



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER DESAFÍO  
DIAGNÓSTICO E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

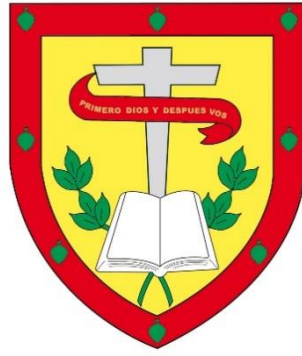
**AUTOR: CHRISTIAN GABRIEL SIGUENCIA LEMA**

**DIRECTOR: DR. ADRIAN ESTEBAN REIBAN ESPINOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER DESAFÍO  
DIAGNÓSTICO E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: CHRISTIAN GABRIEL SIGUENCIA LEMA**

**DIRECTOR: DR. ADRIAN ESTEBAN REIBAN ESPINOZA**

**CUENCA - ECUADOR**

**2026**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Christian Gabriel Siguenca Lema** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106928443**. Declaro ser el autor de la obra: **“Enfermedad de Erdheim-Chester desafío diagnóstico e implicaciones terapéuticas”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

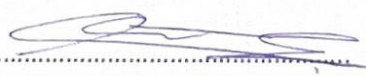
Cuenca, 22 de Abril del 2026

  
E: .....  
**Christian Gabriel Siguenca Lema**  
C.I. **0106928443**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER DESAFÍO DIAGNÓSTICO E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS** " realizado por **CHRISTIAN GABRIEL SIGUENCIA LEMA** con documento de identidad No. **0106928443**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 22 de Abril del 2026

F:   
**Dr. ADRIAN ESTEBAN REIBAN ESPINOZA**  
**DIRECTOR / TUTOR**

**DEDICATORIA**

A mi padre, por apoyarme de manera incondicional desde el inicio, nunca lo hubiera logrado sin tu apoyo. A mi madre, que, aunque no esté presente, sé que está celebrando este éxito conmigo, pero ahora desde el cielo, te amo infinitamente. A mis hermanos y hermanas, por brindarme su comprensión y ayudarme en los momentos donde el rendirse parecía más fácil. A mis amigos, por estar en los momentos precisos. Y en especial a mis maestros y mentores, por no dejarme solo en este proceso de crecimiento profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero dedicar este trabajo de grado a dos personas que han sido fundamentales en mi vida y en la obtención de este logro académico: a mi madre, que falleció durante este proceso, y a mi padre, cuyo apoyo constante ha sido mi mayor fortaleza.

A mi madre, cuya memoria sigue viva en mi corazón, gracias por todo el amor, la sabiduría y la fortaleza que me diste. Aunque ya no estés físicamente, tu espíritu y tus enseñanzas me han acompañado en cada paso. Tus sacrificios y tu dedicación son una inspiración constante, y este logro es tanto tuyo como mío. Te echo de menos todos los días, pero confío en que, desde donde estés, sigues guiándome y protegiéndome. Este título es un tributo a tu amor y a todo lo que hiciste por mí.

A mi padre, que ha estado a mi lado en cada momento de este viaje, gracias por tu inquebrantable apoyo y tu fe en mis capacidades. Tus palabras de aliento, tus consejos sabios y tu presencia constante han sido esenciales para alcanzar esta meta. Has sido mi pilar y mi guía, brindándome la fuerza y la motivación necesarias para seguir adelante incluso en los momentos más difíciles.

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es un trastorno raro, de etiología desconocida, se presenta entre la segunda y séptima década de vida con una media de 46 años. Se caracteriza por la proliferación e infiltración anormal de histiocitos no Langerhans, puede ser asintomática o manifestarse localmente, con afectación ósea como principal signo clínico, o presentar complicaciones sistémicas. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, de imagen y anatomopatológicos que confirman la enfermedad. En la actualidad el tratamiento de la EEC incluye los inhibidores de BRAF, aprobados por la FDA. El pronóstico de la EEC actualmente es favorable debido en parte a la llegada de los inhibidores BRAV al mercado en el año 2016.

**Objetivo general:** describir los métodos de diagnóstico, diversas modalidades de tratamiento y pronóstico de la enfermedad de Erdheim-Chester.

**Metodología:** Se trata de una revisión bibliográfica descriptiva, no experimental. La información recopilada se realizó mediante bases de datos como Elsevier, Science Direct, Scielo y Pubmed, aplicando criterios de inclusión y exclusión y usando palabras claves como: Enfermedad de Erdheim Chester; Diagnóstico; Tratamiento; Histiocitosis; finalmente, se empleó operadores booleanos como AND, OR, NOT.

**Resultados:** mediante la revisión bibliográfica se encontró que, los esquemas terapéuticos actuales incluyen el interferón alfa como la primera línea de tratamiento, así mismo, se dispone de, antagonistas del receptor de IL-6 e inhibidores anti-TNF- $\alpha$  para el tratamiento. La EEC representa un desafío para los médicos, no obstante, es primordial su identificación, para lo cual, es crucial considerar tres aspectos principales que incluyen: hallazgos clínico-patológicos, complementados con hallazgos radiológicos no específicos.

**Palabras clave:** enfermedad de Erdheim-Chester; Histiocitosis; células de Langerhans; tratamiento; Xantogranuloma.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare disorder of unknown etiology that typically presents between the second and seventh decades of life, with a mean age of onset of 46 years. It is characterized by the abnormal proliferation and infiltration of non-Langerhans cell histiocytes. It can be asymptomatic or present with localized symptoms —with bone involvement as the main clinical sign—, or lead to systemic complications. Diagnosis is based on clinical, imaging, and histopathological findings that confirm the disease. Currently, treatment for ECD includes FDA-approved BRAF inhibitors. The prognosis for ECD is currently favorable, in part due to the introduction of BRAF inhibitors to the market in 2016.

**General Objective:** To describe the diagnostic methods, various treatment modalities, and prognosis of the Erdheim–Chester disease.

**Methodology:** This is a descriptive, non-experimental literature review. Data were collected through the Elsevier, ScienceDirect, SciELO, and PubMed databases. Inclusion and exclusion criteria were applied, employing keywords such as: Erdheim–Chester disease, diagnostic, treatment, and histiocytes. Finally, Boolean operators, including AND, OR, and NOT, were employed.

**Results:** The literature review revealed that current therapeutic regimens include interferon alpha as the first-line treatment. Likewise, IL-6 receptor antagonists and anti-TNF- $\alpha$  inhibitors are available for treatment. ECD represents a challenge for physicians; however, its identification is essential; therefore, it is crucial to consider three main aspects, including clinicopathological findings, complemented by nonspecific radiological findings.

