

# Enfermedad de Erdheim-Chester: qué buscar en RM cerebral.

Marta Barrios López, Enrique Marco de Lucas, María José Galante Mulki, Elena Julián Gómez, David Castanedo Vázquez, Darío Herrán de la Gala, Pablo Sanz Bellón, Pablo Menéndez Fernández-Miranda.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

## Objetivo docente

Conocer las principales manifestaciones neurológicas de la **enfermedad de Erdheim-Chester**, una forma poco común de histiocitosis sistémica.

→ Para ello, haremos una revisión bibliográfica de este síndrome centrándonos en los **aspectos neurorradiológicos**, e incluiremos imágenes ilustrativas.

### Abreviaturas:

EEC: Enfermedad de Erdheim-Chester

HCL: Histiocitosis de Células de Langerhans

VPP: valor predictivo positivo

IFN- $\alpha$ : Interferón  $\alpha$

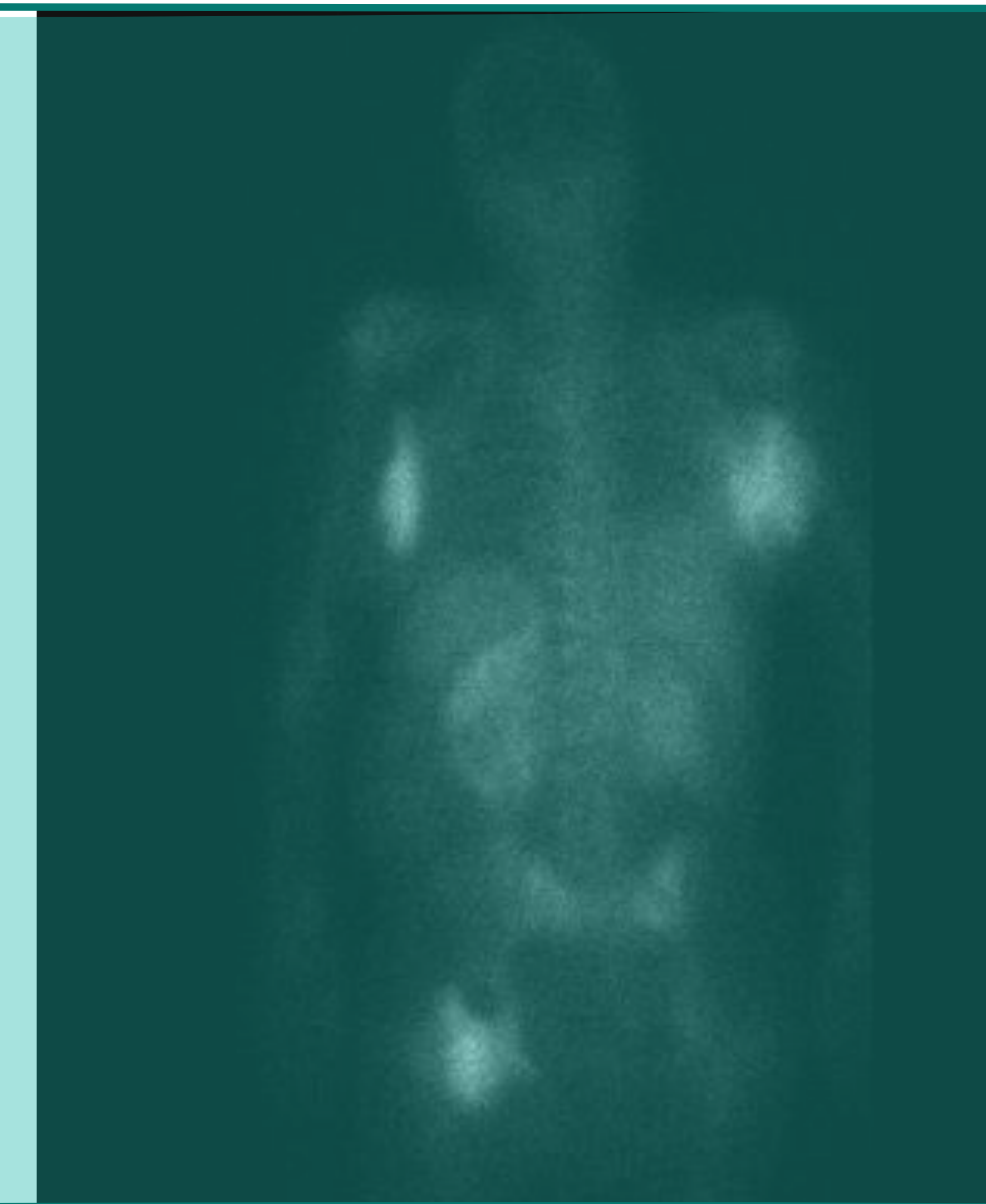
CCV: cardiovascular

# Revisión del tema

## Introducción:

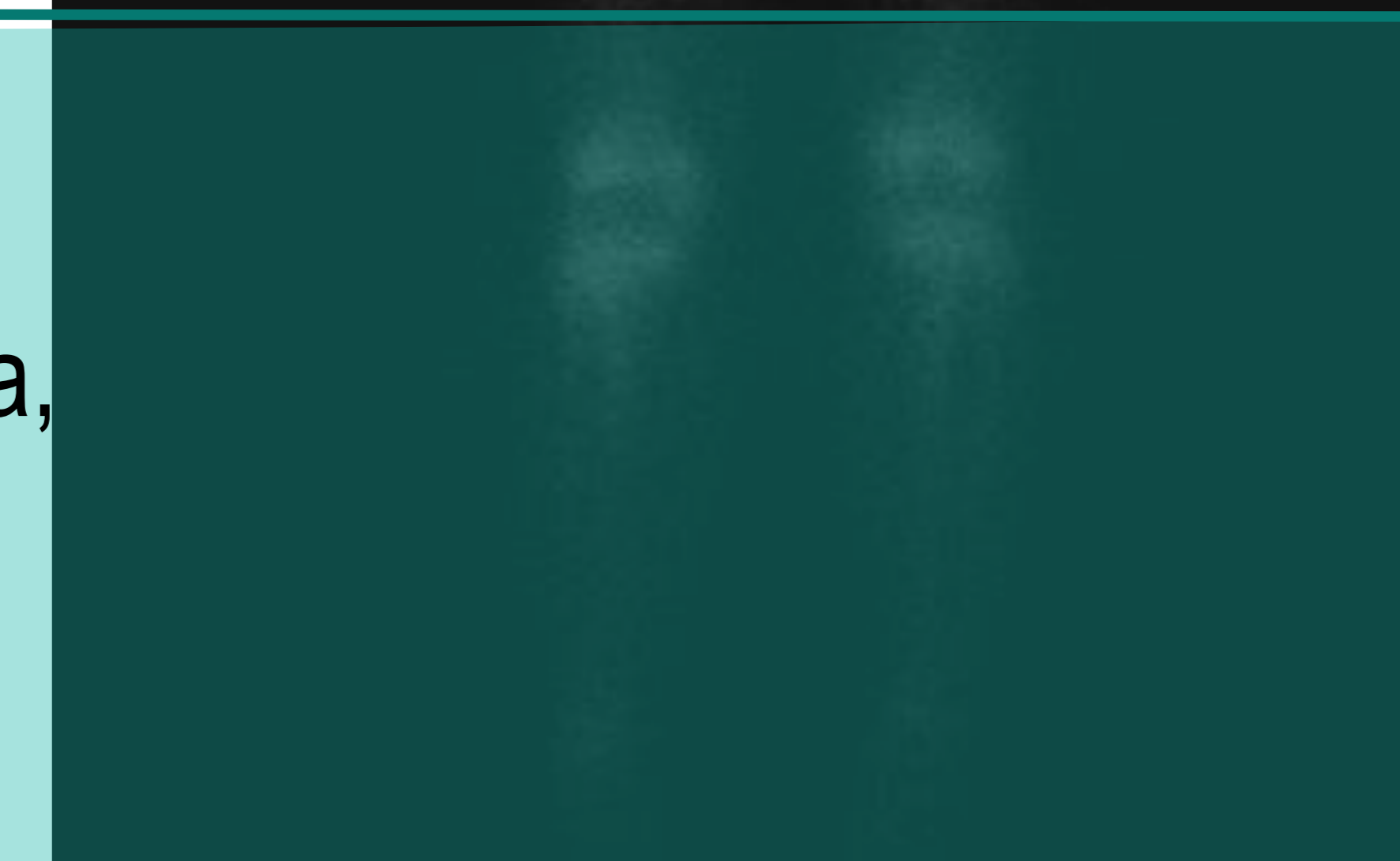
### Generalidades

- La enfermedad de Erdheim Chester es una histiocitosis sistémica: incluida en el grupo L, junto con la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL).
- Hoy en día se la considera una enfermedad clonal hematopoyética: dado que la mayoría de los pacientes tienen una mutación activadora de la vía RAS-RAF-MEK-ERK y un alto porcentaje presentan la mutación BRAF V600E.
- Recientemente se ha descubierto que la EEC aumenta el riesgo de neoplasias hematológicas malignas.



