

Enfermedad de Erdheim-Chester en un niño con lisis ósea simétrica

Erdheim-Chester disease in a with symmetric bone lysis

Armando Quero-Hernández,* Alfonso Echeverría Ramírez,** Romeo Zárate Aspiros,**
Yolanda Escárraga Valle,** Ernesto Garzón Sánchez,*** Brenda María Reyes Martínez,****
Rubén M Álvarez Solís,***** Marcela Vargas Vallejo*****

RESUMEN

La enfermedad de Erdheim-Chester es clasificada como histiocitosis de células no Langerhans, cuya característica histopatológica es el infiltrado de histiocitos espumosos y cargados de lípidos.

Caso clínico: Niña de dos años que tenía pancitopenia periférica, exoftalmos y con limitación de la movilidad de la cadera derecha. Radiológicamente con lesiones líticas en cráneo; líticas y escleróticas en huesos largos. La biopsia ósea reportó CD68+, CD1a-, MPO+ y fibrosis reticulínica. Fue tratada con interferón-alfa, con progresión de las lesiones, por lo que se aplica quimioterapia sistémica, con adecuada respuesta.

Discusión: No hay aún un tratamiento consensuado para esta enfermedad, posiblemente por lo raro de su diagnóstico. Se han reportado diferentes respuestas con el empleo de esteroides sistémicos, interferón, drogas citotóxicas, radioterapia, quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas.

Conclusión: Al parecer, este caso representa el primero en ser reportado en el que las lesiones son de tipo líticas y escleróticas, con tendencia a la simetría, con fenotipo inmunológico de Erdheim-Chester (CD68+, CD1a-) y con adecuada respuesta al esquema diseñado para las histiocitosis de células de Langerhans.

Palabras clave: Enfermedad de Erdheim-Chester, lisis ósea simétrica.

SUMMARY

The Erdheim-Chester disease is classified as non-Langerhans cell histiocytosis, whose histopathologic feature is the infiltration of foamy lipid-laden histiocytes.

Case report: Female two years, with peripheral pancytopenia, exophthalmos and limitation of motion of the right hip. Radiologically with lytic lesions in skull; lytic and sclerotic long bones. Bone biopsy was CD68+, CD1a-, MPO+ and reticulin fibrosis. She was treated with interferon-alpha with lesion progression, so that systemic chemotherapy is applied, with appropriate response.

Discussion: There is no consensus treatment for this disease, so rare diagnosis. Different results have been reported with the use of systemic steroids, interferon, cytotoxic drugs, radiotherapy, chemotherapy and hematopoietic cell transplantation.

Conclusion: Apparently, this case represents the first to be reported in which the lesions are lytic and sclerotic type, prone to symmetry, with immune phenotype of Erdheim-Chester (CD68+, CD1a-) and appropriate response to the scheme designed to the Langerhans cell histiocytosis.

Key words: Erdheim-Chester disease, symmetric bone lysis.

* Oncología Pediátrica del Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso».

** División de Pediatría del Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso».

*** Área Normativa Subdirección de Innovación y Calidad.

**** IPSS del IMSS.

***** Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital del Niño «Dr. Rodolfo Nieto Padrón» Tabasco.

La enfermedad de Erdheim-Chester es una rara enfermedad sistémica, clasificada como histiocitosis de células no Langerhans y su etiología es desconocida. Fue descrita primero por William Chester en 1930, como una nueva enfermedad lipogranulomatosa en dos niños que tenían lesiones óseas esclerosantes con tendencia a la simetría y cuya característica histopatológica es el infiltrado mononuclear cargado de lípidos, histiocitos

espumosos, afectando principalmente a los huesos largos.^{1,2} En 1972, se informó un tercer caso de esta enfermedad nombrándola «enfermedad de Erdheim-Chester» y desde entonces se describe por sus características histológicas de macrófagos llenos de grasa, células gigantes multinucleadas, infiltrado inflamatorio de linfocitos e histiocitos en la médula ósea, esclerosis en la diáfisis y metáfisis de los huesos largos, respetando la zona epifisaria;^{2,3} sin embargo, se han añadido en la mitad de los casos descritos otras manifestaciones no esqueléticas: hipotalámico/pituitarias, diabetes insípida, infiltración intracraneal, extracraneal, pericárdica,

fibrosis pulmonar, tiroides, retroperitoneal, perirrenal, testículos, párpados y xantomas cutáneos.^{1,4-6}

De cierta manera, involucra un proceso sistémico en personas de edad media, de ambos géneros y es muy rara en los niños; es por eso que aquí se informa el caso clínico de una niña de dos años caracterizada por su expresión clínica de exoftalmos y lesiones osteolíticas simétricas.