**Keywords:** Erdheim–Chester disease; Histiocytosis; Langerhans cells; treatment; Xanthogranuloma.

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RESUMEN</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b> .....                                    | <b>10</b> |
| <b>METODOLOGÍA</b> .....                                     | <b>12</b> |
| <b>DESARROLLO</b> .....                                      | <b>13</b> |
| <b>Descripción y curso de la enfermedad</b> .....            | <b>13</b> |
| 1.1.1 Epidemiología.....                                     | 13        |
| 1.1.2 Fisiopatología .....                                   | 14        |
| 1.1.3 Manifestaciones clínicas .....                         | 14        |
| <b>Abordaje diagnóstico y exámenes complementarios</b> ..... | <b>18</b> |
| 1.1.1 a) Radiológicos: .....                                 | 18        |
| 1.1.2 b) Inmunohistoquímica (IHQ):.....                      | 19        |
| <b>Tratamiento y pronóstico</b> .....                        | <b>21</b> |
| 1.1.1 <i>Pronóstico</i> .....                                | 23        |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....                                    | <b>25</b> |
| <b>ANEXOS</b> .....  | <b>27</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....                                    | <b>32</b> |

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una enfermedad poco frecuente, en la actualidad, reclasificada por la Histiocyte Society dentro del conjunto «L» (histiocitosis de Langerhans) (1). Está caracterizada por: infiltración tisular de histiocitos monoclonales que están cargados de lípidos, respuesta inflamatoria crónica, fibrosis en un grado variable y disfunción orgánica. Siendo la osteoesclerosis de huesos largos su manifestación clínica más frecuente (2).

Los casos reportados de EEC se han incrementado en los últimos 15 años, hasta noviembre de 2010, se habían notificado menos de 400 casos distintos en la literatura médica (3). Para noviembre del 2014, la American Society of Hematology informó 650 casos de EEC (4). Y hasta julio de 2019, el Rare Systemic Hematologic Disorders reportó alrededor de 1.500 casos a nivel mundial (5). Según la Histiocyte Society, la relación hombre/mujer al momento del diagnóstico es de 3:1, mientras que la edad media es de 55 a 60 años (6).

El diagnóstico de EEC se basa en tres pilares fundamentales, que incluyen: hallazgos clínicos-patológicos y radiológicos no específicos (7). En este contexto y una vez identificados los hallazgos clínicos, la radiografía y la gammagrafía ósea juegan un rol importante cuando existe compromiso óseo. Mientras que, el estudio histopatológico en el que se identifican infiltrados histiocitarios granulomatosos se considera el Gold estándar para su diagnóstico (8).

Debido a su rareza y a la baja incidencia en la población, hay pocos registros y publicaciones sobre la EEC, ya que afecta a una pequeña parte de la población y está dispersa geográficamente (9). De modo que, el principal desafío para los médicos es el diagnóstico oportuno de la EEC y la consecuente decisión terapéutica apropiada para cada paciente (10).

A razón de ello, este trabajo de investigación está dirigido a proporcionar y establecer

información acerca de los criterios diagnósticos y los esquemas terapéuticos recomendados en la actualidad.

Por consiguiente, sabiendo lo que conlleva un diagnóstico tardío de la enfermedad de Erdheim Chester, nos debemos preguntar ¿Cuáles son los principales métodos diagnósticos, características clínicas y nuevos esquemas terapéuticos para diagnosticar y tratar la enfermedad de Erdheim Chester?

## **METODOLOGÍA**

La presente revisión bibliográfica se llevó a cabo mediante la búsqueda de documentos de índole científica, exclusivos de los últimos 5 años hasta la actualidad, y enfocados en el tema de "enfermedad de Erdheim-Chester", haciendo énfasis en los aspectos relacionados con el diagnóstico y el tratamiento, así mismo, se incluyeron artículos en inglés y español. Por el contrario, el material científico con información incompleta, artículos publicados antes del 2019 o que no tengan acceso abierto y gratuito fueron excluidos para el desarrollo de la presente revisión bibliográfica. Los artículos fueron recuperados de bases de datos confiables y de carácter científico como: Elsevier, Science Direct, Scielo, y Pubmed. y mediante el uso de palabras claves validadas de acuerdo a MeSH, DeCS y EMTRE como: Enfermedad de Erdheim Chester, tratamiento, histiocitosis, células de Langerhan, y en inglés: Erdheim-Chester disease; histiocytosis; Langerhans-Cell; xanthogranulomas; treatment, además, se utilizaron operadores booleanos como AND, OR, NOT. Posterior a ello, para la selección de artículos, primero se tomó en consideración los criterios de inclusión y exclusión, de modo que, con la ayuda del director de tesis y teniendo en cuenta los criterios antes expuestos, se procedió con la selección de artículos que sean específicos del tema y la exclusión de algunos otros que no cumplieron dichos criterios.

## **DESARROLLO**

### **Descripción y curso de la enfermedad**

La Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) fue descrita por primera vez en el año de 1930 por el patólogo Jakob Erdheim y el médico William Chester como granulomatosis lipoidea, y luego pasó a ser conocida con el nombre de sus descubridores (11). La EEC es una condición rara, que ha sido reclasificada por la Histiocyte Society dentro del grupo «L» (histiocitosis de Langerhans); y desde 2016, también por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una neoplasia mieloide inflamatoria. (12). La EEC se distingue por una proliferación descontrolada de células provenientes del sistema fagocítico mononuclear (incluyendo células dendríticas, monocitos y macrófagos), una respuesta inflamatoria crónica, grados variables de fibrosis y disfunción orgánica (13).

#### **1.1.1 Epidemiología**

A pesar de que la literatura ha documentado menos de 2000 casos de EEC, la incidencia exacta sigue siendo desconocida debido a la extrema rareza de la enfermedad. En Estados Unidos, los datos epidemiológicos provienen de un estudio del Instituto Nacional de Salud (NIH) que incluyó a 60 pacientes, mientras que en Europa se basa en una cohorte francesa de 165 pacientes. En estos estudios se observó una mayor prevalencia en hombres (70-75%) y una edad promedio de diagnóstico de 46 años, con un rango de edades entre 25 y 79 años (14).

Se ha observado que la EEC es infrecuente en los extremos de la vida, de modo que, los casos reportados en pediatría suelen ser raros (un aproximado de 20 casos reportados hasta la actualidad), y suelen debutar con una lesión masiva de xantogranuloma juvenil (JXG) del sistema nervioso central (SNC), asociado a la mutación BRAF -V600E (15).

