



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
"DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA"**

Perfil clínico, biomarcadores de la Histiocitosis de Células de Langerhans y su respuesta al tratamiento en pacientes diagnosticados en Solca-Guayaquil

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Médico

Por la (os) estudiante(s):

Jessica Alicia Monroy Castro

Nelson Fernando Tobar Quintero

Bajo la dirección de:

Dra. Derly Madeleiny Andrade Molina

Universidad Espíritu Santo

Carrera de Medicina

Samborondón - Ecuador

Septiembre- 2024

PERFIL CLÍNICO, BIOMARCADORES DE LA HISTIOCIOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS Y SU
RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN SOLCA GUAYAQUIL

Clinical profile, biomarkers of Langerhans cell Histiocytosis and
their response to treatment in patients diagnosed in SOLCA-Guayaquil

Jessica Alicia Monroy Castro

jessimonroy@uees.edu.ec

ORCID 0009-0008-2005-5646

Nelson Fernando Tobar Quintero

nelsontobar@uees.edu.ec

ORCID 0009-0004-1125-5823

Universidad De Especialidades Espíritu Santo. Samborondon, Ecuador.

RESUMEN

La Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es una enfermedad mieloide-inflamatoria, presenta una variedad de manifestaciones clínicas, van desde lesiones unifocales a multifocales en un solo órgano, hasta afectaciones multisistémicas. La identificación de biomarcadores como CD1A, CD207 y S-100, y la detección de mutaciones en *BRAF*^{V600E}, son cruciales para el diagnóstico de HCL. Sin embargo, en Ecuador, la distribución de los pacientes con HCL de acuerdo al perfil clínico y biomarcadores no está bien documentada, lo que limita la comprensión de la evolución de la enfermedad y efectividad del tratamiento.

Este estudio retrospectivo analizó 42 pacientes diagnosticados con HCL de la base de datos en SOLCA-Guayaquil durante los últimos cinco años (2018-2022), con el objetivo de describir sus características clínicas, biomarcadores, y evaluar la relación con la respuesta al tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino entre 5 y 10 años de edad. Todos los pacientes mostraron afectación ósea y recibieron terapia triple, con una respuesta parcial al tratamiento en el 52,38% de los casos. Los biomarcadores más frecuentes fueron S-100, CD1A y CD68, respectivamente.

Los resultados indicaron que CD1A y CD68 se asociaron significativamente con una respuesta parcial al tratamiento ($p=0,089$ y $p=0,044$, respectivamente). No se encontró

una relación sustancial entre el perfil clínico, la presencia de biomarcadores y la respuesta al tratamiento en general. Estos hallazgos resaltan la importancia de continuar investigando el uso de biomarcadores y mutaciones para el desarrollo de estrategias personalizadas en el manejo y seguimiento de la HCL.

Palabras clave: Histiocitosis de Células de Langerhans, biomarcadores, CD1A, CD68, respuesta al tratamiento, *BRAF^{V600E}*, perfil clínico.

ABSTRACT

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a myeloid-inflammatory disease that presents with a variety of clinical manifestations, ranging from unifocal to multifocal lesions in a single organ, to multisystem involvement. The identification of biomarkers such as CD1A, CD207, and S-100, and the detection of mutations in *BRAF^{V600E}*, are crucial for the diagnosis of LCH. However, in Ecuador, the distribution of LCH patients according to clinical profile and biomarkers is not well documented, which limits the understanding of the disease's progression and treatment effectiveness.

This retrospective study analyzed 42 patients diagnosed with LCH from the SOLCA-Guayaquil database over the past five years (2018-2022), with the aim of describing their clinical characteristics, biomarkers, and evaluating the relationship with treatment response. The majority of patients were male, aged between 5 and 10 years. All patients showed bone involvement and received triple therapy, with a partial response to treatment in 52.38% of cases. The most frequent biomarkers were S-100, CD1A, and CD68, respectively.

The results indicated that CD1A and CD68 were significantly associated with a partial response to treatment ($p=0.089$ and $p=0.044$, respectively). No substantial relationship was found between the clinical profile, the presence of biomarkers, and the overall treatment response. These findings highlight the importance of continuing to investigate the use of biomarkers and mutations for the development of personalized strategies in the management and follow-up of LCH.

Key words: Langerhans Cell Histiocytosis, biomarkers, CD1A, CD68, treatment response, *BRAF^{V600E}*, clinical profile.

INTRODUCCIÓN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara y compleja de origen mieloide-inflamatoria con una amplia variabilidad clínica, que afecta con mayor frecuencia a los huesos y la piel [1, 2], pero puede comprometer cerebro, hígado, bazo, pulmones o cualquier órgano. Su incidencia anual en niños es de 5 a 8 casos por millón, y en adultos es de 1 a 2 casos por millón, aunque la incidencia real en adultos no está totalmente definida [1], tiene una edad promedio en el momento del diagnóstico de 4 años, siendo prevalente en el sexo masculino [3, 4], especialmente aquellos de raza hispana y más baja incidencia en la raza negra, tanto en niños como en adultos [5]. La baja incidencia de HCL y sintomatología que varía según la edad en la que se presenta contribuyen a un diagnóstico frecuentemente tardío, lo cual dificulta captar la verdadera carga global de la enfermedad [3, 4, 5]. Esta enfermedad presenta un reto para la medicina debido a su presentación clínica diversa y desafíos para el diagnóstico y tratamiento [1, 2, 3].

