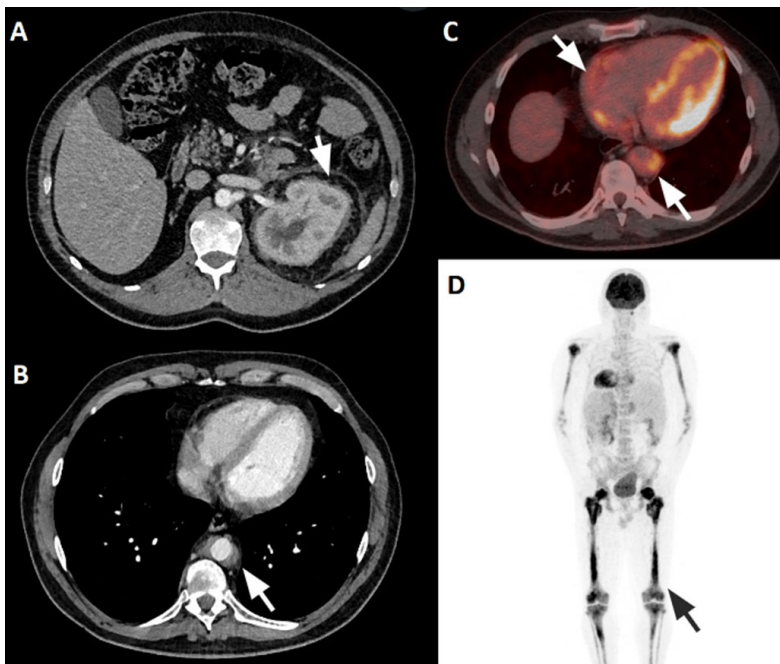


Figura 1: TC de tórax, abdomen y pelvis y PET-CT de cuerpo completo. A. Fibrosis retroperitoneal con infiltración perirrenal, imagen de "riñón peludo" (flecha), atrofia renal derecha conocida. B. Compromiso periaórtico, imagen de "aorta recubierta" (coated aorta, flecha). C. PET-CT con realce miocárdico y periaórtico (flecha), sugerentes de infiltración de estos tejidos. D. Captación intensa simétrica en extremos distales de huesos largos (flecha).

- Anticuerpos ANA (-), ANCA (-), anti-Trab (-), anti-tiroglobulina (-). Complemento C3 182.9 y C4 41.8 mg/dl (normales).
- Recuento de inmunoglobulinas IgA 280.4, IgG 1320 e IgM 52.5 mg/dl, subclases de IgG con recuento de IgG4 en rango normal.
- Serología de virus inmunodeficiencia humana, antígeno de superficie virus hepatitis B y serología de virus hepatitis C negativos (Tabla 1).
- Dados los hallazgos imagenológicos, que evidencian compromiso multiorgánico, con una inmunohistoquímica inicial positiva para células plasmocitarias, se plantea

como diagnóstico diferencial enfermedad de Erdheim Chester. Se inicia de manera empírica corticoterapia con prednisona 1 mg/kg/día, se amplía el estudio con una nueva tomografía computarizada (TC) y se toma nueva biopsia de tejido retroperitoneal, omento y cápsula de Gerota.

En TC, se evidencia persistencia del compromiso de partes blandas multifocal a nivel perirrenal, sistema excretor izquierdo, glándulas suprarrenales, tejido periaórtico y esqueleto apendicular, planteando ECD como primera posibilidad diagnóstica.

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio del caso.

