

RESEARCH FINGERPRINT

IDENTIFIER
LJMHR-229514

PEER REVIEW
Double Blind

SIMILARITY CHECK
Perplexity AI and iThenticate

ACCESS
Open Access

LANGUAGE
Spanish

PRINT ISSN
0975-5888

ONLINE ISSN
2249-4618

EDITION

ABBREVIATION
LJMHR

VOLUME
26

ISSUE
5

YEAR
2026

KEY DATES

RECEIVED
2026-07-29

ACCEPTED
2026-08-07

ONLINE PUBLISHED
2026-09-01

PUBLISHED
2026-10-01

CATALOGING

CROSSMARK DOI
10.34257/LJMHR229514UK

MESH CLASS
D006643



ACCESS
ONLINE



Article Record

Utilidad del Ultrasonido en la Evaluación de un Lactante con Histiocitosis de Células de Langerhans

Utility of ultrasound in the assessment of an infant with Langerhans cell histiocytosis

CORRESPONDENCE →



AUTHORS & AFFILIATIONS

Dr. Carmen Alejandra Varela Aguilar ^{†II*}

^{II} Médica general, Especialista en Pediatría
ORCID 0009-0004-5087-3229

[†] Servicio de Pediatría, Hospital Infantil y Médico Quirúrgico, Juticalpa, Hn

ABSTRACT

Introduction: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare hematological disorder of myeloid origin, with variability in clinical presentation; it can affect bone and other organs. The use of ultrasound for the initial evaluation of patients with suggestive clinical symptoms or signs has proven to be a useful tool that allows for timely diagnosis and early referral to tertiary care.

Case description: An older infant who consults for the presence of a mass in the skull that had been developing for two weeks, with no accompanying symptoms.

Physical Examination: circumscribed mass in the right parietal region, cartilaginous consistency, covered by the scalp, without erythema, edema, or tenderness. Ultrasound scan was performed at the lesion site, where the brain was visualized in its entirety. A superficial intradiploic isoechoic image was found, with well-defined borders and minimal vascularity on color Doppler, compressing the brain tissue. In a third level of care, the tumor was excised. The histopathological report detailed numerous histiocytes with Langerhans cells. Immunohistochemistry reported the markers CD1a: Positive, LANGERIN: Positive, and S100: Positive; indicative of Langerhans Cell Histiocytosis. Chemotherapeutic treatment was provided for one year. A follow-up ultrasound showed a decrease in the intradiploic separation. There was normal brain tissue, without evidence of a tumor image. The patient is currently under observation and is progressing favorably.

Conclusion: Ultrasound is a noninvasive, easily accessible, and applicable tool; can be applied in...

Index Terms: Langerhans cell histiocytosis • Skull Neoplasms • Integrative Pediatrics • Ultrasonography

FUNDING

No external funding was declared for this work.

CONFLICTS

Ninguno

AI USAGE

No generative AI was used for analysis or results.

HOW TO CITE

Varela Aguilar (2026). Utilidad del Ultrasonido en la Evaluación de un Lactante con Histiocitosis de Células de Langerhans. London Journal of Medical and Health Research, 26(5), 19-23. DOI: 10.34257/LJMHR229514UK

METADATA CONTINUATION

FULL ABSTRACT

Introduction: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare hematological disorder of myeloid origin, with variability in clinical presentation; it can affect bone and other organs. The use of ultrasound for the initial evaluation of patients with suggestive clinical symptoms or signs has proven to be a useful tool that allows for timely diagnosis and early referral to tertiary care.

Case description: An older infant who consults for the presence of a mass in the skull that had been developing for two weeks, with no accompanying symptoms.