### Histología

- Se caracteriza por el acúmulo de histiocitos espumosos en distintos órganos.
- El diagnóstico diferencial entre la EEC y la HCL puede hacerse en base a la clínica, el inmunofenotipo y la histología:
  - EEC: CD68+/ CD163+/ CD1a-/ CD207-
  - HCL: CD1a+/ CD207+



### Epidemiología

- Suele debutar en torno a la 6ª década de la vida.
- Más prevalente en ♂ (3:1)



# Revisión del tema

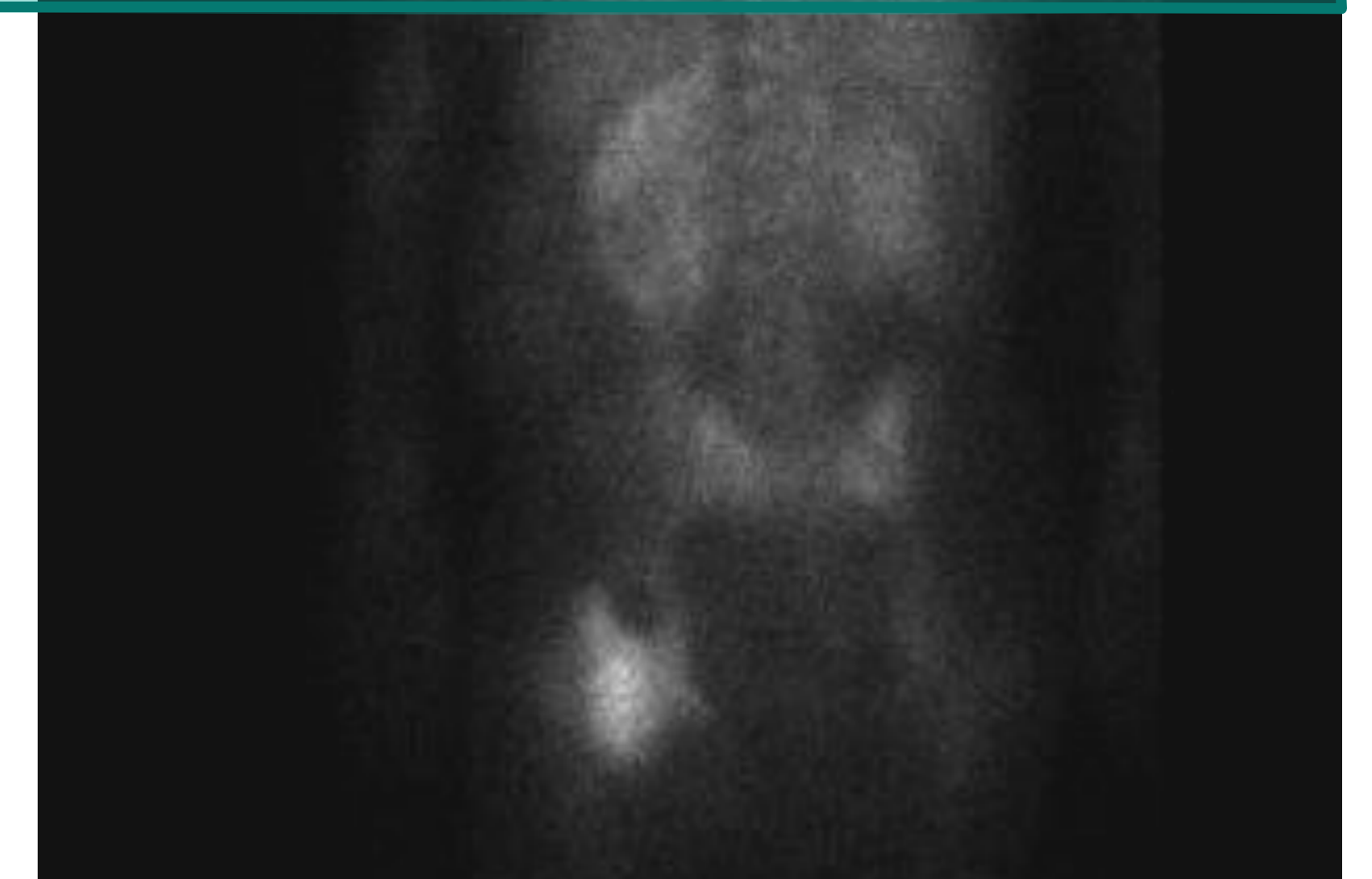
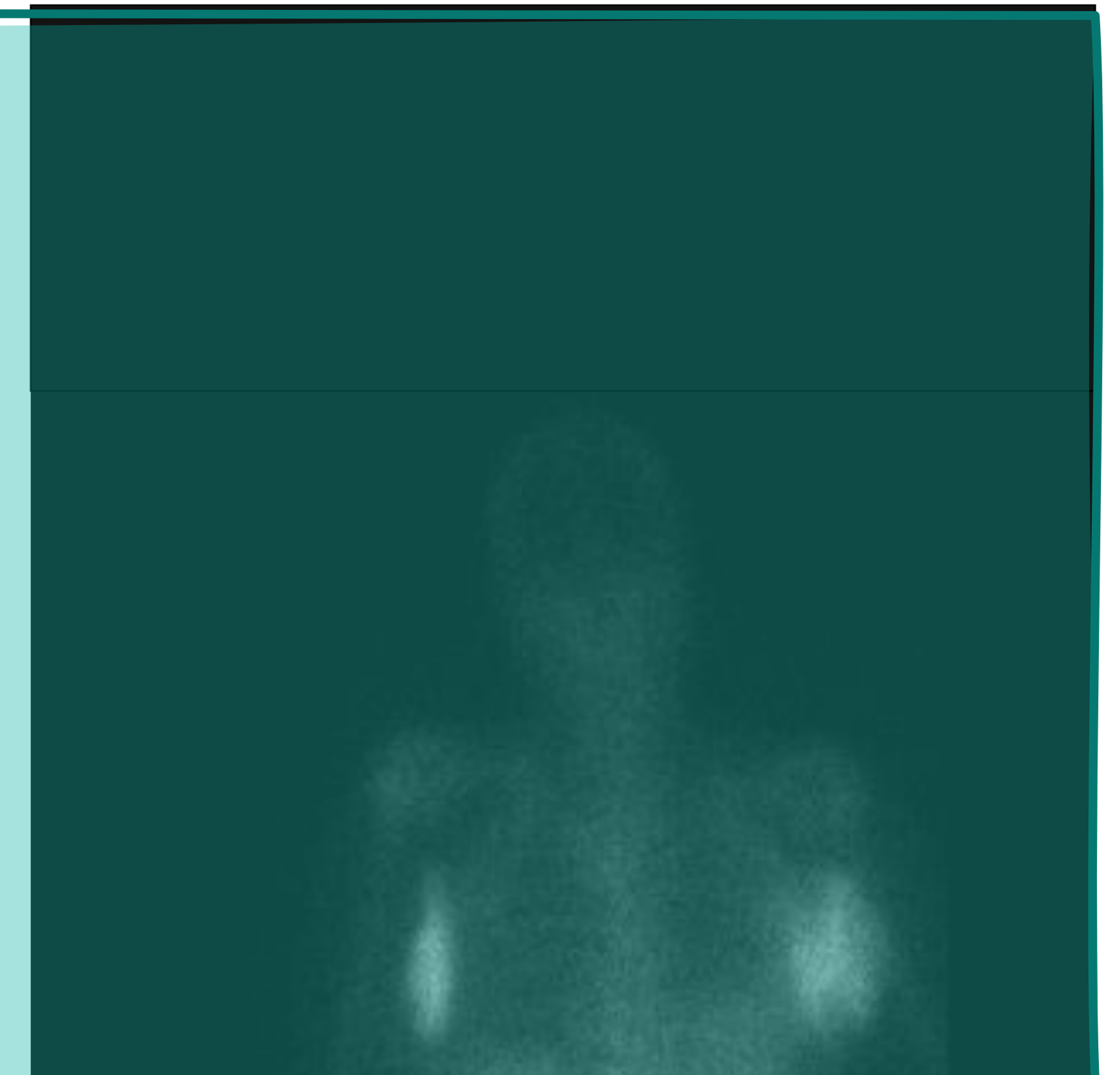
## Mutación BRAF

### Implicaciones diagnósticas

Se ha demostrado asociación entre la mutación BRAF V600E y:

- **Afectación del SNC.**
- **Afectación retroperitoneal**
- Mayor mortalidad

De hecho, la afectación por imagen del SNC tiene un ↑VPP para predecir la presencia de dicha mutación.



### Implicaciones terapéuticas

El descubrimiento de las mutaciones de BRAF en las histiocitosis abre la puerta a un cambio en el paradigma de tratamiento, sobre todo en la EEC y la HCL.

- IFN- $\alpha$ : 1ª línea de tratamiento clásica PERO
  - efectos adversos severos
  - riesgo de **resistencia en pacientes con afectación del SNC/ CCV**
- Inmunosupresores: 2ª línea de tratamiento clásica.
- **Inhibidores de BRAF**: recientemente aprobados por la FDA