### **1.1.2 Fisiopatología**

Hasta el 2012, resultaba desafiante determinar si las células tumorales en la EEC se originaban de un único ancestro celular o de múltiples linajes, así como identificar mutaciones conductoras. Esto dificultaba discernir si la EEC era benigna o maligna. No obstante, desde ese año, se han descubierto mutaciones y fusiones activadoras recurrentes de quinasas en las vías MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) y fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-AKT en muchos pacientes con EEC. Este descubrimiento constituyó una sólida evidencia de que en la EEC es predominante un trastorno neoplásico de origen clonal, impulsado por la señalización constitutiva de MAPK. Además, marcó uno de los primeros hitos en el desarrollo de estrategias de terapia molecular para abordar la histiocitosis. (16).

De igual manera en la actualidad se ha reportado que entre el 57 y el 75% de los pacientes con EEC son portadores de la mutación BRAF-V600E lo que nos muestra que la fisiopatología es aún más compleja de lo que se sospechaba anteriormente, este descubrimiento proporciona argumentos a favor de una proliferación clonal (asociada a la mutación BRAFV600E), sumada a una acumulación de histiocitos no clonales en los tejidos relacionados con citocinas proinflamatorias y quimiocinas circulantes (17).

### **1.1.3 Manifestaciones clínicas**

La EEC se manifiesta de manera muy heterogénea y variada, y la sintomatología depende de cada paciente y el sitio de infiltración, de modo que, esta se puede presentar como una lesión focal asintomática o progresar y manifestarse como una enfermedad multisistémica. Entre las ubicaciones más afectadas se incluyen: huesos largos, seno maxilar, vasos sanguíneos de gran tamaño, retroperitoneo, corazón, pulmones, sistema nervioso central (SNC)(18).

### ***a) Manifestaciones óseas***

La afección de los huesos largos en la EEC se registra en hasta el 95% de los casos y puede detectarse mediante técnicas de imagen como radiografías convencionales, tomografías computarizadas (TC) o la tomografía por emisión de positrones (PET-CT). En la evaluación histopatológica, se identifican histiocitos con aspecto espumoso o epitelial, rodeados de tejido fibroso (19). Los pacientes tienden a desarrollar osteoesclerosis simétrica bilateral en los huesos metadiafisarios alrededor de las rodillas, una característica clínica patognomónica de la EEC, y por lo general, está asociada con dolor óseo en las extremidades inferiores, en el 50% de los casos. Además, se ha observado afectación en el esqueleto axial y en los huesos pequeños del pie en el 47% y 9% de los casos (11).

Aunque se han descrito diversos métodos para valorar la afectación ósea, para Estrada-Veras y su grupo de trabajo, la gammagrafía ósea utilizando tecnecio-99 se destaca como la modalidad diagnóstica más precisa para detectar afecciones, siendo superior a las radiografías convencionales (20).

### ***b) Manifestaciones cardiovasculares***

Las manifestaciones cardiovasculares están presentes hasta en dos tercios de los pacientes con EEC, sin embargo, suelen presentarse de manera asintomática y diagnosticados de manera incidental en mayores de 60 años. El principal hallazgo identificable en TC es el revestimiento de todas las paredes de la aorta y sus ramas con tejido blando fibrótico, denominado, "aorta recubierta" (21).

En menor proporción se puede presentar pseudotumores de la aurícula derecha; estenosis de las arterias coronarias e infarto de miocardio por infiltración de las arterias coronarias. En

general, la afectación de este sistema suele presentarse como pericarditis, derrame pericárdico o taponamiento cardiaco, siendo este último el resultado de la infiltración pericárdica (22).

***c) Infiltración urológica, nefrológica y retroperitoneal.***

La afectación retroperitoneal se presenta entre el 30%-50% de los pacientes. El hallazgo principal es el denominado riñón “peludo”, la infiltración de la grasa perirrenal provoca un contorno irregular y puede o no estar relacionada con hidronefrosis en el 27% de los casos. A diferencia de la fibrosis retroperitoneal idiopática, la aorta en la EEC está recubierta en su totalidad por tejido fibroso, el mismo que no solo rodea la aorta y la cápsula renal, sino que también se extiende a la porción proximal de los uréteres generando una estenosis y obstrucción ureteral (23).

***d) Manifestaciones pulmonares***

La afectación pulmonar en general suele ser asintomática, o puede debutar con tos, disnea y en raras ocasiones insuficiencia respiratoria, en general, los pacientes pueden presentar enfermedades pleurales caracterizadas por derrame unilateral o bilateral, mientras que en la infiltración parenquimatosa se encuentra agrandamiento interlobulillar bilateral, micronódulos interlobulillares quísticas u opacidades en vidrio esmerilado, los cuales se pueden detectar mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) en el 30%-50% (24).

Para Das et al, la afectación pulmonar ocurre entre el 15% y el 41% y se caracteriza por afección pleural (que puede manifestarse como engrosamiento o derrame pleural) o afección parenquimatosa (que puede generar lesiones peribroncovascular, septal interlobular). Según Das et al, la TC muestra engrosamiento del tabique interlobulillar de aspecto liso en los 2/3 de

los casos, nodularidad centrolobulillar, y patrón en vidrio deslustrado en el 36-42% de los pacientes con distribución subpleural (25).

*e) Manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), faciales y orbitarias.*

Las manifestaciones del SNC en la EEC están presente hasta en el 50% de casos y se relaciona con mayor mortalidad y por ende peor pronóstico. Las alteraciones piramidales y cerebelosas son los principales hallazgos y están presentes en el 41 % y 45%, según su orden descrito (26). Diversas fuentes bibliográficas incluyen otros síntomas como: cefalea, convulsiones, déficits cognitivos, parálisis de pares craneales, alteraciones sensoriales, asociado a lesiones orbitales como exoftalmos bilateral, debido a la infiltración de tejidos blandos retroorbitarios, las técnicas de imagen empleadas ponen de manifiesto patrones vascular, tumoral y neurodegenerativo (27).

Según Qiao J, el 30% de los pacientes afectados por ECD experimentan afectación ocular, lo que convierte el área ocular en una ubicación superficial y de fácil acceso para la obtención de muestras patológicas (28).

*f) Manifestaciones endocrinas*

Hasta un tercio de los pacientes con EEC debutan con la diabetes insípida, como el primer signo de la enfermedad. La producción disminuida de hormonas a nivel de la adenohipófisis está presente en la mayoría de los casos. Los déficits hormonales que pueden presentarse en orden de frecuencia, incluyen: la hormona del crecimiento (GH), hiperprolactinemia, déficit de gonadotropinas, de tirotrópina y de corticotropina. En la resonancia magnética el 24% de pacientes presentan infiltración de la glándula pituitaria asociado a engrosamiento del tallo hipofisiario (29).

### ***g) Manifestaciones cutáneas***

La afectación de la piel en la EEC, se observa con mayor frecuencia como lesiones similares a xantelasmas en el 25% a 30% de los pacientes, los párpados superiores y espacios periorbitarios son la ubicación más común, otras manifestaciones cutáneas de la EEC incluyen placas inespecíficas o lesiones papulonodulares que afectan las piernas, el tronco y/o la espalda (22).