Physical Examination: circumscribed mass in the right parietal region, cartilaginous consistency, covered by the scalp, without erythema, edema, or tenderness. Ultrasound scan was performed at the lesion site, where the brain was visualized in its entirety. A superficial intradiploic isoechoic image was found, with well-defined borders and minimal vascularity on color Doppler, compressing the brain tissue. In a third level of care, the tumor was excised. The histopathological report detailed numerous histiocytes with Langerhans cells. Immunohistochemistry reported the markers CD1a: Positive, LANGERIN: Positive, and S100: Positive; indicative of Langerhans Cell Histiocytosis. Chemotherapeutic treatment was provided for one year. A follow-up ultrasound showed a decrease in the intradiploic separation. There was normal brain tissue, without evidence of a tumor image. The patient is currently under observation and is progressing favorably.

Conclusion: Ultrasound is a noninvasive, easily accessible, and applicable tool; can be applied in the workplace for the evaluation of patients with cranial masses.

ARCHIVAL RECORD

LJMHR · Vol 26 · Issue 5 · 2026

Article ID LJMHR-229514 · DOI 10.34257/LJMHR229514UK

Print ISSN 0975-5888 · Online ISSN 2249-4618

CASE STUDY

Utilidad del Ultrasonido en la Evaluación de un Lactante con Histiocitosis de Células de Langerhans

Dr. Carmen Alejandra Varela Aguilar[¶] 

QUALIFICATIONS / ROLES

[¶] Médica general, Especialista en Pediatría

AFFILIATIONS

[¶] Servicio de Pediatría, Hospital Infantil y Médico Quirúrgico, Juticalpa, Hn

Abstract

Introducción: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es un raro trastorno hematológico de origen mieloide, con variabilidad en la presentación clínica; puede afectar el hueso y otros órganos. El uso del ultrasonido para la evaluación inicial del paciente con síntomas y/o signos clínicos sugestivos, ha demostrado ser una herramienta útil que permite un diagnóstico oportuno y la referencia temprana a tercer nivel de atención.

Descripción del caso: Lactante mayor que consulta por la presencia de masa en cráneo de dos semanas de evolución, sin síntomas acompañantes.

Examen físico: masa en región parietal derecha, circunscrita, consistencia cartilaginosa, cubierta de cuero cabelludo, sin eritema, edema, ni dolor a la palpación. Se realiza rastreo ultrasonográfico en el sitio de la lesión donde se visualiza el cerebro en su extensión y la presencia de una imagen isoecogénica superficial intradiploica, de bordes bien delimitados, con mínima vascularidad al Doppler color, que comprime el tejido cerebral. En tercer nivel de atención se realiza excéresis del tumor, reporte histopatológico detalla numerosos histiocitos con células de Langerhans.

Inmunohistoquímica reporta marcadores CD1a: Positiva, LANGERINA: Positiva, S100: Positiva; indicativa de Histiocitosis de Células de Langerhans. Se brinda manejo quimioterapéutico por un año. Ultrasonido control evidencia disminución la separación intradiploica, adyacente existe tejido cerebral normal, sin evidencia de imagen tumoral. Actualmente se mantiene en observación y evoluciona favorablemente.

Conclusión: La ecografía es una herramienta no invasiva, de fácil acceso y aplicable en los ambientes de trabajo para la evaluación del paciente con masas en cráneo.

Keywords: *Histiocitosis de Células de Langerhans, Neoplasias craneales, Pediatría integrativa, Ultrasonografía*

Correspondence: Dr. Carmen Alejandra Varela Aguilar

1 Introducción

La HCL se considera una de las enfermedades más «simuladoras», puede confundirse con otras muchas patologías.

Las células de Langerhans son un tipo de células inmunitarias, denominadas histiocitos, que en condiciones normales ayudan al sistema inmunitario a destruir materiales extraños y a combatir las infecciones. En la enfermedad estas células se presentan de forma subdesarrollada y se caracterizan por ser inmunofenotípicamente inmaduras, rodeadas de eosinófilos, macrófagos y linfocitos; y a veces de células gigantes multinucleadas; estas formas inmaduras pueden proliferar y acumularse en partes del cuerpo en las cuales pueden dañar la piel, el hueso y los órganos. [1, 2, 3, 4, 5]