El nombre de este trastorno se debe a la forma característica de las células neoplásicas, las cuales son similares a las células dendríticas de Langerhans que se encuentran presentes en la piel y las mucosas. Sin embargo, las células neoplásicas de la HCL se distinguen por su expresión de biomarcadores como CD1a+, CD207+ y otros biomarcadores como S100, el cual destaca como un indicador clave para el diagnóstico de HCL debido a su alta incidencia [2, 3].

Otra característica importante de la Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) es la alta frecuencia de la mutación *BRAF*^{V600E}, que se encuentra en más de la mitad de los casos (50% a 60%). Esta mutación está vinculada a la hiperactivación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), lo que contribuye a una mayor agresividad de la enfermedad. Además, *BRAF*^{V600E} se asocia con un mal pronóstico debido a su papel en la resistencia al tratamiento [6-9]. Es por eso que este biomarcador es especialmente relevante para la terapia personalizada, ya que la identificación de la mutación puede guiar el uso de tratamientos específicos dirigidos a mejorar la efectividad de la terapia [10, 11].

Desde el punto de vista clínico, la HCL puede presentarse en una o múltiples regiones de un mismo órgano (forma denominada HCL monosistémica uni o multifocal), o en múltiples órganos o sistemas denominada HCL multisistémica, afectando así a órganos críticos

como el Sistema Nervioso Central (SNC) y pulmones, o en órganos de riesgo como la médula ósea, hígado, bazo, cualquiera de las formas puede presentarse de manera simultánea o secuencial [2, 7]. Por lo que, para la clasificación se debe considerar la ubicación de la lesión y los órganos de riesgo involucrados [2, 3, 8]. Aunque los resultados clínicos han mejorado constantemente en las últimas décadas, la tasa de recaída sigue siendo alta (del 30 al 50%) [10].

Los biomarcadores de HCL, CD1a+, CD207+ son los más importantes para el diagnóstico, ya que CD1a+ es un biomarcador de alta especificidad que se encuentra presente en casi exclusivamente en las células de Langerhans y en casi todas las células neoplásicas de HCL, mientras que CD207+ es un biomarcador de alta sensibilidad presente en la gran mayoría de células de Langerhans alteradas, juntos pueden ser usados para confirmar el diagnóstico de HCL con mayor precisión [2, 3]. Además de diagnóstico, pueden ser utilizados para clasificar a los pacientes y así ofrecer terapias basadas en la fisiopatología vinculada a cada mutación. Estudios previos han descrito a *BRAF^{V600E}* como el principal marcador molecular de enfermedad, además, este biomarcador tiene gran relevancia terapéutica, ya que los inhibidores de *BRAF^{V600E}* han sido usados como tratamiento personalizado para la HCL, con resultados favorables [11,12,13]. Este biomarcador se asoció significativamente con la HCL multisistémica en órganos de riesgo (MSOR+), edad más joven y progresión de la enfermedad [11]. Otros biomarcadores reportados en HCL son CD68 (marcador histiocítico), NRAS, MAPK y ARAF [12-14], sin embargo, tienen menos prevalencia y no suelen determinarse con frecuencia. La variabilidad en los biomarcadores encontrados en diferentes pacientes son ejemplo de la heterogeneidad molecular de la HCL, lo cual hace posible clasificar cada caso clínico para así ofrecer tratamientos individualizados según la fisiopatología asociada a las mutaciones genéticas presentes.

A nivel mundial, la investigación sobre HCL ha progresado significativamente en la comprensión de la biología molecular de la enfermedad [13, 14]. En Latinoamérica, la prevalencia de HCL aún no está bien definida, con reportes limitados y predominantemente centrados en la población infantil, por lo que existe una falta de datos robustos sobre la incidencia y distribución de los biomarcadores en la población adulta. Esta escasez de información puede deberse a la baja frecuencia de casos reportados y la falta de infraestructura para estudios especializados. A nivel local, los datos sobre HCL

aún son insuficientes, lo que impide un entendimiento completo de la enfermedad y limita el acceso a tratamientos adecuados [15]. Las estadísticas de HCL en Ecuador reportadas por Solca no son claras, tiene una incidencia baja en el país, aunque sí se han reportado decenas de casos, en su mayoría niños [30]. Esta baja incidencia dificulta el diagnóstico y tratamiento oportuno de la HCL. Es aquí donde los biomarcadores juegan un papel crucial, ya que la identificación y análisis de biomarcadores son esenciales para mejorar el diagnóstico, tratamiento y manejo de la enfermedad. Así mismo, en otros países latinoamericanos se ha descrito la distribución de los pacientes de acuerdo a su perfil clínico y biomarcadores [16, 17] y han resaltado su importancia para comprender la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Este estudio aporta información valiosa al analizar el perfil clínico y biomarcadores en una muestra de pacientes en Ecuador, un contexto que previamente había sido poco explorado. La identificación de características específicas de la enfermedad en esta población y la evaluación de la respuesta al tratamiento son pasos cruciales para adaptar las estrategias terapéuticas a las necesidades locales. A pesar de la falta de estudios locales, los resultados preliminares indican que se trata de una enfermedad de baja incidencia en Ecuador. [11, 13,18].

El presente estudio analítico de corte retrospectivo se diseñó con el objetivo de determinar el perfil clínico y los biomarcadores de una muestra de pacientes diagnosticados en SOLCA-Guayaquil, para posteriormente analizar la relación entre los biomarcadores y la respuesta al tratamiento y así lograr identificar terapias personalizadas de alta efectividad.

