



CARTAS CIENTÍFICAS

Imunohistoquímica VE1 para determinar la mutación de BRAF en la histiocitosis de células de Langerhans



VE1 immunohistochemistry to determine BRAF^{V600E} mutation in Langerhans-cell histiocytosis

Sra. Editora:

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad con comportamiento clínico heterogéneo cuya etiopatogenia inmunológica o neoplásica no está claramente definida. Se han identificado mutaciones somáticas en el protooncogén BRAF^{V600E} en más del 50% de las lesiones de HCL. Nuestro objetivo es validar la inmunohistoquímica con el anticuerpo monoclonal VE1 como herramienta diagnóstica más sencilla y ágil que las técnicas moleculares para las HCL con mutación en BRAF^{V600E}.

En el periodo comprendido entre 1976 y 2015, se estudiaron 91 pacientes con una media de edad al diagnóstico de 4 años (rango: 0,08-17). El 25% presentaron formas clínicas con afectación de un solo órgano o sistema (SS-LCH), con mayor frecuencia en piel o hueso, y el 70% formas multisistémicas (MS-LCH). Con una mediana de seguimiento de 4 años, la supervivencia global fue del 94% (IC 95%: 91-97). En 13 pacientes se obtuvieron muestras del biobanco siguiendo los siguientes criterios: 1) diagnóstico de HCL basado en el análisis morfológico con tinción de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica frente a proteína S100 y CD1a; 2) material histológico en parafina, y 3) exclusión de las muestras de tejido óseo para evitar la afectación

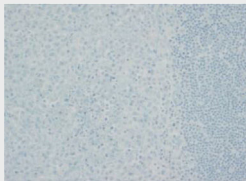
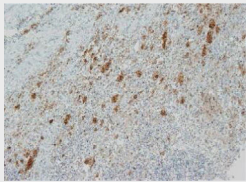
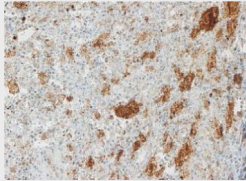
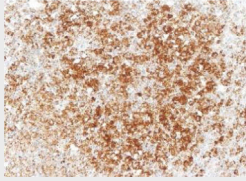
de la expresión inmunohistoquímica secundaria a la descalcificación con ácido nítrico requerida en el procesamiento de estas muestras. No se encontraron diferencias significativas en las características clínicas de este subgrupo de pacientes respecto a la muestra total de estudio, considerando por tanto una muestra representativa. Se determinó BRAF^{V600E} mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa (BRAF V600 Mutation Test de Roche®) y mediante análisis inmunohistoquímico frente a BRAF^{V600E} (anticuerpo VE1, VENTANA® Medical Systems). La inmunoreactividad de BRAF^{V600E} fue clasificada a través de una escala semicuantitativa en negativa (–), leve (+), moderada (++) o intensa (+++). Las muestras intensamente teñidas fueron consideradas positivas^{1,2}.

De las 13 muestras seleccionadas, se demostró la presencia de BRAF^{V600E} en 6 de ellas (46%). La concordancia entre el diagnóstico molecular e inmunohistoquímica fue del 100%, detectándose mutación BRAF^{V600E} mediante PCR en todas las muestras con inmunorreactividad intensa (+++) (tabla 1).

Los resultados sugieren que la mutación BRAF^{V600E} juega un papel importante en aproximadamente la mitad de los pacientes con HCL. Estas alteraciones genéticas contribuyen a considerar la HCL con mutación en BRAF^{V600E} una neoplasia, debido a la evidencia sobre la clonalidad de las lesiones^{3,4}. Otros autores consideran que las HCL sin esta mutación podría ser una enfermedad con una base de disregulación inmune que provocaría inflamación⁵.