### **Abordaje diagnóstico y exámenes complementarios**

El diagnóstico de la EEC se basa en hallazgos clínico-patológicos, que pueden complementarse con hallazgos radiológicos no específicos, organizados de la siguiente manera (30):

#### **1.1.1 a) Radiológicos:**

- Radiografía: es útil para detectar anomalías, como la osteoesclerosis diametafisaria bilateral de los huesos largos caracterizado por mantener la integridad de las epífisis.
- Gammagrafía ósea: se observa captación anormal en los extremos proximal y distal de la tibia y el extremo proximal del fémur.
- Tomografía por emisión de positrones con fluorodexocigluosa (PET-CT con FDG): Es crucial adquirir imágenes de PET de cuerpo completo (desde la cabeza hasta los dedos de los pies) para capturar la osteoesclerosis de la rodilla, se prefiere la PET-CT debido a la capacidad de evaluar en conjunto la afectación de otros órganos, además, es útil en la selección del sitio de la biopsia de tejido.
- Tomografía computarizada (TC): se identifica infiltración de grasa perirrenal y revestimiento circunferencial de tejido blando de la aorta.

- Resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral: revela lesiones con señal baja en T1, señal alta en T2 y FLAIR. La captación de contraste puede ser mínima central o captación total de la lesión de forma heterogénea

En este contexto, para Peixoto et al, la afectación ósea en la Rx, se caracteriza por osteosclerosis diametáfisaria bilateral simétrica, y mediante gammagrafía ósea con  $^{99m}\text{Tc}$  muestran fuerte captación epifisaria; En la afectación del SNC mediante la RM se observa un tallo hipofisario engrosado, puede presentar lesiones hiperintensas en T2WI en la sustancia blanca, tronco del encéfalo y el cerebelo (31).

Para Wang et al, el hallazgo común en la afectación orbitaria son masas isointensas en T1 e hipointensas en T2; por otra parte, en la infiltración perinéfrica con o sin hidronefrosis se observa una banda gruesa semejante a tejido blando; la afectación pulmonar se caracteriza por un engrosamiento interlobulillar pulmonar bilateral, nódulos centrolobulillares, opacidad en vidrio esmerilado (32).

### **1.1.2 b) Inmunohistoquímica (IHQ):**

El diagnóstico patológico de las neoplasias histiocíticas son complejas debido a la rareza y la presencia de hallazgos histopatológicos inespecíficos. La IHQ utiliza anticuerpos para detectar antígenos específicos en una muestra de tejido (14).

- En el 80% al 90% de los casos, las muestras de tejido de EEC muestran anomalías en las vías, proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK-ERK) y fosfatidilinositol-3-Kinasa (PI3K-AKT), siendo la mutación más frecuente la BRAF-V600E en aproximadamente el 60% de los casos. Otras alteraciones notables incluyen

mutaciones en: MAP2K1 que representa entre el 15-20%, KRAS / NRAS representando el 5-8%, PIK3CA en el 5% y fusiones de quinasas en el 3% (33).

- La biopsia de tejido en casos de EEC revela histiocitos espumosos que son positivos para CD68 y CD163, negativos para CD1a y en ocasiones, otros marcadores menos sensibles como S10 o células gigantes de Touton. La confirmación patológica se logra con la positividad para CD68 y la negatividad para CD1a, ambos marcadores son suficientes y necesarios para el diagnóstico. Además, se puede observar fibrosis circundante durante el estudio histopatológico (34).

Según Benson JC et al, en el aspecto histológico, la EEC se caracteriza por la presencia de histiocitos espumosos cargados de lípidos y con núcleo pequeño, además de células gigantes multinucleadas de Touton. Asimismo, tras el uso de técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), Benson JC et al, señala la positividad de marcadores histiocíticos como CD68 y CD163, la ausencia de CD1 y Largerina y una expresión negativa o poco positiva de S-100, lo que resulta útil para diferenciarla de otras enfermedades (35).

**Tabla 1: Principales hallazgos clínicos de la ECD**

| <b>ORGANO AFECTADO</b>    | <b>FRECUENCIA</b> | <b>CARACTERISTICAS/HALLAZGOS</b>   |
|---------------------------|-------------------|--|
| <i>Sistema óseo</i>       | 95%               | Osteosclerosis en la metadiáfisis de los huesos alrededor de la rodilla, el esqueleto axial y los huesos pequeños de los pies  |
| <i>Endocrino</i>          | 50–70%            | Diabetes insípida, deficiencias hormonales de la hipófisis anterior e hiperprolactinemia   |
| <i>Cardiocirculatorio</i> | 50–80%            | Infiltración periaórtica “aorta recubierta”; infiltración de las ramas del tronco supraaórtico, arterias viscerales, estenosis de la arteria renal y arterias coronarias |
| <i>Respiratorio</i>       | 50%               | Infiltración mediastínica; Engrosamiento de los senos pleural, septal y maxilar  |
| <i>Cardíaco</i>           | 40–70%            | Infiltración y derrame pericárdico, pseudotumor auricular derecho y surco auriculoventricular  |
| <i>Retroperitoneo</i>     | 40-50%            | Infiltración perirrenal “riñón peludo”; hidronefrosis e infiltración suprarrenal   |
| <i>Sistema nervioso</i>   | 40%               | Deterioro cognitivo, ataxia y neuropatía periférica; masas de tronco encefálico/cerebelo; mejora de la materia blanca cerebral; y engrosamiento del tallo dural          |

|                      |     |   |
|----------------------|-----|---|
|                      |     | y pituitario  |
| <i>Orbita</i>        | 30% | Masas orbitales   |
| <i>Dermatológica</i> | 25% | Lesiones similares a xantelasma alrededor de los ojos, la cara, el cuello y los pliegues inguinales |

**Tabla1:** Principales hallazgos clínicos de la ECD extraído de Qiao J, Ma R, Peng X, He W. Erdheim-Chester disease with bilateral orbital masses and multi-systemic symptoms: two case reports. World J Surg Oncol. 2023;21(1).

### **Tratamiento y pronóstico**

Años atrás la terapia para la EEC consistía en quimioterapia o terapia inmunosupresora reportando tasas de mortalidad en tres años del 60%. Posterior se introdujo el interferón alfa, no obstante, tras mostrar tasas bajas de respuesta ante EEC grave y mala tolerancia provocó el desuso del mismo. Actualmente, las terapias dirigidas con inhibidores de las vías quinasa pasaron a conformar la primera línea para el tratamiento de la EEC (36).

