

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Salazar LC, Moreno LA, Jaramillo LE, Cabrera EV. Enfermedad de Erdheim-Chester: primer caso pediátrico reportado en Colombia. *Biomédica*. 2021;41 (4).

Recibido: 17-07-20

Aceptado: 16-06-21

Publicación en línea: 17-06-21

Enfermedad de Erdheim-Chester: primer caso pediátrico reportado en Colombia

Erdheim-Chester Disease: first children case report in Colombia

Enfermedad de Erdheim-Chester pediátrico

Luis Carlos Salazar ¹, Luz Ángela Moreno ^{1,2}, Lina Eugenia Jaramillo ^{3,4}, Edgar Vladimir Cabrera ⁵

¹ Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

² Unidad Funcional de Imágenes Diagnósticas, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá D.C., Colombia

³ Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, , Bogotá D.C., Colombia

⁴ Laboratorio de Patología, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá D.C., Colombia

⁵ Servicio de Oncohematología Pediátrica, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá D.C., Colombia

Correspondencia:

Luis Carlos Salazar, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, carrera 45 #26-85, edificio 471, oficina 102, Bogotá D.C., Colombia.

Teléfono: 57 (1) 3165000 ext. 15109

lcsalazard@unal.edu.co

Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en la obtención de los datos clínicos y estudios de extensión, el análisis de la información, la búsqueda de la bibliografía y la elaboración del manuscrito.

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una entidad extremadamente rara en edad pediátrica. Se presenta el caso de una niña de 12 años, con diagnóstico histológico y radiológico de enfermedad de Erdheim-Chester multisistémica, mutación en el gen BRAF y adecuada respuesta al tratamiento con dabrafenib. Hasta el momento se han reportado 22 casos pediátricos en el mundo y este es el segundo caso reportado en Latinoamérica. Se observó el hallazgo radiológico denominado signo oscuro paraselar o *dark sign*, hasta ahora, descrito en pacientes con hipofisitis autoinmune para diferenciarlos de aquellos con adenomas hipofisarios. Este reporte contribuye a la literatura médica en dos aspectos fundamentales: manifestaciones clínicas de la EEC y diagnóstico de la enfermedad en la población pediátrica.

Palabras clave: enfermedad de Erdheim-Chester; histiocitosis; pediatría; proteínas proto-oncogénicas b-raf; radiología; imagen por resonancia magnética.

Erdheim-Chester disease (ECD) is very infrequent in children. We present a 12-years-old girl, with histological and radiological diagnosis of Erdheim-Chester disease and mutation from BRAF gene, who developed multisystemic compromise and required treatment with dabrafenib. Currently, we identified 22 reports of this condition among children worldwide, this is the second pediatric case in Latin America. Diagnostic imaging is critical on confirming Erdheim-Chester disease as well as, surgical planning for biopsy. Also, the parasellar dark sign was identified, which has previously been reported on lymphocytic hypophysitis. This report contributes to current practice because it shows ECD's clinical presentation and diagnostic workout in pediatrics.

Keywords: Erdheim-Chester disease; histiocytosis; pediatrics; proto-oncogene proteins b-raf; radiology; magnetic resonance imaging.

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) hace parte del grupo de las histiocitosis, que se caracterizan por ser desórdenes sistémicos en los cuáles hay una proliferación descontrolada de células derivadas del sistema mononuclear fagocítico (células dendríticas, monocitos y macrófagos) que infiltran diferentes órganos del cuerpo (1). Recibe su nombre gracias a la publicación realizada en 1930 por los patólogos Jakob Erdheim (Austria) y William Chester (Estados Unidos) (2).

Clásicamente se ha descrito como una histiocitosis de fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans, perteneciente al grupo II, según la clasificación del *Working Group of the Histiocyte Society* de 1987 (3). Actualmente, según la nueva clasificación de la *Histiocyte Society* de 2016, corresponde al grupo “L” o grupo “Langerhans” que reúne la histiocitosis de células de Langerhans (HCL), la histiocitosis de células indeterminadas (HCI), la EEC y la HCL/EEC mixta (1).

A pesar de ser una histiocitosis la EEC se considera una entidad extremadamente infrecuente en la edad pediátrica siendo más común en la adultez (4). La EEC conforma el grupo de las enfermedades raras según la *European Rare Disease Organization* y la *National Organization for Rare Disorders*. Para el año 2014, el número total de casos reportados fue 550, la gran mayoría de ellos diagnosticados en la última década y continúa en crecimiento debido a un aumento en el reconocimiento de la enfermedad (5).

Oskaya y cols., reportaron mutaciones en los genes BRAF en el 65% de los pacientes con EEC y en del gen MAP2K1 en el 16%. Estos hallazgos junto con las mutaciones en otras proteínas quinasas activadas por mitógenos (PCAM) postulan la naturaleza tumoral de la enfermedad como una neoplasia histiocitaria. Sin embargo, en la

actualidad la EEC es reconocida como una entidad benigna de naturaleza inflamatoria (6).

