



Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica refractaria en un lactante: uso de vemurafenib como opción terapéutica

M. Victoria Tata¹, M. Natalia Mantero¹, Laura Caristia¹, Tatiana Alfaro¹, Mercedes Morici¹, Gisela Venialgo¹, Patricia Della Giovanna¹

RESUMEN

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad poco frecuente, de predominio en la edad pediátrica, caracterizada por la proliferación clonal anómala de células de Langerhans con amplio espectro clínico y pronóstico.

La HCL refractaria al tratamiento habitual suele presentar compromiso multisistémico y de órganos de riesgo, y afecta principalmente a menores de 2 años. En estos casos, más de la mitad presentan mutación *BRAF-V600E*; la detección de esta mutación es fundamental para un tratamiento dirigido, como el vemurafenib, un inhibidor BRAF.

Se presenta el caso de un paciente de 6 meses de edad, con diagnóstico de HCL multisistémica sin compromiso de órganos de riesgo, que presentó mala respuesta a la terapia de primera y segunda línea, por lo que se realizó estudio de biología molecular, que informó mutación *BRAF-V600E*. Se indicó tratamiento con vemurafenib y se obtuvo buena respuesta clínica a las 2 semanas.

Palabras clave: histiocitosis de células de Langerhans; vemurafenib.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10774>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10774.eng>

Cómo citar: Tata MV, Mantero MN, Caristia L, Alfaro T, Morici M, Venialgo G, et al. Histiocitosis de células de Langerhans multisistémica refractaria en un lactante: uso de vemurafenib como opción terapéutica. *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202510774. Primero en Internet 18-SEP-2025.

¹ Servicio de Dermatología Infantil, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.

Correspondencia para M. Victoria Tata: dra.mvictoriata@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-6-2025

Aceptado: 21-7-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La HCL es una enfermedad poco frecuente, de predominio en la edad pediátrica. Se caracteriza por la proliferación clonal de células de Langerhans en distintos órganos y sistemas; presenta una expresión clínica heterogénea con pronóstico variable. El diagnóstico es un gran desafío y su clasificación, fundamental para iniciar un tratamiento adecuado.

Se confirmó que más de la mitad de los pacientes que padecían HCL refractaria, con alta tasa de reactivación y complicaciones permanentes, presentaban la mutación *BRAF-V600E*. Este conocimiento de la fisiopatología molecular implicada en la HCL abre una nueva puerta terapéutica. Los inhibidores BRAF, como el vemurafenib, son prometedores para los niños que padecen una enfermedad multisistémica de alto riesgo, refractaria, o que presentan persistentes recaídas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 6 meses de edad, nacido pretérmino (36 semanas) con peso adecuado para la edad gestacional, con antecedente de otitis supurativas a repetición. Consultó por dermatosis de 2 semanas de evolución sin mejoría al tratamiento antibiótico instaurado. En el examen físico, se encontraba en regular estado general, afebril, con abdomen distendido y múltiples adenopatías, la de mayor tamaño a nivel axilar derecho. En el examen dermatológico, presentaba lesiones polimorfas: pápulo-vesículas eritemato-amarronadas costrosas, algunas purpúricas, de distribución generalizada con predominio en polo cefálico, tronco, abdomen y área del pañal (*Figura 1A*).

Se decidió su internación para estudios: laboratorio con anemia ferropénica, ecografía con múltiples adenopatías, radiografía de fémur derecho con imagen osteolítica y punción y aspiración de médula ósea que fue negativa.

La biopsia cutánea evidenció denso infiltrado en dermis papilar y reticular, con proliferación histiocítica difusa de citoplasma eosinófilo y núcleos irregulares, alargados. La inmunohistoquímica fue positiva para CD1a, langerina/CD207, S100 y para CD68, compatible con HCL.

Por tener compromiso cutáneo, ganglionar y óseo, se estableció el diagnóstico de HCL multisistémica sin compromiso de órgano de riesgo.