Examen	Resultado	Valores de referencia
ANA	Negativo	Negativo
ANCA por IFI	Negativo	Negativo
Trab	1.34 UI/L (Negativo)	< 1.75 UI/L
Anti-tiroglobulina	21.65 UI/ml (Negativo)	0 – 115 UI/ml
Complemento C3	182.9 mg/dl	90 – 180 mg/dl
Complemento C4	41.8 mg/dl	10 – 40 mg/dl
Inmunoglobulina A	280.4 mg/dl	34-220 mg/dl
Inmunoglobulina M	52.5 mg/dl	45-178 mg/dl
Inmunoglobulina G	1320 mg/dl	595-1308 mg/dl
Inmunoglobulina G1	662.1 mg/dl	382 – 929 mg/dl
Inmunoglobulina G2	429.4 mg/dl	242 – 700 mg/dl
Inmunoglobulina G3	108 mg/dl	21.8 – 176 mg/dl
Inmunoglobulina G4	77.8 mg/dl	3.9 – 86.4 mg/dl
VIH	No reactivo	No reactivo
HBsAg	No reactivo	No reactivo
VHC	No reactivo	No reactivo

Abreviaciones usadas: ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos), IFI (inmunofluorescencia indirecta), Trab (anticuerpos anti-receptor de TDH), VIH (virus de inmunodeficiencia humana), HBsAg (antígeno de superficie de virus hepatitis B), VHC (virus hepatitis C).

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Histiocitosis de Erdheim Chester como desafío diagnóstico ante un cuadro sistémico: Reporte de un caso - D. García, et al.

En la nueva biopsia se evidencia tejido fibroadiposo con proliferación de histiocitos espumosos, con núcleo pequeño central, en patrón irregular, asociados a focos de hemorragia y escaso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, con fragmentos de necrosis, sin células gigantes multinucleadas ni emperipolesis. Inmunohistoquímica informa presencia de histiocitos positivos para CD68 y negativos para CD1a (Figura 2), compatible con una histiocitosis atípica de Erdheim Chester. Se complementa con búsqueda de proteína BRAF truncada, mostrando positividad leve-moderada en histiocitos, además de estudio genético por reacción de polimerasa en cadena (PCR) que confirma mutación V600E.

Con este estudio se confirma diagnóstico de enfermedad de ECD sistémica, positiva para mutación BRAFV600, por lo que se inicia tratamiento con Vemurafenib (inhibidor de enzima serina/treonina quinasa B-raf), 960 mg cada 12

horas. Evoluciona con buena respuesta clínica, con evidencia de retroceso de compromiso descrito en imágenes de control tras 6 meses de tratamiento, con reducción de hasta un 90% del tamaño de las masas descritas.

Discusión

La ECD fue descrita por primera vez en 1930, con menos de 500 casos reportados en la literatura desde entonces, si bien en los últimos años han aumentado en contexto de mayor sospecha diagnóstica, estimándose 1.000-1.500 casos diagnosticados en todo el mundo^{3,4,5}. Su etiología y patogénesis es escasamente entendida, siendo su naturaleza clonal controversial debido a que no se ha logrado identificar una aberración patognomónica de ECD³. Se ha descrito la secreción de IL-6 y CXCL8/IL-8 como elemento central en el reclutamiento y activación de histiocitos y células inflamatorias, proceso que sería regulado

