

# **ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER**

## **MONOCLONALIDAD Y ESTUDIO MUTACIONAL**

### **SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

#### **Unidad de Enfermedades Minoritarias**

##### **H. Universitari General Vall D'Hebron Barcelona (Barcelona)**

En colaboración con:

Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona (Barcelona)

Hospital Universitario Parc Taulí (Sabadell)

Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias)

Hospital de Cruces. Bilbao (Guipúzcoa)

Hospital Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete (Albacete)

Hospital Universitario de Henares (Madrid)

Hospital General Reina Sofia (Murcia)

Hospital de La Pitié-Salpêtrière-Paris

# **ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER**

## **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

- ✓ Estudio monoclonalidad
- ✓ Estudio mutación BRAF-V600E

**Líneas de trabajo investigación EDC**

**Resultados preliminares**

**Limitaciones**

**Planes de futuro**

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## ✓ **Introducción**

- ✓ Enfermedades Histiocitarias
- ✓ Manifestaciones clínicas
- ✓ Diagnóstico-Seguimiento

## ✓ **Etiopatogenia**

## ✓ **Tratamiento**

## ✓ **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

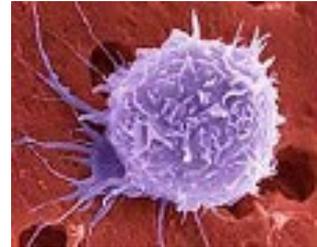
- ✓ Estudio monoclonalidad
- ✓ Estudio mutación BRAF-V600E

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN

### HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS NO LANGERHANS

Las histiocitosis son un gran y heterogéneo grupo de **enfermedades xantogranulomatosas** resultando de la proliferación y acumulación de *histiocitos reactivos* o *neoplásicos*.



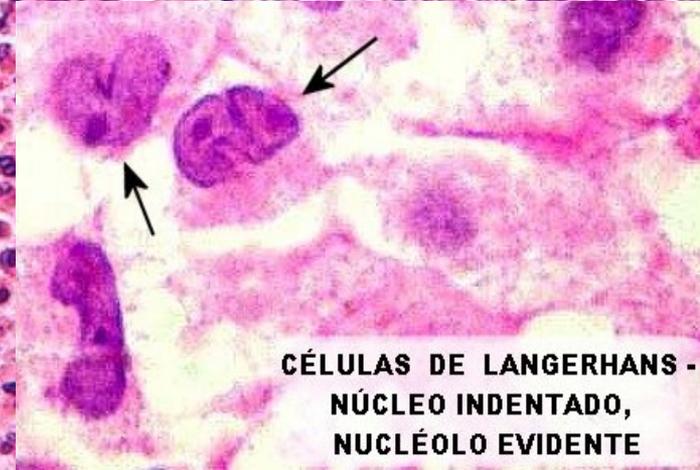
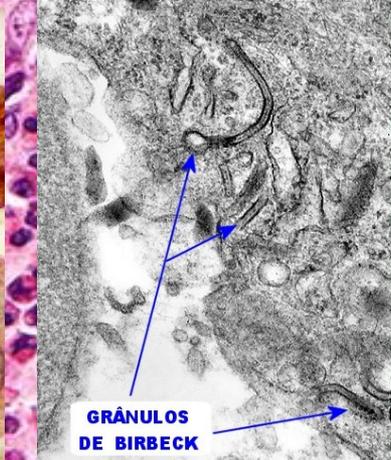
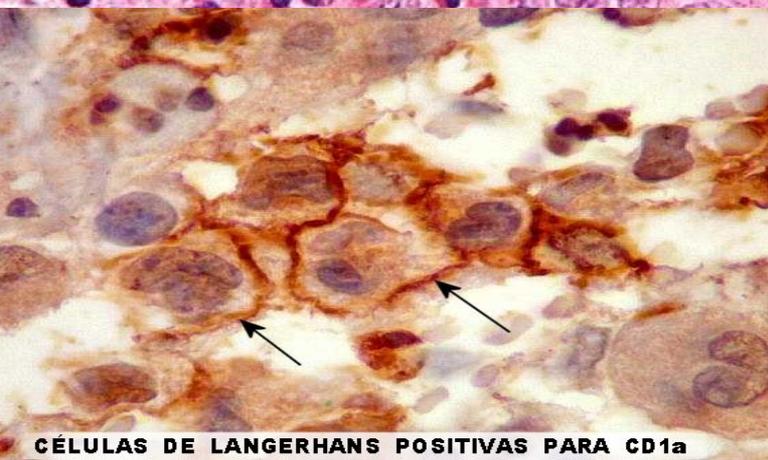
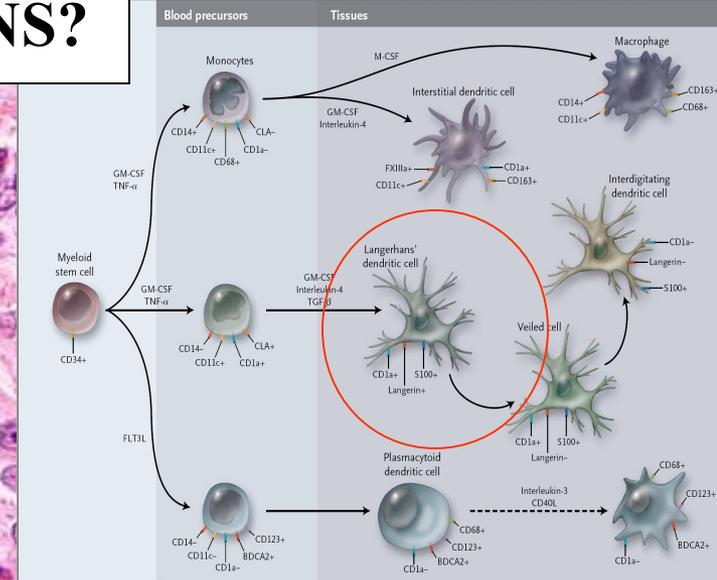
### CLASIFICACIÓN HISTIOCITOSIS:

- Clase I: H. de células de Langerhans
- Clase II: H. de células de no Langerhans sin rangos de malignidad
- Clase III: Trastorno histiocitario maligno

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN

¿Y qué es una CÉLULA DE LANGERHANS?

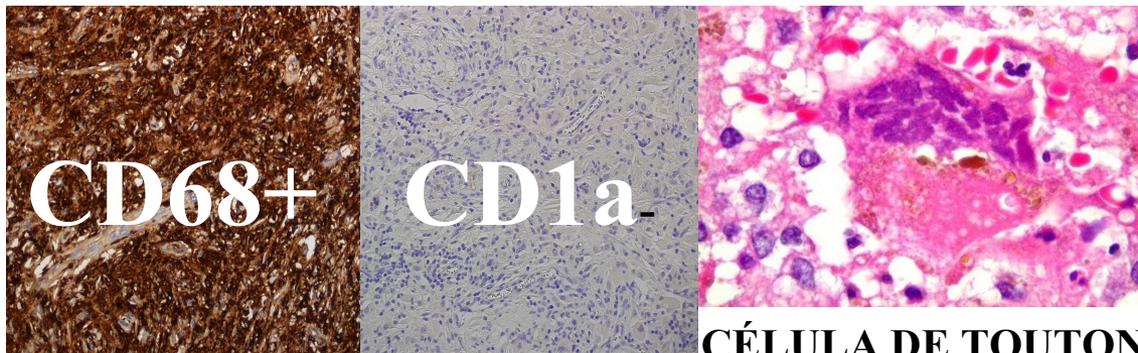


# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

- Infiltración por histiocitos



CÉLULA DE TOUTON

- Lesiones osteoesclerosas

50% AFECTACIÓN EXTRAESQUELÉTICA



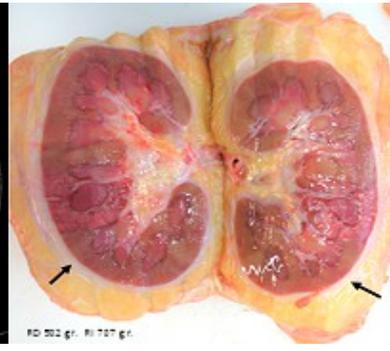
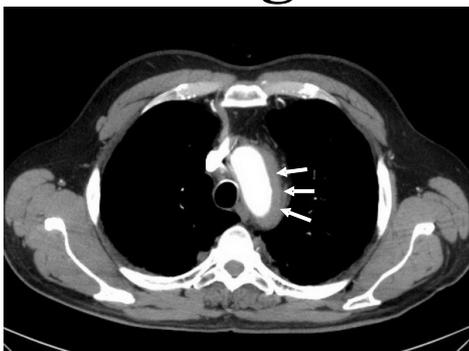
# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN

### Multiorgánica

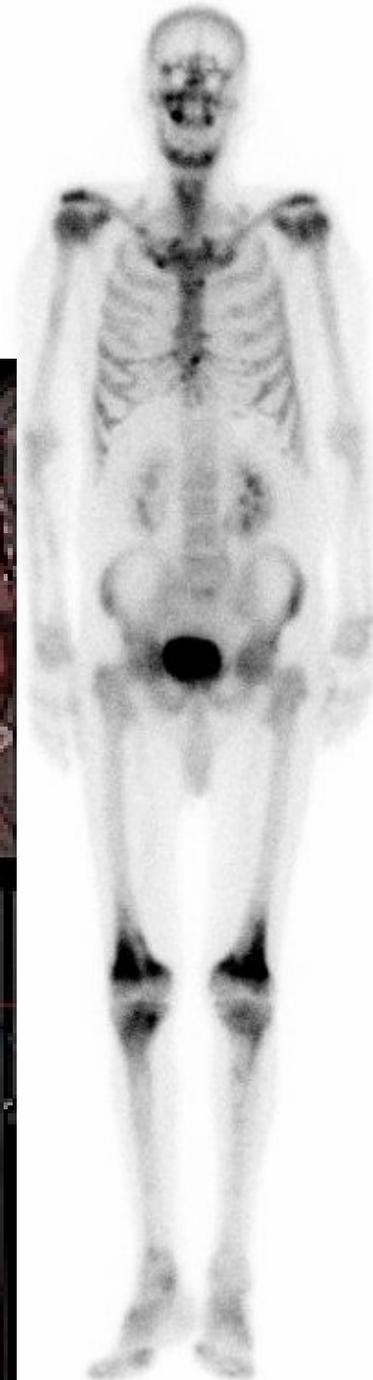


### Heterogenicidad clínica



# APECTACIÓN POR APARATOS Y SISTEMAS

	FRECUENTE	INFRECUENTE
PIEL	Xantelasmas	
OFTALMOLÓGICO	Proptosis	
NEUROLÓGICO	Sd. Piramidal Sd. Cerebeloso Meningiomas E.cerebrovascular	Espinal Cefalea migrañosa Epilepsia
ENDOCRINOLOGICO	Neurohipofisitis Adenohipofisitis	Tiroidea Suprarenal Gonadal
CARDIACA	Pericardio Coronariopatía Sistema conducción	Valvulopatía Masa atrial Miocardio
VASCULAR	Periaortitis	Trombosis venosas
PULMONAR	N.intersticial Engrosamiento pleural	
RETROPERITONEAL	Fibrosis retroperitoneal	
ÓSEA	Esclerosis metadiafisaria	
MUSCULAR		Patrón miogeno
GASTROINTESTINAL	Paniculitis mesenterica Isquemia intestinal	Pancreatitis