Por lo general, la enfermedad se clasifica en función del lugar del cuerpo donde se encuentran las lesiones y de la cantidad de lesiones presentes. La histiocitosis de células de Langerhans puede ser una enfermedad «monosistémica» o «multisistémica». En los casos de enfermedad monosistémica, suele afectar la piel, los huesos, los

pulmones, la hipófisis (glándula pituitaria), el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) o los ganglios linfáticos. La afectación puede darse en una o en varias zonas. La sintomatología depende de los órganos afectados. Los sitios más comúnmente involucrados son: hueso (80%), piel (33%) y glándula pituitaria (25%).[1, 3]

2 Descripción del caso

Se reporta el caso de un lactante mayor de 18 meses, masculino, con historia de masa en región parietal derecha de una semana de evolución sin conocer la causa de aparición, padres refieren que hace dos semanas el paciente sufre caída de medio metro de altura sin presentar signos neurológicos ni lesiones en el cráneo u otras zonas por lo cual no acuden a asistencia médica; por la presencia de la masa en cráneo mayor a 7 días y sin datos de involución deciden acudir a consulta médica.

Como antecedentes personales perinatales madre joven, control prenatal adecuado, sin antecedentes infecciosos perinatales, producto de parto eutócico simple, llora al nacer, peso de 8.5 libras, dado a

alojamiento conjunto. A los 10 meses con cuadro neumónico por lo cual cumple tratamiento antibiótico intrahospitalario y egresado sin complicaciones. Neurodesarrollo normal para la edad. En cuanto a la alimentación es a base de dieta con predominancia de carbohidratos y edulcorantes.

Al examen físico: paciente lactante mayor, cuyo peso es mayor a su edad, de biotipo endomorfo, activo, sin facie de enfermedad crónica; peso: 15 kg; talla: 88 cm; perímetro cefálico: 49 cm. Puntaje z peso/talla: +2, +3; Puntaje z peso/edad: +3; Puntaje z talla/edad: +2, +3; Percentil perímetro cefálico: +1, +2 (normal).

Sobre su estado nutricional se catalogó con sobrepeso.

Presión arterial: 90/50 mmHg; Frecuencia cardíaca: 78 lpm; Frecuencia respiratoria: 26 rpm; Temperatura: 37.2 °C.

En cabeza se observa masa en región parietal derecha de 3.5 cm × 3.5 cm, bien circunscrita, de consistencia cartilaginosa, cubierto de cuero cabelludo, sin eritema, ni edema, ni dolor a la palpación (**Figura 1**).



Figure 1. Masa en región parietal derecha circunscrita, firme, cubierta de cuero cabelludo.

Por la consistencia de tipo cartilaginosa sin una base sólida se decide realizar rastreo ultrasonográfico directamente en el sitio de la lesión donde llama la atención la visualización del cerebro en su extensión, y la presencia de una imagen isoecogénica superficial intradiploica, de bordes bien delimitados, con mínima vascularidad al Doppler color, y que comprime el tejido cerebral (**Figura 2**). Ultrasonido abdominal dentro de límites normales. Hemograma y bioquímica sanguínea no patológicos.