La importancia de la detección de la mutación BRAF^{V600E} en HCL radica en su potencial como diana terapéutica, planteando nuevas posibilidades terapéuticas en pacientes refractarios⁶. Además, proponemos la inmunohistoquímica VE1 como método fiable para detectar la mutación BRAF^{V600E} siendo una alternativa a las técnicas de biología molecular por su facilidad técnica y sencilla interpretación.

Tabla 1 Características clínicas y resultados de la mutación BRAF^{V600E} a través de la técnica de inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo VE1 (VENTANA® Medical Systems) y PCR en tiempo real (cobas® test Roche)

	Edad al diagnóstico	Forma clínica	Tejido	IHQ VE1	PCR BRAF V600E	Total IHQ-BRAF ^{V600E}
1	2 años	MS-HCL	Ganglio	Negativa	No mutada	2 negativas (15,4%) 
2	Un mes	SS-HCL	Pulmón	Negativa	No mutada	
3	2 meses	SS-HCL	Piel	+	No mutada	Cero mutadas (0%) 4 leves (30,8%) 
4	Un año	MS-HCL	Piel	+	No mutada	
5	7 meses	MS-HCL	Ganglio	+	No mutada	Cero mutadas (0%) Una moderada (7,2%) 
6	4 años	SS-HCL	Músculo	+	No mutada	
7	8 años	SS-HCL	Partes blandas	++	No mutada	
8	4 años	SS-HCL	Partes blandas	+++	Mutada	Cero mutadas (0%) 6 intensas (46,2%) 
9	13 años	SS-HCL	Órbita	+++	Mutada	
10	Un año	SS-HCL	Piel	+++	Mutada	
11	10 meses	MS-HCL	Oído	+++	Mutada	
12	Un mes	MS-HCL	Encía	+++	Mutada	
13	Um mes	MS-HCL	Piel	+++	Mutada	

Las imágenes corresponden a un paciente representativo de los grupos con inmunohistoquímica con tinción negativa, leve, moderada o intensa.

IHQ: inmunohistoquímica; MS-LCH: histiocitosis de células de Langerhans multisistémica; PCR: reacción en cadena de polimerasa; SS-LCH: histiocitosis de células de Langerhans afectando a un único sistema.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado en parte por la Fundación CRIS contra el cáncer <https://crisancer.org/es/>. La Fundación CRIS contra el cáncer no participó en el diseño ni desarrollo del estudio, ni en la publicación del manuscrito.

Bibliografía

- Sun J, Zhang J, Lu J, Gao J, Lu T, Ren X, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for detecting the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:15072–8.
- Manfredi L, Meyer N, Tournier E, Grand D, Uro-Coste E, Rochaix P, et al. Highly concordant results between immunohistochemistry and molecular testing of mutated V600E BRAF in primary and metastatic melanoma. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:630–4.
- Mehes G, Irsai G, Bedekovics J, Beke L, Fazakas F, Rozsa T, et al. Activating BRAF V600E mutation in aggressive pediatric Langerhans cell histiocytosis: demonstration by allele-specific PCR/direct sequencing and immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1644–8.
- Brown NA, Furtado LV, Betz BL, Kiel MJ, Weigelin HC, Lim MS, et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2014;124:1655–8.

5. Héritier S, Emile JF, Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pediatr*. 2019;26:301-7.
6. Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraïtag S, Boudjema S, et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:3023-30.

Esther Casado-López^{a,b}, Jimena Rey-García^{b,c}, Víctor Galán-Gómez^e, José Juan Pozo-Kreillinger^{b,d} y Antonio Pérez-Martínez^{b,e,*}

^a Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRyCIS, Madrid, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aperezmartinez@salud.madrid.org (A. Pérez-Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.013>

1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Miocarditis agudas por virus Coxsackie



Coxsackievirus-induced myocarditis

Sra. Editora:

La miocarditis aguda es una enfermedad inflamatoria del miocardio potencialmente mortal causada principalmente por infecciones virales. En las miocarditis virales el daño puede producirse por toxicidad directa del virus (virus-mediada) o por la respuesta desencadenada por la infección viral (inmunomediada). Los virus Coxsackie suelen producir miocarditis mediada por virus, ya que la replicación viral causa un daño miocárdico directo¹.