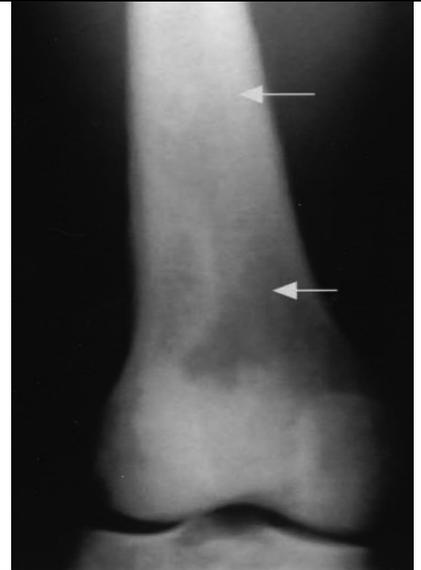


# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## ALTERACIONES OSEAS

### OSTEOESCLEROSIS METADIAFISARIA

- ✓ TÍPICA
- ✓ PATOGNÓMONICA
- ✓ NO CONSTANTE
- ✓ ASINTOMÁTICA

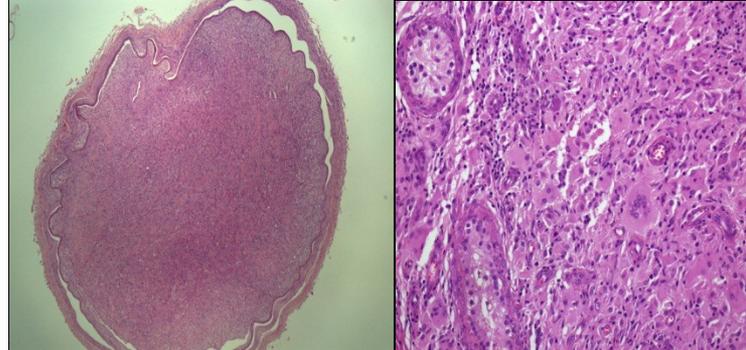
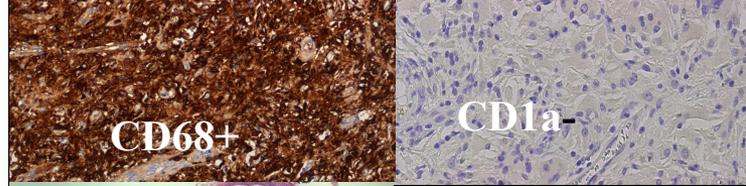
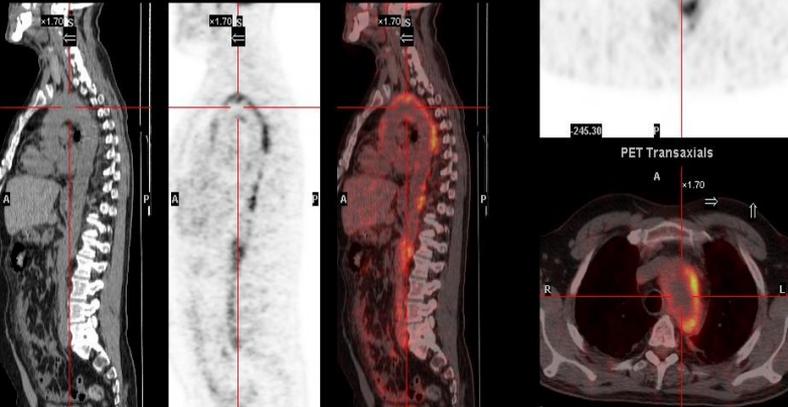
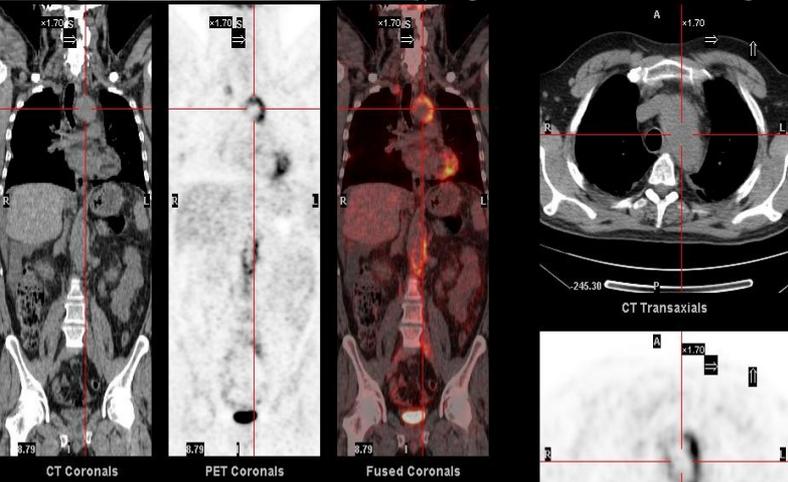
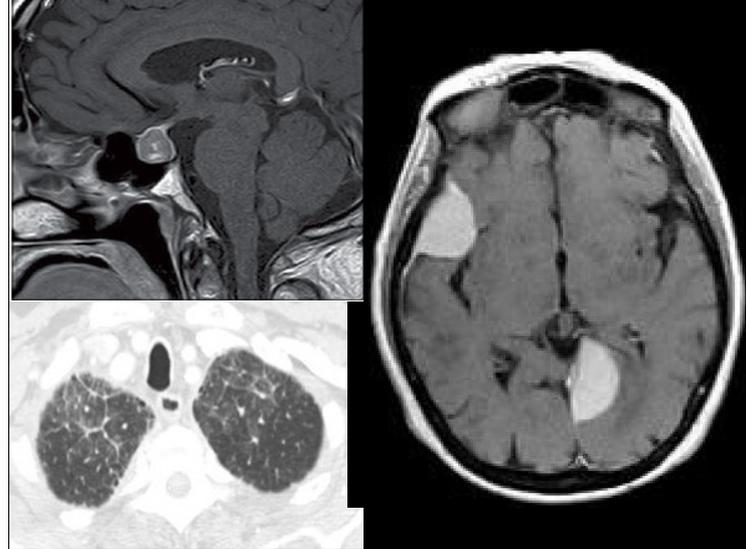
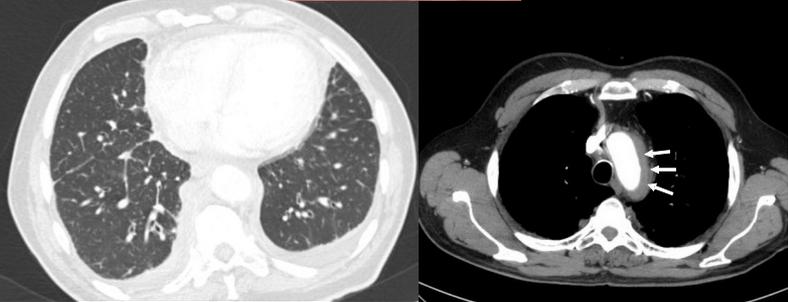


# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNOSTICO

### CUANDO DEBEMOS PENSAR EN ERDHEIM-CHESTER?

- **Fibrosis retroperitoneal de localización atípica alta**
  - **Periaortitis (coarted aorta)**
  - **Infiltración perirenal (kairy kidney)**
- **Osteoesclerosis metadiafisaria huesos largos**
- Neumopatía intersticial interlobular-septal
- Paniculitis meséntérica
- Ictus. Meningiomas múltiples
- Proptosis. Nódulo infiltrativo esclero-corneal
- Lesiones cutáneas hiperpigmentadas. Xantelasmas
- Hipofisitis



# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## Manifestaciones clínicas menos frecuentes

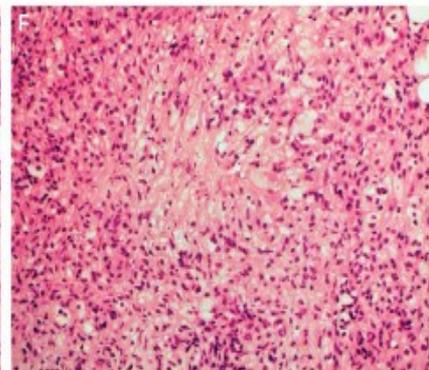
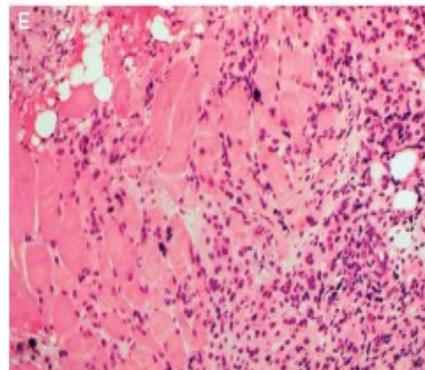
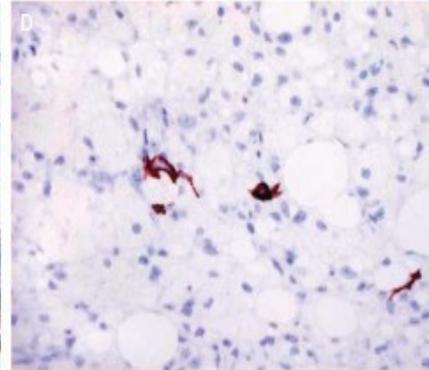
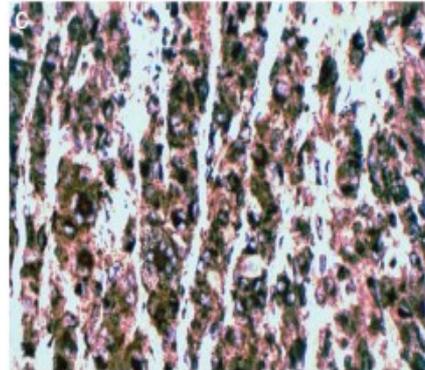
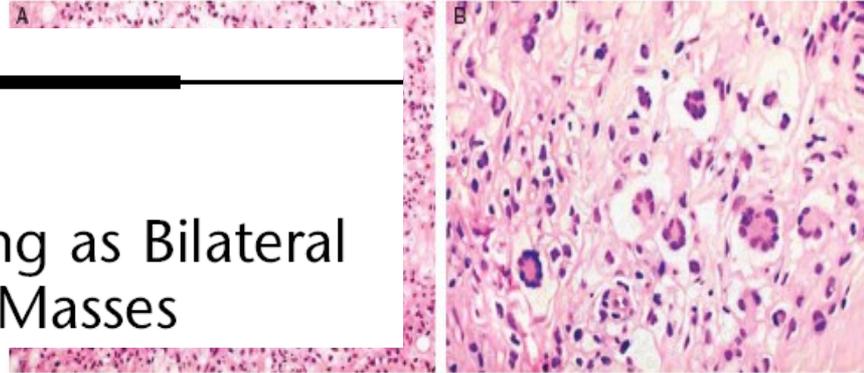
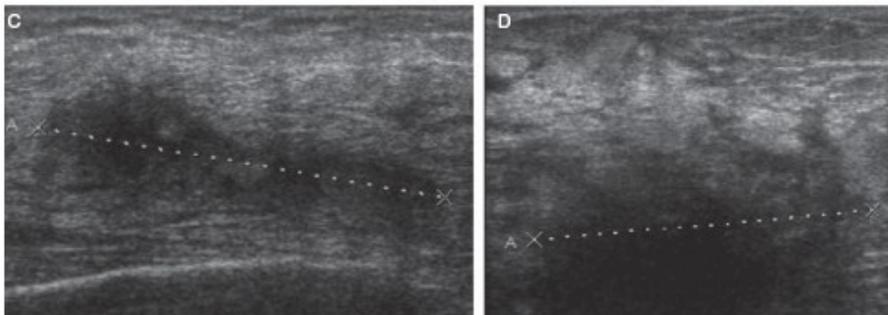
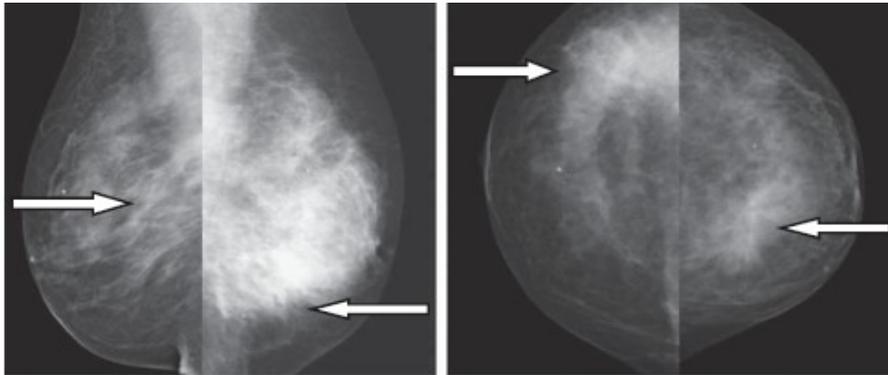
- Hepato-esplenomegalia
- Síndrome poliadenopático
- Mastitis-Pseudotumor mamario
- Sinusopatía
- Periodontitis
- Infiltración paratiroides
- Pancreatitis
- Musculoesquelético
- Síndrome nefrótico

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN

### CASE REPORT

Erdheim-Chester Disease Presenting as Bilateral Clinically Malignant Breast Masses



# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

- ✓ Gran heterogeneidad clínica
- ✓ Curso agresivo
- ✓ Mala respuesta a tratamientos múltiples
- ✓ Desconocimiento de su etiopatogenia

## PRONÓSTICO

### **Extensión y localización de la afectación extraesquelética.**

La afectación SNC y aparato cardiovascular es un factor de mal pronóstico, siendo un predictor de mortalidad independiente.