Inició tratamiento con protocolo de primera

línea (citarabina/meprednisona) con respuesta parcial. Se reemplazó por terapia de segunda línea (cladribina, citarabina y meprednisona) sin la respuesta clínica esperada. Requirió nueva biopsia cutánea para estudio de biología molecular, donde se confirmó oncogén *BRAF-V600E* positivo, por lo que inició terapia dirigida con vemurafenib a 15 mg/kg/día (60 mg cada 12 horas) vía oral. Se evidenció franca mejoría clínica a las 2 semanas.

Actualmente, se encuentra en tratamiento desde hace 18 meses; permanece con buena evolución y sin complicaciones (*Figura 1B*).

DISCUSIÓN

La HCL es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la proliferación clonal anómala de células de Langerhans que presentan un inmunofenotipo positivo para CD1a y S100. Predomina en la edad pediátrica, siendo más frecuente entre 1 y 4 años, con una incidencia de 1 niño cada 200 000 habitantes.

El espectro de manifestaciones clínicas es muy heterogéneo y lo que respecta al compromiso cutáneo tiene como principales manifestaciones: máculas, pápulas eritematovioláceas-purpúricas-costrosas y eccema símil seborreico.

El diagnóstico se establece con los hallazgos clínicos, histopatológicos y de inmunohistoquímica. Resulta fundamental conocer la extensión de la patología, la cual puede ser mono- o multisistémica, con o sin compromiso de órganos de riesgo (médula ósea, bazo e hígado).

Respecto al tratamiento, dependerá del grado de compromiso de los diferentes órganos. Cuando hay compromiso multisistémico o de órganos de riesgo, el tratamiento es más agresivo. La primera línea terapéutica sigue siendo la combinación de vinblastina/prednisona o citarabina/prednisona, y la segunda línea incluye citarabina, cladribina y corticoides.

En general, los pacientes con HCL refractaria suelen ser menores de 2 años y con frecuencia poseen mutación *BRAF-V600E* (54 %), lo que coincide con nuestro paciente. Dicha mutación asociada a la HCL fue descubierta por primera vez por Badalian-Very G *et al.*, en el año 2010.¹

El gen *BRAF* codifica la síntesis de la proteína BRAF, fundamental en la vía de señalización RAS/MAPK que regula la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis celular. Las mutaciones en dicho gen generan que la proteína BRAF anómala perpetúe la señalización

FIGURA 1. Lesiones cutáneas pre- y postratamiento con vemurafenib



no regulada, generando un crecimiento y diferenciación de las células de Langerhans sin control. Esto determina que dicha mutación esté asociada a cuadros clínicos más graves, con mayor resistencia al tratamiento y un mayor riesgo de muerte y recaída.²

El vemurafenib (inhibidor selectivo de la cinasa *BRAF* V600) ha surgido como una opción terapéutica para los niños que padecen HCL multisistémica o con compromiso de órganos de riesgo refractaria a los tratamientos convencionales. Varios estudios apoyan el uso de vemurafenib en la población pediátrica con HCL refractaria con mutación *BRAF*-V600E.

Un estudio observacional realizado en Europa en el año 2019 evaluó el uso de vemurafenib en 54 niños que padecían HCL con mutación *BRAF*-V600E; 44 de ellos presentaban compromiso de órganos de riesgo y 10 no presentaban

compromiso. A las 8 semanas de tratamiento, evidenció 38 respuestas completas y 16 parciales, utilizando como dosis media 21 mg/kg/día, la cual se fue ajustando según la tolerancia de los pacientes. La interrupción del tratamiento en 30 pacientes evidenció recaída en 24, y se constató que la carga del alelo *BRAF*-V600E en sangre disminuyó al iniciar el tratamiento, pero nunca se erradicó.³