Existen lagunas de conocimiento críticas en lo referente al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la miocarditis. El objetivo del presente artículo es describir la presentación clínica de la miocarditis causada por el virus Coxsackie y su evolución.

El virus Coxsackie es uno de los agentes causales de miocarditis más frecuentes en la infancia. En un período de 14 años (de abril de 2007 a septiembre de 2021) se detectaron 5 casos de miocarditis por el virus Coxsackie confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre de un total de 55 casos de miocarditis viral, de manera que el virus Coxsackie fue el segundo agente causal más frecuente en la muestra tras el parvovirus B19.

Los casos se produjeron en 4 neonatos (edad mediana: 16,5 días; rango: 8-24) y un lactante de 10 meses de edad. Las características demográficas y clínicas de la muestra se presentan en la [tabla 1](#).

Ciertos serotipos de enterovirus se asocian a fenotipos clínicos y grupos de edad particulares². En el grupo de infección por enterovirus correspondiente a nuestra muestra solo se identificó el virus Coxsackie, que es el serotipo que causa miocarditis con más frecuencia³. De los 5 pacientes con virus Coxsackie 4 fueron neonatos, detectándose otros virus en niños mayores. Como se ha descrito previamente, la miocarditis y la sepsis causadas por enterovirus afectan a niños de menor edad, en comparación con otras presentaciones². Una revisión sistemática de infecciones neonatales por ente-

rovirus encontró que el 54,7% de los casos de miocarditis se produjeron en neonatos menores de 7 días³. El receptor de virus de Coxsackie y adenovirus (CAR) es un elemento clave en la miocarditis por virus de Coxsackie que también está involucrado en la morfogénesis cardíaca. Su expresión alcanza un pico en el período perinatal, y sus niveles disminuyen con la edad, reduciéndose el riesgo de mortalidad por miocarditis⁴.

La infección puede adquirirse por transmisión vertical, previamente al parto o durante este, o por transmisión horizontal³. Todos los casos de nuestra muestra fueron de transmisión horizontal, reportándose antecedente de infección de vías respiratorias altas una mediana de 4 días (rango, 1-7) previo a la disfunción cardíaca, si bien la PCR de aspirado traqueal solo fue positiva en un paciente. Se han descrito valores del umbral de ciclo de la PCR considerablemente menores en heces en comparación con la sangre², por lo que la realización sistemática de PCR en muestras de heces puede identificar el agente etiológico de manera eficiente en neonatos con miocarditis.

Todos los neonatos debutaron con una afectación severa en forma de shock cardiogénico, en concordancia con estudios anteriores^{2,3}, lo que puede explicarse por la inmadurez funcional de su sistema inmune³ y la expresión aumentada de receptor de CAR en el período perinatal⁴. El lactante presentó fallo cardíaco. Ninguno de los pacientes presentó arritmias. Todos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos y soporte inotrópico, y todos excepto uno (80%) ventilación mecánica. En comparación, los adultos suelen desarrollar síntomas leves, y un registro retrospectivo encontró que solo el 8,6% presentó miocarditis fulminante¹.

Se encontraron alteraciones electrocardiográficas en 3 pacientes: alteraciones de la repolarización ventricular (2/5, 40%) y ondas Q (2/5, 40%). En la analítica inicial se detectaron niveles elevados de troponina y creatina cinasa. La evaluación ecocardiográfica objetivó disfunción del ventrículo izquierdo (VI) en todos los pacientes (fracción de eyección mediana 30%; RIC 13%), dilatación del VI en uno, dilatación de la aurícula derecha en 4 e insuficiencia mitral en 4. Se evidenció hipertrofia ventricular izquierda en 4 pacientes (80%). En 2 pacientes se detectó disfunción ventricular derecha significativa.