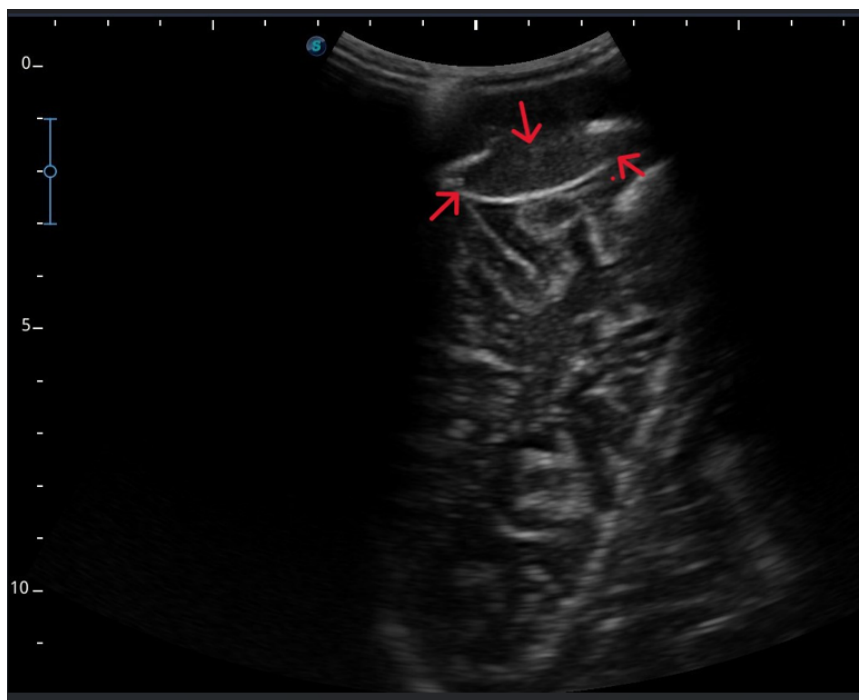


Figure 2. Ausencia de calota que permite observar el parénquima cerebral en toda su extensión. Entre flechas: Imagen isocogénica intradiploica, de bordes bien delimitados, que comprime el tejido cerebral, de 3.5 cm de longitud entre calota y calota, y 2 cm de profundidad.

Se realiza tomografía cerebral simple que reporta lesión tumoral osteolítica, expansiva, intradiploica del hueso parietal derecho de 4.1 cm × 2.7 cm × 2.7 cm (**Figura 3**).



Figure 3. Tomografía cerebral simple. **3A.** Reconstrucción ósea tridimensional muestra lesión osteolítica que destruye todo el espesor de la calota en hueso parietal derecho de 3.3 cm de diámetro. Ventana del parénquima cerebral corte sagital (**3B**) y coronal (**3C**) que muestran la lesión tumoral osteolítica con expansión a tejidos blandos, de morfología lenticular, heterogénea por áreas hipodensas internas; con volumen de 15 ml que causa leve compresión del parénquima cerebral parietal.

Paciente es referido a tercer nivel, donde se realiza excéresis del tumor y se envía para estudio. Reporte histopatológico detalla numerosos histiocitos con células de Langerhans alternado con numerosos eosinófilos y células gigantes multinucleadas compatible con granuloma eosinofílico. Inmunohistoquímica reporta marcadores CD1a: Positiva, LANGERINA: Positiva, S100: Positiva que es indicativa de Histiocitosis de Células de Langerhans.

El Paciente recibe inicialmente 6 semanas de metilcaptonuria, vinblastina y prednisolona, es evaluado nuevamente y se valora continuar con manejo quimioterapéutico por un año. Tomografía cerebral simple

control con evidente involución de lesión osteolítica. Ultrasonido control evidencia disminución de la separación intradiploica ahora con 1.2 cm de longitud, adyacente se encuentra tejido cerebral normal, sin evidencia de imagen tumoral (**Figura 4**). Actualmente se mantiene en observación y evoluciona favorablemente.