El síntoma más frecuentemente descrito en la EEC es el dolor óseo, adicionalmente la diabetes insípida hace parte de la presentación habitual, tal como ocurre en la HCL. La EEC puede cursar mínimamente sintomática cuando el compromiso es predominantemente cutáneo u óseo, o ser sintomática, cuando predomina el compromiso del sistema nervioso central (SNC), cardiaco, retroperitoneal, orbito-craneofacial, neuroendocrino, pulmonar o multisistémico (4).

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta parámetros histológicos y radiológicos. Histológicamente se caracteriza por la presencia de histiocitos cargados de lípidos con aspecto xantomatoso en un fondo de fibrosis y cuando se ven células gigantes de Touton es indistinguible de Xantogranuloma Juvenil (XGJ), motivo por el cual la clínica y los hallazgos radiológicos son fundamentales para establecer el diagnóstico definitivo (4). Estas células son reactivas con inmunohistoquímica para CD68, CD163 y Factor XIIIa y negativas para CD1a y langerina (CD207), mientras que el S100 tiene reactividad variable. En la ultraestructura carecen de gránulos de Birbeck.

Radiológicamente se caracteriza por presentar un compromiso osteoesclerótico metadiafisiario y simétrico de los huesos largos, tanto en tomografía como en la resonancia magnética, el cual es frecuentemente omitido en las proyecciones radiográficas debido a una menor sensibilidad. Existe una fuerte captación metadiafisiaria en la gammagrafía ósea Tc 99m. Sin embargo, el 4% de los pacientes con EEC no tiene el compromiso óseo radiológico clásico, siendo necesario en esos casos basarse en la histopatología y otros órganos clásicamente involucrados (4).

Finalmente, la EEC se considera de pobre pronóstico, con una sobrevida del 57% a 32 meses (7), siendo de peor pronóstico cuando existe compromiso cardiaco o del SNC. No obstante, la sobrevida ha aumentado con el advenimiento de los nuevos tratamientos. El manejo de primera línea consiste en interferon alfa. La segunda línea está conformada por medicamentos tales como: el vemurafenib, infliximab, anakinra o el dabrafenib (8,9).

Presentación del caso

Se presenta el caso de una niña de 12 años quien consultó por dolor abdominal, ictericia, coluria, acolia y prurito generalizado asociado a pérdida de peso (3 kg en 1 mes). Dentro de los antecedentes se registró un nacimiento a término sin complicaciones, con bajo peso al nacer para la edad gestacional (2.400 gr), adecuado desarrollo psicomotor y buen rendimiento académico.

En la consulta inicial se evidenció baja talla para la edad (desviación estándar de -3,58) y ausencia de signos de desarrollo sexual secundario como pubarquia o telarquia. Adicionalmente, la paciente refirió polidipsia, poliuria y dolor osteoarticular desde los primeros años de vida.

Al examen físico de ingreso sin alteración de los signos vitales con presión arterial normal para la edad, ictericia, cuello sin adenomegalias, abdomen blando y depresible con leve dolor en hipocondrio derecho. Al examen neurológico sin alteración de la esfera mental ni déficit cognitivo, lenguaje fluido, reflejos oculomotores conservados de forma bilateral, movimientos oculares simétricos sin restricción, disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo, nistagmus multidireccional con la mirada extrema derecha, sin déficit motor o alteración de los reflejos musculotendinosos en las cuatro

extremidades, reflejo plantar neutro bilateral, sin signos cerebelosos, ni alteraciones de la marcha.

Los paraclínicos no evidenciaron alteración hematológica, sin coagulopatía, complemento y reactantes de fase aguda con elevación de la VSG y PCR normal.

Elevación del sodio sérico con densidad urinaria disminuida, sin alteración de la función renal. Se observó elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina, con ALT/AST normales y elevación de la bilirrubina conjugada. Se comprobó hipercolesterolemia, sin alteración de las proteínas séricas. El rastreo infeccioso no mostró signos de infección reciente.

Adicionalmente, se evidenció panhipopituitarismo hipogonadotrófico con hipotiroidismo central e hipocortisolismo (cuadro 1).

Los estudios electrofisiológicos mostraron potenciales evocados auditivos anormales compatibles con hipoacusia neurosensorial leve izquierda y potenciales visuales normales con integridad de la vía retinocortical.

La resonancia magnética abdominal mostró compromiso multifocal del hígado con lesiones sólidas de localización aleatoria, hipointensas en T1, isointensas en T2, hipovasculares con caída de la señal en secuencias fuera de fase y medidas entre 9 y 20 mm. Vía biliar intra y extrahepática se mostró dilatada con diametro del colédoco de 7,5 mm (figura 1A-C).

La radiografía de miembros inferiores mostró festoneado endóstico focal en la diáfisis de la tibia derecha, sin observar reacción perióstica (figura 2B). La RM mostró patrón parcheado medular de las extremidades inferiores con lesiones focales a nivel de la diáfisis de la tibia y el femúr de forma bilateral y metadiáfisiario proximal en la tibia

izquierda, hipointensas en T1 e hiperintensas en STIR, sin compromiso de los tejidos blandos (figura 2A-2C).