CASO CLÍNICO

En octubre de 2009 ingresa al Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso» una niña lactante de un año 10 meses, sin consanguinidad de los padres, sin antecedentes familiares de Patología Hemato-Oncológica, con el antecedente personal de crisis convulsivas generalizadas de un año de evolución, en cuyo inicio se manifestó fiebre; los estudios de resonancia magnética revelaron hipotrofia cortical, la que fue desde entonces controlada con ácido valproico. Un mes antes de su ingreso sufrió una caída de su propia altura golpeándose la cadera derecha, claudicando desde esa fecha; fue llevada a revisión clínica del Servicio de Neurología donde, por el hallazgo de pancitopenia periférica, fue transferida a oncología pediátrica.

A su ingreso registró 9.9 kg de peso (percentil 15), 75 cm de talla (abajo del percentil 3), pálida, irritable, con exoftalmos bilateral, macrocefalia 48.5 cm (percentil 85), cuello corto y con limitación en su movilización (*Figura 1*), el tórax y abdomen sin alteraciones, la extremidad pélvica derecha con fuerza muscular 3/5, arcos de movilidad disminuidos y con aumento del volumen a nivel de la cadera, reflejos osteotendinosos (ROT) normales y la extremidad pélvica izquierda con fuerza muscular 5/5, ROT normales. Los resultados de laboratorio fueron: Hb 8.3 g/dL, VCM 76.5, HCM 21.7, leucocitos 1,830/mm³, segmentados 54%, linfocitos 38%, plaquetas 113,000/



Figura 1. Se puede apreciar discreto exoftalmos, cuello corto y adenopatía supraclavicular derecha.



Figura 2.

Se observa lesión esclerótica en húmero derecho y omóplatos con tendencia a la simetría.

mm³. La radiografía simple mostró: múltiples lesiones líticas en huesos de cráneo; asimismo, lesiones líticas y escleróticas y tendencia a la simetría en húmeros, omóplatos, tercio proximal de fémures, además de lisis de cuello y cabeza femoral derecha (Figuras 2 y 3).

La aspiración de médula ósea registró una celularidad heterogénea y disminuida en 60% en las células histiocíticas de gran tamaño, algunas de éstas con múltiples núcleos y otras uninucleares; además, ambos tipos celulares tenían citoplasma basofílico e intensa vacuolización y aspecto espumoso (Figura 4). Por otra parte, el análisis inmuo-histoquímico de la biopsia de hueso registró células inmaduras de citoplasma abundante y núcleos abiertos, con fibrosis reticulínica intensa y proliferación vascular; en cuanto al escrutinio con marcadores fue: CD68+, CD34+, CD31+ y MPO+ y fueron negativos para TDT y CD1a.

Así, con base en las características clínicas, radiológicas e inmunohistoquímicas, se hizo el diagnóstico de Erdheim-Chester y se inició el tratamiento con interferón-alfa a 3,000,000 U vía subcutánea tres veces por semana; al revalorar la estructura esquelética a la sexta semana con este



Figura 3. Hay deformidad de la cabeza femoral derecha y en ambos fémures en su porción proximal con lesiones líticas y en lado izquierdo con cierta respuesta esclerótica en ambas lesiones simétricas.

