

Presentación inusual ósea en paciente adolescente con Erdheim-Chester

Unusual osseous presentation of erdheim chester disease in an adolescent patient.

» Alexander Reyes Lobo MD Esp.¹



» Kelly Paz MD Esp.¹



» María Alexandra Perez Sotelo MD Esp.¹



» Adriana Castillo MD Esp.¹



¹ Hospital Internacional de Colombia

Recibido el 12 de mayo de 2021; Aceptado el 12 de agosto de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.337>

Resumen

Se presenta el caso de un paciente masculino adolescente con presentación inusual ósea poliostótica con proceso infeccioso agregado, por lo cual se diagnosticó inicialmente como osteomielitis y recibió manejo a largo plazo con antibióticos. Posteriormente se realizan biopsias que apoyan diagnóstico de Histiocitosis no Langerhans tipo Erdheim-Chester. Este artículo se considera relevante en nuestro contexto por el diagnóstico del compromiso óseo inusual de esta enfermedad, que si bien es uno de los más frecuentes en ella, en este paciente no debutó con las lesiones típicas. Además, el diagnóstico de Erdheim-Chester en pediatría es raro, con menos de 20 casos a nivel mundial hasta el momento.

Palabras clave: Enfermedad de Erdheim Chester; histiocitosis; niño; inmunohistoquímica.

Abstract

In this manuscript it is presented a case of a male adolescent patient with a polyostotic unusual presentation with an additional infectious process, because of that, the initial diagnosis was Osteomyelitis and the patient received antibiotics during a long term. Posteriorly, it was performed a biopsy which supported the diagnosis of Non-Langerhans Histiocytosis. This article is relevant in our context due to the diagnosis and the particularity of the osseous involvement of this disease, although the osseous manifestations are common, our patient did not present with the typical lesions, but with scapular lytic lesions instead. In addition, Erdheim Chester disease is really infrequently seen in

* **Autor para correspondencia:** Alexander Reyes Lobo. Médica Especialista en Radiología.

Correo electrónico: reylobo1976@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.337>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

pediatrics with less than 20 cases worldwide so far.

Keywords: Erdheim chester disease; histiocytosis; child; immunohistochemistry.

Presentación de caso

Paciente de 13 años previamente sano con sintomatología que inició en marzo de 2018, luego de caída de su propia altura con traumatismo en hombro y escápula derecha. Presentó dolor y signos inflamatorios localizados; dos meses después presentó lesión ulcerada en piel a nivel de escapula derecha, fue interpretado como osteomielitis y recibió varios esquemas antibióticos a lo largo de seis meses, sin lograrse resolución de su enfermedad. En octubre de 2018 se documenta radiografía con extensa lesión lítica que compromete la totalidad de escapula y región glenoidea y gammagrafía con hipercaptación de región sacroilíaca bilateral, escapula derecha y onceavo arco costal izquierdo. Ante sospecha de tumor óseo primario vs histiocitosis de células de Langerhans (por compromiso polioestótico), se remite a nuestra institución. En diciembre de 2018 se realiza biopsia de lesión escapular derecha con hallazgo de proceso granulomatoso crónico CD20 positivo para población plasmática y CD15 positivo para población granulocítica con KI 30 %. (Ver figuras 1 y 2) Se diagnosticó histiocitosis de células de Langerhans polioestótica con compromiso multisistémico e inició tratamiento con protocolo LCH IV, encontrándose en la semana 16 de dicho protocolo aparición de nueva masa a nivel escapular y signos inflamatorios en articulación sacroilíaca. Se considera realizar nueva biopsia de la lesión, encontrando el 6 julio de 2020 tejido pseudoquistico con área de histiocitos en empalizada, infiltrado inflamatorio crónico y proliferación vascular, con inmunohistoquímica con CD1a negativo y CD168 +. Por estos hallazgos se considera histiocitosis de células no Langerhans tipo Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD por sus siglas en inglés); se realizó además mutación para BRAF V600 E, encontrándose negativa

Por no respuesta se colocó esquema de segunda línea basado en metotrexato y vinblas-

tina y posteriormente Ciclofosfamida + Vincristina; luego de este último con notable mejoría. La última imagen PET de diciembre de 2020, muestra mejoría en escapula; actualmente el paciente es asintomático y se encuentra en seguimiento.



Figura 1. Tomografía computarizada corte axial a nivel de la escapula derecha. En el cuerpo de la escapula puede observarse una lesión hipodensa de aspecto lítico, que tiene bordes definidos. No hay disrupción cortical ni reacción perióstica.



Figura 1. Tomografía computarizada corte sagital siguiendo el eje longitudinal de la escapula derecha. Se identifica una zona focal hipodensa, de aspecto lítico, con disrupción cortical y sin reacción perióstica evidente.