MÉTODO

Diseño y población

Se decidió realizar un estudio analítico retrospectivo con el fin de poder caracterizar el perfil clínico y los biomarcadores de la histiocitosis de células de Langerhans más prevalentes y evaluar su respuesta al tratamiento en pacientes afectados por esta enfermedad de una población de Ecuador. Se realizó en la matriz de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), institución privada sin fines de lucro ubicada en Guayaquil. Para la recolección de los datos se utilizó exclusivamente la historia clínica (HC) de los pacientes diagnosticados con HCL en SOLCA-Guayaquil, en

donde se diagnosticaron (CIE10: C960-C969) 125 casos de HCL entre el año 2000 al 2022.

A partir de dicha población de los últimos 5 años del periodo establecido (2017-2022) de la base de datos de Solca se seleccionó una muestra no probabilística de 42 participantes de acuerdo al cumplimiento de los criterios de inclusión: pacientes diagnosticados con histiocitosis de células de Langerhans confirmados histológicamente de todas las edades, disponibilidad de registros médicos completos y datos clínicos relevantes, estudios inmunohistoquímicos realizados, que incluya datos de biomarcadores y pacientes que hayan recibido uno o más esquemas de tratamientos para la histiocitosis de células de Langerhans.

Aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión se eliminaron acorde a la información proporcionada por las historias clínicas (64 pacientes no tenían diagnóstico histológico confirmatorio, y 9 pacientes no tenían información completa), y se excluyeron aquellos en los que no se había valorado la respuesta al tratamiento (6) o que tenían alguna comorbilidad (otros tipos de enfermedades neoplásicas o tumores malignos del tejido linfático, hematopoyético y tejidos afines, sin otra especificación (4), todo esto se lo realizó mediante la búsqueda exhaustiva de información proporcionada en las historias clínicas de pacientes.

Procedimiento

Posterior a la autorización de SOLCA-Guayaquil, la recolección de los datos se realizó a partir de las HC de los paciente mediante una búsqueda exhaustiva de información en la misma, los investigadores revisaron detalladamente la información disponible en dicho documento legal para elaborar una base de datos acorde a criterios de inclusión, exclusión y variables establecidas para que fueran codificadas numéricamente en Microsoft Excel V18.0, la cual fue exportada posteriormente al programa estadístico SPSS su análisis.

Las variables incluidas se pueden clasificar en.- 1) características epidemiológicas: edad y sexo (femenino o masculino); 2) perfil clínico: tipo de HCL (monosistémica unifocal, monosistémica multifocal, MSOC+, o MSOR+), órgano afectado (SNC, pulmón, huesos, piel, hígado, bazo, médula ósea, timo, tiroides, o 2 o más órganos afectados), 3) mediante inmunohistoquímica, usando métodos como peroxidasa de rábano (HRP) o

Diaminobencidina (DAB) para la detección de biomarcadores (S100, CD68, CD1A, KI-67, *BRAF*^{V600E}; 4) complicaciones de la HCL (si o no), esto se determina de acuerdo a la presentación clínica inicial de la enfermedad y su respuesta al tratamiento , 5) tratamiento (quimioterapia, quimioterapia + prednisona, quimioterapia + prednisona + mercaptopurina, o quimioterapia + prednisona + mercaptopurina + metotrexato); 6) respuesta al tratamiento (completa, parcial o nula), esto se mide si hubieron o no complicaciones y la forma de presentación clínica de la enfermedad [13]; siendo esta última la variable dependiente.

Análisis de datos

Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes en tablas y gráficos, mientras que las variables cuantitativas se describieron en el texto como media y desviación estándar (DE_{\pm}). Para evaluar la distribución de la muestra se utilizó la prueba de normalidad de ShapiroWilk. Finalmente, para determinar relaciones entre las variables se utilizó la prueba de Chi Cuadrado.

ÉTICA

Los autores no presentan ningún conflicto de interés, y aseguraron la confidencialidad de los datos en todo momento. El presente estudio tuvo limitaciones de tiempo por el acceso a la base de datos institucional, la falta de información en las historias clínicas, pacientes fallecidos y aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión del estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron los datos de 42 participantes con diagnóstico de HCL (*Figura del histograma 1*). Se encontró que la mayoría (71,43%) de los casos eran del sexo masculino y pertenecían al grupo etario de entre 5 a 10 años (61,90%). La media de la edad fue de 7,61 años (DE_{\pm} : 3,384), con una mediana de 7 y un rango entre 3 y 14 años. La HCL afectó al sistema óseo en todos los casos (100%), seguido de la afección cutánea (19,04%), hepática (14,29%), y del SNC (4,76%). No se encontró compromiso de otros órganos como médula ósea, pulmón, bazo, etc. Por otro lado, el 71,43% de los casos tuvo una forma no complicada de HCL.

Con respecto al tratamiento, la mayoría de los participantes (42,85%) recibieron una terapia combinada triple, seguido de un 38,09% de casos que recibieron una terapia

combinada doble. No se encontraron casos con respuesta nula al tratamiento, y casi la mitad (47,62%) de los participantes tuvieron una respuesta completa. Las características clínico-epidemiológicas de la muestra se presentan en la tabla 1.

Figura 1. Histograma de selección de participantes.