La resonancia magnética cerebral mostró dos masas extraxiales de bordes bien definidos, hipointensas en T1 y T2 con marcado realce; la primera, de localización selar y paraselar con compromiso de los senos cavernosos, estenosis severa de las arterias carótidas internas y cerebrales posteriores, compresión del quisma óptico y de la glándula pituitaria. La segunda, infratentorial derecha con compresión del hemisferio cerebelar del mismo lado, sin efecto compresivo sobre el tallo cerebral, ni el cuarto ventrículo. No se observó compromiso de los pares craneanos. Adicionalmente, se evidenció engrosamiento de la duramadre a nivel del tentorio y de la hoz del cerebro, dilatación y compromiso infiltrativo de los senos duros transversos derecho y a nivel de la tórula (figuras 3A-D).

Adicionalmente, se observó hipointensidad en las secuencias T2 en región selar y paraselar, hallazgo compatible con el signo oscuro o *dark sign*, que consiste en baja intensidad de la señal, similar a la cortical ósea alrededor de la hipófisis y dentro de los senos cavernosos hasta el momento descrito en pacientes con hipofisitis autoinmune para diferenciarlos de aquellos con adenomas hipofisarios (10) (figuras 4A-C).

La biopsia intracraneal mostró músculo, hueso y duramadre infiltrados por una lesión xantomatosa con histiocitos de tamaños variados mezclados con células de Touton (figura 5A). La inmunohistoquímica fue negativa en patrón de membrana para CD1a, marcando en forma débil y heterogénea el citoplasma, fueron reactivas para CD68 (figuras 5B-C) y algunas células mostraron reactividad variable (fuerte o débil) para S100. Se planteó que podría corresponder a una histiocitosis no Langerhans o a una

dislipidemia con xantomas asociados. Se realizó entonces biopsia hepática que mostró un hígado nodular con puentes fibrosos edematosos, proliferación ductular y abundantes macrófagos que predominaban en la interfase lesionando la placa limitante, con reactividad para CD68, negativas para CD1a; sin presencia de células xantomatosas ni de tipo Touton. Correlacionando los hallazgos histológicos se sugirió que podría corresponder a una enfermedad de Erdheim-Chester (cuadro 2).

Las pruebas genéticas mostraron positividad para la mutación BRAF V600E (cuadro 2). Se inició tratamiento con dabrafenib 50 mg cada 12 horas por vía oral con adecuada tolerancia durante el inicio del tratamiento.

Consideraciones éticas

Se obtuvo autorización escrita del acudiente de la paciente para el uso de la información clínica y las pruebas diagnósticas relacionadas en esta publicación.

Discusión

Para establecer el estado del arte y los casos reportados en la literatura sobre esta enfermedad, se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (Ovid) y LILACS usando lenguaje controlado y de texto libre (anexo 1). Se identificaron 66 referencias las cuáles se evaluaron en título, resumen y texto completo, para seleccionar las que incluyeran reportes de caso o series de casos de Enfermedad de Erdheim-Chester en pacientes menores de 18 años.

El número total de artículos que cumplió los criterios de inclusión fue 19 (7,9,11-31). Un total de 47 estudios fueron excluidos, de los cuales 5 artículos correspondían a series de casos de EEC sin discriminar entre número de adultos y niños. El número de casos reportados fue 22 (cuadro 3). Los estudios fueron realizados en Asia (11 casos),

Europa (7 casos) y América (4 casos). El rango de edad de los casos estuvo entre 1,7 y 17 años con un promedio de 9 años, de los cuales 11 fueron niños y 11 fueron niñas.

Se identificó el compromiso óseo en todos los pacientes, el SNC fue el segundo órgano comprometido (55% de los casos). Se reportó también compromiso orbitario, cutáneo, abdominal, pulmonar, renal, pleural, mediastinal y retroperitoneal.

El diagnóstico se confirmó mediante histología e inmunohistoquímica en todos los casos. La patología mostró 19 casos de EEC aislada y 3 casos de HCL/EEC mixta. Adicionalmente, se realizó estudio para la mutación V600E del gen BRAF en siete de los casos identificados, de los cuales se encontró presencia de la mutación en 4/7 casos (57%).

El tratamiento fue reportado en 17 casos, en 7 de estos individuos fue necesario utilizar más de una línea de tratamiento. Los esquemas terapéuticos definitivos incluyeron: inmunosupresores como los corticoesteroides (6 casos) y la ciclosporina (1 caso), interferón alfa en 5 pacientes, antagonistas del receptor de Interleucina 1 como anakinra (2 casos) y canakinumab (1 caso), quimioterapia citotóxica en 5 casos, inhibidores de la enzima asociada al BRAF en 2 casos y cirugía en 2 pacientes. La respuesta al tratamiento se consideró adecuada en 14 de 15 pacientes que reportaron este desenlace (93%) y en un caso la respuesta fue parcial.

El seguimiento de los sujetos identificados se describió en 12 casos, con una media del tiempo de seguimiento de 2,8 años. La mortalidad se reportó en 2 pacientes alrededor de los 2,5 años desde el diagnóstico de la enfermedad.

Nuestro caso mostró afectación de las dos regiones más frecuentemente comprometidas en los pacientes pediátricos; lesiones óseas descritas en el 100% de

los casos, así como del SNC encontrado en el 55% de ellos. A diferencia de lo reportado en la literatura, en nuestra paciente la presentación clínica fue un síndrome icterico dado por el compromiso hepático confirmado histológicamente.