Otro estudio retrospectivo realizado en Rusia en el año 2021 con 15 pacientes pediátricos con HCL con mutación *BRAF* V600E que recibieron vemurafenib evidenció una buena respuesta clínica con mínima toxicidad tanto en pacientes con enfermedad refractaria como en aquellos que padecían recaídas, con una dosis inicial promedio de 40 mg/kg/día y una dosis de mantenimiento media de 13-15 mg/kg/día, sin recaídas con la reducción de la dosis. Sin embargo, cuando se

intentó suspender, 3 de 4 pacientes presentaron recaídas, ya que el inhibidor BRAF logró bloquear la diferenciación y mutación celular, pero no erradicar el clon mutante en sangre y médula ósea. En el intento de erradicar el clon mutante y lograr suspender el vemurafenib sin padecer recaídas, se realizó la combinación con esquemas de quimioterapia, sin lograr dichos objetivos.⁴ Queda pendiente evaluar la efectividad y la seguridad del vemurafenib en combinación con el tratamiento estándar como terapia de primera línea.⁵

En esta línea, algunos estudios sugieren que el seguimiento de los cambios en la carga de la mutación *BRAF-V600E* podría ser un indicador para evaluar la respuesta al tratamiento.⁶

Respecto a los efectos adversos, un estudio observacional retrospectivo multicéntrico realizado en Francia en el año 2020 con 57 pacientes en tratamiento con vemurafenib por presentar HCL refractaria con mutación *BRAF-V600E* demostró como efectos adversos más frecuentes los dermatológicos: fotosensibilidad, queratosis *pilaris*, erupción cutánea, xerosis y paniculitis neutrofílica, la mayoría de grado leve con bajo impacto en el tratamiento. No se evidenciaron tumores secundarios y se enfatizó en la importancia del seguimiento dermatológico regular para un mejor control de los efectos adversos. En otros estudios, se describieron también casos aislados de pérdida de cabello y prolongación del intervalo QT.⁷

En todos los casos reportados, el vemurafenib fue administrado de forma oral, triturando la medicación para mejor tolerancia de la población pediátrica.

Lo que es concluyente en distintos estudios, como en el caso de nuestro paciente, es la buena respuesta clínica en poco tiempo, con mínimos efectos adversos y toxicidad que brinda el vemurafenib en la población pediátrica. La dosis es un valor individualizado según la tolerancia y respuesta de cada paciente. Quedan aún por responder varias preguntas, como por ejemplo, cuál es el grado de toxicidad a largo plazo, cuál

es el tiempo ideal de tratamiento y si llegará la posibilidad de erradicar de forma completa el clon mutante.

La terapia dirigida, como los inhibidores BRAF, constituyen una opción terapéutica prometedora; el vemurafenib es una opción eficaz y segura en lactantes y niños. Sin embargo, aún no se logró establecer una dosis estándar, ya que esta se fue adecuando según la respuesta individual de cada paciente. El inicio, la duración del tratamiento y la toxicidad a largo plazo aún se desconocen; se necesitan más estudios para obtener certezas al respecto.

Nuestro paciente convalida el uso de vemurafenib como terapia dirigida en casos de HCL multisistémica refractaria al tratamiento de primera y segunda línea al demostrar su eficacia y seguridad con los resultados obtenidos. ■

REFERENCIAS

- Héritier S, Emile JF, Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pédiatr*. 2019;26(5):301-7.
- Silva KAdS, Magalhães IMQS, Benincasa DER, Cecconello DK, Michalowski MB. Targeted Therapy With Vemurafenib in Brazilian Children With Refractory Langerhans Cell Histiocytosis: Two Case Reports and Review of Literature. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024;7(8):e2142.
- Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2857-65.
- Evseev D, Kalinina I, Raykina E, Osipova D, Abashidze Z, Ignatova A, et al. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the BRAF V600E mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol*. 2021;114(6):725-34.
- Gaspari S, Di Ruscio V, Stocchi F, Carta R, Becilli M, De Ioris MA. Case Report: Early Association of Vemurafenib to Standard Chemotherapy in Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in a Newborn: Taking a Chance for a Better Outcome? *Front Oncol*. 2021;11:794498.
- Li Q. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis in an infant with vemurafenib: a case report and literature review. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2279901.
- Tardieu M, Néron A, Duvert-Lehembre S, Amine Larabi I, Barkaoui M, Emile JF, et al. Cutaneous adverse events in children treated with vemurafenib for refractory BRAFV600E mutated Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(9):e29140.