Discusión

La histiocitosis de células no Langerhans tipo Erdheim-Chester también llamada granulomatosis lipoidea, fue descrita por primera vez por Erdheim y Chester en 1930. Ha sido una entidad difícil de clasificar dado que en sus inicios fue complejo precisar si era un trastorno benigno o maligno, en parte debido a la dificultad para establecer la clonalidad e identificar mutaciones desencadenantes. Se trata, además, de una enfermedad infrecuente con alrededor de 1.500 reportes en adultos a nivel mundial y menos de 20 en pacientes pediátricos. Desde 2012, se han descubierto mutaciones y fusiones de la quinasa activadora recurrentes, que involucran las vías MAP-quinasa (RASRAF-MEK-ERK) y PI3K-AKT. Este descubrimiento proporcionó pruebas firmes de que la histiocitosis no Langerhans tipo Erdheim-Chester es un tumor neoplásico clonal. ⁽¹⁾

El diagnóstico histopatológico de Erdheim-Chester a menudo es un desafío, debido a hallazgos inflamatorios y fibróticos inespecíficos en la revisión histopatológica de muestras de tejido. Sus hallazgos histopatológicos inusuales y un inicio insidioso, a menudo dan como resultado errores y retrasos en el diagnóstico. La mayoría de los pacientes con Erdheim-Chester requieren tratamiento, a excepción de una minoría de pacientes con enfermedad de un solo órgano mínimamente sintomática. ⁽²⁾

Investigaciones recientes indagan por la asociación de ECD con otras neoplasias histiocíticas, especialmente histiocitosis de células de Langerhans. ⁽³⁾ Esta entidad denominada “histiocitosis mixta” se reportó inicialmente en informes de casos individuales, pero luego confirmados en una serie francesa de 23 pacientes. ⁽³⁾ En estos casos, el componente Erdheim-Chester se diagnosticó posteriormente o concomitantemente con HCL, pero nunca lo precedió. Se encontró que estos pacientes eran más jóvenes y tenían una mayor frecuencia de mutaciones BRAF-V600E en las lesiones de HCL (69 %) y ECD (82 %), en comparación con la incidencia informada para cualquier entidad sola (50-60 %) ⁽³⁾. Resulta importante también resaltar que se ha observado la asociación de Erdheim-Chester

con la forma extra ganglionar de la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes (RDD), que se presenta predominantemente en hombres, y alberga con frecuencia mutaciones MAP2K1. ⁽³⁾

Es importante que los grupos de hematología estemos al tanto de la coocurrencia de estas neoplasias histiocíticas, de modo que las manifestaciones atípicas alerten sobre la consideración de otra biopsia para confirmar entidades superpuestas. ⁽⁴⁾ Mientras que los hallazgos histopatológicos clásicos incluyen histiocitos espumosos con núcleos pequeños y fibrosis circundante, células gigantes multinucleadas y células gigantes de Touton, esta enfermedad tiene un espectro de características histopatológicas en la familia de los xantogranulomas, a menudo en un medio de reacción de linfocitos, células plasmáticas y, en raras ocasiones, neutrófilos. También puede mostrar características atípicas tales como infiltrados linfocíticos floridos o laminillas fibróticas con sólo espumoso disperso histiocitos y células gigantes de Touton ⁽⁵⁾. Los histiocitos de ECD son CD68+, CD163+, CD1a-, (correspondiente a histiocitos “no HCL”).

En cuanto a las manifestaciones radiológicas, el sistema esquelético es casi invariablemente afectado por la enfermedad, con compromiso óseo al momento del diagnóstico en aproximadamente 96 % de los pacientes, ⁽¹⁻⁴⁾ a diferencia de la histiocitosis de Langerhans, donde priman las lesiones del esqueleto axial y éstas son frecuentemente líticas. En ECH, predominan las lesiones del esqueleto apendicular, siendo estas lesiones típicamente escleróticas y parcheadas, envolviendo regiones diafisarias y metafisarias, con respeto de las epífisis. ⁽¹⁻⁴⁾ Clásicamente, las lesiones son simétricas y comprometen huesos largos tubulares. Sin embargo, han sido descritas también lesiones líticas, siendo estas menos frecuentes. Con el tiempo, estas lesiones pueden progresar y puede ser vista una pérdida de la diferenciación entre la cortical y la medular óseas. Estas lesiones captan el radiotrazador, por lo que la gammagrafía y el PET-CT pueden ser útiles para su diagnóstico y seguimiento.