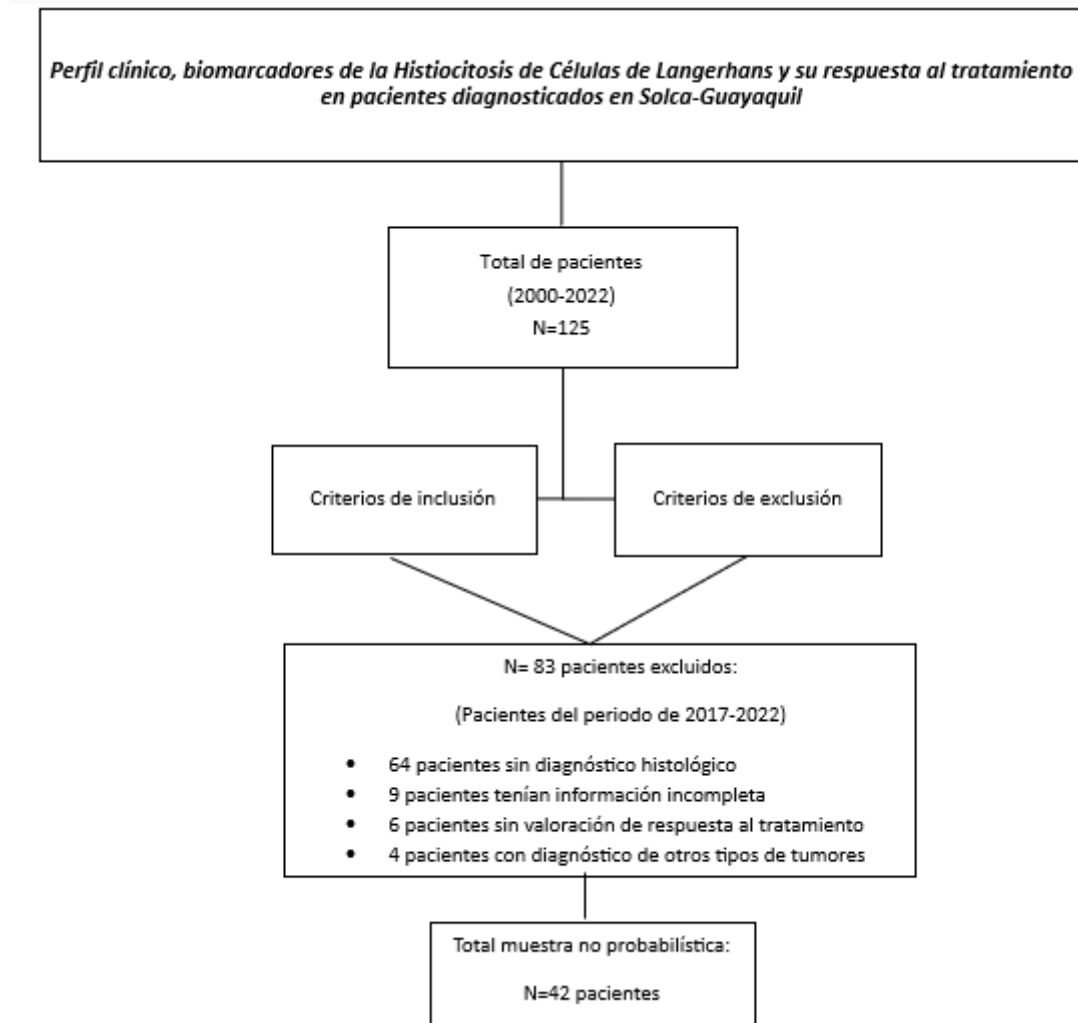


Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas.

VARIABLES		FRECUENCIA (N=42)	PORCENTAJE (100%)
SEXO	Femenino	12	28,57%
	Masculino	30	71,43%
GRUPO ETARIO	Menores a 5 años	6	14,29%
	De 5 a 10 años	26	61,90%
	Mayores de 10 años	10	23,81%
ÓRGANO AFECTADO	Hueso	42	100,00%
	Piel	8	19,04%
	SNC	2	4,76%
	Hígado	6	14,29%
HCL COMPLICADA	Si	12	28,57%
	No	30	71,43%
TRATAMIENTO	quimioterapia sola	2	4,76%
	quimioterapia + prednisona	16	38,09%
	quimioterapia + prednisona + mercaptopurina	18	42,85%
	quimioterapia + prednisona + mercaptopurina + metotrexato	6	14,28%
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Nula	0	0,00%
	Parcial	22	52,38%
	Completa	20	47,62%