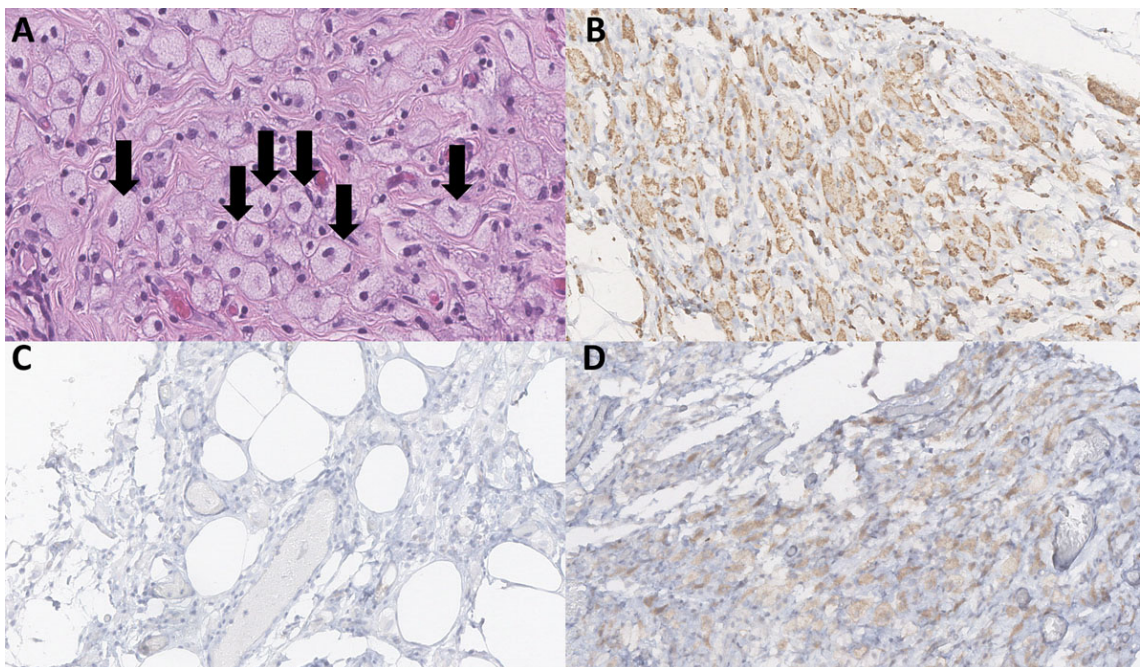


Figura 2: Biopsia de masa retroperitoneal. A. Histología, tinción eosina/hematoxilina, presencia de histiocitos espumosos (flechas) y fibrosis. B. Estudio inmunohistoquímico positivo para CD68. C. Estudio inmunohistoquímico negativo para CD1a. D. Estudio inmunohistoquímico positivo para BRAF mutado.

y perpetuado por TNF³. Los histiocitos de ECD expresarían quimioquinas que atraen otras células inflamatorias incluyendo linfocitos Th1, que activan más histiocitos y perpetúan la respuesta².

Su presentación clínica es muy variable, abarcando desde casos asintomáticos hasta presentaciones graves y letales, pudiendo comprometer varios órganos^{3,4}. En el caso de nuestro paciente, predomina el compromiso sistémico, óseo (como el 80-96% de las ECD), orbitario (presente en un 27-36%), cardiovascular (infiltración periaórtica, reportado en un 53-77% en la literatura) y retroperitoneal (descrito en un 11-58% de los reportes)^{3,4,6}. Otros sistemas que pueden verse comprometidos son el sistema nervioso central (37-51%, siendo un marcador de mal pronóstico), pulmonar (43-53%), cutáneo (27-33%) y endocrinológico (hasta 48%)^{3,5,8}. La cohorte más numerosa descrita es la de Pitié-Salpêtrière con un número total de 165 pacientes, con hallazgos similares a otras cohortes reportadas^{6,7}.

Es un diagnóstico desafiante dada su infrecuencia y compromiso multiorgánico variable. No obstante, como se hizo en este caso, la clínica en conjunto con las imágenes y estudios histológicos pueden ser orientadores. Entre las alteraciones radiológicas más características, están las lesiones osteoescleróticas de diáfisis y metafisis en huesos largos, asociados a captación intensa y simétrica de tecnecio en extremos distales de huesos largos en cintigrama óseo, compromiso retroperitoneal con masas heterogéneas bilaterales, "riñones peludos" por infiltración perirrenal, "aorta recubierta" por infiltración periaórtica, entre otros^{8,9}.

Histopatológicamente se presenta con histiocitos CD68 (+) en racimos, espumosos, S-100 (-), rodeados por fibrosis y células inflamatorias como linfocitos, células plasmáticas y células gigantes^{3,8}. La tinción CD68 positiva y CD1a negativa ayuda a diferenciar de LCH y la integración de datos clínicos e histológicos permite diferenciar de otras histiocitosis no-LCH^{3,5,8}.