Tal como se comentó anteriormente, esta condición es multisistémica con compromiso descrito además del hueso, en las órbitas, Sistema Nervioso Central (SNC), pulmón, sistema

cardiovascular y retroperitoneo. ⁽⁵⁻⁷⁾. En las órbitas el hallazgo dominante es la proptosis, que puede asociarse a masa retroorbitaria la cual es típicamente hipointensa en la secuencia T2. ⁽⁴⁾ En el Sistema Nervioso Central pueden observarse masas extraaxiales, más frecuentemente en la región selar, así como engrosamiento meníngeo. Son menos frecuentes las lesiones intraaxiales. El compromiso cardíaco puede manifestarse como fibrosis, engrosamiento y derrame pericárdico con miocardiopatía potencial. La afección del retroperitoneo se observa entre el 29 % a 68 % de los pacientes y consiste fundamentalmente en engrosamiento tisular anormal peri o pararenal ^(3,5), siendo descrito en la literatura el signo del “riñón peludo” ^(5,10). Además, pueden existir cambios similares adyacentes a la aorta y sus ramas principales. ^(3,5,9,10) El compromiso pulmonar es menos frecuente, siendo reportado hasta en 43 % de los casos ⁽⁵⁾, sin embargo, tiene mucho impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, al igual que el

compromiso cardiovascular y del SNC. Inclusive ha sido reportada afección testicular por esta entidad. ⁽⁸⁾

La Tabla 1, resume los principales hallazgos radiológicos en cada estructura o sistema, ilustrando también la modalidad diagnóstica idónea para su detección.

Históricamente estos pacientes, por lo anteriormente descrito, han llevado a un diagnóstico tardío y también al inicio tardío del tratamiento, con un tiempo que varía desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico de unos meses a varios años. ^(6,7)

Entre las opciones actuales de manejo en adultos se encuentran los inhibidores de BRAF, aprobados por la FDA para ECD con mutación BRAF-V600 basada en los resultados del ensayo VE-BASKET58 que demostró una tasa de respuesta del 62 %, criterios RECIST y tasa de respuesta del 100 % por FDG-PET-CT en 22 pacientes. ⁽⁹⁾ A menudo conduce a respuestas dramáticas y rápidas en todos los sitios de la

Tabla 1. Hallazgos radiológicos más comunes

Sistema - estructura	Principales hallazgos	Modalidad para Dx
Sistema óseo	Lesiones osteoescleróticas diafiso-metafisiarias parcheadas y simétricas con preservación de las epífisis	Rx-TC
Órbitas	Proliferación de los tejidos blandos orbitarios intraconales con proptosis	TC-RM
Sistema nervioso central	Compromiso de la neurohipófisis. Depósitos duros, engrosamiento meníngeo. Lesiones hiperintensas en T2 en núcleos dentados	RM
Pulmón	Engrosamiento de septos interlobulillares, opacidades en vidrio esmerilado, zonas de consolidación, nódulos centrollobulillares. El patrón intersticial es más común.	TC
Sistema cardiovascular	Engrosamiento – derrame pericárdico, infiltración de las cámaras cardiacas, depósitos tisulares tipo placas, depósito tisular pseudotumoral en el surco atrioventricular. Engrosamiento tisular para aórtico	TC-RM
Retroperitoneo	Material con densidad de tejido blando peri y pararenal.	TC-RM

enfermedad y ha llevado a la reversión de enfermedad crítica por ECD, en algunos casos; ⁽¹⁰⁾ un inhibidor de TNF- α , se ha utilizado en varios casos con respuestas mixtas. Combinando los casos notificados, se observaron respuestas en siete de 23 (30 %) pacientes. ^(11,12)

En cuanto al tratamiento con quimioterapia citotóxica, se han administrado varios regímenes y agentes quimioterapéuticos explorados en Erdheim-Chester, basados en la experiencia clínica en histiocitosis de células de Langerhans y otras neoplasias hematológicas. La mayor parte del conocimiento y datos existen sobre la cladribina. ⁽¹³⁾ En una serie de casos de 21 pacientes con ECD, se observaron respuestas en el 52 % de los pacientes tratados con cladribina con una mediana de nueve meses de duración de la respuesta. ⁽¹³⁾ Otros menos utilizados en casos refractarios han incluido ciclofosfamida, vinblastina, dosis altas de metotrexato intravenoso, y rescate de células madre autólogas con quimioterapia citotóxica con altas dosis. ^(14,15)

