**AFECTACIÓN INTERSTICIAL CON DIAGNÓSTICO DEFINITIVO SORPRENDENTE**

**Autores:** Sheila Izquierdo Cuervo, Diego José Ferrer Pargada, Geanella Geraldinne Yange

Zambrano, Remigio Mazorra Horts, Aida Sánchez-Salmón, Maria Elena Peña Gomez.

**Centro de trabajo:** Servicio de Neumología del Hospital Universitario Marqués de

Valdecilla

Se presenta el caso de un varón de 65 años ex fumador desde hace 30 años con un índice

acumulado de 12 paquetes-año. Entre sus antecedentes personales destaca Enfermedad

de Crohn colónica, cursando con varios brotes a pesar de tratamiento con mesalazina y

corticoide sintético, además de tratamiento con isoniacida durante 9 meses tras Mantoux

anérgico con Quantiferón positivo.

Fue valorado por Dermatología ante lesiones compatibles con dermatitis seborreica y

foliculitis en tronco y abdomen. Debido a la escasa mejoría con tratamiento tópico, se

realizaron biopsias cutáneas compatibles con histiocitosis de células de Langerhans

(infiltración epidérmica; S100, langerina, ciclina D1 y p53 positivas) **(imagen 1)** , por lo que

se derivó inicialmente al servicio de Hematología para estudio.

En los estudios iniciales de extensión por imagen (TC y PET-FDG) destacó la posible

afectación ósea (captación de huesos largos en PET), pleuro-pulmonar, pancreática

además de adenopatías mesentéricas y retroperitoneales **(imagen 2)** . Se completó el

estudio abdominal con RM de abdomen y biopsia pancreática, objetivandose datos de

pancreatitis inespecífica. También se realizó serie ósea y RM columna, descartandose

afectación del esqueleto apendicular y con datos de angiomatosis vertebral en T6 y por

último se descartó infiltración de médula ósea por biopsia, al igual que patología

cardiovascular y del sistema nervioso central por imágen y ausencia de sintomatología.

Ante afectación pulmonar y habiéndose descartado la presencia de la aparente histiocitosis

sistémica en las diferentes zonas de afectación anteriormente nombradas, fue derivado a

consultas de Neumología para estudio dirigido, donde se completó con TCAR que evidenció

engrosamiento septal y de cisuras en porciones anterobasales **(imagen 3)** , con pruebas de

función respiratoria compatibles con síndrome ventilatorio restrictivo (FVC 68%) y alteración

de la difusión (DLCO 54%, DLCO/VA 91%). Ante patrón radiológico no compatible con

Histiocitosis de células Langerhans (no presencia de afectación quística), se amplió estudio

con biopsia transbronquial y BAL, que no fueron suficientes para emitir un diagnóstico, por

lo que se presentó el caso en el comité multidisciplinar de patología intersticial pulmonar,

decidiendose la realización de biopsia quirúrgica.

La histología de la biopsia quirúrgica fue compatible con Enfermedad de Erdheim-Chester:

afectación intersticial perilinfática de predominio fibroso, con histiocitos que presentan

inmunofenotipo CD68, CD1a y langerina negativo, acompañándose de fibrosis pleural

**(imagen 4)** . Se detectó la mutación BRAFV600E tras análisis molecular de mutaciones en

genes NRAS y BRAF.

Dada la afectación intersticial pulmonar con alteración en las pruebas de función respiratoria

y la presencia de la mutación BRAFV600E, se inició tratamiento con vemurafenib 960 mg

cada 12 horas vía oral.

**Discusión :** La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una rara histiocitosis no

Langerhans (entorno a 500 casos descritos), de etiología desconocida y que suele afectar a

varones de mediana edad. Se ha descrito una proliferación clonal de progenitores mieloides

en relación con una hiperactivación de la vía MAP quinasa por mutaciones somáticas,

siendo la BRAFV600E las más frecuente, dándose en más del 50% de los afectos. Esto da

lugar a una situación proinflamatoria, donde la proliferación anómala e infiltración de

histiocitos junto con fibrosis y fallo orgánico, son la base fisiopatológica de la enfermedad.

Se trata de una enfermedad sistémica con manifestaciones heterogéneas, siendo la

afectación ósea la más frecuente con esclerosis simétrica bilateral en diáfisis y metáfisis de

huesos largos y preferencia por fémur y tibia, seguida de afectación retroperitoneal con

fibrosis de la grasa perinefrítica “hairy kidney” y revestimiento perivascular aórtico, además

de infiltración de cavidades cardiacas derechas y patología pericárdica. Siendo menos

frecuente la patología pulmonar con adenopatías, engrosamiento septal y patología pleural,

seguido de afectación del SNC (atrofia, masa cerebral y cerebelar, infiltración meníngea),

lesiones cutáneas (xantelasmas), orbitaria (infiltración retrorbitaria y exoftalmos secundario)

y de la glándula pituitaria (diabetes insípida). La afectación cardiaca y neurológica conllevan

un mal pronóstico, siendo las manifestaciones cardiovasculares la principal causa de

muerte.