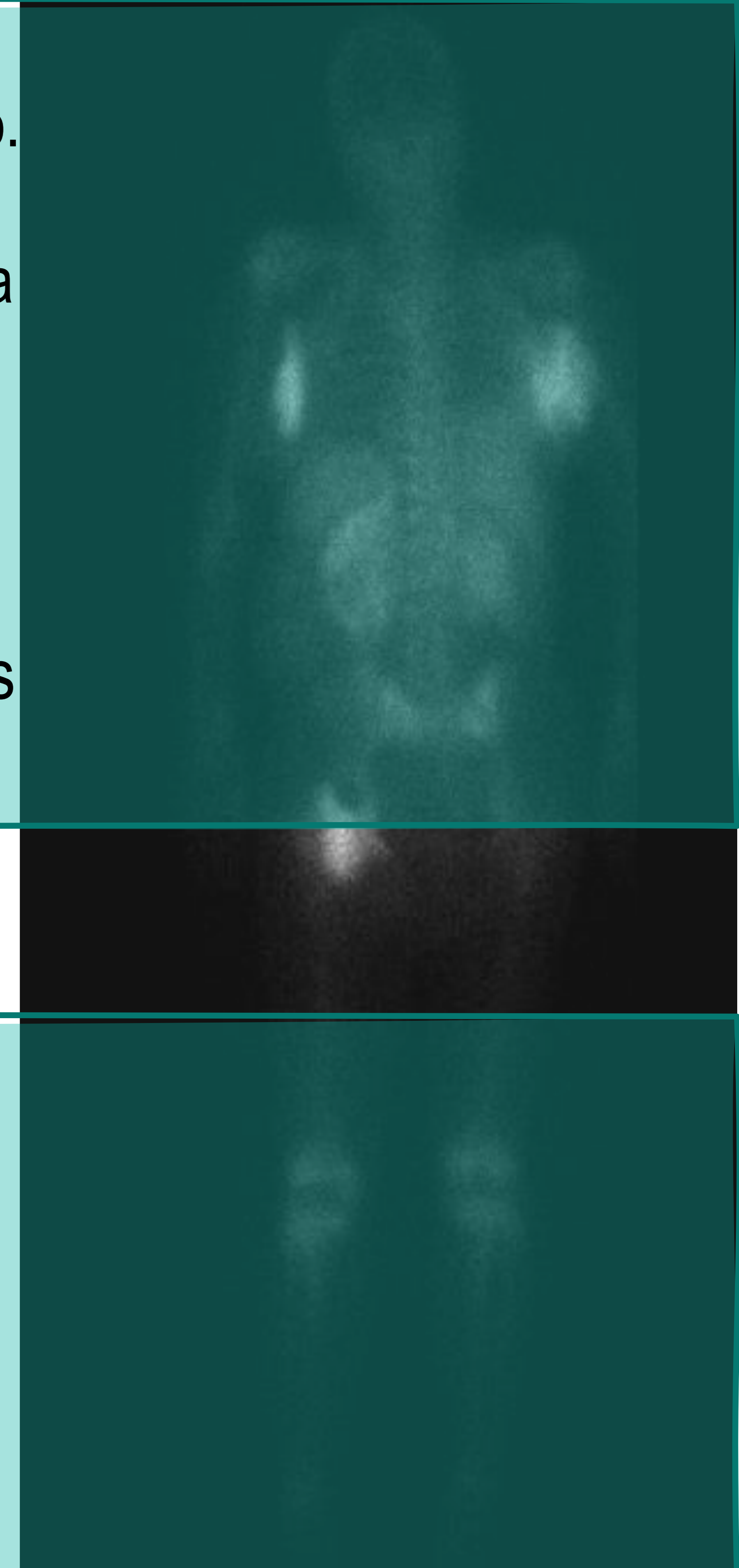
## Revisión del tema

### Hallazgos por imagen

- Las manifestaciones radiológicas dependen en gran medida del órgano afectado.
- La **afectación más frecuente es la ósea** (95% de los pacientes al diagnóstico):
  - **Esclerosis de la cortical diafisaria y metafisaria** con preservación epifisaria
  - Afectación **bilateral y simétrica**.
  - Huesos largos, sobre todo de extremidades inferiores.
  - Prácticamente patognomónico.
- Pero la EEC casi siempre es una enfermedad **multiorgánica**, con al menos una manifestación extraesquelética:

#### Manifestaciones extraóseas

- Cardiacas
- Pulmonares
- Retroperitoneales
- Cutáneas
- SNC, órbita y senos paranasales



## Revisión del tema

### Hallazgos por imagen

|                                    | Hueso   | Sistema CCV   | Pulmón  |
|------------------------------------|---|---|---|
| <b>Frecuencia</b>                  | > 95%   | 75%   | 15-30%  |
| <b>Manifestación más frecuente</b> | Esclerosis cortical diafisaria y metafisaria<br>Preservación epifisaria.<br>Afectación bilateral y simétrica. | Infiltración pericárdica<br>(taponamiento cardiaco)                       | EPID: engrosamiento septal difuso   |
| <b>Otras</b>                       |   | - Infiltración periaórtica<br>- Infiltración alrededor de las coronarias. | - Nódulos centrolobulillares<br>- Consolidaciones<br>- Opacidades en vidrio deslustrado |

|                                    | Retroperitoneo  |
|------------------------------------|---|
| <b>Frecuencia</b>                  | 60 – 70%  |
| <b>Manifestación más frecuente</b> | Infiltración perirrenal (“hairy kidney”)  |
| <b>Otras</b>                       | <p><b>Riñón</b>   - Infiltración del seno renal<br/>- Hidronefrosis<br/>- Estenosis ureteral</p> <p><b>Suprarrenales:</b> infiltración suprarrenal</p> <p><b>Vasculares:</b> infiltración en torno a la aorta abdominal y sus principales ramas (arteria renal/ tronco celiaco/ arterias mesentéricas superior e inferior).</p> |

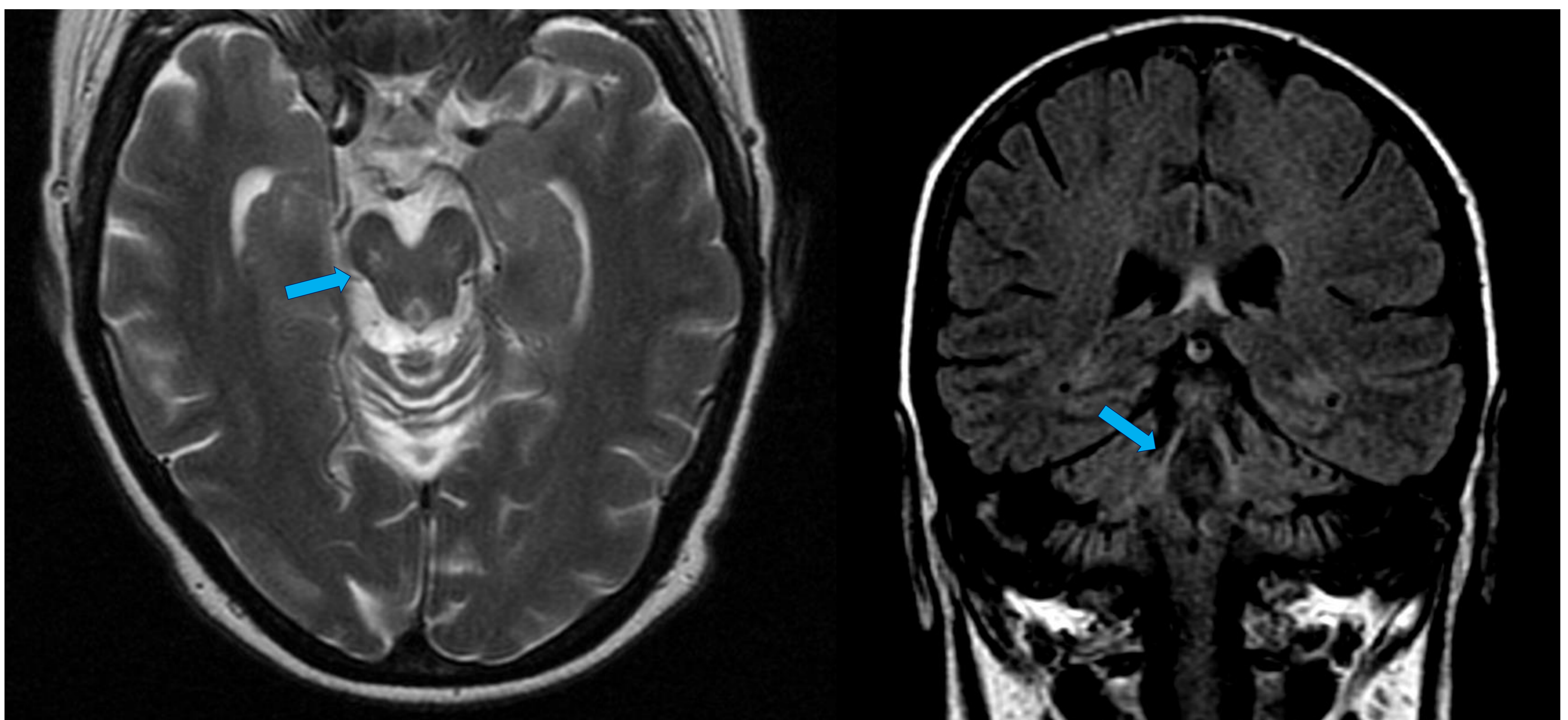
## Revisión del tema

### SNC

- Ocurre aproximadamente en el **50%** de los pacientes.
- La clínica neurológica más frecuente es la **diabetes insípida** (al igual que en la HCL).
- Otros déficits neurológicos típicos: **ataxia cerebelosa** y síntomas por lesión de la vía piramidal.
- La afectación neurológica es una importante causa de discapacidad/ muerte en estos pacientes.