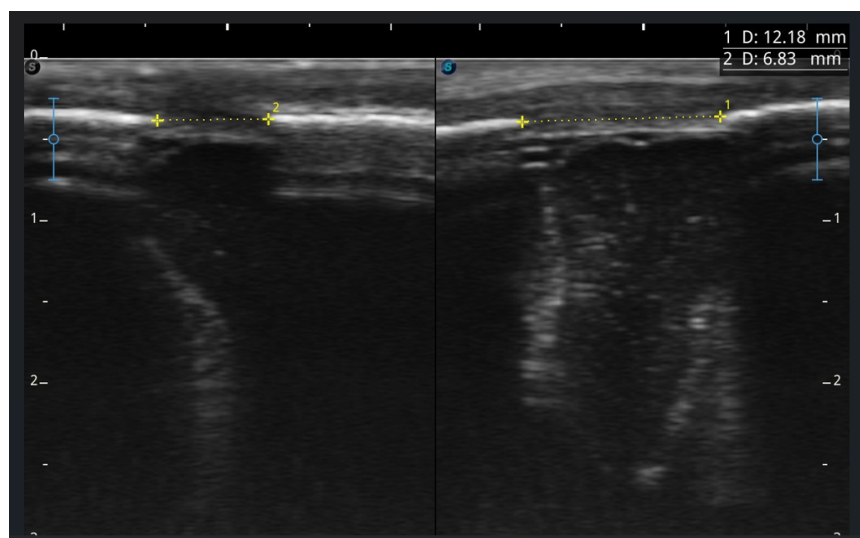


Figure 4. Disminución de la lesión osteolítica ahora con 1.2 cm, adyacente se encuentra tejido cerebral normal, sin evidencia de imagen tumoral.

3 Discusión

La patogénesis de la histiocitosis de las células de Langerhans (HCL) es desconocida. Es debatida si su naturaleza es reactiva (a virus, bacterias, traumas y/o causas metabólicas) o si se debe a un proceso neoplásico.

Los argumentos que dan soporte a su naturaleza reactiva incluyen las remisiones espontáneas de HCL monosistémica, la multiplicación de múltiples citocinas por las células dendríticas y las células T y la ausencia de anomalías consistentes o aberraciones cromosómicas que lo justifiquen. Por otro lado la infiltración de órganos por células inmaduras, la posibilidad de una evolución letal y los efectivos resultados con quimioterapéuticos sustentan la teoría neoplásica. Existen estudios genómicos que demostraron mutaciones activadoras del gen BRAF V600E en aproximadamente la mitad de las muestras humanas. En estudios con modelos murinos se ha observado que una mutación del gen BRAF V600E es suficiente para desarrollar un fenotipo de HCL.[1, 2, 3, 4]

La evidencia sugiere una disfunción inmunitaria en la patogénesis de la HCL a través de la creación de un sistema de inmunovigilancia permisivo. Los hallazgos de los análisis inmunohistoquímicos e inmunofluorescencia de muestras de biopsias de HCL han llevado a la hipótesis de que las células de Langerhans inmaduras estimulan la expansión de una población policlonal de las células T, estas últimas pueden inhibir el sistema inmunitario (en parte por la elaboración de IL-10) y evitar que se resuelva eficazmente las lesiones de HCL.[1, 3, 5]

Se ha evidenciado agentes externos que disparan todos estos procesos inmunobiológicos, como la infección por virus herpes humano 6 y el tabaquismo como factor desencadenante del granuloma eosinofílico pulmonar.[6, 7]

Es una enfermedad poco común; más frecuente en raza blanca. La incidencia anual estimada oscila en 0.5 a 5.4 casos por millón de personas al año. En Estados Unidos se notifican aproximadamente 1200 casos nuevos al año. La prevalencia anual en niños se estima de 3-5 casos por millón y predomina el sexo masculino; en una relación de 1.5:1 con el femenino, y con una edad media de presentación de 30 meses.[5, 8]

En Honduras los datos son inespecíficos sobre la incidencia de esta enfermedad, sin embargo, existen varias publicaciones que sustentan casos en el paciente pediátrico como es el caso de histiocitosis en una adolescente de 15 años con afectación esternal.[9] Así como histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva/enfermedad de Rosai-Dorfman en un paciente de 18 años.[7]

Las manifestaciones clínicas dependen del sitio de presentación, en las lesiones monosistémicas pueden ser asintomáticas y comportarse como una lesión única que suele afectar los huesos, la piel y la hipófisis que conforman los sitios más frecuentes. En los casos de enfermedad multisistémica, afecta a dos o más órganos como hígado, bazo, médula ósea, pulmones, sistema nervioso central y ganglios linfáticos. Los órganos en los que la enfermedad puede causar la muerte están bien definidos y se denominan órganos de riesgo.[2, 3]

Puede existir dolor óseo y la presencia de una masa en las lesiones unifocales; las del cráneo se pueden extender a tejido cerebral y manifestar alteraciones neurológicas como convulsiones, vértigo, cefalea, ataxia y defectos cognitivos; puede cursar con otitis media recurrente cuando afecta mastoides y hueso temporal, proptosis secundaria a masas orbitarias, y disfunción hipofisiaria por afectación de la silla turca. Las fracturas espontáneas ocurren en huesos largos.[3, 10]