Las imágenes diagnósticas no solo fueron indispensables para detectar el compromiso óseo, esencial para el diagnóstico de EEC, sino para la identificación de las lesiones hepáticas y cerebrales (infiltración de los senos duros) que contribuyó a la planeación y toma de biopsias. Adicionalmente, se identificó el hallazgo radiológico denominado signo oscuro paraselar o *dark sign*, observado en secuencias T2 (Figura 2), que consiste en baja intensidad de la señal alrededor de la hipófisis y dentro de los senos cavernosos hasta el momento descrito en pacientes con hipofisitis autoinmune para diferenciarlos de aquellos con adenomas hipofisarios (10).

Este es el primer caso de EEC reportado en Colombia y el segundo caso reportado en Latinoamérica en la población pediátrica. En Colombia se ha reportado un caso de EEC en un adulto de 53 años, con diagnóstico de fractura patológica de húmero (32). En Latinoamérica, se identificó un reporte de EEC pediátrico en México, correspondiente a una niña de 2 años con compromiso óseo y orbitario, con adecuada respuesta a la quimioterapia citotóxica de segunda línea con vinblastina y corticoesteroides (11).

Conclusión

La enfermedad de Erdheim-Chester es una entidad extremadamente rara en la infancia, su presentación es heterogénea y multisistémica; para su diagnóstico adecuado se debe tener en cuenta tanto los aspectos clínicos e histológicos, como las características radiológicas. Los reportes de la EEC permiten el aumento en el conocimiento de la entidad y podrían llevar a un mejor diagnóstico y tratamiento.

Conflictos de interés

No se declaran conflictos de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. **Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al.** Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127:2672-81. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>
2. **Chester W.** Über lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat*. 1930;279:561-602. <https://doi.org/10.1007/BF01942684>
3. **The Writing Group of the Histiocyte Society.** Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*. 1987;329:208-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)90016-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)90016-X)
4. **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*. 2014;124:483-92. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-561381>
5. **Rascón-Ramírez FJ, Avecillas-Chasín JM, Rodríguez-Boto G, Subhi-Issa I, Salazar A. OA, Sallabanda DK.** Enfermedad de Erdheim-Chester, una gran imitadora. Presentación de casos y revisión de la literatura. *Neurocirugía*. 2016;27:296-303. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2016.02.009>
6. **Ozkaya N, Rosenblum MK, Durham BH, Pichardo JD, Abdel-Wahab O,**

- Hameed MR, et al.** The histopathology of Erdheim–Chester disease: a comprehensive review of a molecularly characterized cohort. *Mod Pathol.* 2018;31:581-97. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.160>
7. **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;75:157-69. <https://doi.org/10.1097/00005792-199605000-00005>
 8. **Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y.** Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:137. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-137>
 9. **Hao X, Feng R, Bi Y, Liu Y, Li C, Lu T, et al.** Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;23:48-53. <https://doi.org/10.3171/2018.6.PEDS17728>
 10. **Nakata Y, Sato N, Masumoto T, Mori H, Akai H, Nobusawa H, et al.** Parasellar T2 dark sign on MR imaging in patients with lymphocytic hypophysitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1944-50. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2201>
 11. **Quero-Hernández A, Echeverría R, Zárate A, Escárraga V, Garzón S, Reyes M, et al.** Enfermedad de Erdheim-Chester en un niño con lisis ósea simétrica. *Rev Mex Pediatr.* 2014;81:222-5.
 12. **Su HH, Wu W, Guo Y, Chen HD, Shan SJ.** Paediatric Erdheim–Chester disease with aggressive skin manifestations. *Br J Dermatol.* 2018;178:261-4. <https://doi.org/10.1111/bjd.15306>

13. **Váradí Z, Bánusz R, Csomor J, Kállay K, Varga E, Kertész G, et al.** Effective BRAF inhibitor vemurafenib therapy in a 2-year-old patient with sequentially diagnosed Langerhans cell histiocytosis and Erdheim–Chester disease. *Onco Targets Ther.* 2017;10:521-6. <https://doi.org/10.2147/OTT.S121615>
14. **Vallonthaiel AG, Mridha AR, Gamanagatti S, Jana M, Sharma MC, Khan SA, et al.** Unusual presentation of Erdheim-Chester disease in a child with acute lymphoblastic leukemia. *World J Radiol.* 2016;8:757-63. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i8.757>
15. **White TV, Silvester NC, Otero HJ.** Non-sclerotic bone involvement in Erdheim–Chester: PET/CT and MRI findings in a 15-year-old boy. *Pediatr Radiol.* 2016;46:1345–9. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3594-y>
16. **Kim S, Lee M, Shin HJ, Lee J, Suh Y.** Coexistence of intracranial Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease in a pediatric patient: a case report. *Child’s Nerv Syst.* 2016;32:893-6. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2929-6>
17. **Diamond EL, Abdel-Wahab O, Durham BH, Dogan A, Ozkaya N, Brody L, et al.** Anakinra as efficacious therapy for 2 cases of intracranial Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2016;128:1896-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-725143>
18. **Alimohamadi M, Hartmann C, Paterno V, Samii M.** Erdheim-Chester disease mimicking an intracranial trigeminal schwannoma: case report. *J Neurosurg Pediatr.* 2015;15:493-8. <https://doi.org/10.3171/2014.10.PEDS14441>
19. **Krishna VV, James TE, Chang KT, Yen SS.** Erdheim-Chester disease with rare radiological features in a 14-year old girl with pre-B Acute Lymphocytic Leukemia