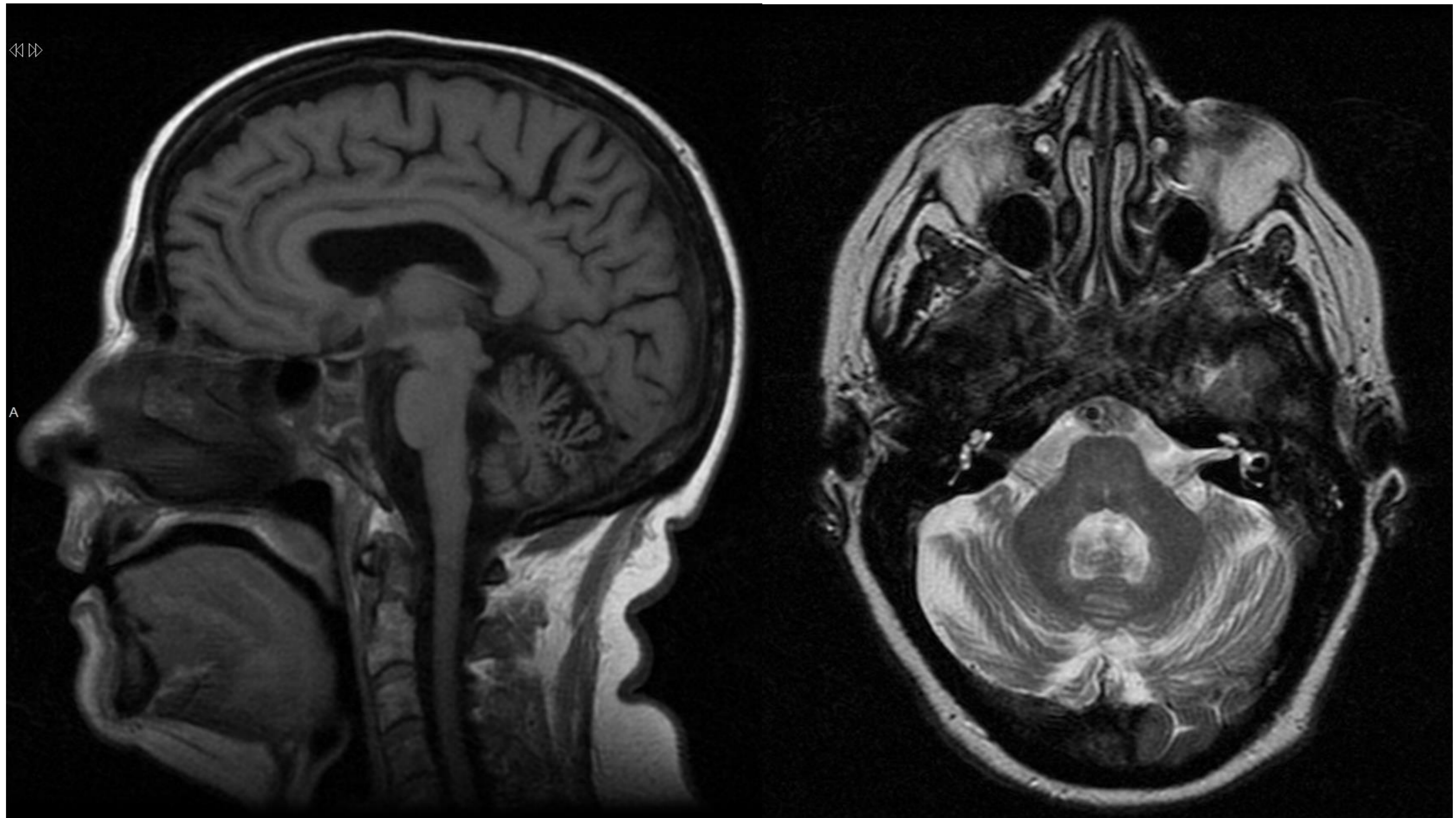
### Afectación intraaxial

- Más frecuente a nivel **infratentorial**
- Típicamente en la **protuberancia y el cerebelo**
- Apariencia típica de las lesiones:
  - Focos **hiperintensos en T2 y/o FLAIR** con **realce** nodular o difuso tras la administración de contraste.
  - Hiperseñal T2 bilateral y simétrica en los núcleos dentados del cerebelo: parece asociarse a ataxia cerebelosa.



T2 axial y FLAIR coronal: focos de hiperseñal en mesencéfalo y en pedúnculos cerebelosos superiores y medios.

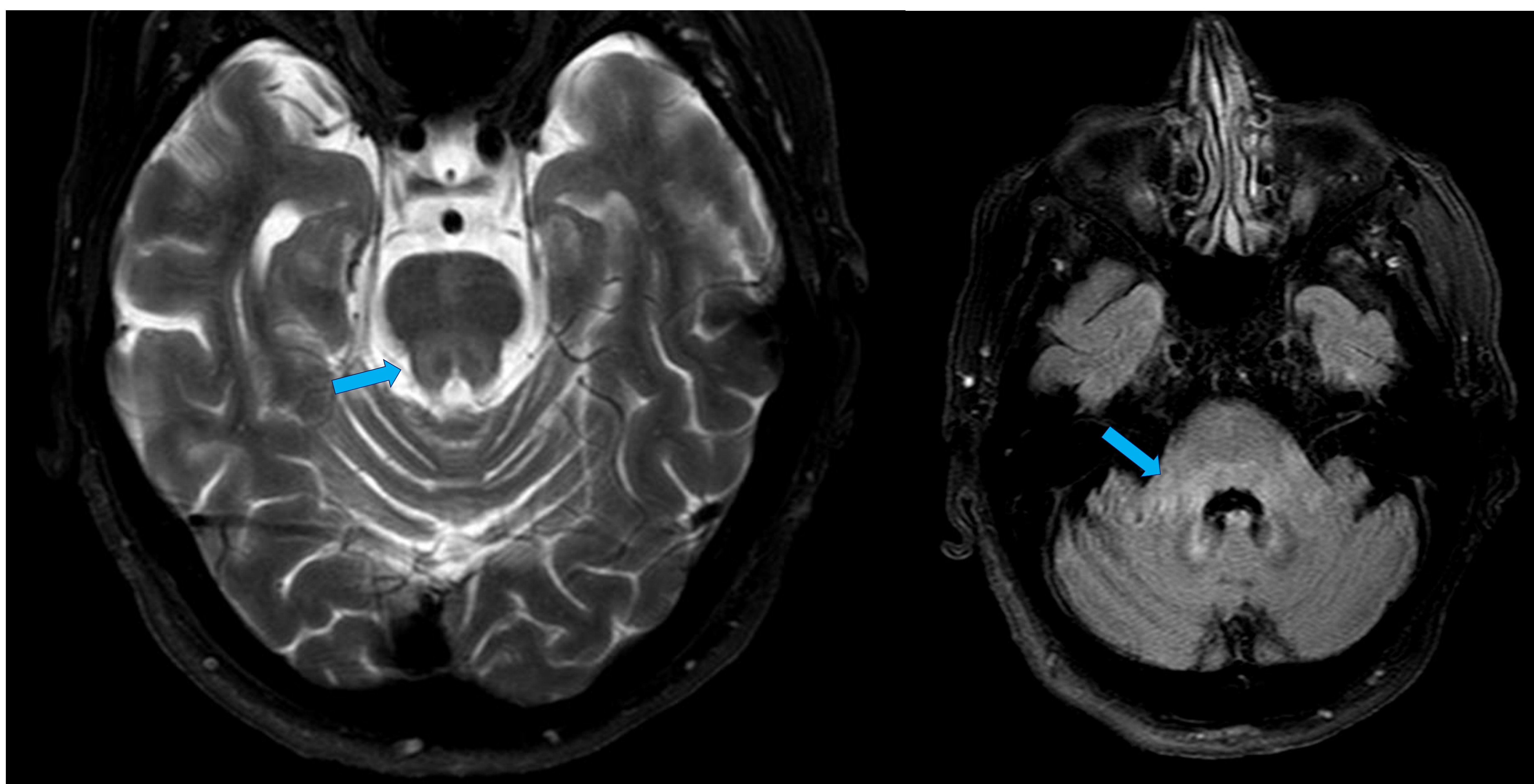
## Revisión del tema



**RM de control de la paciente anterior en la que se objetiva que ha desarrollado atrofia cerebelosa:**

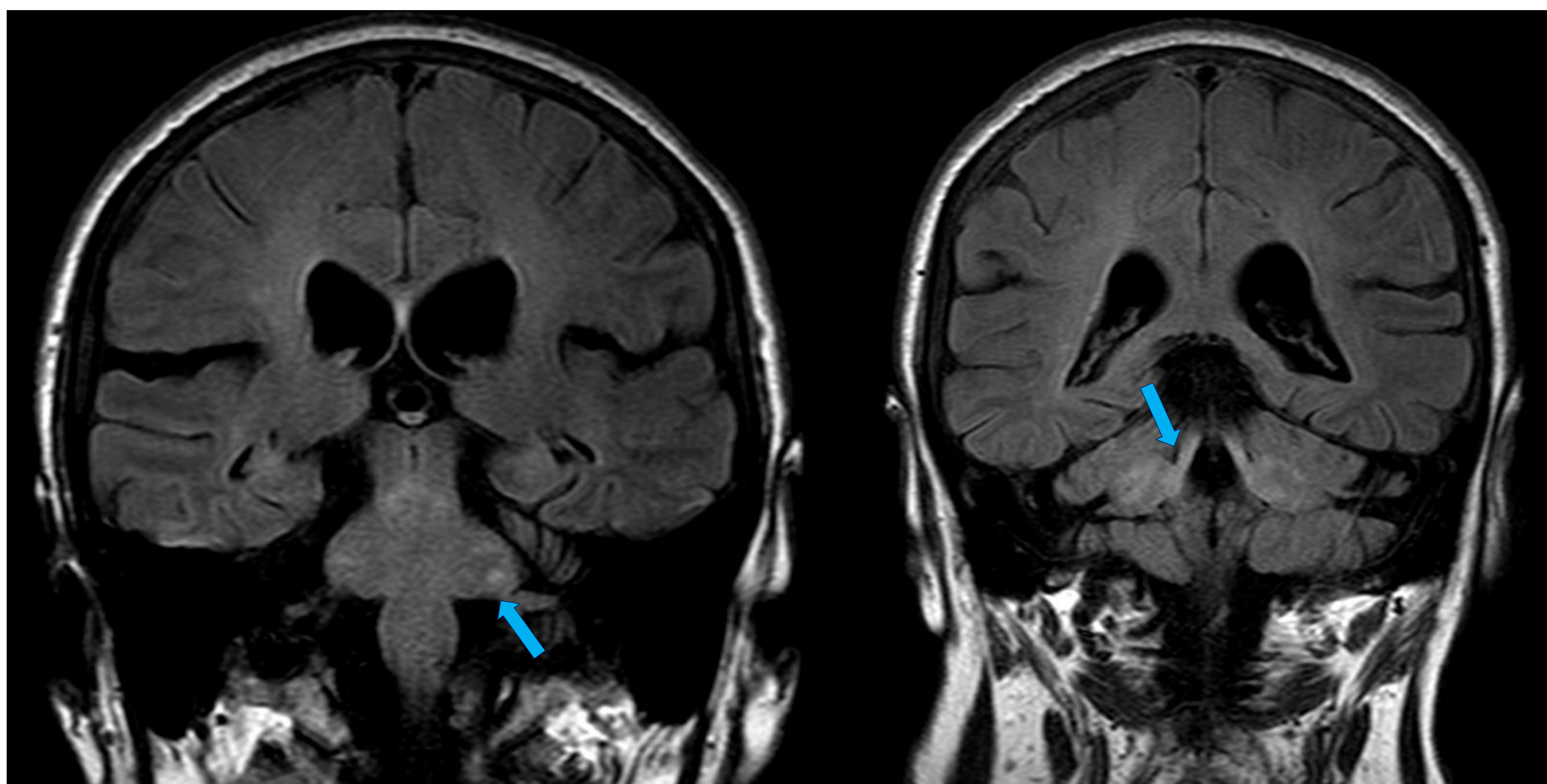
Sagital T1 y axial T2: atrofia parenquimatosa significativa para la edad de la paciente, especialmente llamativa a nivel infratentorial. Se objetiva marcado aumento del tamaño del IV ventrículo y prominencia de las folias cerebelosas.