Gracias a una mejor comprensión de la enfermedad, se han podido implementar terapias dirigidas según la mutación que presenta el paciente. Por ejemplo, en pacientes con mutación BRAF asociada a disfunción orgánica, la primera línea de tratamiento consiste en el uso de inhibidores BRAF como vemurafenib, que fue aprobado por la FDA en 2016. Para aquellos pacientes que no presentan la mutación BRAF, se recomiendan inhibidores de MEK como cobimetinib. En aquellos pacientes con mutación BRAF-V600E sin afectación orgánica, se debe evaluar la toxicidad y considerar entre diferentes opciones de tratamiento, como inhibidores BRAF, interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), antagonistas de interleucinas como anakinra, infliximab, tocilizumab, cladribina (37).

### **Interferón alfa**

Goyal et al, tras evaluar diversas fuentes sobre regímenes de tratamiento, determinó el uso del interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y IFN- $\alpha$  pegilado como primera línea para tratar la EEC, los mismos que demostraron mayor beneficio y tasas de supervivencia más elevadas, mientras que la

cladribina y anakinra mostraron eficacia moderada (14). Cuando la primera línea esta contraindicada se opta por terapia convencional de segunda línea, que incluye fármacos como tocilizumab (antagonista del receptor de IL-6) e infliximab (inhibidor anti-TNF- $\alpha$ ), así mismo, Goyal et al, evidenció cierto grado de beneficio del uso de metotrexato como complemento para reducir la inmunogenicidad del infliximab (14).

Para Cao et al, el uso de terapias no dirigidas como el IFN- $\alpha$  implica una remisión parcial frente a las terapias dirigidas, no obstante, la terapia con IFN- $\alpha$  muestra una respuesta clínica de hasta el 80% con tasas de supervivencia general de 3 años del 84% independiente de la gravedad y afectación orgánica, demostrando gran superioridad frente a otros fármacos del mismo grupo, por lo que, aún es considerado el tratamiento de primera línea para países en desarrollo (38).

### ***Vemurafenib***

El vemurafenib es un inhibidor de la quinasa BRAF, el cual, fue aprobado por primera vez en 2011 para pacientes con melanoma metastásico asociado a mutaciones BRAF V600; Posteriormente en el año 2016, la FDA aprobó el vemurafenib para pacientes con EEC que presenten mutaciones BRAF V600E, en la actualidad se considera un fármaco de primera línea para tratar la EEC (39).

El vemurafenib fue aprobado en base a los resultados de VE-BASKET, un estudio de fase II sobre vemurafenib en pacientes con mutación BRAF V600 incluyó a 22 pacientes diagnosticados con ECD y 4 con histiocitosis de células de Langerhans. En este estudio, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 54.5% (IC del 95%, 32.2%-75.6%) las tasas de

superivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia general (SG) a dos años fueron del 83% (IC del 95%: 66%-100%) y 95% (IC del 95%, 85%-100%) respectivamente (40)

En la revisión sistemática de Aziz et al, se analizó el uso de vemurafenib para tratar la ECD, y se pudo determinar una notable mejoría clínica y altas tasas de respuesta, no obstante, por los varios efectos secundarios asociados al uso de vemurafenib, su uso está limitado a pacientes con EEC asociado a la mutación BRAF V600E (41).

Debido a que aproximadamente el 25 % de los pacientes con EEC presentan mutaciones en las vías de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP2K1, KRAS y NRAS), la opción terapéutica son los inhibidores de MEK, dentro de este grupo incluyen al cobimetinib como tratamiento de elección, el cual, muestra ser efectivo en pacientes que presentaron efectos adversos con vemurafenib (42).

### ***1.1.1 Pronóstico***

La introducción de terapias específicas para la EEC ha generado un incremento en la tasa de supervivencia en los últimos 20 años, pasando del 43% en 1996 al 83% en la actualidad. El pronóstico está influenciado por el lugar de infiltración histiocítica y la respuesta al tratamiento, y otros factores como la edad avanzada, la afectación multisistémica, niveles elevados de proteína o la presencia de una infección (43).

**Tabla2: Tabla sobre el tratamiento de la ECD**

| <b>TERAPIA DIRIGIDA - INHIBIDORES DE BRAF</b> |   |
|---|---|
| <b>VEMURAFENIB</b>                            | 480-960 mg dos veces al día<br>Aprobada por la FDA en 2017, se sugiere comenzar con 240-480 mg dos veces al día luego aumentar la dosis de acuerdo a la respuesta. Los efectos adversos incluyen: rash cutáneo, fatiga, artralgia, cáncer de células escamosas, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. |
| <b>DABRAFENIB</b>                             | 75-150 mg dos veces al día<br>Tratamiento exitoso informado en varios casos y 1 serie. Se comienza con 50 a 75 mg dos veces al día y modificar según la respuesta y las toxicidades observadas.   |

| <b>TERAPIA DIRIGIDA - INHIBIDORES DE MEK</b> |   |  |
|--|---|--|
| <b>COBIMETINIB</b>                           | 20-60 mg al día durante 21 días de un ciclo de 28 días            | Buena respuesta al tratamiento como agente único en pacientes con mutaciones BRAF-V600E. Los efectos tóxicos incluyen: retinopatía serosa, erupción cutánea, miocardiopatía, por lo que se sugiere monitoreo cada 3 meses con ecocardiograma y examen dermatológico semestral. |
| <b>TRAMETINIB</b>                            | 1-2 mg al día   | Se observó respuesta a trametinib como agente único para EEC con mutaciones en KRAS, MAP2K1, y NRAS. En la mayoría de casos la enfermedad se controla con dosis bajas (0,5-1,0 mg/día). El efecto adverso más común es la erupción cutánea.                                    |
| <b>TERAPIA CONVENCIONAL DE PRIMERA LÍNEA</b> |   |  |
| <b>PEG-IFN-A</b>                             | 135 µg SC/semana (dosis estándar) o 180 µg SC/semana (dosis alta) | El uso de IFN-α en dosis altas y por tiempo prolongado beneficia a pacientes con afectación del SNC o cardíaca. Sin embargo, presenta una alta frecuencia de efectos adversos y una tasa de supervivencia a 5 años del 68%.  |

**Tabla 2:** Tratamiento de la ECD extraído de Goyal G, Heaney ML, Collin M, Durham BH, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020 (15)

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Erdheim-Chester es poco conocida por lo que diagnosticarla resulta compleja para el médico general, los expertos recomiendan considerar tres aspectos principales: 1) los hallazgos clínicos, destacando como característica patognomónica la osteoesclerosis metadiafisaria simétrica bilateral, asociada con dolor óseo en las extremidades inferiores. 2) La anatomía patológica, revela la presencia de histiocitos espumosos cargados de lípidos con núcleos pequeños, junto con células gigantes multinucleadas de Touton. Además, mediante inmunohistoquímica se observa la positividad de marcadores histiocíticos como CD68 y CD163, la ausencia de CD1 y langerina, y una expresión negativa o débilmente positiva de S-100. Y por último 3) los estudios imagenológicos que, aunque no específicos, son útiles para identificar diversas afecciones. La radiografía revela afectación ósea caracterizada por osteoesclerosis metadiafisaria bilateral simétrica, mientras que la gammagrafía ósea muestra una fuerte captación epifisaria. Por otro lado, la tomografía computarizada permite observar la infiltración de grasa perirrenal (riñón peludo) y el revestimiento circunferencial de tejido blando de la aorta (aorta recubierta).