El diagnóstico definitivo es el histológico, sin embargo, la hematología y un perfil bioquímico nos indica si existe afectación a órganos.[1]

El estudio radiográfico esquelético demuestra lesión o lesiones osteolíticas, bien definidas, en sacabocado. La tomografía computarizada y la resonancia magnética son las herramientas de apoyo al diagnóstico clínico que brindan la caracterización de la lesión.[10, 11]

El uso de la ecografía es menos conocido y utilizado; actualmente esta herramienta nos ha permitido llegar donde clínica y la exploración física nos limitan; y donde el uso indiscriminado de estudios con radiación ionizante nos ha frenado, la ecografía ha tomado fuerza. Es una técnica valiosa en la detección y el seguimiento de lesiones superficiales, como las lesiones de la bóveda craneal que permite una exploración oportuna, dirigida, inocua, accesible y de menos costo; proporciona información relevante que puede resolver la mayor parte de los interrogantes que se plantean en la consulta. Se ha evidenciado alta precisión y puede considerarse una herramienta útil en el diagnóstico específico de las tumoraciones craneales espontáneas o traumáticas.[12, 13, 14, 15, 16]

Reportes de caso como el de Singh G, Walizai T y Campos A describen a una niña de 8 años en quien la lesión en cuero cabelludo se detectó inicialmente mediante ecografía. El defecto óseo estaba relleno por una masa sólida hipocogénica que se extendía tanto dentro del tejido blando como intracranalmente con ausencia de flujo intralesional, el diagnóstico histopatológico fue HCL.[11]

Bansal AG y cols. caracterizaron ecográficamente HCL en una niña de 7 años que presenta una masa occipital. Con usg escala de grises muestran una masa en región occipital izquierda que mide 1.5 cm, sólida con mínima vascularización que se extiende desde la superficie diploica hasta la tabla interna y externa del cráneo con propagación subperióstica local.[13]

Lei Liu y cols. demostraron la utilidad de la ecografía en el diagnóstico de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en un estudio retrospectivo con 55 niños. Se analizaron las características clínicas y de imagen de 55 niños con HCL confirmada patológicamente; donde 13 pacientes tenían HCL ósea y 42 HCL multisistémica. Entre los 13 casos de HCL ósea, 8 casos que afectaban el cráneo y 2 que afectaban la escápula; y se caracterizaron ecográficamente por destrucción ósea osteolítica; 1 caso que afectaba la clavícula y 1 caso que afectaba el hueso iliaco mostraron destrucción ósea irregular múltiple, y 1 caso que afectaba la tibia mostró hueso cortical hipoeicoico local. Se concluyó que la ecografía es importante para el diagnóstico temprano.[12]

Esta no solo se ha utilizado para su diagnóstico sino también en el intraoperatorio de tumores intracraneales. Dixon y cols. muestran como la ecografía ha evolucionado con importantes mejoras en la calidad de imagen y herramientas de navegación bien integradas, útiles para la realización de ecografía intraoperatoria en cirugía de tumores cerebrales.[17]

La ecografía tiene la ventaja de que no hay radiación ni necesidad de administración de contraste y por lo tanto puede ser una herramienta ideal para el seguimiento imagenológico de las lesiones de la calota y más específica si la potenciamos con Doppler que permite evaluar la vascularidad de la lesión.[13, 14, 16]

Se recomienda el uso del ultrasonido como herramienta inicial en la evaluación de masas en cráneo en pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