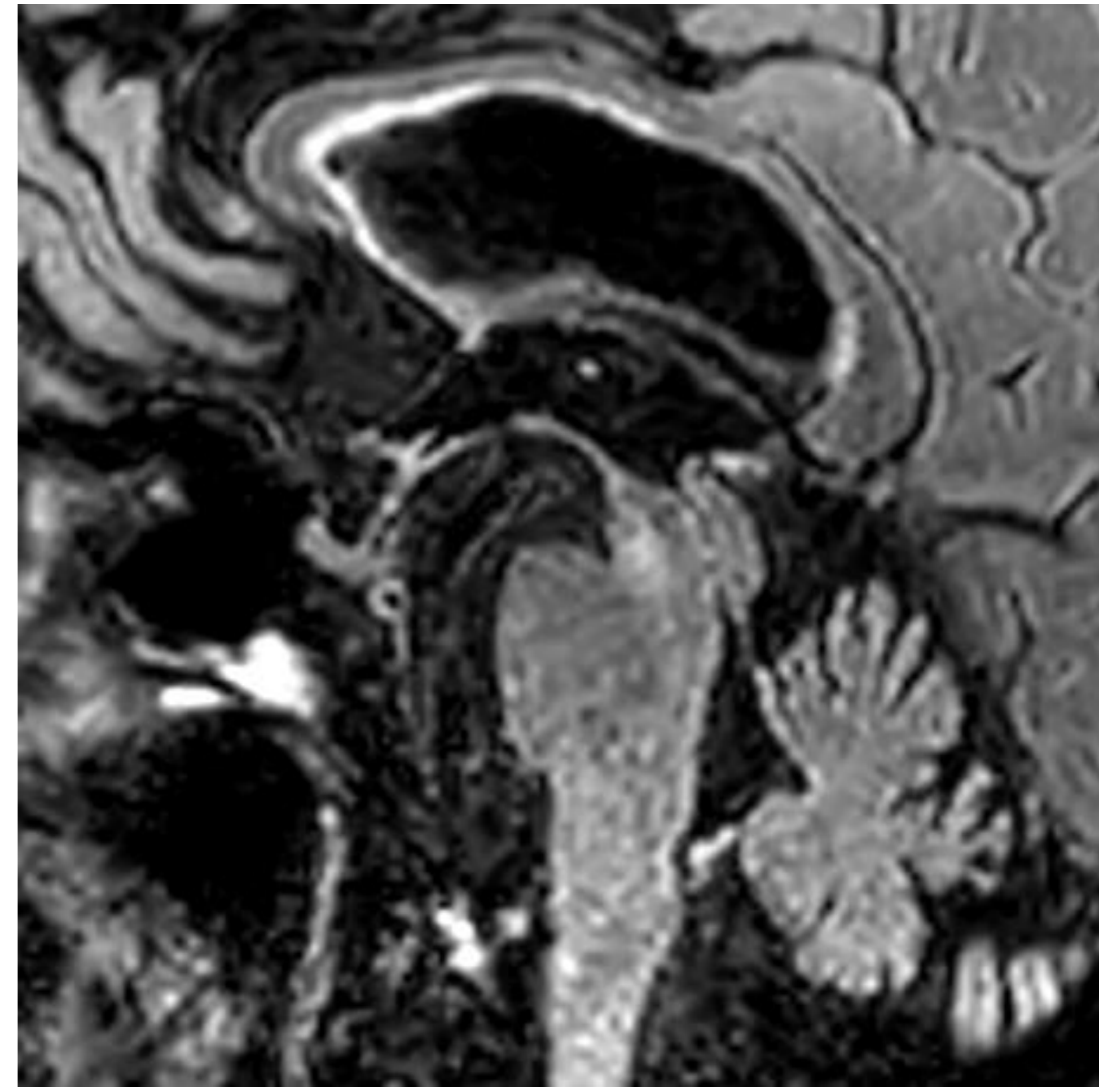
**Paciente con enfermedad de Erdheim Chester que consulta por ataxia.**

Se realiza RM en la que se objetiva hiperintensidad de señal en T2/ FLAIR en pedúnculos cerebelosos superiores y medios, sustancia blanca del cerebelo y protuberancia. En este caso, las lesiones no presentaban realce tras la administración de contraste.



## Revisión del tema

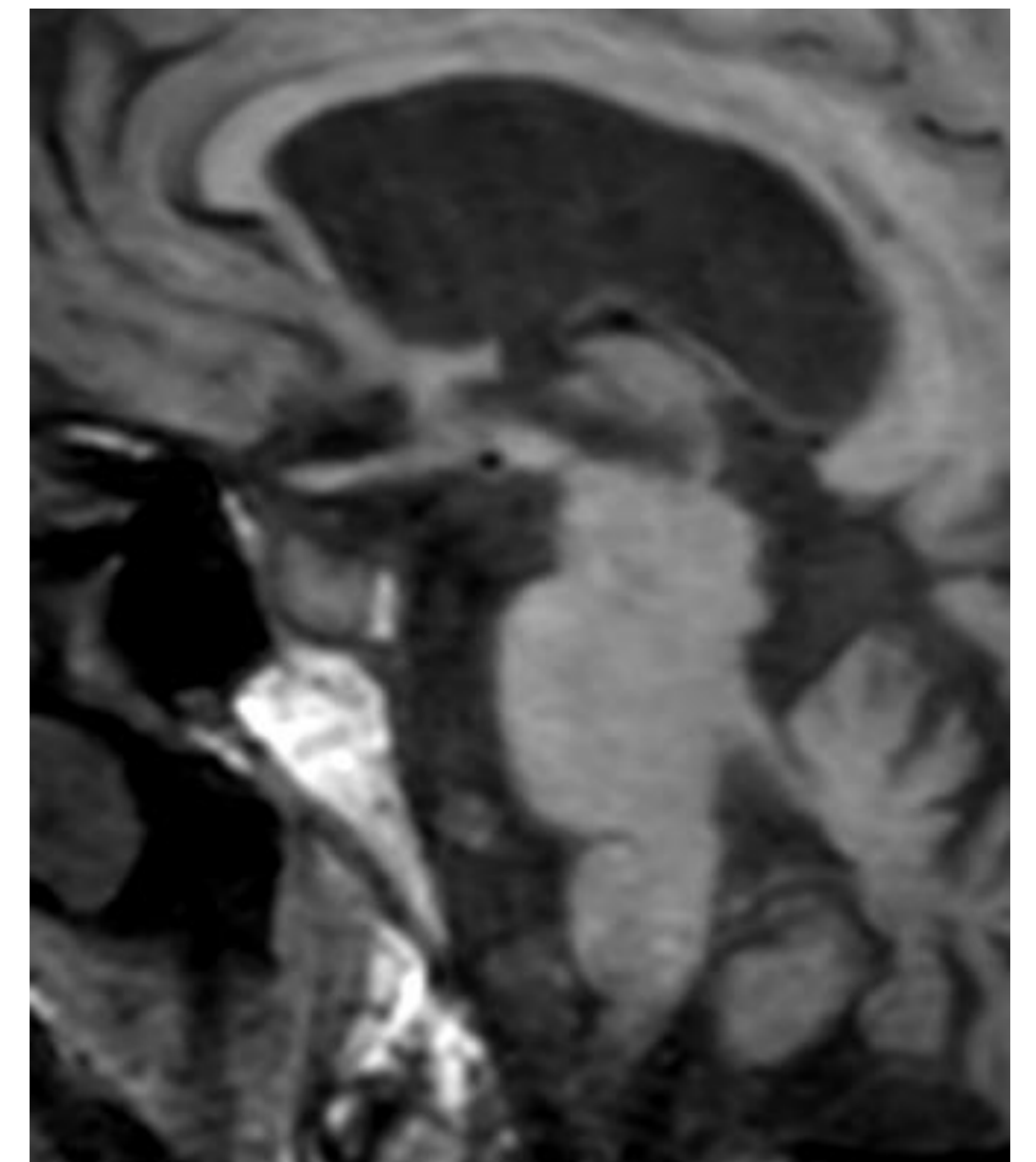
### SNC



### Afectación hipotálamo-hipofisaria

Patrones típicos:

- Aumento de **tamaño del tallo** hipofisario
- **Realce del infundíbulo** sin alteraciones morfológicas
- **Hiperseñal T2 y/o FLAIR** en el hipotálamo.



Se debe prestar especial atención al eje hipotálamo-hipofisario. El paciente anterior no presentaba alteraciones.

