

## Enfermedad de Erdheim-Chester: una rara histiocitosis con excelente respuesta a cobimetinib

*Erdheim-Chester disease: a rare histiocytosis with outstanding response to cobimetinib**Doença de Erdheim-Chester: uma histiocitose rara com notável resposta ao cobimetinib*Gabriela Alejandra Sosa<sup>1</sup>, Patricia Doglian<sup>2</sup>, Andrés Emilio Guidi<sup>3</sup>, Marco Antonio Marangoni<sup>4</sup>, Marcelo Lavarda<sup>5</sup>, Patricia Fainstein-Day<sup>6</sup>

La Enfermedad de Erdheim-Chester es una rara forma de histiocitosis, que son neoplasias de origen mielóide. Compromete principalmente huesos largos de miembros inferiores, grasa peri-renal y aorta, aunque cualquier órgano puede estar afectado. Es causada por mutaciones activantes de la vía de transducción de señal de las MAP quinasas, involucradas en la proliferación y supervivencia celular; mutaciones compartidas con las histiocitosis de Langerhans en más de un 80% de los casos. Presentamos el caso de un hombre en quien se diagnosticó Enfermedad de Erdheim-Chester por presentar diabetes insípida con infiltración hipofisaria y lesiones en piel, sin las manifestaciones más comunes de la enfermedad, por lo que la detección de una mutación de esta vía celular en biopsia cutánea fue clave en el diagnóstico y en la introducción de tratamiento dirigido contra dicha mutación con cobimetinib.

**Conceptos clave:**

- La Enfermedad de Erdheim-Chester es una histiocitosis rara, caracterizada por la infiltración xantogranulomatosa de múltiples tejidos por histiocitos cargados de lípidos
- Las manifestaciones más frecuentes son: la osteosclerosis de rodillas, la infiltración peri-aórtica y de la grasa peri-renal. La presentación con diabetes insípida y lesiones cutáneas (como nuestro paciente) ocurre en un 30% de los casos
- Anteriormente agrupada dentro de las "histiocitosis no-Langerhans", fue recientemente reclasificada por la Histiocyte Society como histiocitosis del grupo "L" junto con las histiocitosis de Langerhans, por compartir las mismas mutaciones en más del 80% de los casos
- Las mutaciones somáticas comprometen la vía de las MAP quinasas, siendo la más frecuente la mutación BRAF V600E, seguida por MAP2K1, hallada en nuestro paciente
- El conocimiento de estas mutaciones fue esencial no solo en la confirmación diagnóstica sino en la introducción de terapia dirigida con cobimetinib, con excelentes resultados

- 1- Médica especialista en Endocrinología y Medicina Interna. Servicio de Endocrinología Sanatorio Allende, Córdoba. Argentina. E-mail de contacto: [gabrielasosa208@gmail.com](mailto:gabrielasosa208@gmail.com)
- 2- Médica especialista en Endocrinología y Medicina Interna. Servicio de Endocrinología Sanatorio Allende, Córdoba
- 3- Profesor Titular de la Cátedra de Anatomía Patológica y Fisiopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba. Servicio de Anatomía Patológica Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.
- 4- Médico especialista en Diagnóstico por Imágenes con subespecialidad en Neuro-radiología diagnóstica e intervencionista. Servicio de Diagnóstico por Imágenes Sanatorio Allende, Córdoba. Argentina.
- 5- Médico especialista en Oncología y Hematología Clínica. Servicio de Oncología, Hematología y Trasplante de Médula Ósea Sanatorio Allende, Córdoba. Argentina.
- 6- Doctora en Medicina. Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear; Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 2020-11-20 Aceptado: 2021-06-23

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n3.30852>

© Universidad Nacional de Córdoba

**Resumen:**

**Introducción:** La Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) es una rara forma de histiocitosis, caracterizada por la infiltración xantogranulomatosa de múltiples órganos por histiocitos cargados de lípidos. Se la considera un trastorno clonal inflamatorio mielóide que afecta principalmente a hombres con una edad media de 55 años.