Los esquemas terapéuticos actuales usados para el tratamiento del Erdheim Chester, consideran el uso de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y IFN- $\alpha$  pegilado, como primera línea, tras demostrar altas tasas de efectividad y supervivencia, no obstante, la terapia dirigida a bloquear las vías de señalización pasó a conformar la primera línea de tratamiento. El Vemurafenib recibió la aprobación en 2017 después de demostrar beneficios clínicos en pacientes participantes con EEC del estudio BASKET. En este ensayo, se observó una tasa de respuesta del 54,5% (IC del 95%, 32,2% -76,6%), una tasa de supervivencia global a dos años del 95% y supervivencia libre de progresión a dos años del 83%. Por otra parte, el uso de otros

fármacos como el cobimetinib actualmente se considera una opción terapéutica tras demostrar eficacia y seguridad en las vías MAP2K1, KRAS y NRAS. En la actualidad, la investigación sobre la EEC tiene un avance importante, por lo que existen nuevos fármacos útiles en su tratamiento que están aún en estudio.

Finalmente, si bien la tasa de supervivencia de esta enfermedad ha mejorado desde su descubrimiento, la coexistencia de ciertos factores de riesgo puede empeorar su pronóstico. En general, este depende del lugar de infiltración y de la respuesta del paciente a los tratamientos.

## ANEXOS

Tabla 3: Artículos revisados

| #  | Año  | Autor                              | Tipo de estudio      | Revista   | Título   | Inclusión | Exclusión | Motivos de exclusión |
|----|------|------------------------------------|----------------------|---|--|-----------|-----------|----------------------|
| 1  | 2021 | Marta Fuentes Alonso               | Carta al autor       | Open Respiratory Archives                         | Erdheim-Chester Disease: Difficulties in Diagnosis and Treatment.  | X         |           |                      |
| 2  | 2016 | John L. Frater                     |                      | The American Society of Hematology (Blood)        |  |           | X         | No cumple criterios  |
| 3  | 2016 | Jean Francois Emile                | Artículo de revisión | The American Society of Hematology (Blood)        |  |           | X         | No cumple criterios  |
| 4  | 2016 | Steven H. Swerdlow                 | Review Series        | Blood First Edition paper                         | The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.                         | X         |           |                      |
| 5  | 2014 | Julien Haroche                     | Artículo de revisión | Curr Rheumatol Rep                                |  | X         |           |                      |
| 6  | 2015 | Haroche J, Abla O.                 | Artículo de revisión | American Society of Hematology                    |  | X         |           |                      |
| 7  | 2020 | Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart | Review Series        | The American Society of Hematology (Blood)        | Erdheim-Chester disease  | X         |           |                      |
| 8  | 2021 | Gabriela Alejandra Sosa            | Reporte de caso      | Rev de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba | Caso clínico Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba.  | X         |           |                      |
| 9  | 2021 | Luis Carlos Salazar                | Reporte de caso      | Biomédica   | Enfermedad de Erdheim-Chester: primer caso pediátrico reportado en Colombia.                                     | X         |           |                      |
| 10 | 2020 | Gaurav Goyal,1 Mark L. Heaney      | Review               | The American Society of Hematology (Blood)        | Erdheim-Chester disease: Consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era | X         |           |                      |

|    |      |                                    |                          |   |  |   |   |                     |
|----|------|------------------------------------|--------------------------|---|--|---|---|---------------------|
| 11 | 2021 | Ricardo Adolfo Zapata-González     | Reporte de caso          | Rev Colomb Cir                                | Chester erdheim costal disease: Case report and literature review.   | X |   |                     |
| 12 | 2021 | Alexander Reyes Lobo               | Reporte de caso          | Revista Colombiana de Hematología y Oncología | Presentación inusual ósea en paciente adolescente con Erdheim-Chester.   | X |   |                     |
| 13 | 2023 | Zhong-en Gao                       | Reporte de caso          | Heliyon                                       | A case report of Erdheim-Chester disease—clinically characterized by recurrent fever, multiple bone destruction, and antinuclear antibodies  | X |   |                     |
| 14 | 2019 | Gaurav Goyal, MBBS; Jason R. Young | Consensus recommendation | Mayo clinic                                   | 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 | X |   |                     |
| 15 | 2019 | Ernesto Cisneros Bernal            | Presentación de caso     | Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM | Diagnóstico incidental de Enfermedad de Erdheim-Chester en paciente con presentación inusual.  | X |   |                     |
| 16 | 2020 | Hema Merai                         | Case report              | Journal of Clinical Imaging Science           |  |   | X | no cumple criterios |
| 17 | 2023 | Moezedin Javad Rafiee              | Case report              | Radiology Case Reports                        | Pancreatic involvement in Erdheim-Chester disease: Rare presentation of a rare disease.  | X |   |                     |
| 18 | 2022 | Verónica Rubio, M                  | Case report              | Asociación Argentina de oncología clínica     | Paciente con enfermedad de erdheim chester diagnosticado a partir de lesión en sistema nervioso central.   | X |   |                     |
| 19 | 2022 | Ismail Elbaz Younes                | Review                   | Human Pathology Reports                       | Updates on Erdheim-Chester disease   | X |   |                     |
| 20 | 2019 | Bilel Ben Amor                     | Case report              | PanAfrican Medical Journal                    | Erdheim-Chester disease revealed by diabetes insipidus.  | X |   |                     |
| 21 | 2023 | Nikhil Vasandani                   | Case report              | Cureus  |  |   | X | no cumple           |