Conclusión

El caso presentado en esta revisión constituyó un verdadero reto diagnóstico, ya que correspondía a un paciente pediátrico con manifestaciones óseas atípicas. Tal como se ha descrito, la enfermedad de Erdheim-Chester afecta principalmente a adultos y las lesiones óseas típicas son escleróticas y simétricas en huesos largos. Este paciente debutó con lesiones óseas predominantemente líticas, con áreas de disrupción cortical en la escápula, que se asociaron a secreción purulenta, por lo cual la sospecha diagnóstica inicial fue de osteomielitis. Posteriormente, con el desarrollo de otras lesiones óseas y la ausencia de respuesta adecuada, se planteó una posible histiocitosis de Langerhans, confirmando luego el diagnóstico de Erdheim-Chester a través de análisis histopatológico e inmunohistoquímico, que confirmó los marcadores claves para el diagnóstico de esta enfermedad. En principio se trató con protocolo clásico para

histiocitosis de Langerhans con respuesta inadecuada, por lo cual se cambió a tratamiento con protocolo HLH 2004 con mejoría y control de los síntomas de manera adecuada. El paciente se encuentra en seguimiento con respuesta completa y sostenida.

Consideramos importante el reporte de este caso en primera instancia porque se trata de una patología poco frecuente tanto en los adultos y aún más en la edad pediátrica, con menos de 20 casos reportados a nivel mundial, además de tener un inicio insidioso con lesiones óseas, que si bien son frecuentes en esta enfermedad, se presentaron como lesiones líticas que son inusuales. ⁽¹⁶⁾

Aspectos éticos

Los autores declaran que el estudio se ajusta a la Resolución 8430 de 1993 y que recibieron el debido consentimiento de los padres para esta publicación.

Fuente de financiación

Los autores declaran que esta investigación no ha recibido becas específicas de agencias del sector público, sector comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Colaboraciones

Alexander Reyes Lobo, Kelly Paz, María Alexandra Pérez y Adriana Castillo contribuyeron en la concepción y el diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Alexander Reyes Lobo. Radiólogo.
Kelly Paz. Hemato Oncóloga Pediatra.
María Alexandra Pérez. Hemato Oncóloga Pediatra.
Adriana Castillo. Pediatra.

Referencias

- 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 the molecular era. *Blood*. [Internet]. 2020;135(22):1929-1945. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003507>
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. [Internet]. 2014;124(4):483-492. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-561381>.
- Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Neel A, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood*. [Internet]. 2014;124(7):1119-1126. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-543793>.
- Razanamahery J, Diamond EL, Cohen-Aubart F, Heinz K, Lourida G, Charlotte F, et al. Erdheim-Chester Disease with concomitant Rosai-Dorfman like lesions: a distinct entity mainly driven by MAP2K1. *Haematologica*. *Blood*. [Internet]. 2020;105(1): e5-e8. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.216937>
- Picarsic J, Jaffe R. Pathology of Histiocytic Disorders and Neoplasms and Related Disorders. In: Abla O. JGe, ed. *Histiocytic Disorders*. [Internet]. 2017:3-50. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-59632-7_1
- Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave R, Durham B, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv*. [Internet]. 2017;1(6):357-366. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001784>.
- Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin W, Vasallo R, Ryu J, et al. 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*. [Internet]. 2019;94(10):2054-2071. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.023>
- Melloul S, Helias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, Charlotte F, Fraitag S, Terrones N, et al. Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses. *Haematologica*. [Internet]. 2019;104(3):e97-e99; Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.201194>.
- Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, Blay J, Puzanov I, Chau I, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2018;4(3):384-388. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5029>.
- Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Galanaud D, Id-baih A, Chauved D, et al. Marked efficacy of vemurafenib in suprasellar Erdheim-Chester disease. *Neurology*. [Internet]. 2014;83(14):1294-1296. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000832>.
- Goyal G, Shah MV, Call TG, Litzow M, Wolanskyj A, Koster M, Tobin W, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol*. [Internet]. 2018;183(3):520-524. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.14997>.
- Mazor RD, Manevich-Mazor M, Kesler A, Aizenstein O, Eshed I, Jaffe R, et al. Clinical considerations and key issues in the management of patients with Erdheim-Chester Disease: a seven case series. *BMC Med*. [Internet]. 2014;12:221. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0221-3>.
- Goyal G, Shah MV, Call TG, Litzow MR, Hogan WJ, Go RS. Clinical and Radiologic Responses to Cladribine for the Treatment of Erdheim-Chester Disease. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2017;3(9):1253-1256. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0041>.
- Goyal G, Shah MV, Call TG, Hook CC, Hogan WJ, Go RS. Clinical and radiological responses to oral methotrexate alone or in combination with other agents in Erdheim-Chester disease. *Blood Cancer J*. [Internet]. 2017;7(12):647. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0034-7>.
- Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med*. [Internet]. 2001;135(9):844-845. Disponible en <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00027>.
- Haroche J, Cohen F, Amoura Z. Erdheim Chester disease. *Blood*. [Internet]. 2020;135(16):1311-1318. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002766>.