**Métodos:** Presentamos el caso de un hombre de 65 años que consultó a nuestro Servicio de Endocrinología por poliuria y polidipsia de 4 meses de evolución diagnosticándose diabetes insípida central asociada a infiltración hipofisaria. El paciente presentaba lesiones cutáneas pápulo-nodulares en tórax y xantelasma-símiles en cuello y cara de varios años de evolución, con biopsia compatible con histiocitosis no-Langerhans. El estudio genético de la biopsia cutánea detectó la mutación MAP2K1 confirmando la ECD.

**Resultados:** El paciente inició tratamiento con interferón alfa con respuesta incompleta y mala tolerancia por lo que cambiamos el tratamiento a un inhibidor potente y selectivo de MEK, el cobimetinib. Tras 8 meses de tratamiento presentó desaparición de lesiones cutáneas y de la infiltración hipofisaria con notable mejoría de su calidad de vida.

**Conclusión:** Presentamos el caso de un paciente adulto con una forma rara de histiocitosis (ECD) que a su vez presentó una forma atípica de ECD y, donde el estudio genético nos permitió confirmar el diagnóstico e introducir una terapia dirigida con cobimetinib con excelentes resultados.

*Palabras clave: diabetes insípida; hipofisitis; histiocitosis*

**Abstract:**

**Introduction:** Erdheim-Chester Disease (ECD) is a rare form of histiocytosis, characterized by xanthogranulomatous infiltration of multiple organs by lipid-laden histiocytes. It is considered a myeloid inflammatory clonal disorder that mainly affects men with a mean age of 55 years.

**Methods:** We present the case of a 65-year-old man who consulted our Endocrinology Unit because of polyuria and polydipsia of 4 months of evolution, diagnosing central diabetes insipidus associated with pituitary infiltration. Physical examination showed skin lesions he has had for several years, that were papules-nodules in the anterior chest and xantelasma-like in the face and neck, with biopsy compatible with non-Langerhans histiocytosis. The genetic study of the skin biopsy showed the presence of a mutation in MAP2K1, confirming the ECD.

**Results:** The patient started treatment with interferon alfa, but the response was incomplete and associated with severe intolerance, so given the findings of the genetic study, we decided to indicate treatment with cobimetinib, a potent and selective inhibitor of MEK. After 8 months of treatment, skin lesions have disappeared, as has the pituitary infiltration, with a remarkable improvement in his quality of life.

**Conclusions:** We present a 65-year-old patient with a rare form of histiocytosis (ECD) who in turn presented an atypical form of ECD and, where the genetic study allowed us to confirm the diagnosis and use targeted therapy with cobimetinib with outstanding results.

*Keywords: diabetes insipidus; hypophysitis; histiocytosis*

**Resumo**

**Introdução:** a doença de Erdheim-Chester (ECD) é uma forma rara de histiocitose, caracterizada por infiltração xantogranulomatosa de múltiplos órgãos por histiócitos carregados de lipídios. É considerada uma doença clonal inflamatória mielóide que afeta principalmente homens com idade média de 55 anos.

**Métodos:** apresentamos o caso de um homem de 65 anos que procurou o Serviço de Endocrinologia por poliúria e polidipsia com 4 meses de evolução, com diagnóstico de diabetes insípida central associado a infiltração hipofisária. O paciente apresentava há vários anos lesões cutâneas pápulo-nodulares no tórax e xantelasma-símiles no pescoço e na face, com biópsia compatível com histiocitose não Langerhans. O estudo genético da biópsia de pele detectou a mutação MAP2K1 confirmando o ECD.

**Resultados:** o paciente iniciou tratamento com interferon alfa com resposta incompleta e baixa tolerância, então mudamos o tratamento para um inibidor de MEK potente e seletivo, o cobimetinib. Após 8 meses de tratamento, apresentou desaparecimento das lesões cutâneas e infiltrado hipofisário com notável melhora na qualidade de vida.

**Conclusão:** apresentamos um paciente de 65 anos com uma forma atípica de doença rara, onde o estudo genético nos permitiu não apenas confirmar o diagnóstico, mas também introduzir uma terapia direcionada com cobimetinib com excelentes resultados.