|    |      |  |                  |  |  |   |  | critérios |
|----|------|--|------------------|--|--|---|--|-----------|
| 22 | 2021 | Antonio Adolfo Guerra Soares Brandão       | Carta al editor  | Hematology   | Clinical, laboratory and genetic features of Erdheim-Chester disease patients: analysis of a retrospective cohort of two reference centers in Latin America.                     | X |  |           |
| 23 | 2020 | Alejandro Reibaldi                         | Case report      | Revista de reumatología                              | Enfermedad de Erdheim-Chester. Serie de diecinueve casos y un diagnóstico diferencial de relevancia.   | X |  |           |
| 24 | 2023 | Giuseppe Romano                            | Case report      | Radiology Case Reports                               | Apparently isolated CNS involvement in Erdheim-Chester disease: Case report.   | X |  |           |
| 25 | 2022 | Vallejo Herrera MJ                         | Carta científica | Endocrinol Diabetes Nutr.                            | Erdheim---Chester disease: Diagnosis in endocrinology  | X |  |           |
| 26 | 2023 | Silvia Ruiz-Abril                          | Reporte de caso  | Spanish Journal of Case Records in Internal Medicine | Más allá del diagnóstico: enfermedad de Erdheim-Chester, un reto para el internista  | X |  |           |
| 27 | 2022 | Aziz SN, Proano L, Cruz C, Tenemaza MG     | Review           | Cureus   | Vemurafenib in the Treatment of Erdheim Chester Disease: A Systematic Review   | X |  |           |
| 28 | 2018 | Diamond EL, Subbiah V, Craig Lockhart A    | Original         | JAMA Oncol.  | Vemurafenib for BRAF V600-mutant erdheim-chester disease and langerhans cell histiocytosis analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. | X |  |           |
| 29 | 2019 | Cao XX, Niu N, Sun J, Cai H, Sun J, Cai H, | Review           | Orphanet J Rare Dis.                                 | Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon- $\alpha$ treatment among patients with Erdheim-Chester disease                            | X |  |           |
| 30 | 2020 | Park JJH, Hsu G, Siden EG,                 | review           | CA Cancer J Clin.                                    | An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians.   | X |  |           |

|    |      |                                |             |                              |   |   |  |  |
|----|------|--------------------------------|-------------|------------------------------|---|---|--|--|
| 31 | 2023 | Benson JC, Vaubel R, Ebne BA   |             |                              | Erdheim-Chester Disease.  | X |  |  |
| 32 | 2019 | Wang F, Cao X, Niu N, Zhang Y  | Review      | Am J Roentgenol.             | Multisystemic imaging findings in Chinese patients with erdheim-chester disease   | X |  |  |
| 33 | 2022 | Peixoto A, Martins G, Leitão J | Case report | Radiol Case Reports.         | Erdheim-Chester disease: Typical radiologic findings of a multisystemic disease   | X |  |  |
| 34 | 2023 | Qiao JY, Ma R, Peng X, He W    | case report | World J Surg Oncol           | Erdheim-Chester disease with bilateral orbital masses and multi-systemic symptoms: two case reports.  | X |  |  |
| 35 | 2020 | Cohen Aubart F, Idbaih A       | Original    | Neurology.                   | Central nervous system involvement in Erdheim-Chester disease: An observational cohort study.   | X |  |  |
| 36 | 2019 | Das JP, Xie L, Riedl CC,       | Review      | Br J Radiol.                 | Cardiothoracic manifestations of Erdheim-Chester disease.   | X |  |  |
| 37 | 2020 | Jahantab MB, Salehi V          | Case Report | Case Rep Gastrointest Med.   | Cholecystomegaly: A Case Report and Review of the Literature.   | X |  |  |
| 38 | 2023 | Aggarwal A, Taychert M,        | Review      | Oncology                     | Erdheim-Chester Disease: A Case Report of BRAF V600E-Negative, MAP2K1-Positive ECD Diagnosed by Blood Next-Generation Sequencing Assay and a Brief Literature Review. | X |  |  |
| 39 | 2017 | Estrada-Veras JI, O'Brien KJ,  | Review      | Blood                        | The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: An observational cohort study.  | X |  |  |
| 40 | 2021 | Giardullo L, Altomare A,       | Review      | Int J Mol Sci.               | Osteoblast dysfunction in non-hereditary sclerosing bone diseases   | X |  |  |
| 41 | 2021 | Thau A, Gazaille R, Calvo A    | review      | J Case Reports Images Oncol. | Clinical and diagnostic imaging manifestations of Erdheim-Chester disease.  | X |  |  |
| 42 | 2023 | Jridi M, Ben Achour T,         | Case report | Clin Case Reports.           | Erdheim-Chester disease: A multisystem disease case illustration with rare manifestations and   | X |  |  |

|    |      |                                 |             |                                  |                       |   |  |  |
|----|------|---------------------------------|-------------|----------------------------------|-----------------------|---|--|--|
|    |      | Naceur I,                       |             |                                  | treatment challenges. |   |  |  |
| 43 | 2019 | Cuneo B,<br>Lopez-<br>pineda A, | Case report | Open<br>Respiratory<br>Archives. |                       | X |  |  |

**Tabla 3:** Artículos revisados para la elaboración de este proyecto.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
2. Cuneo B, Lopez-pineda A, Soler-catalu JJ. *Open Respiratory Archives*. 2019;1(2):7–13.
3. Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, et al. Erdheim-Chester disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(4).
4. Haroche J, Abla O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease. *Hematol (United States)*. 2015;2015(1):571–8.
5. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135(16):1311–8.
6. 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(22):2672–81.
7. Sprenger F, Pecorari AG, Filho VV, Kluppel ST, Staats AC. Rare Case of a Patient With Erdheim-Chester Disease Presenting With Atypical Breast Involvement. *J Breast Cancer*. 2024;27(2):141–6.
8. Jridi M, Ben Achour T, Naceur I, Smiti M, Ben Ghorbel I, Lamloum M, et al. Erdheim-Chester disease: A multisystem disease case illustration with rare manifestations and treatment challenges. *Clin Case Reports*. 2023;11(2):1–5.
9. Guerra Soares Brandão AA, Ramires Neder Abdo A, Lage LA de PC, Fatobene G, Pereira J, Rocha V. Clinical, laboratory and genetic features of Erdheim-Chester disease patients: analysis of a retrospective cohort of two reference centers in Latin