tratamiento, se observó progresión de las lesiones líticas de cráneo, por lo que se modifica el esquema de terapia con base en: prednisona 40 mg/m²/día, vinblastina 6 mg/m²/semanal, por 12 semanas como fase de inducción a la remisión, evolucionando satisfactoriamente, continuando con su tratamiento de mantenimiento con vinblastina 6 mg/m²/cada tres semanas, prednisona 40 mg/m²/día por cinco días y 6-mercaptopurina 50 mg/m²/día, concluyendo su terapia a las 46 semanas y manteniéndose con una supervivencia libre de enfermedad durante 55 meses.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Erdheim-Chester es una entidad infiltrativa xantogranulomatosa y diseminada, descrita como rara en los niños y que suele afectar a la población adulta con una media de edad de 53 años.⁷ Se caracteriza por afectar a la estructura esquelética, sobre todo en huesos largos, pero también tiende a involucrar múltiples tejidos blandos y vísceras: pulmones, sistema nervioso central, piel, tejido retroorbitario, retroperitoneo, riñones, vasos sanguíneos y el sistema cardiovascular, en un contexto de infiltrados mononucleares, fibrosis reticulínica, y se postula como patognomónica a la célula gigante de Touton. Las células histiocíticas no Langerhans son de aspecto «espumoso» y con CD68+, CD1a-; estos dos marcadores son fundamentales para el diagnóstico diferencial con las otras histiocitosis.^{3,8,9,1}

Desde sus primeras descripciones se ha considerado un proceso reactivo o neoplásico, Vencio y cols. fueron los primeros en identificar una translocación balanceada t(12;15;20)(q11;q24;p13.3) y apoyar la idea de que es un trastorno neoplásico clonal.¹⁰ Por otro lado, en el único estudio hasta el momento, Arnaud y cols.¹¹ reportan alteraciones séricas de las citoquinas: la interleucina-12 (IL-12), IL-1 y el FNT se encuentran en concentraciones altas, lo que se correlaciona con la infiltración linfocitaria

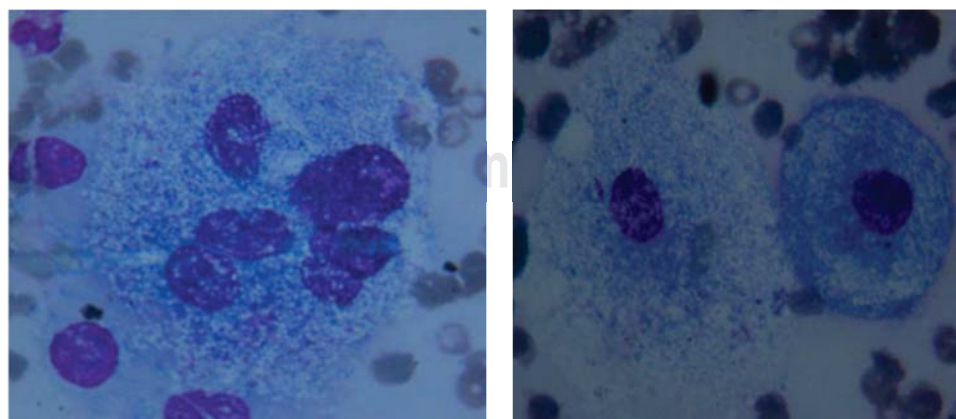


Figura 4.

Frotis de aspirado de médula ósea en X100. En el lado izquierdo se aprecia una célula grande, multinucleada, con el citoplasma basofílico e intensa vacuolización. La figura derecha muestra las mismas características morfológicas pero de un solo núcleo, ambas de aspecto espumoso.

aumentada en los tejidos afectados, y las interleucinas IL-6 y la IL-7 se encuentran disminuidas e involucradas en la diferenciación y homeostasis de los linfocitos B y T, los que también se consideran en el proceso de diferenciación de los osteoclastos y de la reabsorción ósea, lo que podría explicar las modificaciones esqueléticas en estos enfermos. De tal manera que las lesiones escleróticas y simétricas de los huesos largos son características de la enfermedad de Erdheim-Chester, en tanto que las lesiones de la histiocitosis suelen ser líticas y rara vez son observadas en los huesos tubulares.^{10,11}

En cuanto a su tratamiento, no ha sido aún consensuado, posiblemente por lo raro de su diagnóstico; sin embargo, se reportan diferentes respuestas al tratamiento con esteroides sistémicos, drogas citotóxicas, radioterapia, quimioterapia, o bien, una combinación de estos con trasplante de células hematopoyéticas. Hoy se recomienda como «primera línea» de tratamiento el interferón alfa, aunque aún hay inconsistencias en el resultado de casos con afectación cerebral, cardiovascular y mesentérica;^{4,7,9,12,13} en el contexto de las enfermedades progresivas parece prometedor el empleo del mesilato de imatinib¹⁴ y se le considera una entidad con alta mortalidad, sobre todo cuando involucra al sistema nervioso central, corazón y pericardio.¹²