Su asociación con LCH se ha descrito en un 10-20%, donde predominan las lesiones osteolíticas y compromiso cutáneo, frecuentemente con mutaciones de BRAF asociadas a ambas enfermedades². También es común su coexis-

tencia con otras histiocitosis como RDD^{2,9}. Se ha descrito asociación con fenómenos de autoinmunidad hasta en un 41%, mayor que en otras histiocitosis⁹. Serológicamente se ha asociado a positividad de anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anticardiolipinas, entre otros, y con enfermedades autoinmunes hasta en un 12% de los casos, principalmente tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico⁹.

No existen sistemas de etapificación o pronóstico establecidos. Se sugiere el uso de PET-CT y PCR para predecir actividad de la enfermedad, pero su sensibilidad varía de acuerdo a órganos afectados². En SNC y sistema cardiovascular el PET-CT permite evaluar compromiso y respuesta a tratamiento. Recientemente se desarrolló una escala autoevaluativa de síntomas, principalmente neurológicos, constitucionales y de dolor, llamada "ECD Symptom Scale"^{8,10}.

En cuanto a su tratamiento, se han descrito varias alternativas, siendo IFN-alfa el que ha demostrado mejorar la sobrevida por lo que se considera de primera línea^{2,10}. No obstante, su uso se asocia a efectos adversos como astenia, mialgias, prurito y trombocitopenia que pueden requerir su suspensión^{10,11}. Otras alternativas terapéuticas son antagonistas recombinantes de receptor de IL-1, inhibidores de tirosina kinasa, trasplante hematopoyético autólogo de células madres, corticoides, vinblastina, ciclofosfamida, doxorubicina, ciclosporina y radioterapia^{2,8,10}.

En el 54% de los casos se han descrito mutaciones activantes de oncogen BRAF (BRAFFV600), por lo que se ha visto efectividad de Vemurafenib como inhibidor de BRAF mutante en casos refractarios. Se demostró con el uso de esta droga una disminución en pocos días de los niveles de PCR, y en pocos meses regresión de lesiones perivasculares y cardíacas en PET-CT o RNM. No obstante, se asocia a rash que puede requerir su suspensión, y en algunos casos persistencia de compromiso óseo pese a la reducción de PCR y mejoría sintomática¹². Se requiere más investigación para el tratamiento de esta patología.

En conclusión, la histiocitosis de Erdheim Chester es una patología poco frecuente pero que requiere alta sospecha diagnóstica ante

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Histiocitosis de Erdheim Chester como desafío diagnóstico ante un cuadro sistémico: Reporte de un caso - D. García, et al.

cuadros de afectación sistémica con hallazgos imagenológicos e histológicos típicos, ya que existe evidencia de adecuada respuesta a los tratamientos disponibles y puede asociarse a un mal pronóstico ante compromiso más avanzado.

Referencias

1. Merai H, Collas D, Bhagat A, et al. Erdheim-Chester Disease: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Imaging Sci.* 2020; 10(37): 1-5.
2. McClain KL, Bigenwald C, Collin M, et al. Histiocytic disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 73.
3. Abdelfattah AM, Arnaout K, Tabbara IA. Erdheim-Chester Disease: A comprehensive review. *Anticancer Res.* 2014; 34(7): 3257-3261.
4. Cives M, Simone V, Rizzo FM, et al. Erdheim-Chester disease: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 95(1): 1-11.
5. Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, et al. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. *Leukemia.* 2020; 34(11): 2849-2857.
6. Cohen-Aubart F, Emile J-F, Carrat F, Helias-Rodzewicz Z, Taly V, Charlotte F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol.* 2018; 93: E114-E117.
7. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave RH, Durham B, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv.* 2017; 1: 357-366.
8. Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: A comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 137.
9. Papo M, Emile JF, Maciel TT, et al. Erdheim-Chester Disease: a Concise Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019; 21(12): 66.
10. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2019; 124(4): 483-492.
11. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: Consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood.* 2020; 135(22): 1929-1945.
12. Aziz SN, Proano L, Cruz C, et al. Vemurafenib in the Treatment of Erdheim Chester Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2022; 14(6): e25935.