Para su diagnóstico es necesaria una muestra histológica orientada dentro de un contexto

clínico-radiológico compatible, con infiltrados perilinfáticos xantogranulomatosos con

histiocitos espumosos de citoplasma pálido sin eosinofilia ni gránulos de Birberk, e

inmunohistoquímica positiva para CD68 y CD163, y negativa para CD1a, langerina y

frecuentemente S100, rodeados de fibrosis. La identificación de BRAFV600E y otras

mutaciones de la vía MAP quinasa en biopsia mejora el pronóstico permitiendo inicio de

terapias diana (1,2).

Se han descrito en un 12-19% de los casos la coexistencia en un mismo paciente de

Histiocitosis de células Langerhans (HCL) y EEC. Ambas se asocian a la mutación del

protooncogen BRAFV600E, mostrándose un origen común, sin que esté clara la causa del

solapamiento a esta patología (3).

Se recomienda iniciar tratamiento en pacientes sintomáticos, con afectación del SNC o

disfunción orgánica. Se han empleado múltiples terapias empíricamente, entre ellas cabe

destacar, el Interferón alfa convencional o pegilado si no presenta la mutación BRAFV600E,

y el Vemurafenib en casos en los que presenten la mutación, siendo el único fármaco

aprobado por la FDA en 2017 (4).

En nuestro caso se diagnosticó la EEC ras el estudio de extensión de la HCL. Las únicas

manifestaciones confirmadas como patología histiocitaria fueron la cutánea y la pulmonar,

estando ante uno de los casos de solapamiento EEC- HCL. Ante hallazgo de la mutación

BRAFV600E en la biopsia pulmonar y la alteración de la función pulmonar secundaria a la

patología intersticial, se decidió iniciar tratamiento con Vemurafenib.

**Bibliografía:**

1. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and

clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood 2014; 124:483

2. J. Estrada-Veras, K. O’Brien, L. Boyd et al., “The clinical spectrum of

Erdheim-Chester disease: an observational cohort study,” *Blood Advances* , vol. 1,

no. 6, pp. 357–366, 2017.

3. Milne P, Bigley V, Bacon CM, et al. Hematopoietic origin of Langerhans cell

histiocytosis and Erdheim Chester disease in adults.Blood. 2017;130(2):167–175.

4. Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L, Shen YL, Subramaniam S, Shord S, et al. FDA

Approval Summary: Vemurafenib for the Treatment of Patients with Erdheim-Chester

Disease with the BRAFV600 Mutation. Oncologist. 2018.









**TEXTO DE IMÁGENES**

**Imágenes:**

**Imagen 1. Biopsia cutánea:**

Se observa un infiltrado epidérmico y en dermis superficial compuesto por células ovoideas

de núcleo reniforme y abundante citoplasma (figura 1). Son positivas con la tinción

inmunohistoquímica para CD1a (técnica inmunohistoquímica figura 2).

**Imagen 2. PETC**

● Figura 1: proyección MIP (máximum intensity projection) que muestra la exploración

PET de cuerpo completo con 13,5 mCi i.v. de 18F-FDG.

● Figura 2: áreas de hipermetabolismo parcheado en ambos campos pulmonares y

pleural, de predominio en regiones posteriores y paramediastínicas con SUV máx

entre 1.63 y 1.85.

**Imagen 3. TCAR de tórax:** cortes axiales donde se objetiva engrosamiento de los septos

de predominio en porciones anteriores y basales de ambos campos pulmonares.

Engrosamiento de ambas cisuras.

**Imagen 4. Biopsia pulmonar quirúrgica:**

● Figura 1: arquitectura pulmonar distorsionada con predominio de lesiones

intersticiales que siguen la ruta de vasos linfáticos (peribroncovasculares, septales y

subpleurales). Dichas lesiones son de predominio fibroso con presencia de

numerosas células de hábito histiocitario

● Figuras 2 y 3: numerosas células de hábito histiocitario, de bordes celulares

pobremente definidos, citoplasma anfófilo con núcleo ovoideo, de membrana nuclear

marcada y nucléolo prominente.

● Figuras 4-6. Técnica de inmunohistoquímica: células de hábito histiocitario muestran

positividad para CD68. Se observa además la positividad de los macrófagos en el

espacio alveolar (figura 4). Células de hábito histiocitario negativas para CD1a

(figura 5) y langerina (figura 6).