- America. *Hematol (United Kingdom)*. 2022;27(1):65–9.
10. Reibaldi A, Sager L, Calvo R, Gallo J, Ortiz A, Baena D, et al. Enfermedad de Erdheim-Chester. Serie de diecinueve casos y un diagnóstico diferencial de relevancia. *Rev Argent Reum*. 2020;31(2):31–6.
  11. Thau A, Gazaille R, Calvo A, E Borchers C, Warwar R, Boyce W, et al. Clinical and diagnostic imaging manifestations of Erdheim-Chester disease. *J Case Reports Images Oncol*. 2021;7(1):1–7.
  12. Sosa GA, Dogliani P, Guidi AE, Marangoni MA, Lavarda M, Fainstein-Day P. Caso clínico *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba* 2021; 78(4):398-401 398. 2021;78(4):398–401.
  13. Salazar LC, Moreno LÁ, Jaramillo LE, Cabrera EV. Enfermedad de Erdheim-Chester: primer caso pediátrico reportado en Colombia. *Biomédica*. 2021;41(4):615–24.
  14. Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester disease: Consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020;135(22):1929–45.
  15. Zapata-González RA, Bedoya-Muñoz LJ, Montoya-Medina C. Chester erdheim costal disease: Case report and literature review. *Rev Colomb Cir*. 2021;36(3):534–9.
  16. Alexander Reyes Lobo. Kelly Paz. María Alexandra Perez Sotelo. Adriana Castillo. Presentación inusual ósea en paciente adolescente con Erdheim-Chester. *Hematol y Oncol*. 2021;34–9.
  17. Gao Z en, Li J jing, Sheng K, Liu R, Fan F, Zhou L mei, et al. A case report of Erdheim-Chester disease—clinically characterized by recurrent fever, multiple bone destruction, and antinuclear antibodies. *Heliyon*. 2023;9(8):e18867.
  18. Fuentes Alonso M, Álava Echavarría N, Liendo Martínez KH, De Miguel Díez J. Erdheim-Chester Disease: Difficulties in Diagnosis and Treatment. *Open Respir Arch*.

- 2021;3(1):4–6.
19. Giardullo L, Altomare A, Rotondo C, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast dysfunction in non-hereditary sclerosing bone diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15).
  20. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave RH, Durham BH, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: An observational cohort study. *Blood Adv.* 2017;1(6):357–66.
  21. Cisneros Bernal E, Gutiérrez Rodríguez EA, Soto Salazar LG. Diagnóstico incidental de Enfermedad de Erdheim-Chester en paciente con presentación inusual. *Rev la Fac Med.* 2019;62(2):22–30.
  22. Aggarwal A, Taychert M, Hasanin L, Doll D, Basuino MG, Hasanein H. Erdheim-Chester Disease: A Case Report of BRAF V600E-Negative, MAP2K1-Positive ECD Diagnosed by Blood Next-Generation Sequencing Assay and a Brief Literature Review. *Oncology (Williston Park).* 2023;37(7):298–302.
  23. Jahantab MB, Salehi V, Mehrabi S, Abedini L, Yavari Barhaghtalab MJ. Cholecystomegaly: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med.* 2020;2020(37):1–5.
  24. Rafiee MJ, Taylor J, Hickeson M, Friedrich MG, Chetrit M. Pancreatic involvement in Erdheim-Chester disease: Rare presentation of a rare disease. *Radiol Case Reports.* 2023;18(5):1809–20.
  25. Das JP, Xie L, Riedl CC, Hayes SA, Ginsberg MS, Halpenny DF. Cardiothoracic manifestations of Erdheim-Chester disease. *Br J Radiol.* 2019;92(1104).
  26. Cohen Aubart F, Idbah A, Galanaud D, Law-Ye B, Emile JF, Charlotte F, et al. Central nervous system involvement in Erdheim-Chester disease: An observational cohort study. *Neurology.* 2020;95(20):E2746–54.
  27. Romano G, Cirillo M, Bonavita S, Toro G, Di Pietro A, Lavorgna L, et al. Apparently

- isolated CNS involvement in Erdheim-Chester disease: Case report. *Radiol Case Reports*. 2023;18(12):4431–4.
28. Qiao JY, Ma R, Peng X, He W. Erdheim-Chester disease with bilateral orbital masses and multi-systemic symptoms: two case reports. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):1–9.
  29. María José Vallejo Herreraa, Francisco José Sánchez Torralvoa, Verónica Vallejo Herreraab GOF. Erdheim---Chester disease: Diagnosis in endocrinology. *Endocrinol y Nutr Complejo Hosp Univ Cáceres, Cáceres, Spain*. 2022;16(5):444–6.
  30. Verónica Rubio, M. Florencia Ranero AVQ. Paciente con enfermedad de erdheim chester diagnosticado a partir de lesión en sistema nervioso central. *Utilidad del pet-tc*. 2022;83–6.
  31. Peixoto A, Martins G, Leitão J. Erdheim-Chester disease: Typical radiologic findings of a multisystemic disease. *Radiol Case Reports*. 2022;17(12):4859–67.
  32. Wang F, Cao X, Niu N, Zhang Y, Wang Y, Feng F, et al. Multisystemic imaging findings in Chinese patients with erdheim-chester disease. *Am J Roentgenol*. 2019;213(6):1179–86.
  33. Elbaz Younes I, Ellis A, Zhang X. Updates on Erdheim-Chester disease. *Hum Pathol Reports*. 2022;28(February):300636.
  34. Amor B Ben, Sayadi, Jemel M, Mrabet H, Hadhri R, Slim T, et al. Erdheim-chester disease revealed by diabetes insipidus. *Pan Afr Med J*. 2019;33:1–6.
  35. Benson JC, Vaubel R, Ebne BA, Tobin WO, Giannini C. Erdheim-Chester Disease. 2023;(May):505–10.
  36. Wilcox SR, Reynolds SB, Ahmed AZ. Erdheim–Chester Disease: Investigating the Correlation between Targeted Treatment Therapy and Disease Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2024;16(7).
  37. Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology

- basket and umbrella trials for clinicians. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(2):125–37.
38. Cao XX, Niu N, Sun J, Cai H, Wang FD, Wang YN, et al. Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon- $\alpha$  treatment among patients with Erdheim-Chester disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–8.
39. Diamond EL, Subbiah V, Craig Lockhart A, Blay JY, Puzanov I, Chau I, et al. Vemurafenib for BRAF V600-mutant erdheim-chester disease and langerhans cell histiocytosis analysis of data from the histology-independent, phase 2, open-label VE-BASKET study. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):384–8.
40. Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin WO, Vassallo R, Ryu JH, 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 Clin Proc.* 2019;94(10):2054–71.
41. Aziz SN, Proano L, Cruz C, Tenemaza MG, Monteros G, Hassen G, et al. Vemurafenib in the Treatment of Erdheim Chester Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(6):5–11.
42. Gagliardo CM, Giammanco A, Vaglio A, Pegoraro F, Cefalù AB, Averna M, et al. Erdheim-Chester disease as complex clinical presentation and diagnosis: A case report and concise review of literature. *Med (United States).* 2024;103(17):E37870.
43. Silvia Ruiz-Abril , Jacinto Herráez-García , José Ignacio Madruga-Martín NG-S. Más allá del diagnóstico: enfermedad de Erdheim-Chester, un reto para el internista. *Spanish J Case Rec Intern Med.* 2023;2023(2):66–70.

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR  
**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Christian Gabriel Siguencia Lema portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106928443**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Enfermedad de Erdheim-Chester desafío diagnóstico e implicaciones terapéuticas”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de Abril del 2026

  
F.....  
**Christian Gabriel Siguencia Lema**  
C.I. 0106928443