En este caso, la niña tuvo lesiones tipo líticas en los huesos del cráneo, exoftalmos, adenopatía cervical y pancitopenia periférica, por lo que se sospechó histiocitosis, pero por el aspecto esclerótico de los huesos largos y la morfología característica del histiocito espumoso en la médula ósea, también se pensó en la enfermedad de Erdheim-Chester, la que fue confirmada mediante análisis inmunohistoquímico (CD68+, CD1a-). Luego se inició su tratamiento con interferón alfa por seis semanas, con progresión de la enfermedad y persistencia de la pancitopenia periférica; fue por esto que se modificó el tratamiento aplicando un esquema para la histiocitosis de células de Langerhans de riesgo alto y presentando remisión completa de las lesiones, actualmente con cuatro años siete meses de sobrevivencia se encuentra libre de enfermedad.

CONCLUSIÓN

Tal parece que este caso es el primero en ser reportado con lesiones tipo líticas y escleróticas, con tendencia a la simetría y fenotipo inmunológico de Erdheim-Chester (CD68+, CD1a-), y con una adecuada respuesta al esquema diseñado para la histiocitosis de células de Langerhans. En la revisión de la literatura se encontraron dos casos en adultos, en quienes se plantea la posibilidad de que esta enfermedad pueda ser también de naturaleza mixta mieloide; tal vez ello explique la positividad a la MPO+ que resultó en esta niña.^{2,15}

Referencias

1. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 1225-1228.
2. Narvarte AS, Sanjurjo FN, Gómez NR, Badiola IA. Enfermedad de Erdheim-Chester e histiocitosis de células de Langerhans. ¿Una asociación fortuita? *An Med Interna*. 2004; 21(12): 593-596.
3. Egan AJ, Boardman LA, Tazelaar HD, Swensen SJ, Jett JR, Yuossem SA. Erdheim-Chester disease: clinical, radiologic, and histopathologic findings in five patients with interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23(1): 17-26.
4. Arnaud L, Hervier B, Néel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B et al. CNS involvement and treatment with interferon-alfa are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood*. 2011; 117(10): 2778-2782.
5. Brodtkin CL, Wszolek ZK. Neurologic presentation of Erdheim-Chester disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2006; 40(5): 397-403.
6. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75(3): 157-169.
7. Cavalli G, Guglielmi B, Berti A, Campochiaro C, Sabbadini MG, Dagna L. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim-Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(10): 1691-1695.
8. Tran TA, Fabre M, Pariente D, Craiu I, Haroche J, Charlotte F et al. Erdheim-Chester diseases in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hemato Oncol*. 2009; 31(10): 782-786.
9. Myoung S, Chae KH, Seok JC, Chong HW, Sung EC, Mi Woo L. Erdheim-Chester disease. *Ann Dermatol*. 2010; 22(4): 439-443.
10. Vencio EF, Jenkins RB, Schiller JL, Huynh TV, Wenger DD, Inwards CY. Clonal cytogenetic abnormalities in Erdheim-Chester disease. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(2): 319-321.
11. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschii V, Parizot C, Larsen M. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood*. 2011; 117(10): 2783-2790.
12. Wen C, Liang Q, Yi Z, Wan W. Erdheim-Chester disease in a child. *West Indian Med J*. 2012; 61(8): 834-837.
13. Braiteh F, Boxrud C, Esmali B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alfa. *Blood*. 2005; 106: 2992-2994.
14. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood*. 2008; 111(11): 5413-5415.
15. Tsai JW, Tsou JH, Hung LY, Wu HB, Chang KC. Combined Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis of skin are both monoclonal: a rare case with human androgen-receptor gene analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(2): 284-291.

Correspondencia:

Dr. Armando Quero Hernández
Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso». Secretaría de Salud del Estado de Oaxaca.
Calz. Porfirio Díaz núm. 400,
Col. Reforma, 68050,
Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México.
Tel. 9515473545
E-mail: hgquero95@yahoo.com.mx