- and Diabetes Mellitus. *J Radiol Case Rep*. 2014;8:7-15.
<https://doi.org/10.3941/jrcr.v8i8.1899>
20. **Wen C, Liang Q, Yi Z, Wan W.** Erdheim-Chester disease in a child. *West Indian Medical J*. 2012;61:834-7. <https://doi.org/10.7727/wimj.2012.161>
 21. **Song SY, Lee SW, Ryu K, Sung SH.** Erdheim-Chester disease with multisystem involvement in a 4-year-old. *Pediatr Radiol*. 2012;42:632-5.
<https://doi.org/10.1007/s00247-011-2235-8>
 22. **Wen C, Liang Q, Wan W.** [Erdheim-Chester disease in a child: case report]. *Zhonghua er ke za zhi. Chinese J Pediatr*. 2011;49:231-2.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.03.017>
 23. **Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, et al.** Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: A single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3504-12. <https://doi.org/10.1002/art.27672>
 24. **Tran TA, Pariente D, Guitton C, Delwail A, Barat-Houari M, Meinzer U.** Treatment of Erdheim–Chester disease with canakinumab. *Rheumatology*. 2014;53:2312-4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu344>
 25. **Tran TA, Pariente D, Lecron JC, Delwail A, Taoufik Y, Meinzer U.** Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1–targeting drugs. *Arthritis Rheum*. 2011;63:4031-2. <https://doi.org/10.1002/art.30638>
 26. **Tran TA, Fabre M, Pariente D, Craiu I, Haroche J, Charlotte F, et al.** Erdheim-Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:782-6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b76827>

27. **Kumandaş S, Kurtsoy A, Canöz Ö, Patiroğlu T, Yikilmaz A, Per H.** Erdheim Chester disease: Cerebral involvement in childhood. *Brain Dev.* 2007;29:227-30. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.08.013>
28. **Nagatsuka H, Han PP, Taguchi K, Tsujigiwa H, Gunduz M, Fukunaga J, et al.** Erdheim–Chester disease in a child presenting with multiple jaw lesions. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:420-2. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00320.x>
29. **Sohn MH, Kim MW, Kang YH, Jeong HJ.** Tc-99m MDP bone and Ga-67 citrate scintigraphy of Erdheim-Chester disease in a child. *Clin Nucl Med.* 2006;31:90-2. <https://doi.org/10.1097/01.rlu.0000196413.47370.c9>
30. **Joo CU, Go YS, Kim IH, Kim CS, Lee SY.** Erdheim-Chester disease in a child with MR imaging showing regression of marrow changes. *Skeletal Radiol.* 2005;34:299-302. <https://doi.org/10.1007/s00256-004-0846-y>
31. **Clerico A, Ragni G, Cappelli C, Schiavetti A, Gonfiantini M, Uccini S.** Erdheim–Chester disease in a child. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41:575-7. <https://doi.org/10.1002/mpo.10402>
32. **Gómez L, Soto C, Criollo F, Messa Ó, Romo R, Patrón I.** Enfermedad de Erdheim-Chester: fractura patológica de húmero izquierdo. *Rev Colomb Cancerol.* 2014;18:143-8. <https://doi.org/10.1016/j.rcc.2014.05.002>

Figura 1. RM abdominal mostrando lesiones hepáticas hipovasculares con contenido graso en T1 contrastado con supresión grasa **A**, en fase, **B** y fuera de fase, **C**.

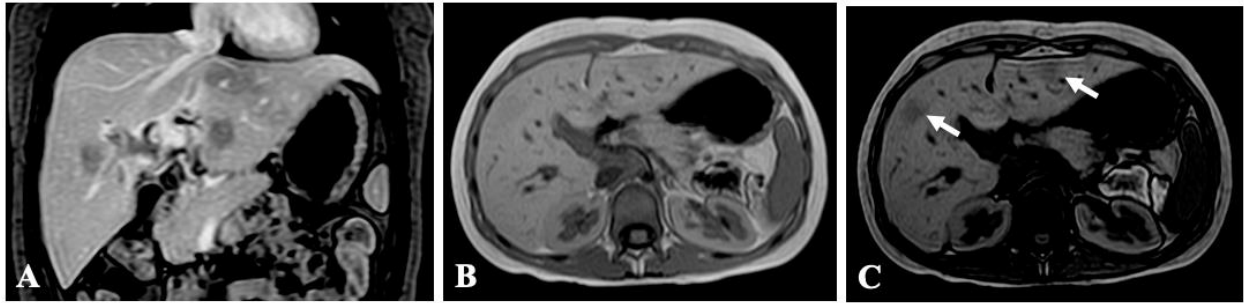


Figura 2. RM de extremidades inferiores mostrando engrosamiento cortical del fémur, **A.** Radiografía simple mostrando festoneado endóstico sin reacción perióstica (flecha) y lesión esclerótica (punta de flecha), **B.** RM de extremidades inferiores mostrando patrón parcheado con lesiones focales medulares diafisiarias y metadiafisiarias tibiales bilaterales en STIR, **C.**