### Afectación de senos paranasales

**Esclerosis** de las paredes de los senos y de los huesos del cráneo.

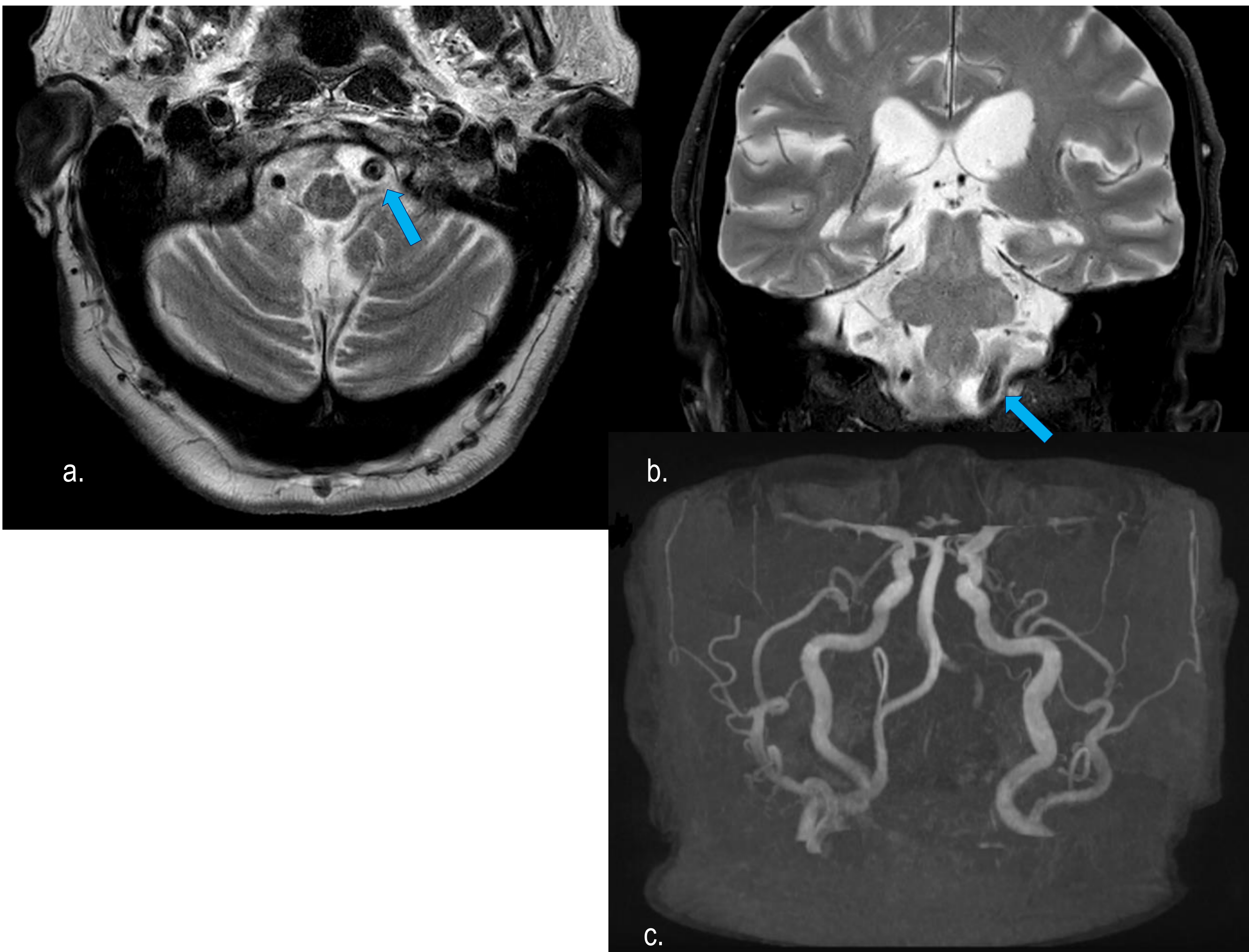
## Revisión del tema

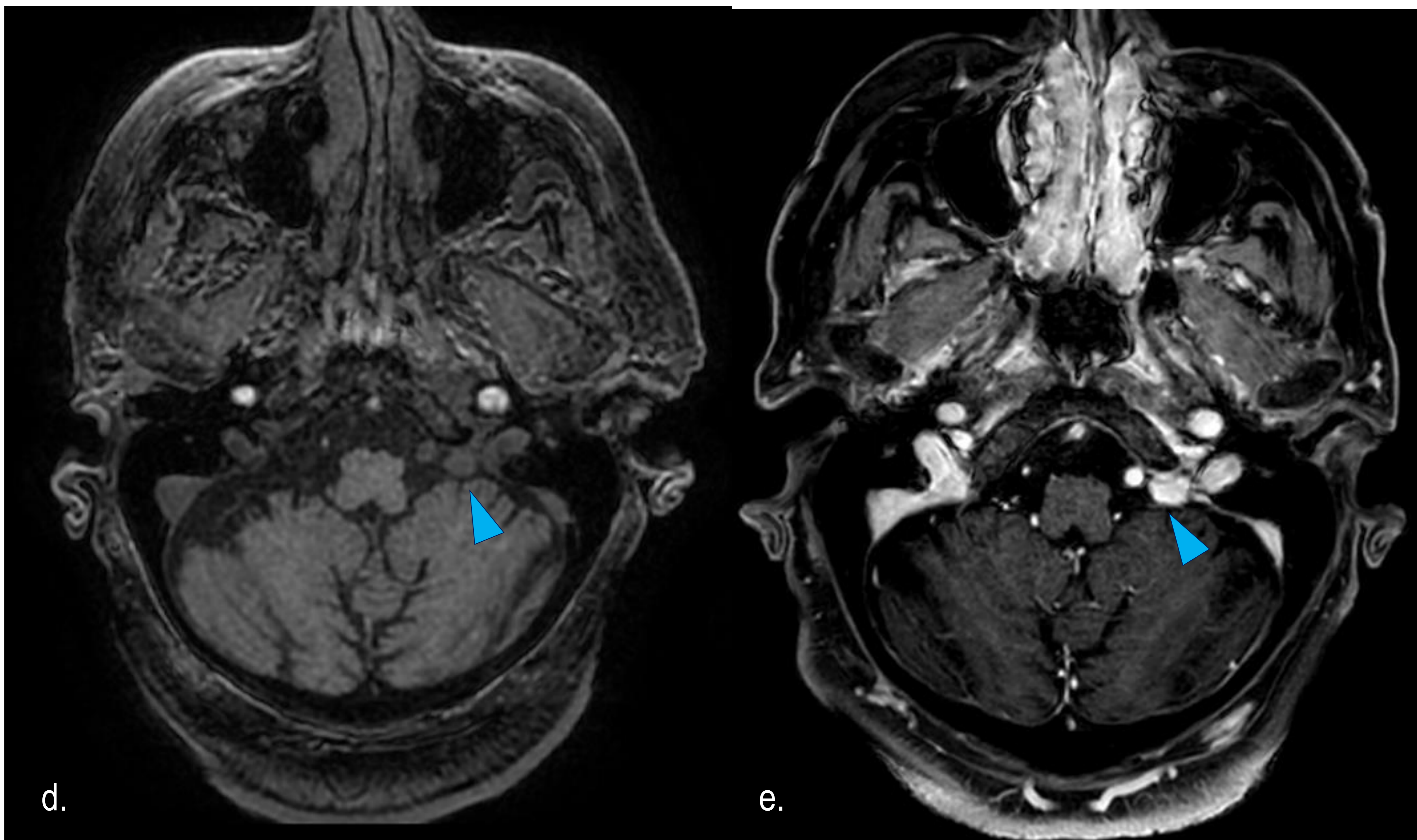
### SNC

#### Afectación extraaxial

Puede manifestarse como:

- Engrosamiento meníngeo difuso.
  - Nódulos o masas meníngicas iso/ ligeramente hipointensos en T1 y T2 con realce homogéneo e intenso.
  - Algunos estudios indican que el realce puede persistir varios días, probablemente por retención de gadolinio por los histiocitos.
  - Las masas extraaxiales son típicas en la región selar.
- **OJO:** el diagnóstico diferencial entre masas extraaxiales secundarias a la EEC y meningiomas supone a menudo un reto diagnóstico.