# **ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER**

**TRATAMIENTO**

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## TRATAMIENTO

- Glucocorticoides
- Inmunosupresores
- Citostáticos
- TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS:

### **Interferon Alfa 2a**

AntiTNF (Infliximab)

Antagonista receptor IL1 (Anakinra)

Inhibidor del PDGF (Imatinib)

- Trasplante de progenitores

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## TRATAMIENTO

- Glucocorticoides
- Inmunosupresores
- Citostáticos
- TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS:

### **Interferon Alfa 2a**

AntiTNF (Infliximab)

Antagonista receptor IL1 (Anakinra)

Inhibidor del PDGF (Imatinib)

Vemurafenib (antiBRAF)

- Trasplante de progenitores

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## TRATAMIENTOS:

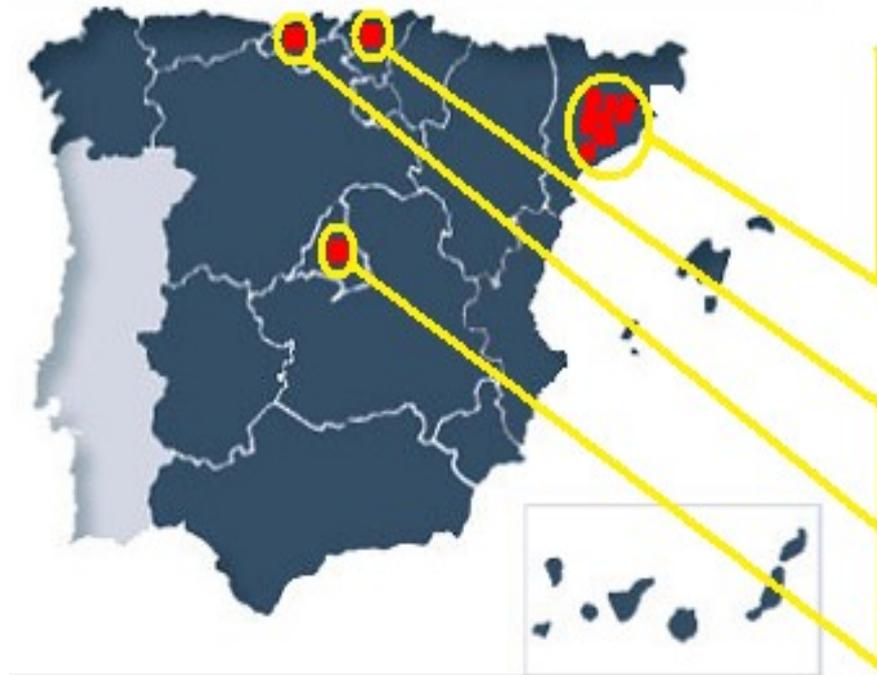
- ✓ NO CURATIVOS
- ✓ ESTABILIZAR LA ENFERMEDAD
- ✓ MEJORÍA LENTA TEMPORAL
- ✓ ÓRGANO DEPENDIENTE

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN



- ✓ Dar a conocer la Enfermedad
- ✓ Notificación de casos diagnósticados en la Península



Hospital de Bellvitge Barcelona (4 casos)  
Hospital de Vall d'Hebron Barcelona (3 casos)  
Hospital Clínic de Barcelona (1 caso)  
Hospital Germans Trias i Pujol Badalona (1 caso)

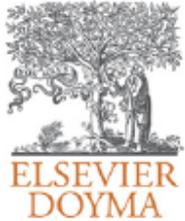
Hospital de Cruces Bilbao (1 caso)

Hospital de Cabueñas Gijón (1 caso)

Hospital de La Paz Madrid (1 caso)

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN



MEDICINA CLÍNICA

[www.elsevier.es/medicinaclinica](http://www.elsevier.es/medicinaclinica)



Nota Clínica

## Enfermedad de Erdheim-Chester: estudio de 12 casos

Montserrat Juanós Iborra<sup>a</sup>, Albert Selva-O'Callaghan<sup>a,\*</sup>, Javier Solanich Moreno<sup>b</sup>,  
Antonio Vidaller-Palacin<sup>b</sup>, Salvador Martí<sup>c</sup>, Josep Maria Grau Junyent<sup>d</sup> y Miquel Vilardell Tarrés<sup>a</sup>,  
en representación del Grupo para estudio de la Enfermedad de Erdheim-Chester<sup>◇</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Vall d'Hebron, Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN

Caso	Sexo	Años		Cardiovascular	Neurológica	Pulmonar	Ósea*	Riñones «peludos»	Endocrina	Oftálmica	Cutánea	Histológica	Fallecimiento
		Incio	Dx										
1	V	24	29	Periaortitis. AAA. T. mesentérica	AVC	Neumopatía intersticial	No	No	Neurohipofisitis. Diabetes insípida	Queratitis (ceguera)	Xantelasmas. Exantema macular	Queratitis granulomatosa <sup>b</sup> . Biopsia cutánea. Biopsia muscular	No
2	V	49	51	Periaortitis. Shock cardiogénico	AVC. Meningioma	Neumopatía intersticial	No	Sí	Hipogonadismo hipergonadotrópico (infiltración testicular)	-	Pigmentación pruriginosa	Orquitis granulomatosa <sup>b</sup> . Biopsia cutánea. Necropsia	Sí
3	M	60	63	Periaortitis. D. pericárdico. IC, FA	Paquimeningitis. HC	Neumopatía intersticial	Sí	Sí	-	-	-	Necropsia	Sí
4	M	16	24	-	Pancerebritis. Estatus epiléptico	-	No	No	Adenohipofisitis. Insuficiencia suprarrenal secundaria	-	Dermatitis atópica. Paniculitis	Biopsia muscular	No
5	V	29	59	AAT	-	-	Sí	No	Nódulo tiroideo. Panhipofisitis. Diabetes insípida. Hipogonadismo hipogonadotrópico	Exoftalmos	Xantelasmas	Tiroiditis granulomatosa <sup>b</sup>	No
6	V	76	77	D. pericárdico. HTAP	Meningiomas	-	Sí	Sí	Adenohipofisitis. Insuficiencia suprarrenal secundaria	-	Xantelasmas	Necropsia	Sí
7	M	28	33	-	-	Neumopatía intersticial	Sí	No	Masa hipofisaria. Diabetes insípida	Exoftalmos	-	Biopsia hipofisaria. Biopsia de senos	No
8	M	59	61	Periaortitis. D. pericárdico	AVC	-	Sí	No	-	Exoftalmos	Xantelasmas	Biopsia ósea. Biopsia cutánea. Biopsia orbitaria	Sí
9	V	46	54	Periaortitis	-	-	Sí	Sí	Panhipofisitis. Diabetes insípida. Hipogonadismo hipogonadotrópico	Exoftalmos	-	Biopsia orbitaria	No
10	M	50	50	Periaortitis	LOES	-	Sí	No	Neurohipofisitis. Diabetes insípida	-	-	Biopsia ósea	No
11	V	61	61	D. pericárdico. T. auricular	-	Pleuritis	Sí	Sí	-	-	-	Biopsia renal (perirrenal)	No
12	V	72	72	Infiltración pericárdica. Periaortitis. IM infiltración anillo valvular. Rotura cuerda tendinosa	-	Engrosamiento pleural. Neumopatía intersticial	Sí	Sí	-	Infiltración retroorbitaria asintomática sin proptosis	Xantelasmas	Biopsia pleural	No

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN

Caso	Sexo	Años		Cardiovascular	Neurológica	Pulmonar	Ósea*	Rifones «peludos»	Endocrina	Oftálmica	Cutánea	Histológica	Fallecimiento
		Incio	Dx										
1	V	24	29	Periaortitis. AAA. T. mesentérica	AVC	Neumopatía intersticial	No	No	Neurohipofisitis. Diabetes insípida	Queratitis (ceguera)	Xantelasmas. Exantema macular	Queratitis granulomatosa <sup>b</sup> . Biopsia cutánea. Biopsia muscular	No
2	V	49	51	Periaortitis. Shock cardiogénico	AVC. Meningioma	Neumopatía intersticial	No	Sí	Hipogonadismo hipogonadotrópico (infiltración testicular)	-	Pigmentación pruriginosa	Orquitis granulomatosa <sup>b</sup> . Biopsia cutánea. Necropsia	Sí
3	M	60	63	Periaortitis. D. pericárdico. IC, FA	Paquimeningitis. HC	Neumopatía intersticial	Sí	Sí	-	-	-	Necropsia	Sí
4	M	16	24	-	Pancerebritis. Estatus epiléptico	-	No	No	Adenohipofisitis. Insuficiencia suprarrenal secundaria	-	Dermatitis atópica. Paniculitis	Biopsia muscular	No
5	V	29	59	AAT	-	-	Sí	No	Nódulo tiroideo. Panhipofisitis. Diabetes insípida. Hipogonadismo hipogonadotrópico	Exoftalmos	Xantelasmas	Tiroiditis granulomatosa <sup>b</sup>	No
6	V	76	77	D. pericárdico. HTAP	Meningiomas	-	Sí	Sí	Adenohipofisitis. Insuficiencia suprarrenal secundaria	-	Xantelasmas	Necropsia	Sí
7	M	28	33	-	-	Neumopatía intersticial	Sí	No	Masa hipofisaria. Diabetes insípida	Exoftalmos	-	Biopsia hipofisaria. Biopsia de senos	No
8	M	59	61	Periaortitis. D. pericárdico	AVC	-	Sí	No	-	Exoftalmos	Xantelasmas	Biopsia ósea. Biopsia cutánea. Biopsia orbitaria	Sí
9	V	46	54	Periaortitis	-	-	Sí	Sí	Panhipofisitis. Diabetes insípida. Hipogonadismo hipogonadotrópico	Exoftalmos	-	Biopsia orbitaria	No
10	M	50	50	Periaortitis	LOES	-	Sí	No	Neurohipofisitis. Diabetes insípida	-	-	Biopsia ósea	No
11	V	61	61	D. pericárdico. T. auricular	-	Pleuritis	Sí	Sí	-	-	-	Biopsia renal (perirrenal)	No
12	V	72	72	Infiltración pericárdica. Periaortitis. IM infiltración anillo valvular. Rotura cuerda tendinosa	-	Engrosamiento pleural. Neumopatía intersticial	Sí	Sí	-	Infiltración retroorbitaria asintomática sin proptosis	Xantelasmas	Biopsia pleural	No

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## RECOMENDACIONES

Al diagnóstico se recomienda realización:

- PET-TAC
- RNM cerebral
- Ecocardiografía

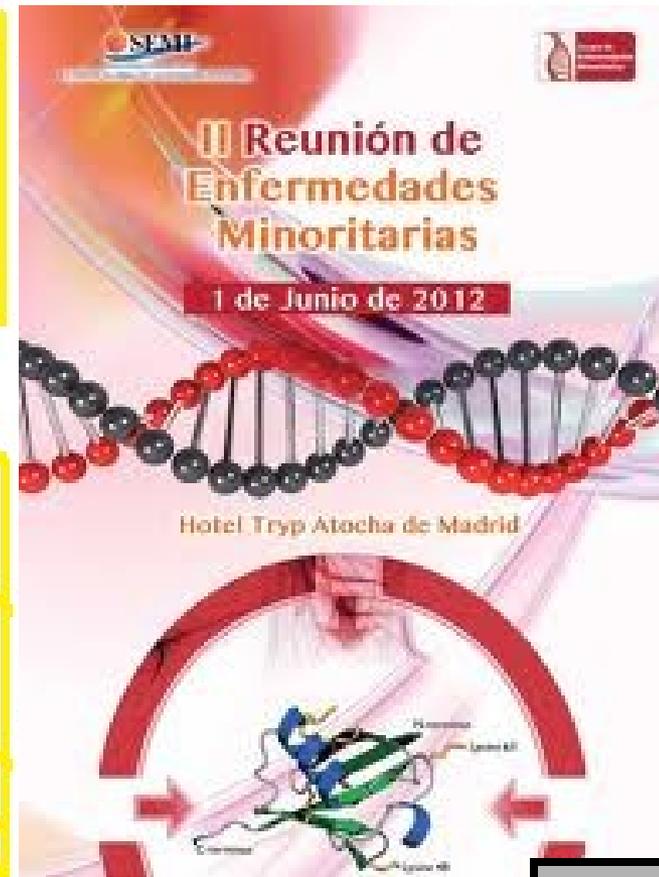
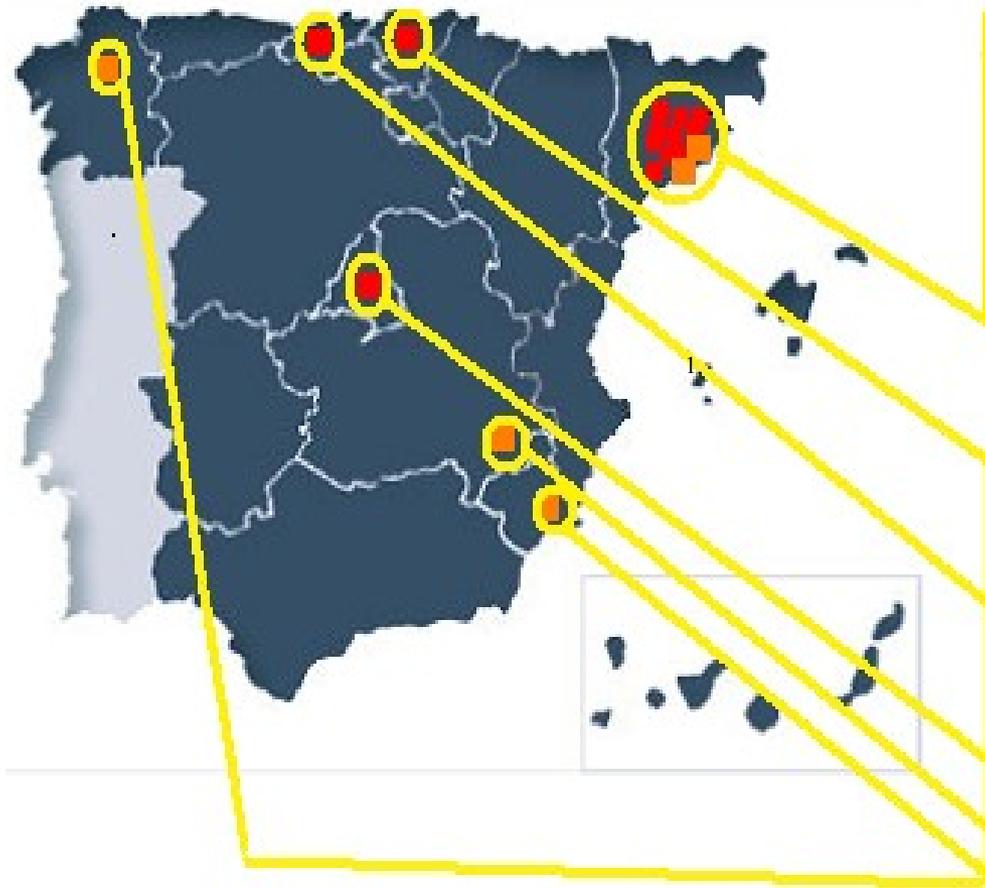
### SEGUIMIENTO:

\*Visita clínica+Analítica General+PET-TAC/ajuste tratamiento cada 3 meses primer año, después cada 6 meses.

\* Anualmente, RNM cerebral+Ecocardiografía+Analítica completa con perfil hormonal.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

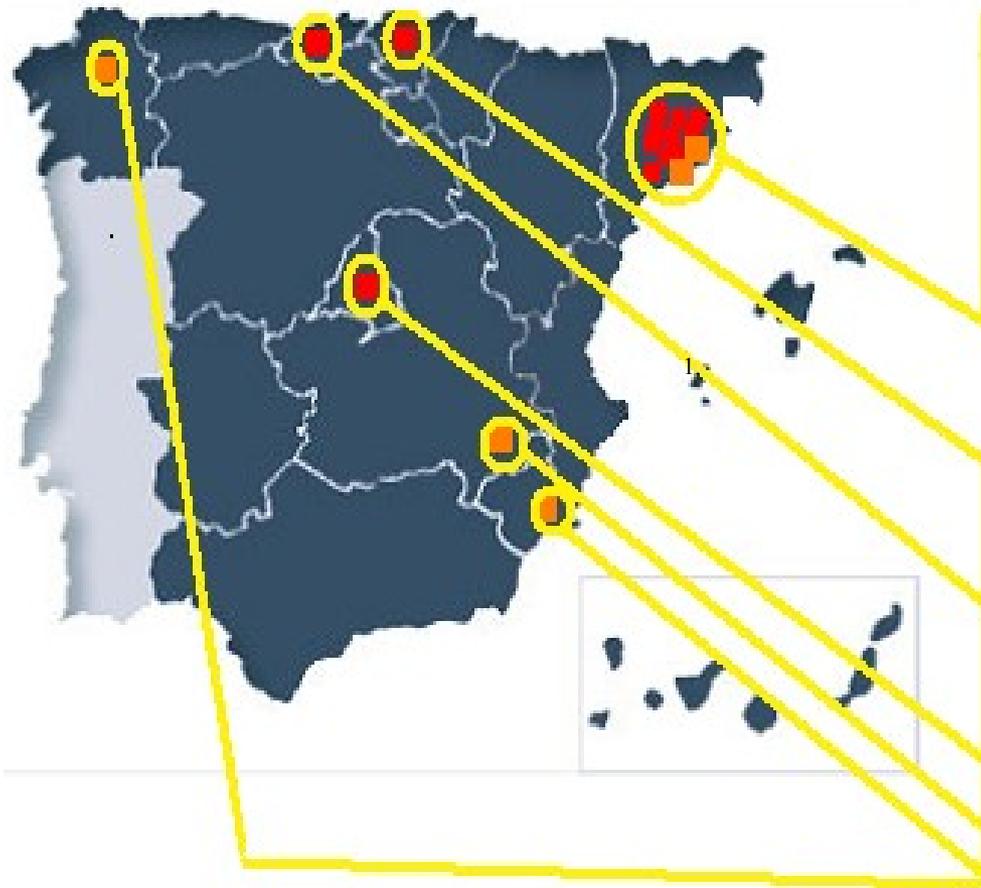
## INTRODUCCIÓN



2009-2013

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## INTRODUCCIÓN



Hospital Universitario de la Vall d'Hebron (5 casos)  
Hospital Universitario de Bellvitge (4 casos)  
Hospital Universitario Clínic Barcelona (1 caso)  
Hospital Germans Trias i Pujol-Badajona (1 caso)  
Hospital Universitario Parc Taulí-Sabadell (1 caso)

Hospital de Henares-Madrid (1 caso)  
Hospital de Cruces-Guipuzcoa (3 casos)  
Hospital de Cabueñes-Gijón (1 caso)  
Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete (1 caso)  
Hospital Reina Sofía-Murcia (1 caso)  
Hospital de Vigo (1 caso)\*

2009-2013

18pacientes adultos+1paciente pediátrico DX confirmado

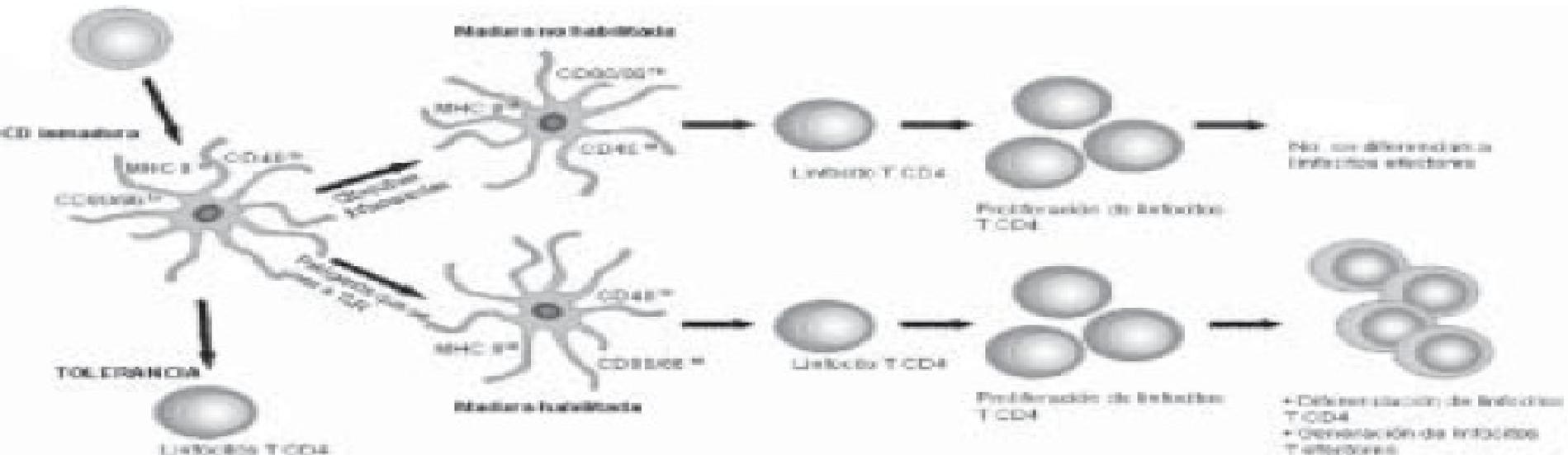
# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PREGUNTAS ABIERTAS

### *¿INFILTRACIÓN HISTIOCITARIA POLICLONAL REACTIVA O ENFERMEDAD NEOPLASICA CLONAL?*

*¿Existe la posibilidad de que puedan darse ambas proliferaciones, como un espectro del mismo proceso, explicando en parte la variabilidad clínica que presentan?*

*¿Puede relacionarse, de ser así, la monoclonalidad con un comportamiento más agresivo de la enfermedad?*

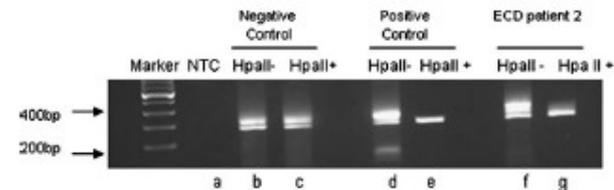


# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### Objetivos principales

✓ Determinar la monoclonalidad con amplificación por PCR del gen del receptor de andrógenos humano (HUMARA).