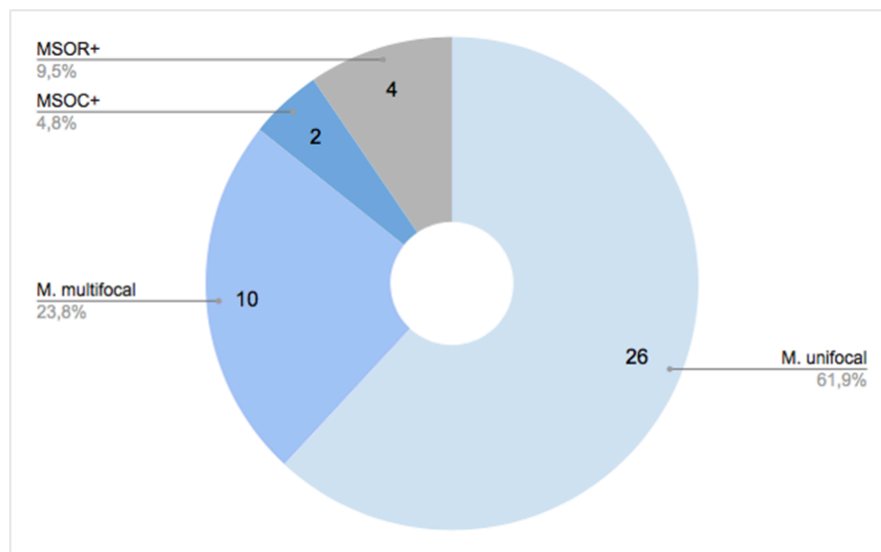
La forma en cómo se evaluó la respuesta al tratamiento se observa detalladamente en la tabla 2, donde se muestra que si la forma de presentación clínica inicial es monosistémica unifocal o multifocal, el esquema de tratamiento va a ser Vinblastina + prednisona (38,09%) de lo cual se puede inferir que puede tener una respuesta parcial o completa al tratamiento, mientras que si la presentación es multisistémica, se sobreentiende que puede haber complicaciones durante la evolución de la enfermedad o su respuesta al tratamiento y que el esquema de tratamiento puede ser triple terapia combinada con Vinblastina + prednisona + mercaptopurina (42,85%) o cuádruple terapia: Vinblastina + prednisona + mercaptopurina + metotrexato (14,28%), infiriendo que su respuesta al tratamiento puede ser nula o parcial.

Tabla 2. Esquema de tratamiento en base a manifestaciones clínicas.

	FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA	ESQUEMA	FRECUENCIA (N=42)	PORCENTAJE (100%)
TRATAMIENTO	MONOSISTEMICA UNIFOCAL/MULTIFOCAL	Vinblastina	2	4,76%
		Vinblastina + prednisona	16	38,09%
	MULTISISTEMICA	Vinblastina + prednisona + mercaptopurina	18	42,85%
		Vinblastina + prednisona + mercaptopurina + metotrexato	6	14,28%

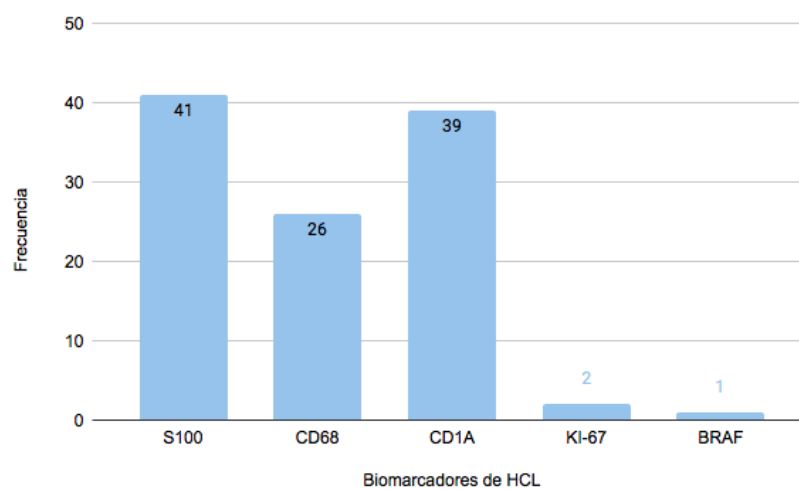
La distribución de los pacientes con HCL, de acuerdo a su perfil clínico, se puede apreciar en la figura 2. En los resultados observados en la tabla 1 se encontró que el (61,9%) de los casos presentaron una forma monosistémica unifocal, en su mayoría la afectación era en la parte ósea, siendo el hueso frontal y los huesos largos como húmero, fémur, y escápula los que presentaban lesiones osteolíticas o alteraciones estructurales; seguido de una forma multisistémica multifocal que afectaba a hígado, SNC y pulmón. (23,8%). La forma multisistémica se presentó en el 14,3% de los casos, siendo más común aquella con compromiso de órganos de riesgo (9,5%). También los resultados nos ayudaron a medir la respuesta al tratamiento mediante la presentación clínica de la enfermedad, siendo 12 los participantes reportados como HCL complicada que debutaron como manifestaciones multisistémicas y 30 participantes como HCL no complicada que manifestaron clínica monosistémica unifocal/multifocal.

Figura 2. Perfil clínico de los pacientes con HCL. MSOR: multisistémica con compromiso de órganos críticos, MSOC: multisistémica con compromiso de órganos de riesgo. MM: monosistémica multifocal, MU: monosistémica unifocal.



Con respecto a la presencia de biomarcadores (figura 3), se encontró que casi la totalidad de los pacientes presentaron S100 y CD1A positivos (97,62% y 92,86%, respectivamente). Seguido de un 61,90% (n=26) de casos con CD68 positivos. Sin embargo, solo dos pacientes (4,76%) tuvieron KI-67 positivo, y solo un paciente tenía registro de *BRAF*^{V600E} positivo.

Figura 3. Biomarcadores de los pacientes con HCL detectados en SOLCA, Guayaquil.



Se determinó la relación entre el perfil clínico, los biomarcadores, y la respuesta al tratamiento de pacientes con HCL, encontrando que los biomarcadores CD68 y CD1A se

relacionaron significativamente ($p=0,089$ y $p=0,044$, respectivamente) con la respuesta parcial al tratamiento (tabla 3), no se podría interferir en cómo la relación de estos biomarcadores podrían beneficiar en terapias en el futuro debido a que en el texto se menciona que el biomarcador que nos puede indicar evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento es la detección de mutación del $BRAF^{V600E}$ pero en Solca-Guayaquil no está incluido dentro del protocolo de detección de HCL. Otras variables como el perfil clínico, la forma complicada de HCL y el resto de biomarcadores (S100, KI-67 y $BRAF^{V600E}$) no se relacionaron significativamente con la respuesta al tratamiento.