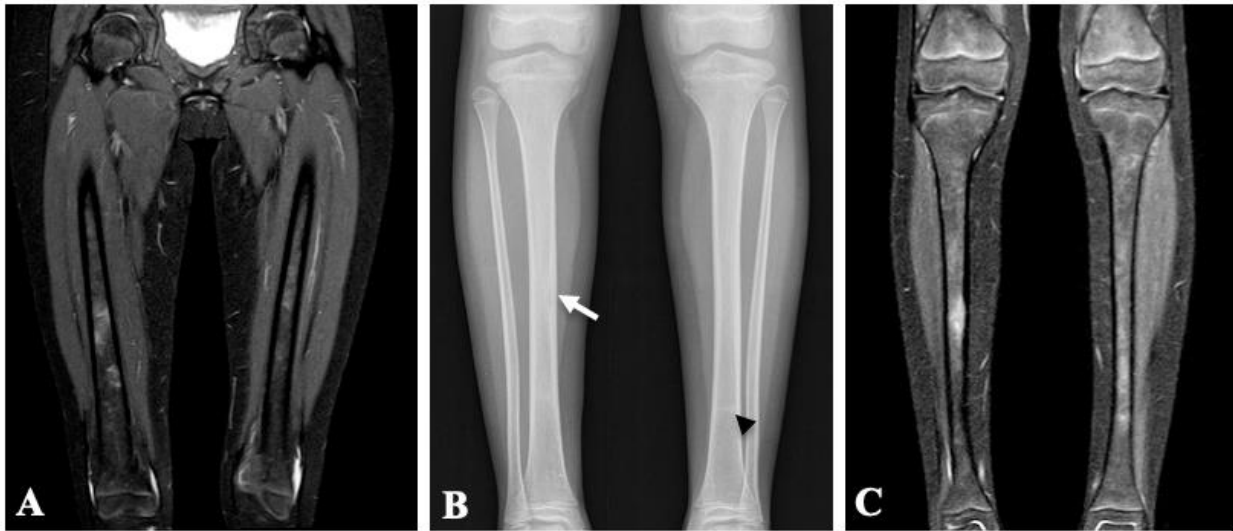


Figura 3. RM cerebral en plano sagital mostrando lesión selar extraxial con marcado realce en secuencia potenciada en T1 contrastado (flecha) y aumento del realce de los senos duros, **A**; Lesión infratentorial en plano coronal (flecha), **B**; con baja señal en T2 y aumento del tamaño del seno transversal derecho (flecha), **C**; con infiltración de la tórula y el seno transversal derecho, así como engrosamiento dural bilateral en T1 contrastado (flechas) **D**.

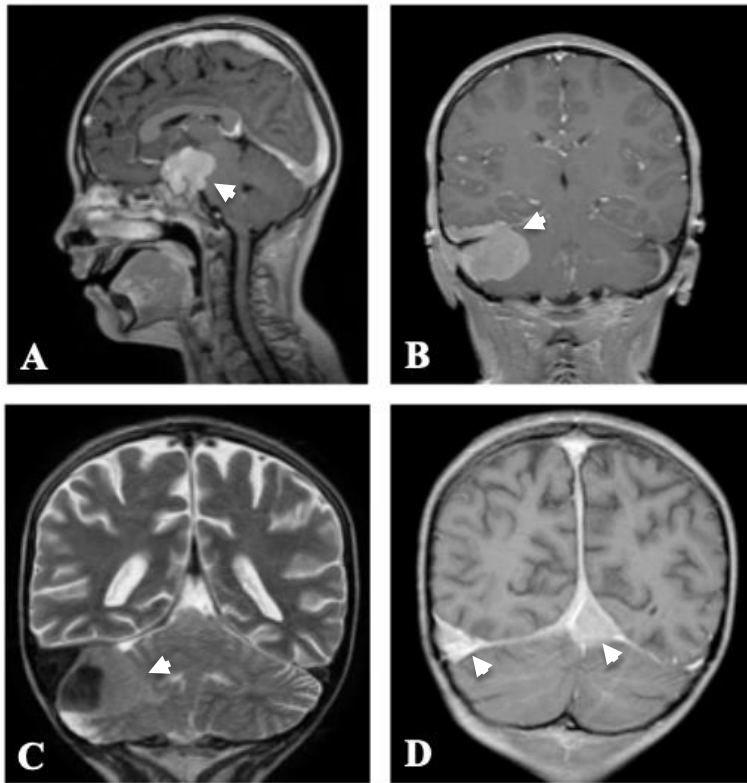


Figura 4. RM cerebral mostrando *dark sign* (flechas blancas) en secuencias potenciadas en T2 coronal, **A** y axial **C**. Segmento cavernoso de las arterias carótidas internas en T1 plano coronal (flechas negras), **B**.