✓ Establecer una correlación entre la presencia de formas clínicas graves y existencia de monoclonalidad

### Objetivos secundarios

- ✓ Determinar el grado de proliferación mediante la determinación de Ki67 en las muestras monoclonales.
- ✓ Analizar de forma cuantitativa las diferentes citoquinas, implicadas como predominantes en la EDC.
- ✓ Determinar la presencia de autoanticuerpos a nivel plasmáticos.
- ✓ Analizar y clasificar los diferentes fenotipos clínicos.
- ✓ Establecer la correlación del fenotipo clínico con la detección de autoanticuerpos.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**Beca de Fomento en Enfermedades minoritarias**

*Hospital de la Pitié-Salpêtrière*

*Service de maladies Systémiques et rares*

Prof. Amoura

Prof. Haroche

Octubre-Diciembre 2012



# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

*Hospital de la Pitié-Salpêtrière*  
*Service de maladies Systémiques et rares*  
*Centro de referencia de histiocitosis*

**90 casos con Erdheim-Chester confirmados en tratamiento**

Otras histiocitosis

- Histiocitosis de Langerhans
- E. Rosai-Dorfman

POEMS

Neurosarcoidosis

NeuroBeçhet

Sd. Abscesos múltiples asépticos



# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

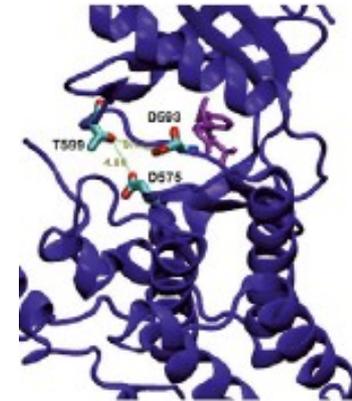
## Inhibidor del protoncogen BRAF (Vemurafenib)

blood

2012 120: e28-e34  
Prepublished online August 2, 2012;  
doi:10.1182/blood-2012-06-429597

### **BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis**

Felix Sahm, David Capper, Matthias Preusser, Jochen Meyer, Albrecht Stenzinger, Felix Lasitschka, Anna-Sophie Berghoff, Antje Habel, Marion Schneider, Andreas Kulozik, Ioannis Anagnostopoulos, Leonhard Müllauer, Gunhild Mechtersheimer and Andreas von Deimling



MYELOID NEOPLASIA

---

### Brief report

### High prevalence of *BRAF V600E* mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses

Julien Haroche,<sup>1,2</sup> \*Frédéric Charlotte,<sup>3</sup> \*Laurent Arnaud,<sup>1,2</sup> Andreas von Deimling,<sup>4</sup> Zofia Hélias-Rodzewicz,<sup>5</sup> Baptiste Hervier,<sup>1,2</sup> Fleur Cohen-Aubart,<sup>1,2</sup> David Launay,<sup>6</sup> Annette Lesot,<sup>3</sup> Karima Mokhtari,<sup>7</sup> Danielle Canioni,<sup>8</sup> Louise Galmiche,<sup>8</sup> Christian Rose,<sup>9</sup> Marc Schmalzing,<sup>10</sup> Sandra Croockewit,<sup>11</sup> Marianne Kambouchner,<sup>12</sup> Marie-Christine Copin,<sup>13</sup> Sylvie Fraitag,<sup>8</sup> Felix Sahm,<sup>4</sup> Nicole Brousse,<sup>8</sup> Zahir Amoura,<sup>1,2</sup> Jean Donadieu,<sup>14</sup> and Jean-François Emile<sup>5,15</sup>

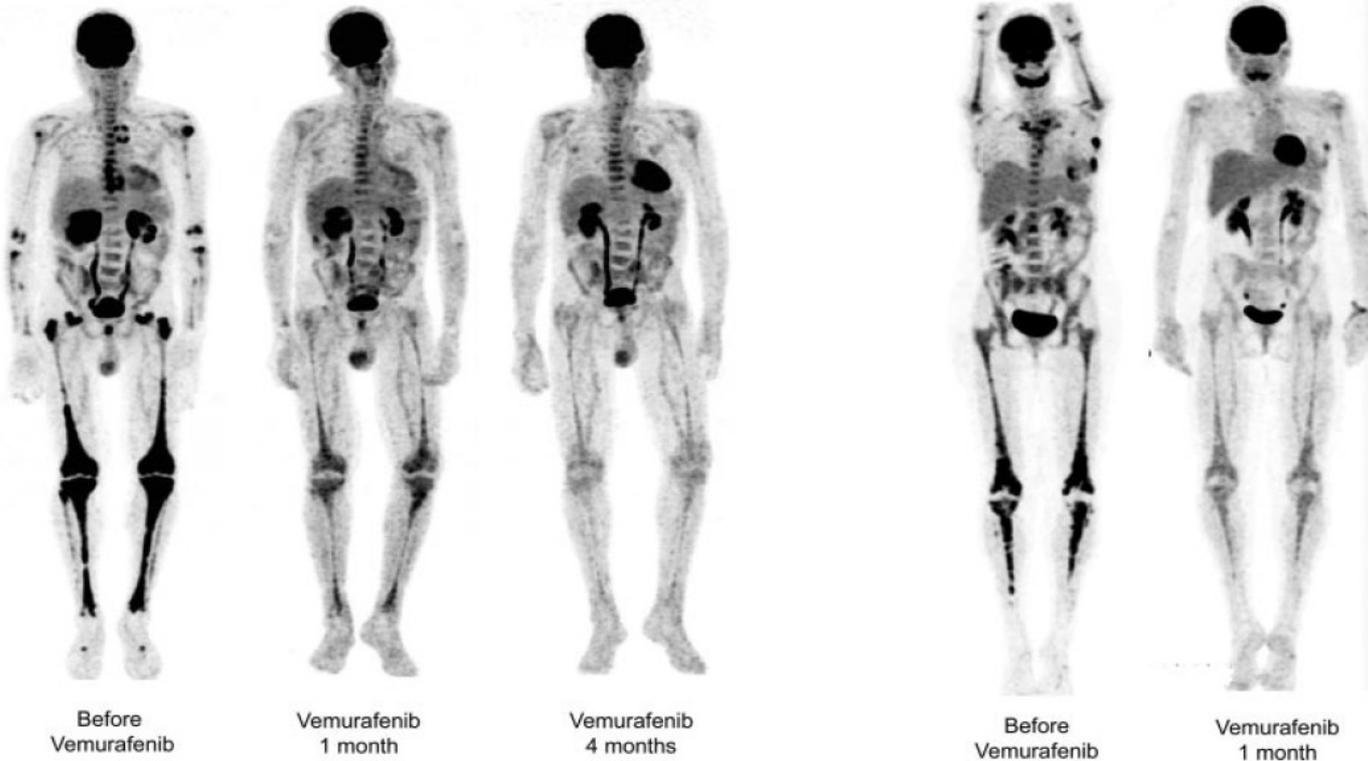
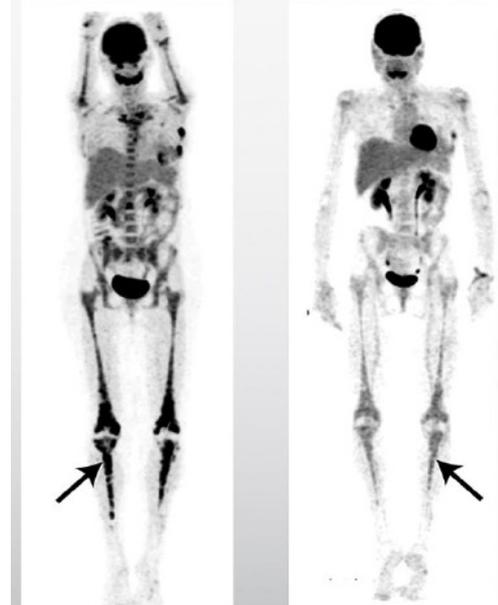
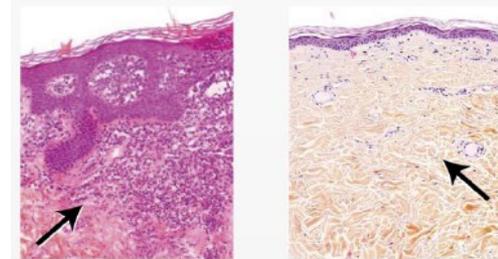
# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

Inhibidor del protooncogen BRAF (Vemurafenib)

blood

2013 121: 1495-1500  
Prepublished online December 20, 2012;  
doi:10.1182/blood-2012-07-446286

**Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the *BRAF* V600E mutation**



Before Vemurafenib

Vemurafenib 1 month

Vemurafenib 4 months

Before Vemurafenib

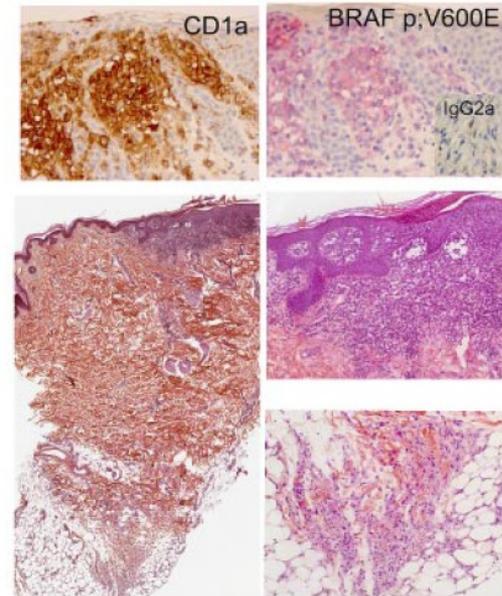
Vemurafenib 1 month

Before vemurafenib

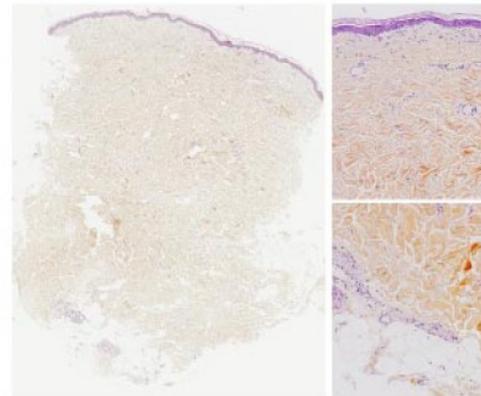
Vemurafenib 1 month

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

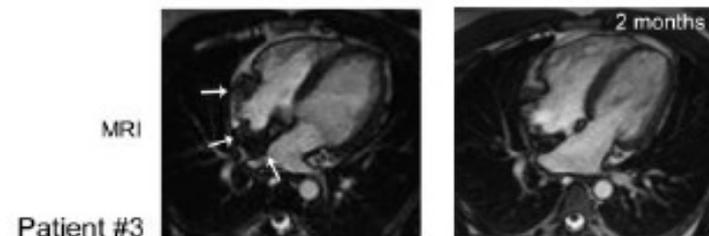
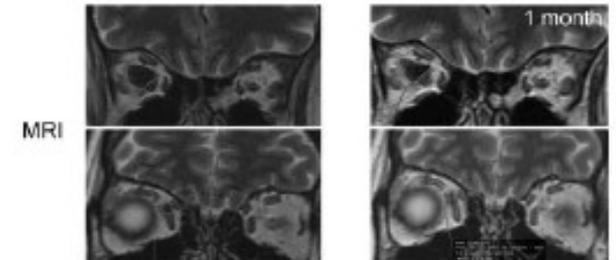
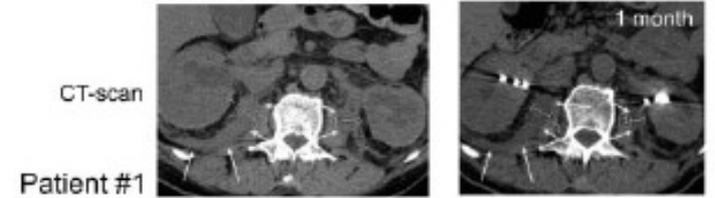
## Inhibidor del protoncogen BRAF (Vemurafenib)