Tabla 3. Relación entre el perfil clínico, los biomarcadores, y la respuesta al tratamiento de HCL.

VARIABLES	RESPUESTA PARCIAL AL TRATAMIENTO		RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO		p VALOR	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE		
	(N=22)	(100%)	(N=20)	(100%)		
PERFIL CLÍNICO	Monosistémica unifocal	13	59,09%	14	70,00%	0,324
	Monosistémica multifocal	5	22,72%	5	25,00%	
	Multisistémica con compromiso de órganos críticos	2	9,09%	0	0,00%	
	Multisistémica con compromiso de órganos de riesgo	3	13,63%	1	5,00%	
HCL COMPLICADA	Si	8	36,36%	4	20,00%	
	No	14	63,64%	16	80,00%	
BIOMARCADORES	S100	21	95,45%	20	100,00%	0,668
	CD68	20	90,90%	6	30,00%	0,089*
	CD1A	22	100,00%	17	85,00%	0,044*
	KI-67	2	9,09%	0	0,00%	0,155
	$BRAF^{V600E}$	0	0,00%	1	5,00%	0,712

Nota: p valor fue calculado con la prueba de Chi Cuadrado (χ^2). Los valores son expresados en medias (desviación estándar), a excepción del sexo.

Discusión

Los hallazgos de esta investigación impulsan a examinar el papel del *BRAF*^{V600E} como biomarcador que actualmente no está integrado en el protocolo de diagnóstico de SOLCA-Guayaquil, siendo los biomarcadores (S100, CD1A y CD68) los utilizados para diagnosticar HLC, a diferencia de lo que ocurre en otros países en los que en el algoritmo diagnóstico sí se incluye la detección de la mutación del *BRAF*^{V600E}. Destacamos además que el seguimiento clínico de pacientes en SOLCA- Guayaquil se lo realiza mediante exámenes de laboratorio como biometría hemática, función renal, función hepática, glucosa, LDH), serie esquelética (dependiendo de la presentación clínica, aunque igual forma parte del protocolo de detección de HCL), ecografía abdominopélvica, gammagrafía al inicio y final del tratamiento, valoración cardiológica e interconsultas con otros especialista dependiendo del inicio y progresión de la enfermedad.

Al evaluar la relación entre el perfil clínico, los biomarcadores, y la respuesta al tratamiento, se encontró que sólo el biomarcador CD1A se expresaba en el 100% de los casos y CD68 (90,90%) y s100 (95,45%) , demostrando que, mediante la histopatología, la inmunohistoquímica es la prueba gold estándar confirmatoria de la HCL, mas no de pronóstico de la enfermedad en la misma. Varios estudios reportados por (P, McClain & Goyal [2], Kapur et al. [18] y Cao et al. [19]), indicaron que la HCL en niños menores de 5 años generalmente afecta a un solo órgano (forma monosistémica unifocal o multifocal), siendo el hueso, la piel y los ganglios linfáticos los órganos afectados con mayor frecuencia (77%, 39%, y 19%, respectivamente); mientras que, en los mayores de 5 años y adultos, la presentación clínica de la enfermedad es multisistémica con compromiso de 2 o más órganos como se observan los resultados en la tabla 1 y 2 respectivamente.[18].

No obstante, se encontró una mayor frecuencia de afección ósea (100% Vs. 77%) que en el estudio de Kapur et al. [18]; lo que refleja un hallazgo importante realizar series esqueléticas (rayos x en todo el cuerpo) al momento del diagnóstico y posterior en su seguimiento cada 3-6-12 meses acorde a los protocolos de Solca-Guayaquil, debido a que la manifestaciones clínicas óseas no repercuten en el estilo de vida, pero dependiendo de la ubicación si puede provocar limitación funcional en las articulaciones o columna vertebral, todo esto con el fin de que no pase desapercibida las lesiones osteolíticas durante la evaluación diagnóstica. Otras de las manifestaciones clínicas de la HCL, es el compromiso pulmonar principalmente en pacientes mayores de 14 años y

adultos [20-22]. Esta manifestación clínica no se ve reflejada en nuestros resultados, debido a que no fue observada dentro de la población estudiada por el rango etario del estudio, siendo en su totalidad menores a 14 años [28].

Los estudios histopatológicos en nuestros resultados revelaron que los biomarcadores observados con mayor frecuencia fueron S100, CD1A, CD68, guardan una relación diagnóstica de la HCL, mas no de valoración pronóstica ligada al tratamiento como se había mencionado anteriormente [19]. Los resultados también evidenciaron que el pronóstico de tratamiento ya sea con respuesta parcial, nula o completa tiene relación con la presentación clínica de la enfermedad. Es decir, si la enfermedad tuvo una presentación multisistémica independientemente de los biomarcadores mencionados, la respuesta al tratamiento será parcial o nula, ya que este tipo de presentación termina siendo de mal pronóstico por su afectación a más de dos órganos.