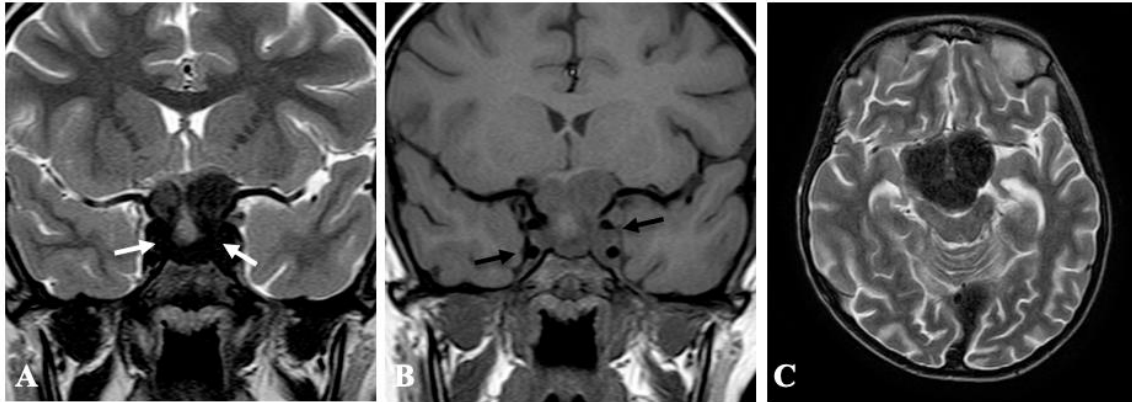
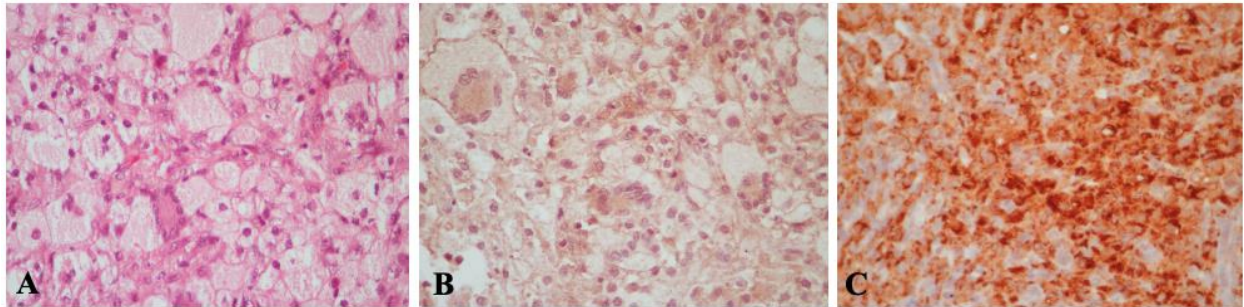


Figura 5. Duramadre infiltrada por histiocitos xantomatosos de tamaño variable con presencia de células gigantes algunas con múltiples núcleos formando un anillo (células de Touton). H&E 40X, **A**. Inmunohistoquímica con CD1a mostrando negatividad de las células xantomatosas para tinción de membrana (expresión débil inespecífica para citoplasma) 40X, **B**. Inmunohistoquímica con CD68 mostrando reactividad de las células xantomatosas, **C**.



Cuadro 1. Resultados de las pruebas de laboratorio. **Valor elevado, *Valor disminuido. INR: relación normalizada internacional, C3: componente 3 del complemento, C4: componente 4 del complemento, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamil transferasa, LDH: lactato deshidrogenasa, FA: fosfatasa alcalina, BUN: nitrógeno ureico, HDL: lipoproteína de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad, Ig: inmunoglobulina, VHA: virus de la hepatitis A, AgHBs: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, AntiVHC: anticuerpos a hepatitis C, RPR: reagina plasmática rápida, TSH: hormona estimulante de la tiroides, T4L: tiroxina libre, IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1, FSH: hormona foliculoestimulante, LH: hormona luteinizante.

Hematológicas		Función hepática		Perfil infeccioso	
<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>
Leucocitos	10.730 / ml	ALT	83.6 U/L	IgG toxoplasma	Negativo
Hemoglobina	11,5 g/dl	AST	98.8 U/L	IgM toxoplasma	Negativo
Plaquetas	261.000 / mm ³	GGT**	724.2 U/L	IgG citomegalovirus	Positivo
INR	0,94	LDH	85 U/L	IgM citomegalovirus	Negativo
C3	171 mg/dl	FA**	1.682 mg/dl	IgG Epstein Barr	Positivo
C4	27 mg/dl	Albúmina	3,1 g/dl	IgM Epstein Barr	Negativo
Glucosa	84 mg/dl	Bilirrubina total**	4,3 mg/dl	IgM VHA	Negativo
Lactato	1,2 mmol/L	Bilirrubina directa**	4,2 mg/dl	AgHBs	Negativo
VSG**	56 mm/h	Función renal		AntiVHC	Negativo
PCR	16 mg/L	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	RPR	Negativo
Electrolitos		Creatinina	0,34 mg/dl	Endocrinológicos	
<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	BUN	5,2 mg/dl	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>

Sodio**	147 mEq/L	Perfil lipídico		TSH	1,76 mU/L
Potasio	3.7 mEq/L	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	T4L*	0,595 ng/dl
Cloro	109 mEq/L	Colesterol total**	871 mg/dl	IGF1	< 15 ng/ml
Calcio	8.7 mEq/L	HDL**	16 mg/dl	Prolactina	46 ng/ml
Uroanálisis		LDL**	784 mg/dl	FSH*	0,1 mUI/ml
<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	Trigliceridos**	169 mg/dl	LH*	0,1 mUI/ml
Densidad*	1005			Estradiol	< 10 pg/ml
				Cortisol*	4,9 mcg/dl

Cuadro 2. Resultados de las pruebas genéticas y de inmunohistoquímica.