Before Vemurafenib



Vemurafenib 1 month

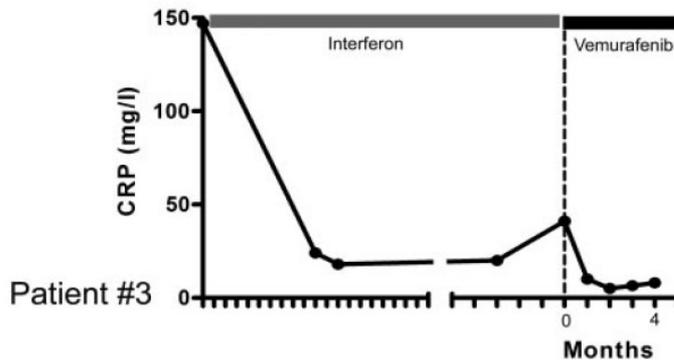
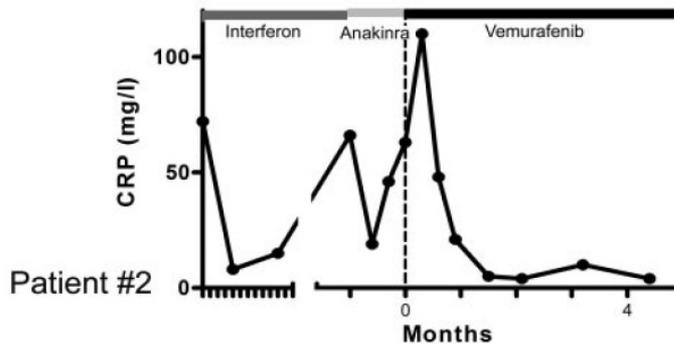
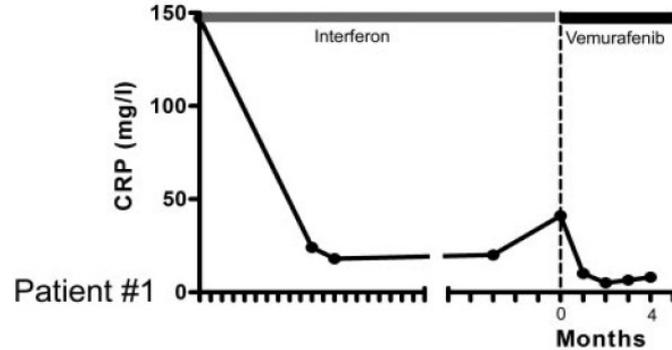


Before  
Vemurafenib

With  
Vemurafenib

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## Inhibidor del protoncogen BRAF (Vemurafenib)



### NUEVA OPCIÓN TERAPEUTICA

✓ Respuesta rápida

✓ Multiorgánica

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## Inhibidor del protoncogen BRAF (Vemurafenib)

MYELOID NEOPLASIA

### Brief report

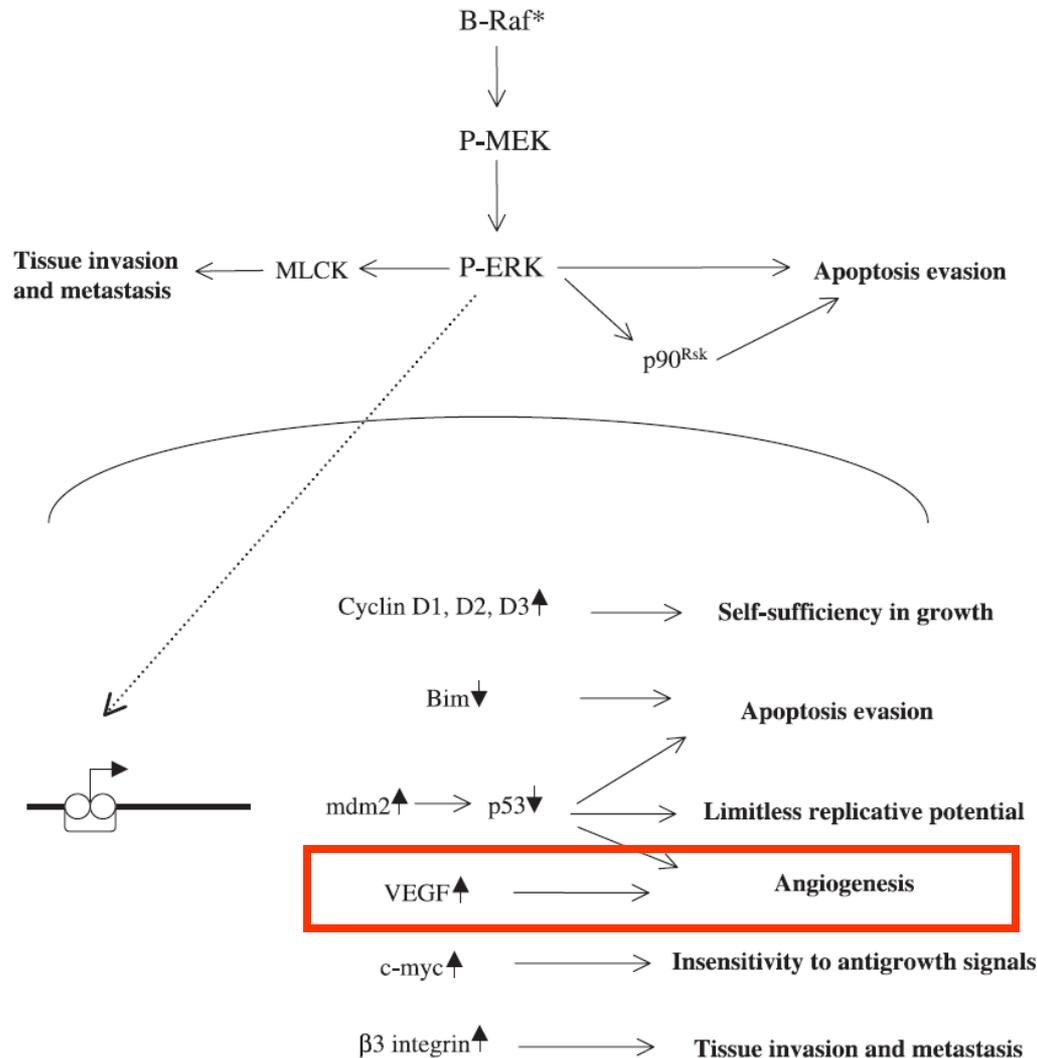
High prevalence of *BRAF V600E* mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses

Table 1. Main clinical characteristics of the 46 patients with ECD according to *BRAF<sup>V600E</sup>* status

	WT (n = 11)	BRAF V600E (n = 13)	NA (n = 22)	P	
				BRAF V600E versus WT*	Across all 3 categories†
Median age at diagnosis, y (range)	55 (39-81)	55 (37-72)	57 (16-73)	.62	.83
Sex, male/female	9/2	8/5	16/6	.28	.54
<b>Involvement</b>					
CNS, n (%)	2 (18)	6 (46)	11 (50)	.15	.20
Heart, n (%)	4 (36)	7 (54)	10 (45)	.39	.73
Large vessels, n (%)	5 (45)	11 (85)	14 (64)	.04	.13
Exophthalmos, n (%)	3 (27)	7 (54)	7 (32)	.19	.32
Diabetes insipidus, n (%)	2 (18)	3 (23)	7 (32)	.77	.67
Lung, n (%)	4 (36)	4 (31)	10 (45)	.77	.67
Perirenal infiltration, n (%)	3 (27)	7 (54)	13 (59)	.19	.21
Xanthelasma, n (%)	4 (36)	4 (31)	6 (27)	.77	.87
Bone pain, n (%)	5 (45)	7 (54)	11 (50)	.68	.92
Death of disease progression, n (%)	2 (18)	2 (15)	5 (23)	.85	.86

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## Inhibidor del protooncogen BRAF (Vemurafenib)

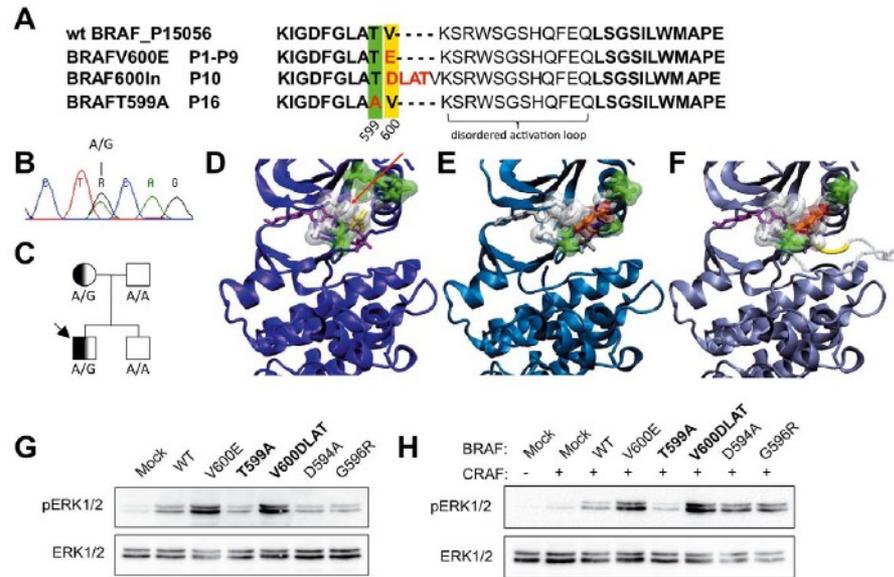


# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## Inhibidor del protooncogen BRAF (Vemurafenib)

### B-RAF Mutant Alleles Associated with Langerhans Cell Histiocytosis, a Granulomatous Pediatric Disease

Takeshi Satoh<sup>1</sup>, Alexander Smith<sup>2</sup>, Aurelien Sarde<sup>1</sup>, Hui-chun Lu<sup>3</sup>, Sophie Mian<sup>2</sup>, Celine Trouillet<sup>1</sup>, Ghulam Mufti<sup>2</sup>, Jean-Francois Emile<sup>4</sup>, Franca Fraternali<sup>3</sup>, Jean Donadieu<sup>5</sup>, Frederic Geissmann<sup>1\*</sup>



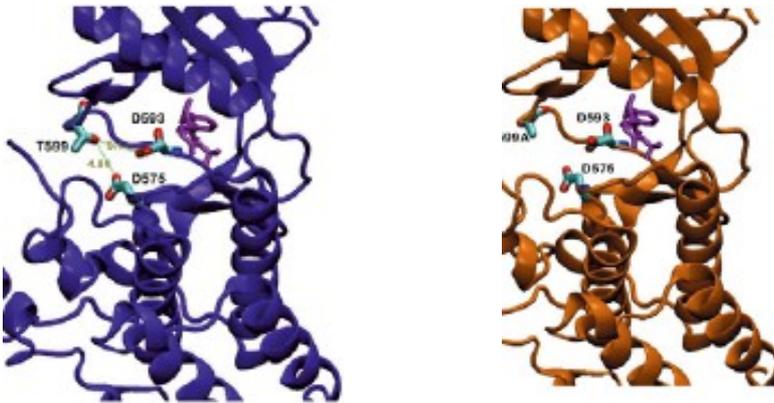
**Table 3.** Age, sex, clinical features, and molecular findings in 22 patients with available blood samples at the time of diagnosis or relapse.