- [1] Casanovas A, Elena G, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. Servicio de Hemato-Oncología Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Rev Hematología. 2014 (18)1: 60-66. ISSN 2250-8309, <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista>.
- [2] Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. Boletín Informativo: Histiocitosis de células de Langerhans. No. 39-S. [Internet] Feb 2023. [citado 2025 Feb 06]. Disponible en: https://www.ils.org/sites/default/files/2023-02/FS39S_Langerhans_2022_Spanish.pdf
- [3] Astigarraga I, García-Obregón S, Pérez-Martínez A, Gutiérrez-Carrasco I, Santa-María V, Rodríguez-Vigil C, et al. Histiocitosis de células de Langerhans. Avances en la patogenia y práctica clínica. Anales de Pediatría 2022 (97): 130.e1-130.e7. ISSN 1695-4033, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.05.002>.
- [4] Casado-López E, Rey-García J, Galán-Gómez V, Pozo-Kreillinger JJ, Pérez-Martínez A. Inmunohistoquímica VE1 para determinar la mutación de BRAF en la histiocitosis de células de Langerhans. Anales de Pediatría. 2022 (97)5: 352-354. ISSN 1695-4033. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.013>
- [5] Medina MA, Meyer W, Echeverri C, Builes N. Histiocitosis de células de Langerhans: reporte de caso y revisión de la literatura. Biomédica. 2021; 41(3):396-402. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5430>
- [6] Protocolo clínico histiocitosis de células de Langerhans en personas de 15 años y más. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2020.
- [7] Peña-Hernández A, Valladares-Álvarez JR, Hernández-Maldonado I, García-Espinoza M, Vásquez Guevara J, Flores Oseguera J. Enfermedad de Rosai-Dorfman extranodal con Afectación Cutánea: A propósito de un Caso. iMedPub Journals. 2016;12(2):3-5. DOI: 10.3823/1288
- [8] Abrego Jordan J. Histiocitosis de las células de Langerhans. De la teoría a la práctica clínica. Pediatric Panama 2021: 50(3): 16-20 DOI: 10.37980/im.journal.rsp.20211821
- [9] Rodríguez R, Gradis O, Ramos H, Alvarado JD, Izaguirre A. LXIV CONGRESO MÉDICO NACIONAL. Revista Médica Hondureña 2022;90 (Supl. No. 1): S1-94 DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v90iSupl.1.14511>
- [10] Gómez Alonso M, Martínez León M, Weil Lara B. Histiocitosis pediátrica, revisión actualizada. Sociedad Española de Radiología Médica – SERAM, May 2021. <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4403>
- [11] Singh G, Walizai T, Campos A, et al. Histiocitosis de células de Langerhans (manifestaciones esqueléticas). Artículo de referencia, Radiopaedia.org. Jan 2025. <https://doi.org/10.53347/rID-8478>
- [12] Liu L, Lin Z, Wang R, Xie F, Zhou J, Liu T, et al. Ultrasonographic analysis of Langerhans cell histiocytosis in children: a report of 55 cases. J Int Med Res. 2022 Sep;50(9):1-9. DOI: 10.1177/03000605221126378.
- [13] Bansal AG, Oudsema R, Masseaux JA, Rosenberg HK. US of Pediatric Superficial Masses of the Head and Neck. Radiographics. 2018 Jul-Aug;38(4):1239-1263.
- [14] A. Berasategui Criado, M. Pelaz Esteban, A. De Diego Diez, V. y cols. US evaluation of pediatric superficial masses of the head and neck: What radiologists should know. 2023. DOI:10.26044/ecr2023/C-21285. DOI-Link: <https://dx.doi.org/10.26044/ecr2023/C-21285>
- [15] L. Ortiz-González, C. Ortiz-Peces, V. Calle-Guisado et al. Utilidad de la ecografía clínica craneal en pediatría. Anales de Pediatría. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2024.02.017>
- [16] Yang J, Huang X, Bao Z, et al. Langerhans cell histiocytosis in children: the value of ultrasound in diagnosis and follow-up. BMC Med Imaging 25, 29 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01563-x>
- [17] Dixon L, Lim A, Grech-Sollars M, Nandi D, Camp S. Intraoperative ultrasound in brain tumor surgery: A review and implementation guide. Neurosurg Rev. 2022 Aug;45(4):2503-2515. doi: 10.1007/s10143-022-01778-4. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35353266; PMCID: PMC9349149.