Los autores Leung, Lam & Leong [26] y Allen et al. [27] coinciden en que los biomarcadores S100, CD1A y CD68 son útiles para el diagnóstico confirmatorio de la HCL, lo que respalda su determinación en pacientes HCL en SOLCA-Guayaquil. Sin embargo, debido al pronóstico desfavorable relacionado con la detección de la mutación del *BRAF*^{V600E} se recomendaría que su identificación forme parte de los protocolos de detección en los pacientes con diagnóstico confirmado de HCL según lo mencionado por Kudo et al. [10], Mourah et al. [23] y Jouenne et al. [24], quienes además coinciden en que el biomarcador más frecuente en pacientes con HCL es *BRAF*^{V600E} seguido de MAPK (aunque MAPK forma parte de una vía de señalización), como protocolos de otros establecimientos de salud.

Encontramos además que el pronóstico de la enfermedad no tiene asociación con la presencia de un biomarcador en específico como se pensaba al inicio, concordando con lo encontrado por Hashmi et al. [28]. Considerando nuestros resultados es importante recomendar nuevos estudios que investiguen la utilidad de S100, CD1A y CD68 para el monitoreo del manejo de esta enfermedad a nivel local. Nuestro estudio tiene varias limitaciones, una de estas es la escasa determinación de *BRAF*^{V600E} en pacientes HCL, historias clínicas no unificadas, datos clínicos incompletos como en el caso de pacientes fallecidos y limitado tamaño muestral debido al diseño unicéntrico. Estas limitaciones nos impiden formular inferencias más exactas sobre la asociación entre los biomarcadores y la

capacidad de respuesta a diversas terapias; sin embargo, los hallazgos nos permiten evaluar el pronóstico de la enfermedad en relación con la terapia y con las presentaciones clínicas iniciales que son explicadas en las tablas 1, 2 y 3 . Además, es importante reconocer que este estudio contribuye valiosa información al contexto ecuatoriano sobre una enfermedad rara, especialmente en lo que respecta a la respuesta al tratamiento y la prevalencia de ciertos biomarcadores.

CONCLUSIONES

En conclusión, la mayoría de los pacientes con HCL diagnosticados en los últimos 5 años (2017-2022) en SOLCA-Guayaquil fueron niños de 5 a 10 años, del sexo masculino. Todos los pacientes presentaron afectación ósea, y un porcentaje significativo también mostró afectaciones en la piel, hígado y el sistema nervioso central (SNC). La mayoría de los pacientes recibieron terapias combinadas (doble esquema o terapia triple y respuesta parcial o completa al tratamiento). Aquellos pacientes que debutaron con manifestaciones clínicas multisistémicas en un 9,09% y 13, 63% tuvieron afectación principalmente en piel, SNC e hígado respondiendo parcial o nulamente al esquema de triple cuádruple terapia explicado en la tabla 3, demostrando que este grupo tendría complicaciones a lo largo de su evolución médica según la información proporcionada por la HC; la respuesta al tratamiento fue parcial en 52.38% de los casos.

Los biomarcadores más comunes fueron S100, CD1A, y CD68. La mutación *BRAF*^{V600E}, a pesar de su relevancia clínica en otros contextos, no fue un foco principal del estudio debido a su limitada detección en SOLCA-Guayaquil. Finalmente, a partir de los hallazgos del estudio se concluye que la positividad de los biomarcadores de S100, CD1A y CD68 son importantes para la evaluación de la presentación clínica de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a SOLCA- Guayaquil por su colaboración con la base de datos institucional, predisposición, tiempo y guía en este estudio retrospectivo. A nuestra tutora por su paciencia, colaboración, contribución de ideas.

REFERENCIAS

1. Rocamora G, Climent F, Solanich X. Histiocitosis. Medicina clínica [Internet]. 2023 [citado 2023 Sep 20];161(4):166–75. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9053348>
2. McClain K, Goyal G. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 2024 Jun 9]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=langerhans%20histiocytosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
3. Lu X, Wei A, Wang G, Du J, Feng L, Ou W, et al. The baseline metabolism parameters of 18F-FDG PET/CT as promising prognostic biomarkers in pediatric Langerhans cell histiocytosis. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery [Internet]. 2023 [citado 2024 Jun 9];13(9):5934–44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10498231/>
4. Hu X, Buhtoiarov I, Wang C, Sun Z, Zhu Q, Huang W, et al. Langerhans Cell Histiocytosis: A Population-based Study of Anatomical Distribution and Treatment Patterns. Journal of Bone Oncology [Internet]. 2022 [citado 2024 Jun 9];36:100454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9530953/>
5. Rodriguez-Galindo, C., & Allen, C. E. (2020). Langerhans cell histiocytosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 135(16), 1319-1331.
6. Shi H, He H, Cui L, Kvedaraite E, Bian Z, Huang T, et al. Transcriptomic landscape of circulating mononuclear phagocytes in Langerhans cell histiocytosis at the single-cell level. Blood [Internet]. 2021 [citado 2023 Sep 20];138(14):1237–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34132762/>
7. Allen C, Merad M, McClain K. Langerhans-Cell Histiocytosis. The New England journal of medicine [Internet]. 2018 [citado 2023 Sep 22];379(9):856–68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334777/>
8. Novosad O, Skrypets T, Pastushenko Y, Titorenko I, Martynchyk A, Skachkova O, et al. MAPK/ERK signal pathway alterations in patients with Langerhans Cell Histiocytosis. Klinicka Onkologie [Internet]. 2018 [citado 2024 Sep 22];31(2):130–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708356/>