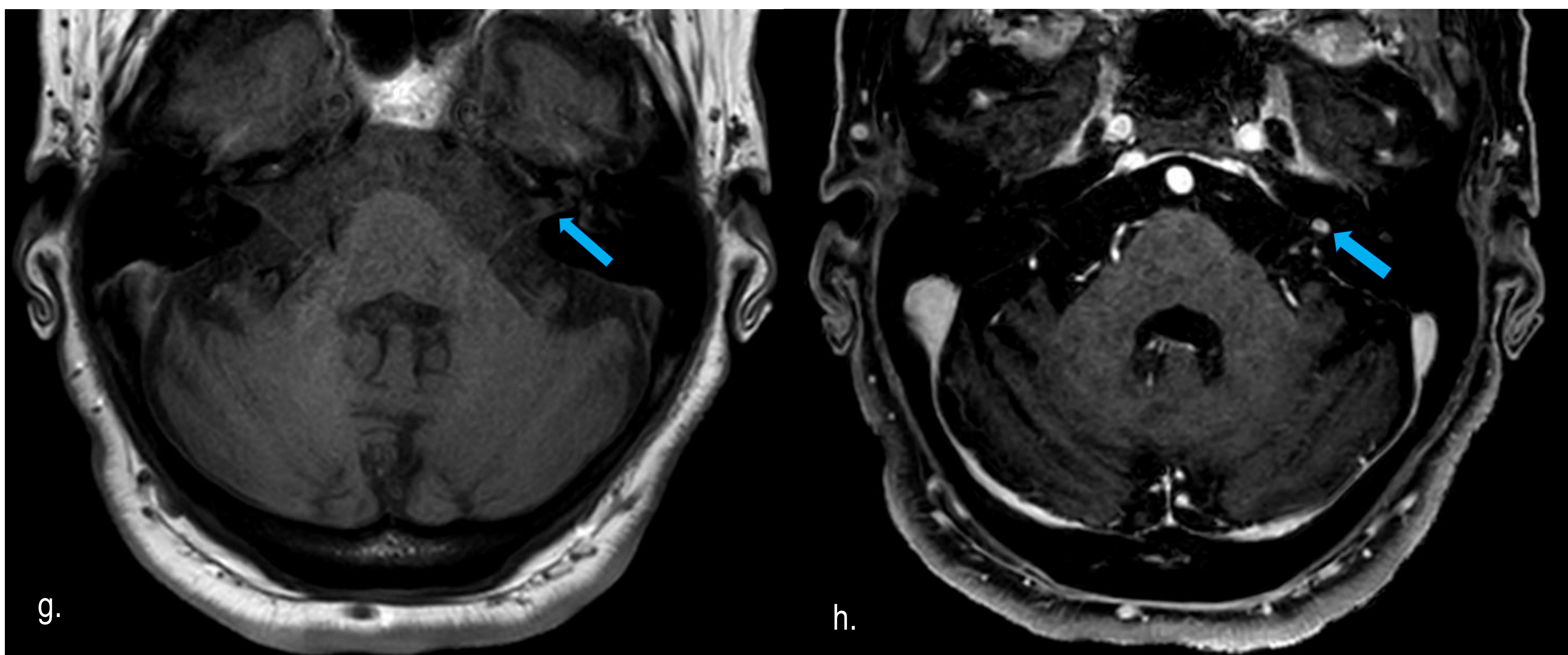




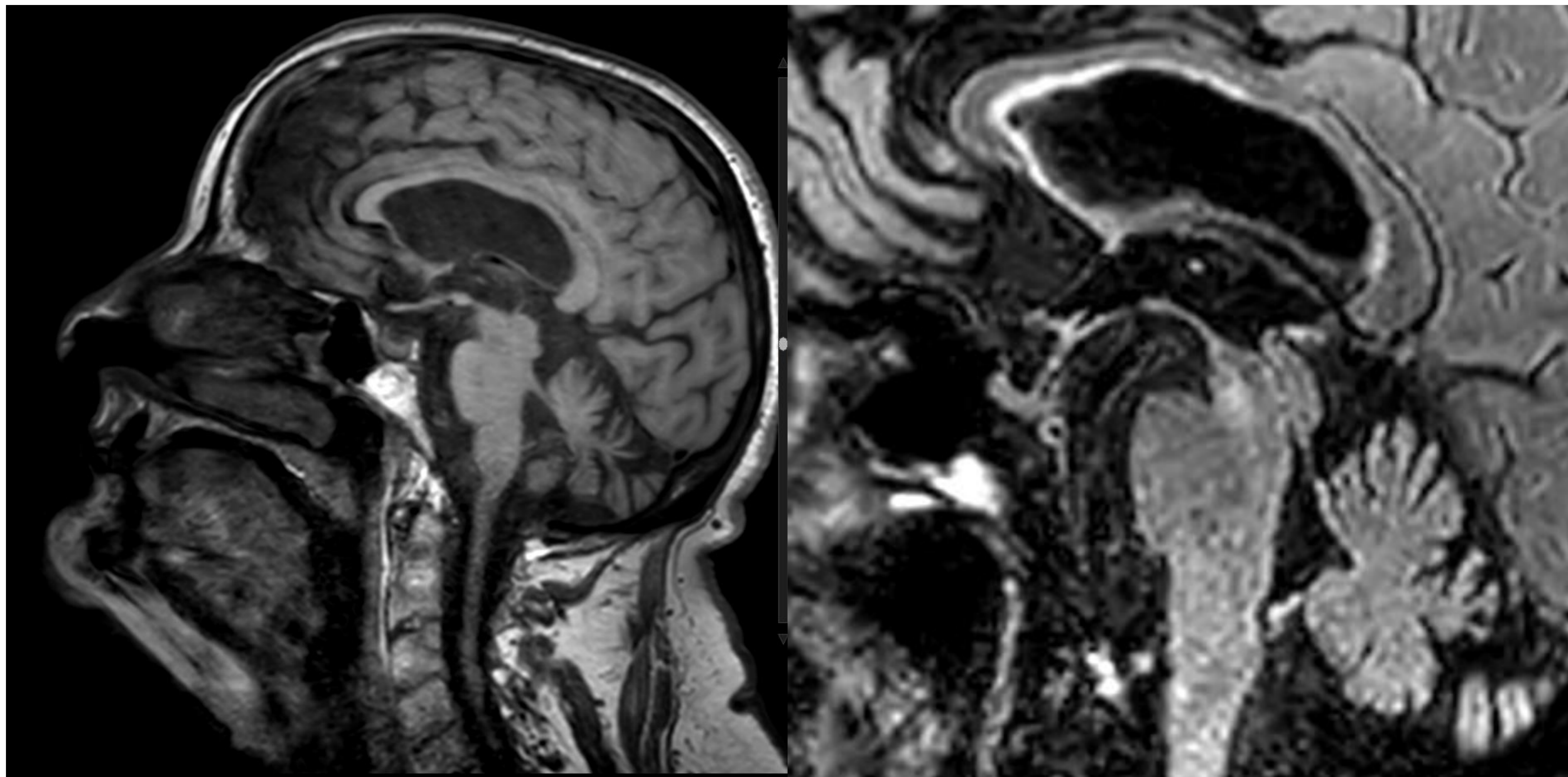
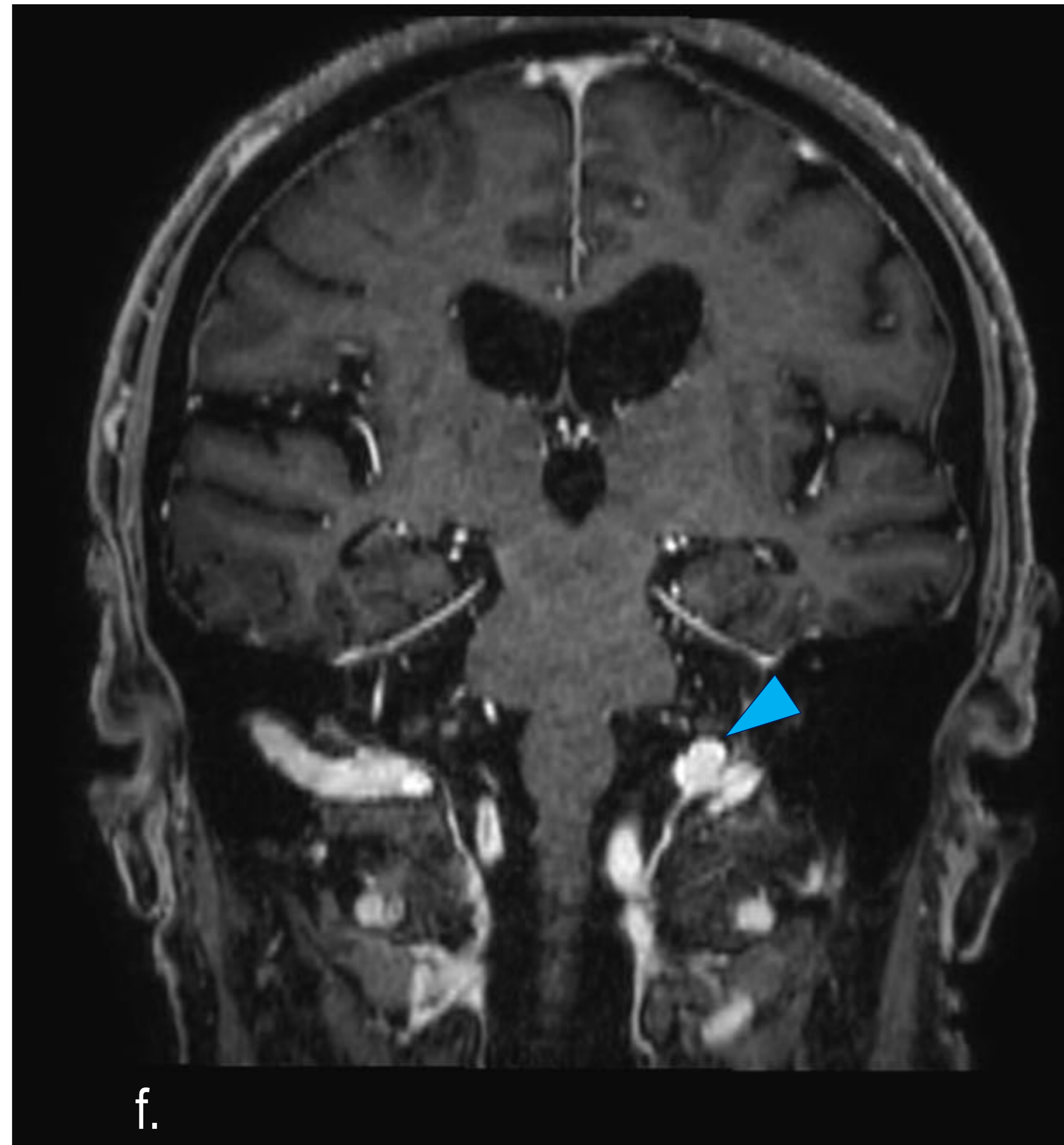
**Imágenes d, e, f:** T1 con supresión grasa sin y tras la administración de contraste: se observa una tumoración extraaxial en el foramen yugular izquierdo, entre la arteria vertebral y el seno sigmoide (punta de flecha). Presenta límites bien definidos y es isointensa a la corteza en T1 e hiperintensa en T2/FLAIR, con realce homogéneo de contraste.

Plantea el diagnóstico diferencial entre meningioma y lesión secundaria a su enfermedad de base.

**Imágenes a,b,c:** T2 y angioRM con MIP: se observa hiperseñal T2 en V4 izquierda, compatible con una trombosis parcial de la arteria (flecha), probablemente secundaria a compresión por la masa adyacente.



**Imágenes g, h:** T1 y T1 con supresión grasa tras administración de gadolinio: se identifica otra pequeña lesión de similares características en el CAI izquierdo (flecha). Es inespecífica dado su pequeño tamaño, pero parece compatible con un schwannoma vs lesión en relación con su enfermedad de base.