Inmunohistoquímica		Genética	
<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>
CD68	Fuertemente positivo	Mutación BRAF V600E	Positiva heterocigota
S100	Ocasionales células reactivas		
CD1a	Negativo		
CD45	Positivo		
Ki67	Varios leucocitos en proliferación		

Cuadro 3. Características de los casos. EUA: Estados Unidos de América, CdS: Corea del Sur, SNC: sistema nervioso central, OSE: óseo, ORB: orbitario, CUT: cutáneo, PUL: pulmonar, REN: renal, PLE: pleural, RET: retroperitoneal, ABD: abdominal, MED: mediastinal, BRAF: mutación BRAF V600E, NR: no reporta, RA: reporte actual, INT α : interferon alfa, CS: corticoesteroide, A: años, M: meses, LLA: leucemia linfocítica aguda, DM: diabetes mellitus, Resp.: respuesta al tratamiento, Seg.: seguimiento, Com.: comorbilidades, Ref.: referencias.

Año	País	Edad (años)	Sexo	Extensión de la enfermedad	Histología	BRAF	Tratamiento	Resp.	Seg.	Com.	Ref.
2019	Colombia	12	F	SNC, OSE, ABD	EEC	+	Dabrafenib	SI	1A	Ninguna	RA
2018	China	11	M	SNC, OSE, ORB	HCL/EEC	+	Cirugía, dabrafenib	SI	NR	NR	(9)
2018	China	3,5	M	OSE, CUT	EEC	-	INT α /2a	SI	NR	NR	(12)
2017	Hungría	1,7	M	OSE, CUT	HCL/EEC	+	Vemurafenib (3 línea)	SI	2A	NR	(13)
2016	India	6	F	OSE	EEC	-	NR	NR	NR	LLA	(14)
2016	EUA	15	M	SNC, OSE	EEC	NR	Anakinra, vinblastina	SI	NR	NR	(15)
2016	CdS	3	M	SNC, OSE, ORB	HCL/EC	+	Cladribina, citarabina (2 línea)	SI	NR	NR	(16)
2016	EUA	7	M	SNC, OSE	EEC	+	Anakinra (4 línea)	SI	2A	NR	(17)
2015	Iran	14	M	SNC, ORB	EEC	NR	Cirugía, citotóxico, CS	SI	8A	NR	(18)
2014	Singapur	14	F	SNC, OSE	EEC	NR	INT α	SI	1A	LLA, DM	(19)
2014	México	2	F	OSE, ORB	EEC	NR	Vinblastina, CS (2 línea)	SI	5A	NR	(11)
2012	China	11	F	OSE	EEC	NR	INT α	SI	4M	NR	(20)
2012	CdS	4	M	SNC, OSE, PUL	EEC	NR	INT α /2a, ciclosporina, CS (2 línea)	SI	6M	NR	(21)
2011	China	11	F	OSE	EEC	NR	La familia rechaza el tratamiento	NR	NR	NR	(22)
2010	Francia	17	M	OSE, ORB, REN	EEC	NR	NR	NR	NR	NR	(23)
2010	Francia	6	F	SNC, OSE, REN, PLE	EEC	NR	INT α	SI	NR	NR	(23)
2009	Francia	10	F	OSE, RET	EEC	-	Canakinumab (3 línea)	SI	5A	NR	(24–26)
2007	Turquia	10	M	SNC, OSE	EEC	NR	CS	NR	NR	NR	(27)
2005	Japon	13	F	SNC, OSE, ABD	EEC	NR	NR	NR	NR	NR	(28)
2004	CdS	10	F	OSE	EEC	NR	CS	SI	3A	NR	(29,30)
2003	Italia	14	F	SNC, OSE, ABD	EEC	NR	Carboplatino, etopósido (2 línea)	+/-	3A	NR	(31)
1991	EUA	7	M	SNC, OSE, MED, RET	EEC	NR	NR	NR	2,5A*	NR	(7)
1991	Francia	17	F	OSE, ORB	EEC	NR	CS	NR	2,5A*	NR	(7)

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to January 25, 2019>

Estrategia de búsqueda:

- 1 exp Erdheim-Chester Disease/ (543)
- 2 Erdheim-Chester.tw. (787)
- 3 1 or 2 (858)
- 4 exp Child/ (1807369)
- 5 exp Child, Preschool/ (869587)
- 6 exp Infant/ (1085169)
- 7 Infant, Newborn {Incluyendo términos relacionados} (11423)
- 8 (Child* or Preschool* or Infant* or Newborn*).tw. (1628524)
- 9 pediatr*.tw. (260617)
- 10 or/4-9 (2855739)
- 11 3 and 10 (49)