9. Goyal G, Young J, Koster M, Tobin W, Vassallo 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 Clinic Proceedings* [Internet]. 2019 [citado 2023 Sep 22];94(10):2054–71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619619302733>
10. Yao J, Wang D, Ma H, Lian H, Zhang L, Wang T, et al. Characteristics and Treatment Outcomes of Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis with Thymic Involvement. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2022 [citado 2024 Jun 15];244:194-202.e5. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(22\)00008-7/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(22)00008-7/abstract)
11. Kudo K, Toki T, Kanazaki R, Tanaka T, Kamio T, Sato T, et al. BRAF V600E-positive cells as molecular markers of bone marrow disease in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Haematologica* [Internet]. 2022 [citado 2024 Jun 15];107(7):1719–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9244822/>
12. Milne P, Bigley V, Gunawan M, Haniffa M, Collin M. CD1c+ blood dendritic cells have Langerhans cell potential. *Blood* [Internet]. 2015 [citado 2024 Jun 17];125(3):470–3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358967/>
13. Medina M, Meyer W, Echeverri C, Builes N. Histiocitosis de células de Langerhans: reporte de caso y revisión de la literatura. *Biomédica* [Internet]. 2021 [citado 2023 Oct 9];41(3):396–402. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572021000300396
14. NIH. Tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans (PDQ®) [Internet]. NIH. 2024 [citado 2024 Jul 7]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/langerhans/pro/tratamiento-langerhans-pdq>
15. Ullauri-Zambrano V, Jaramillo-Aguilar D, Salinas-Herrera M, Suntaxi-Basantes L, Ullauri-Zambrano V, Jaramillo-Aguilar D, et al. Histiocitosis de células mixtas: Reporte de un caso. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 2022 [citado 2023 Oct 7];15(3):434–8. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-4731202200030019

16. Thacker N, Ablá O. Pediatric Langerhans cell histiocytosis: state of the science and future directions. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O* [Internet]. 2019 [citado 2023 Oct 7];17(2):122–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30845115/>
17. Rodríguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr* [Internet]. 2021 [citado 2023 Oct 7];110(11):2892–902. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192374/>
18. Dávila Mendoza René, Figueroa Flores Alejandra, Oliveros Valdés Francisco, Urbina Salazar Antonio. Histiocitosis de células de Langerhans en su presentación focalizada en órbita. Revisión del tema a propósito de un caso. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2019 Ago [citado 2023 Jul 12]; 62(4): 30-34. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422019000400030&lng=es. Epub 16-Oct-2020. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.04>.
19. Kapur P, Erickson C, Rakheja D, Carder K, Hoang M. Congenital self-healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker disease): Ten-year experience at Dallas Children's Medical Center. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2017 [citado 2024 Jul 22];56(2):290–4. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(06\)02515-1/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(06)02515-1/abstract)
20. Cao X, Duan M, Zhao A, Cai H, Chen J, Gao X, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with adult Langerhans cell histiocytosis. *American journal of hematology* [Internet]. 2021 [citado 2024 Jul 22];97(2):203–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34797941/>
21. Georgakopoulou D, Anastasilakis A, Makras P. Adult Langerhans Cell Histiocytosis and the Skeleton. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022 [citado 2024 Jul 23];11(4):909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8875624/>
22. Nourizadeh N, Majidi M, Afzalzadeh M, Taraz Jamshidi S. Multifocal Langerhans' Cell Histiocytosis in an Adult. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology* [Internet]. 2023

- [citado 2024 Jul 23];35(129):227–30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10368165/>
23. Yang P, Hu S, Chai X, Shi X, Liu L, Li L. Adult localized Langerhans cell histiocytosis: A case report. *World Journal of Clinical Cases* [Internet]. 2023 [citado 2024 Jul 23];11(34):8164–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10731173/>
24. Mourah S, How A, Meignin V, Gossot D, Lorillon G, Bugnet E, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019 [citado 2024 Jul 24];47(6):1785–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076591/>
25. Jouenne F, Chevret S, Bugnet E, Clappier E, Lorillon G, Meignin V, et al. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 [citado 2024 Jul 24];55(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806714/>
26. Mendieta X, Patiño D, Bravo M. Distribución mutación BRAF según características epidemiológicas e histopatológicas en cáncer papilar de tiroides: Un estudio observacional de centro único. *Oncología* [Internet]. 2023 [citado 2024 Jul 24];33(3):207–18. Disponible en: <https://roe.solca.med.ec/index.php/johs/article/view/725/668>
27. Leung A, Lam J, Leong K. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World Journal of Pediatrics* [Internet]. 2019 [citado 2024 Jul 25];15(6):536–45. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-019-00304-9>
28. Allen C, Ladisch S, McClain K. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* [Internet]. 2019 [citado 2024 Jul 25];126(1):26–35. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/126/1/26/34346/How-I-treat-Langerhans-cell-histiocytosis>
29. Hashmi H, Murray D, Greenwell J, Shaikh M, Basu S, Krem M. A Rare Case of Erdheim-Chester Disease (Non-Langerhans Cell Histiocytosis) with Concurrent Langerhans Cell Histiocytosis: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Case Reports in Hematology* [Internet]. 2019 [citado 2024 Jul 29];2018:1–6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2018/7865325>

30. Ullauri-Zambrano Verónica, Jaramillo-Aguilar Damary S., Salinas-Herrera Medardo David, Suntaxi-Basantes Leslie M.. Histiocitosis de células mixtas: Reporte de un caso. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 2022 Jul [citado 2024 Ago 28]; 15(3): 434-438. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-4731202200030019&lng=es. Epub 30-Sep-2022. <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1102>.