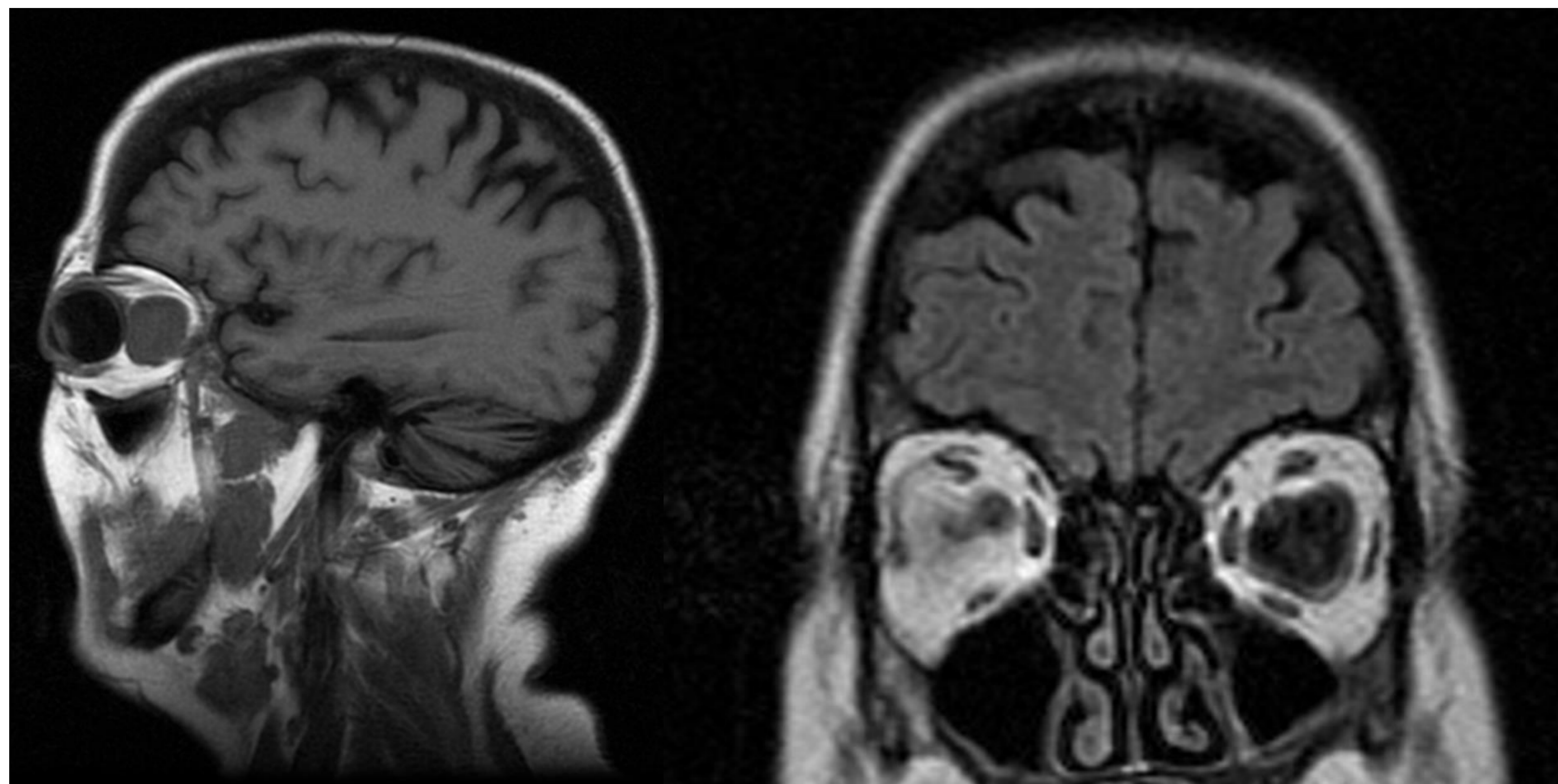
Sagital T1: 4 años más tarde ha desarrollado atrofia cerebelosa.

## Revisión del tema

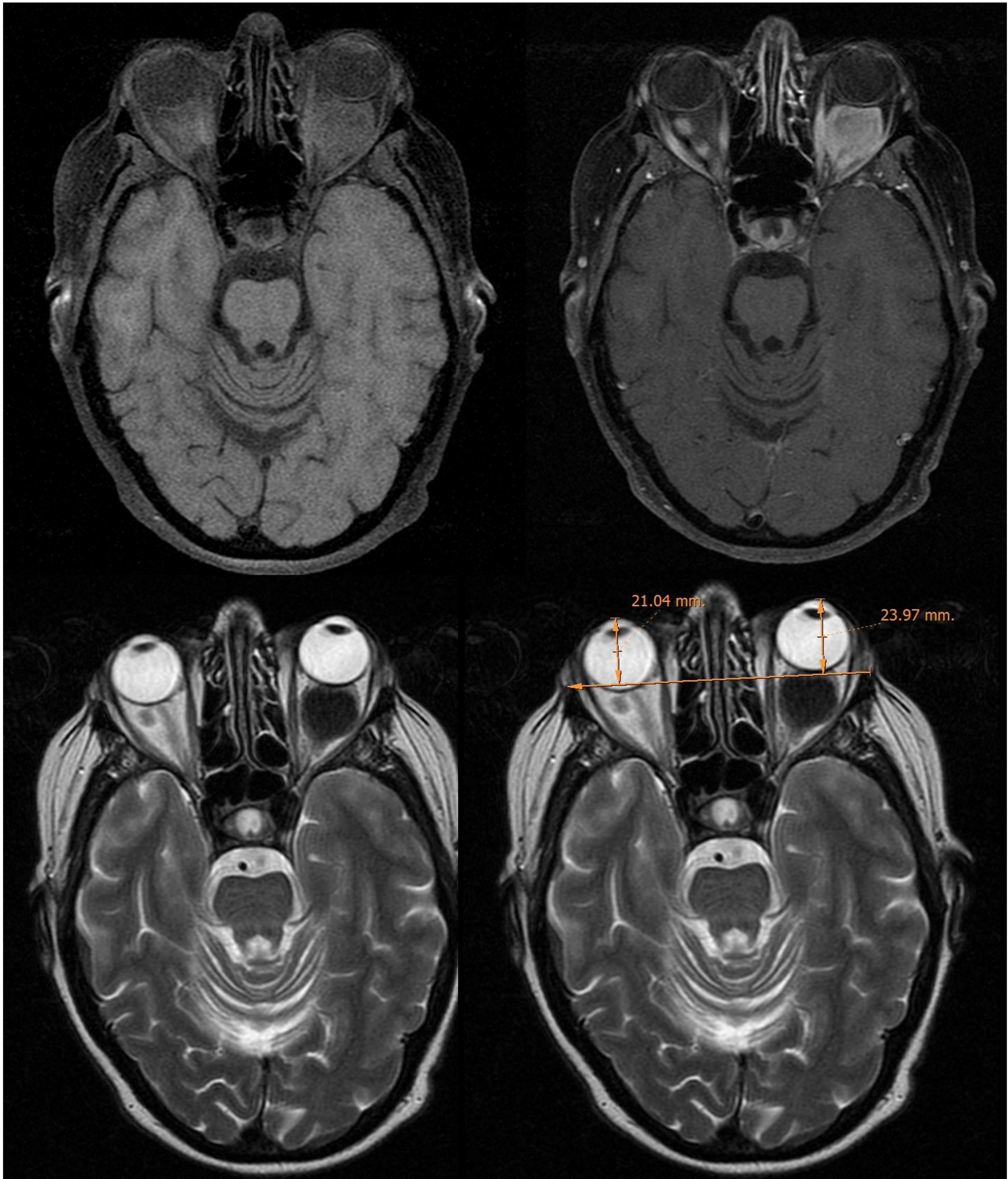
### SNC

#### Afectación orbitaria

- Se manifiesta típicamente como **exoftalmos** secundario a **masas intraconales**, a menudo bilaterales.
- **Hipointensas en T1 y T2**, con **realce intenso**.
- Mal pronóstico, con pérdida progresiva de la visión.



Sagital y coronal T1 (descripción en diapositiva siguiente)



Se observan dos lesiones de límites bien definidos en ambas órbitas:

- La izquierda es de mayor tamaño, contacta con el globo ocular y produce efecto expansivo, con exoftalmos.
- Deplaza a los músculos extrínsecos y al nervio óptico.
- Ambas son intraconales.
- Son marcadamente hipointensas en T2, discretamente hipointensas en T1 y con realce intenso y homogéneo tras la administración de contraste.

## Conclusiones

- La EEC, una forma poco conocida de histiocitosis sistémica, puede presentarse con una gran variedad de manifestaciones radiológicas.
- La afectación neurológica aparece en el 50% de los pacientes.
- En el estudio de RM craneal se debe prestar especial atención al parénquima cerebral, hipófisis, meninges, órbitas y senos paranasales, incluso en pacientes asintomáticos, dado que son estructuras típicamente implicadas en esta enfermedad



## Referencias

1. Park H, Nishino M, Hornick JL, Jacobsen ED. Imaging of Histiocytosis in the Era of Genomic Medicine. *Radiographics*. 2019 Jan-Feb;39(1):95-114. doi: 10.1148/rg.2019180054. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30500304; PMCID: PMC6357950.
2. Zaveri J, La Q, Yarmish G, Neuman J. More than just Langerhans cell histiocytosis: a radiologic review of histiocytic disorders. *Radiographics*. 2014 Nov-Dec;34(7):2008-24. doi: 10.1148/rg.347130132. PMID: 25384298.
3. Huynh KN, Nguyen BD. Histiocytosis and Neoplasms of Macrophage-Dendritic Cell Lineages: Multimodality Imaging with Emphasis on PET/CT. *Radiographics*. 2021 Mar-Apr;41(2):576-594. doi: 10.1148/rg.2021200096. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33606566.
4. Smith AB, Horkanyne-Szakaly I, Schroeder JW, Rushing EJ. From the radiologic pathology archives: mass lesions of the dura: beyond meningioma-radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014 Mar-Apr;34(2):295-312. doi: 10.1148/rg.342130075. PMID: 24617680.
5. Cohen Aubart F, Roos-Weil D, Armand M, Marceau-Renaut A, Emile JF, Duployez N, Charlotte F, Poulain S, Lhote R, Hélias-Rodzewicz Z, Della-Valle V, Bernard O, Maloum K, Nguyen-Khac F, Donadieu J, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Haroche J. High frequency of clonal hematopoiesis in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2021 Jan 28;137(4):485-492. doi: 10.1182/blood.2020005101.
6. Prat-Matifoll JA, Causil Garcia L, Del Rio B, Mitjana Penella R. Erdheim Chester disease - Brain: Typical MRI findings. *Eurorad*. 2017.