patient #	NUP	Clinical features	status at the time of blood sample	BRAF		
				whole blood	CD14+	CD14-
#17	1406220	bone skin, ENT, pituitary, neuro	active/progressive disease	na	wt	wt
#18	1506752	skin	active/progressive disease	wt	na	na
#19	1506604	Bone, skin, hematological dysfunction	active/progressive disease	wt	na	na
#20	1506648	Bone, skin, ENT, lung, liver, hematological dysfunction	active/progressive disease	wt	na	na
#21	1506882	Skin, ENT	active/progressive disease	wt	na	na
#22	1506863	Bone, skin, ENT, lung, liver, hematological dysfunction	active/progressive disease	wt	na	na
#23	1506009	Bone, skin, ENT, nodes, pituitary, lung, liver, spleen, hematological dysfunction	active/progressive disease	wt	na	na
#24	1507109	skin, ENT, pituitary	active/progressive disease	wt	na	na
#25	2106005	Bone, skin, ENT, CNS mass lesion	active/progressive disease	wt	na	na
#26	1509003	bone	at diagnosis, before treatment	wt	na	na
#27	1506819	bone	at diagnosis, before treatment	wt	na	na
#28	1507093	bone	at diagnosis, before treatment	wt	wt	na
#29	1506957	lung	at diagnosis, before treatment	wt	na	na
#30	1506973	bone, pituitary	at diagnosis, before treatment	wt	na	na
#31	1507062	Skin	at diagnosis, before treatment	wt	wt	wt
#32	1506869	bone	1 MONTH DIAGNOSIS	wt	na	na
#33	1507096	bone	<2 MONTH DIAGNOSIS	na	wt	wt
#34	1506754	skin	2 MONTHS DIAGNOSIS	wt	na	na
#35	1506865	bone	2 MONTH DIAGNOSIS	wt	na	na
#36	1507084	skin	2 MONTH DIAGNOSIS	wt	wt	wt
#37	1506932	bone	3 MONTH DIAGNOSIS	wt	wt	na
#38	1506984	skin	3 MONTH DIAGNOSIS	wt	na	na

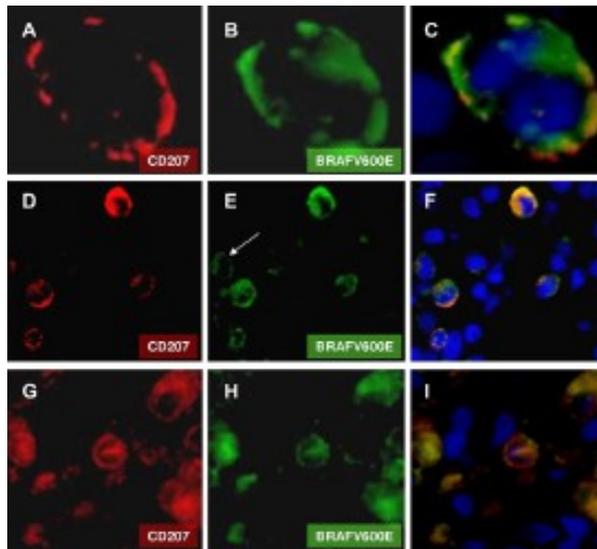
# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## TRATAMIENTO

### DE LA BIOLÓGIA MOLECULAR



DIANAS TERAPEUTICAS



# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## GUIA TERAPEUTICA

**INTERFERÓN Alfa 2a (9MUI)**  
**PEG-INT alfa2a (135microg)**

Respuesta a los 3/6 meses

Afectación SNC  
o cardiaca

NO

SI

¿Tolerancia al fármaco?

SI

NO

Incremento dosis 18MUI/180microg

SEGUNDA LÍNEA DE TTO

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## GUIA TERAPEUTICA

No respuesta a Interferon 18MUI

Mala tolerancia Interferón

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Afectación SNC sintomática

SI

Estudio mutación BRAF

-

+

VEMURAFENIB

Infliximab + Metotrexate

Anakinra

Imatinib

Lenalidomida

TRASPLANTE DE MO

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PREGUNTAS ABIERTAS

### *¿INFILTRACIÓN HISTIOCITARIA POLICLONAL REACTIVA O ENFERMEDAD NEOPLASICA CLONAL?*

*¿Existe la posibilidad de que puedan darse ambas proliferaciones, como un espectro del mismo proceso, explicando en parte la variabilidad clínica que presentan?*

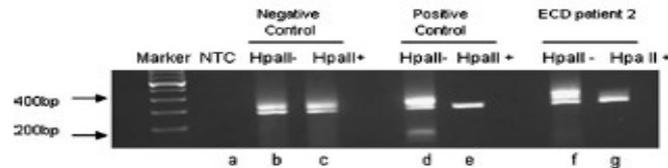
*¿Puede relacionarse, de ser así, la monoclonalidad con un comportamiento más agresivo de la enfermedad?*



# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## LÍNEAS DE TRABAJO INVESTIGACIÓN

- Registro nacional
- Protocolo terapéutico validado por Profesor Haroche
- Estudio monoclonal mediante la Técnica HUMARA



- Estudio mutación BRAF mediante la Técnica Cobas4800
- Determinación de VEGF

**CORRELACIÓN CLÍNICA**



Paciente	LH+EDC	Sexo	Edad	Exitus	Mutación BRAF	Muestra histológica	Procedencia
1	EDC	M	29	No	WT	Cutánea	HVH
2	EDC	M	51	Si	-	Testicular/Necropsia	HVH
3	EDC	M	70	No	BRAF600	Valvular	HVH
4	EDC	M	64	No	WT	Adenopatía	HVH
5	EDC	F	4	No	BRAF600	Orbita	HVH
6	EDC	F	63	Si	-	Necropsia	HGTIP
7	EDC	F	24	No	BRAF600	Muscular	H.Clínic
8	EDC	M	77	Si	-	Necropsia	H.Bellvitge
9	EDC	M	54	No	-	Ocular	H.Bellvitge
10	EDC	F	61	Si	-	Hueso/Necropsia	H.Bellvitge
11	Mixta	F	33	No	BRAF600	Hipofisis	H.Bellvitge
12	EDC	M	66	No	-	Retroperitoneo	H.Tauli
13	EDC	M	60	No	-	Renal	H.Henares
14	EDC	M	50	No	BRAF600	Hueso	H.Albacete
15	EDC	F	69	Si	-	Hueso	Cruces-Bilbao
16	EDC	M	64	No	BRAF600	Retroperitoneo	Cruces-Bilbao
17	EDC	F	67	Si	-	Masa paravertebral	Cruces-Bilbao
16	EDC	M	59	No	-	Tiroides	Cabueñas-Gijón
18	Mixta	M	63	No	WT	Piel/Retroperitoneo	Gijón
19	EDC	M	61	No	-	Retroperitoneo	Murcia

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## RESULTADOS PRELIMINARES

Tenemos 19 pacientes:

1 caso pediátrico

2 Formas mixtas (HCL + EDC)

6 Exitus

9 Estudios mutacionales

6/9 BRAF mutado = 54%

Histiocytoses are rare disorders of unknown origin with highly heterogeneous prognosis. *BRAF* mutations have been observed in Langerhans cell histiocytosis (LCH). We investigated the frequency of *BRAF* mutations in several types of histiocytoses. Histology from 127 patients with histiocytoses were reviewed. Detection of *BRAF*<sup>V600</sup> mutations was performed by pyrosequencing of DNA extracted from

paraffin embedded samples. Diagnoses of Erdheim-Chester disease (ECD), LCH, Rosai-Dorfman disease, juvenile xanthogranuloma, histiocytic sarcoma, xanthoma disseminatum, interdigitating dendritic cell sarcoma, and necrobiotic xanthogranuloma were performed in 46, 39, 23, 12, 3, 2, 1, and 1 patients, respectively. *BRAF* status was obtained in 93 cases. *BRAF*<sup>V600E</sup> mutations were detected in 13 of 24 (54%) ECD, 11 of

29 (38%) LCH, and none of the other histiocytoses. Four patients with ECD died of disease. The high frequency of *BRAF*<sup>V600E</sup> in LCH and ECD suggests a common origin of these diseases. Treatment with vemurafenib should be investigated in patients with malignant *BRAF*<sup>V600E</sup> histiocytosis. (*Blood*. 2012;120(13):2700-2703)

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## LIMITACIONES

### Tenemos 19 pacientes:

- Ausencia de seroteca (6 Exitus)
  - Citoquinas
  - Autoanticuerpos
  - Estudio mutacional BRAF en sangre/monocitos
- Envio de muestras (9/19)
- 6/9 BRAF mutado a nivel tisular= 54%
  - Sensibilidad-Falsos negativos?

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PLANES FUTUROS

### **-Registro nacional**

-2 pacientes pendiente de confirmación

### **-Validación esquema terapéutico Dr. Haroche**

### **-Evaluación total de las muestras (9/19)**

Estudio mutacional BRAF tisular - Sensibilidad

### **-Seroteca y estudios plasmáticos**

Estudio autoanticuerpos

Perfil citoquinas

Niveles VEGF

Estudio mutacional BRAF monocitos circulantes

### **-Ensayo clínico internacional-Fase II Vemurafenib**

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## CONCLUSIONES

- ✓ Infradiagnóstica.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## CONCLUSIONES

- ✓ Infradiagnóstica.
- ✓ Heterogeneidad clínica en su presentación y en su evolución.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## CONCLUSIONES

- ✓ Infradiagnóstica.
- ✓ Heterogeneidad clínica en su presentación y en su evolución.
- ✓ Multiorgánica, el 50% de los casos afectación extraesquelética, siendo la afectación del SNC y cardiovascular de mal pronóstico.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## CONCLUSIONES

- ✓ Infradiagnóstica.
- ✓ Heterogeneidad clínica en su presentación y en su evolución.
- ✓ Multiorgánica, el 50% de los casos afectación extraesquelética, siendo la afectación del SNC y cardiovascular de mal pronóstico.
- ✓ El PET es una herramienta útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, aunque no tiene sensibilidad 100%.
- ✓ En contexto EDC se recomienda RNM cerebral y estudio ecocardiográfico aunque el paciente este asintomático.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## CONCLUSIONES

- ✓ Infradiagnóstica.
- ✓ Heterogeneidad clínica en su presentación y en su evolución.
- ✓ Multiorgánica, el 50% de los casos afectación extraesquelética, siendo la afectación del SNC y cardiovascular de mal pronóstico.
- ✓ El PET es una herramienta útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento.
- ✓ En contexto EDC se recomienda RNM cerebral y estudio ecocardiográfico aunque el paciente este asintomático.
- ✓ Interferón-alfa como primera línea de tratamiento, con megadosis (18UI/sem) si el paciente presenta afectación cardiovascular y neurológica.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## CONCLUSIONES

- ✓ Se realizará de por vida tratamiento a todos los pacientes afectados por la enfermedad.
- ✓ Tener la mutación BRAF ofrece una opción de tratamiento.
- ✓ Se deberá realizar estudio mutación BRAF a casos refractarios a terapia convencional, o en casos de afectación neurológica o cardíaca al diagnóstico.
- ✓ Se desconoce la implicación etiopatogénica y pronóstica de la mutación, proponiendo estudios.

# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## PREGUNTAS ABIERTAS

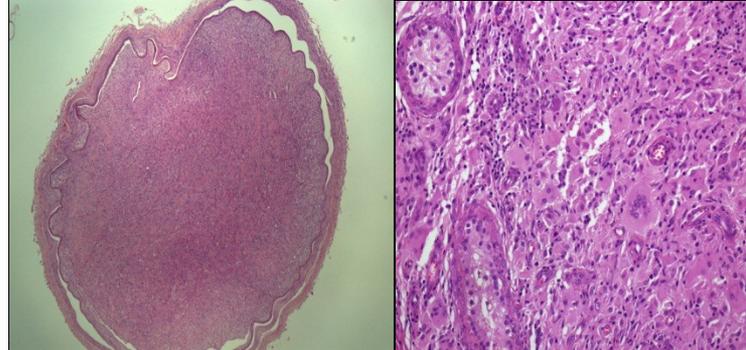
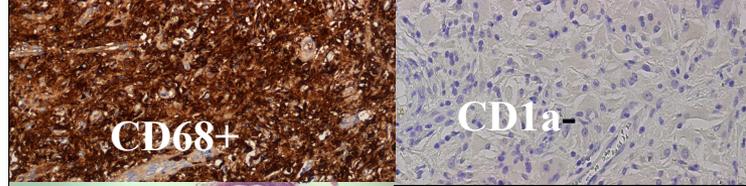
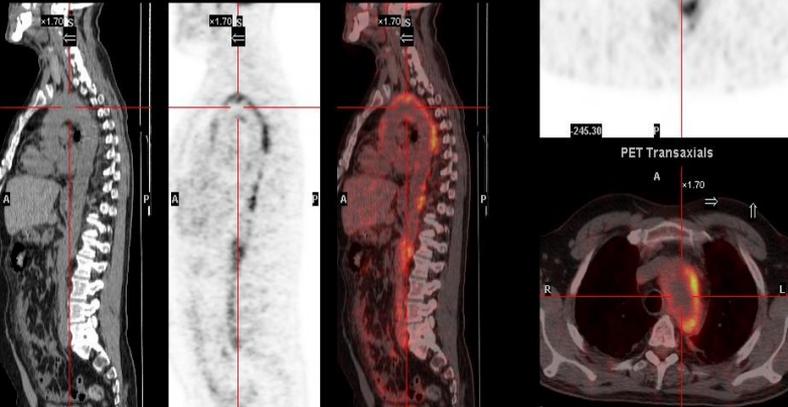
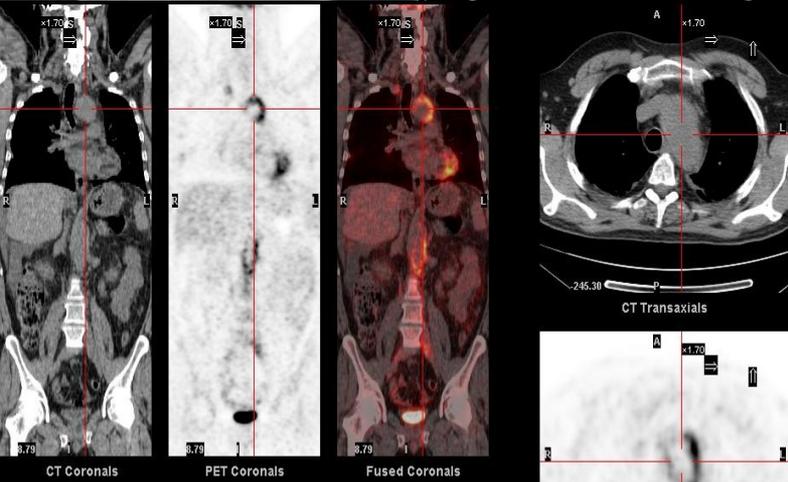
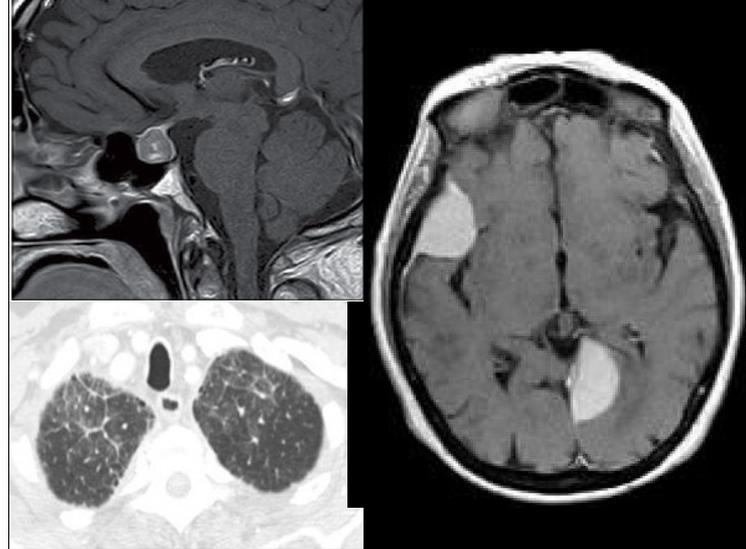
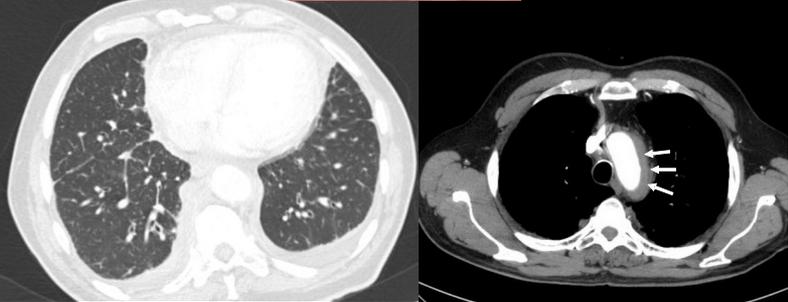
### *¿INFILTRACIÓN HISTIOCITARIA POLICRONAL REACTIVA o ENFERMEDAD NEOPLASICA CLONAL?*

*¿Existe la posibilidad de que puedan darse ambas proliferaciones, como un espectro del mismo proceso, explicando en parte la variabilidad clínica que presentan?*

*¿Puede relacionarse, de ser así, la monoclonalidad con un comportamiento más agresivo de la enfermedad?*

*¿Implica la detección de la mutación protooncogénica **BRAF** un peor pronóstico?*

*¿Está la mutación en relación con los niveles elevados de **VEGF** y el tropismo vascular?*



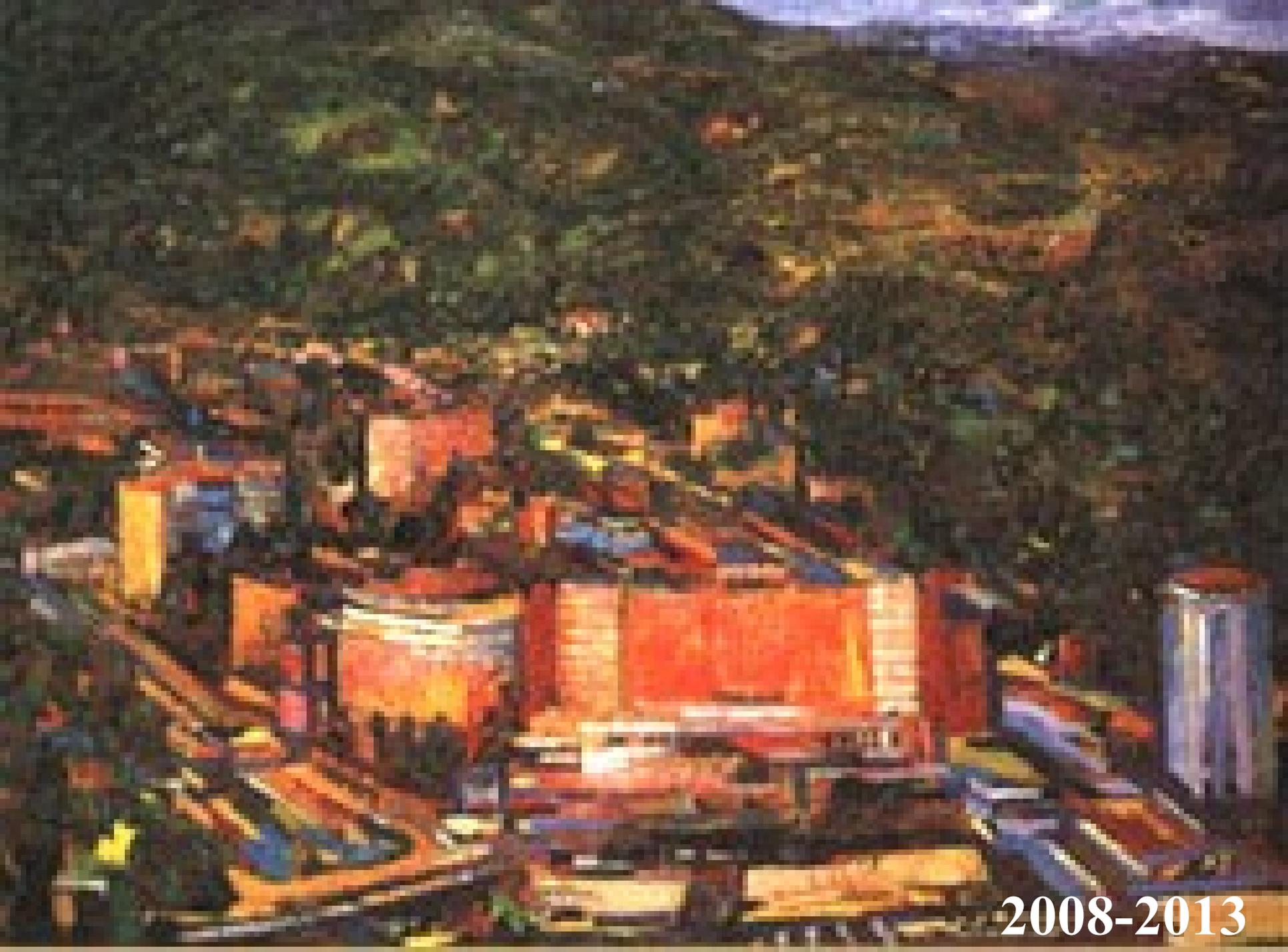
# ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

## BIBLIOGRAFIA

1. Wilejto M, Abla O. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:90–96.
2. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:53–59.
3. Dickson BC, Pethe V, Tse-Shing Chung C, Howarth DJC, Bilbao JM, VL Fornasier, et al. Systemic Erdheim–Chester disease. *Virchows Arch.* 2008;452:221-7.
4. Mills JA, Gilberto Gonzalez R, Jaffe R. Case 25-2008: A 43-Year-Old Man with Fatigue and Lesions in the Pituitary and Cerebellum. *N Engl J Med.* 2008;359:736-47.
5. Sheu S-Y, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol.* 2004;57:1225–1228.
6. Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun A-L, Rigolet A, et al. Pulmonary Involvement in Erdheim-Chester Disease. A Single-Center Study of Thirty-Four Patients and a Review of the Literature. *Arthritis Rheum.* 2010; 3504-12.
7. Chew HC, Lee CH, Cheah FK, Lim ST, Loo CM. Cardiac Tumor and Renal Involvement in a Nonsmoker With Centrilobular Pulmonary Nodules. *CHEST.* 2009; 135:1102-1106.
8. Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, et al. Cardiovascular Involvement, an Overlooked Feature of Erdheim-Chester Disease. Report of 6 New Cases and a Literature Review. *Medicine.* 2004; 83:371-392.
9. Haroche J, Cluzel P, Toledano D, Montalescot G, Touitou D, Grenier PA, et al. Cardiac Involvement in Erdheim-Chester Disease Magnetic Resonance and Computed Tomographic Scan Imaging in a Monocentric Series of 37 Patient. *Circulation.* 2009;119:e597-e598.
10. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H, Haroche J, Taillia H, Magy N, et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol.* 2006;253: 1267–1277.
13. Bangard C, Lotz J, Rosenthal H, Galanski M. Erdheim-Chester disease versus multifocal fibrosis and Ormond’s disease: a diagnostic dilemma. *Clin Radiol.* 2004;59: 1136-1141.
14. Palmisano A, Vaglio A. Chronic periaortitis: a fibro-inflammatory disorder. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:339-53.
15. Haroche J, Amoura Z, Trad SG, Wechsler B, Cluzel P, Grenier PA, et al. Variability in the Efficacy of Interferon- $\alpha$  in Erdheim-Chester Disease by Patient and Site of Involvement. Results in Eight Patients. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:3330-3336.
16. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, Kas A, Toledano D, Drier A, et al.  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Scanning Is More Useful in Followup Than in the Initial Assessment of Patients With Erdheim-Chester Disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3128-38.



Gracias por la atención



2008-2013