*Palavras chave: diabetes insípido, hipofisite, histiocitose*

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD, del inglés: *Erdheim-Chesterdisease*) fue descrita por primera vez en el año 1930 por Jakob Erdheim y William Chester. Es un tipo de histiocitosis que se diferencia de las de Langerhans clínica e inmunohistoquímicamente, aunque recientemente la Histiocyte Society las ha clasificado dentro del mismo grupo (grupo "L", grupo "Langerhans") dado que comparten mutaciones genéticas dentro de la vía de las MAP quinasas en más de un 80% de los casos, con importantes implicancias terapéuticas. Se caracteriza por la infiltración xantogranulomatosa de histiocitos cargados de lípidos en diferentes órganos, con un espectro clínico que varía desde el hallazgo incidental por estudios de imágenes, hasta comprometer la vida por falla multiorgánica <sup>1</sup>. Presentamos el caso de un hombre que se presentó con diabetes insípida central por panhipofisitis y lesiones cutáneas.

## CASO CLÍNICO

Un paciente varón de 65 años consultó al Servicio de Endocrinología por presentar poliuria y polidipsia de 4 meses de evolución, astenia y disminución de la libido. Siete años atrás, el paciente había recibido el diagnóstico de xantogranuloma cutáneo por histiocitosis no-Langerhans, realizado por biopsia cutánea de una lesión ubicada en región anterior del tórax, sin estudios posteriores. Presentaba hipertensión arterial y fibrilación auricular, medicado con losartán y apixaban. No presentaba hábitos tóxicos ni antecedentes familiares relevantes. Al examen físico mostraba signos vitales dentro de parámetros normales y un IMC de 26. En la piel se destacaba la presencia de lesiones nódulo-papulares nacaradas sobre placa eritemato-violácea en la región anterosuperior del tórax. En la cara presentaba placas amarillentas compatibles con xantelasmas (**Fig 1A**); y tenía en zona lumbar una placa parduzca de 7 centímetros de diámetro.

El hemograma, función renal, hepática y perfil lipídico fueron normales. Tenía una eritrosedimentación de 32mm/h, PCR de 1.19 (Valor Normal (VN) <0.5) y una glucemia de 115 mg/dL. La natremia de 146 mEq/L, osmolaridad plasmática de 308 mOsm/L (VN 275-295 mOsm/L), densidad urinaria de 1004, y una diuresis de 4550 mL/24hs conformaron el diagnóstico de diabetes insípida. La resonancia magnética nuclear (RMN) de hipófisis informó la presencia de una lesión selar con engrosamiento del tallo de 9.4 mm de diámetro antero-posterior, que contactaba el quiasma óptico; y ausencia de hiperintensidad neurohipofisaria (**Fig 2A**).

La biopsia cutánea remitida por el paciente informaba densos infiltrados dérmicos de histiocitos de aspectos diversos, con células multinucleadas de tipo Touton, escasos linfocitos y neutrófilos y frecuentes eosinófilos. La inmunohistoquímica fue negativa para CD1a y S100; y positiva para CD68, CD163 y Factor XIII; compatible con histiocitosis no-Langerhans (**Fig 3A, B y C**).

El perfil hormonal mostró la presencia de panhipopituitarismo con compromiso de los ejes tiroideo, gonadal y adrenal; con diabetes insípida e hiperprolactinemia por desconexión.

El paciente inició tratamiento sustitutivo con desmopresina sublingual 120 µg por día, testosterona intramuscular 250 mg por mes, hidrocortisona 10 mg y levotiroxina 75 µg por día vía oral.

Una tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis mostró engrosamiento del intersticio pulmonar a predominio de campos medios e inferiores y pequeñas adenomegalias, latero-aórtica y retro-cava. Los valores de enzima convertidora de angiotensina (ECA), p-ANCA, c-ANCA, PSA, HCG, α-FP, CEA, proteinograma electroforético e IgG4 séricos fueron normales.

El campo visual fue normal y un PET-TC con FDG-18F mostró un metabolismo intenso en hipófisis, engrosamientos dérmicos en regiones paranasales, mentón, base de cuello y tórax anterior, y en región lumbar. Además, un nódulo mediastinal de aspecto ganglionar de 12mm, compromiso de arco posterior de séptima costilla izquierda y aumento bilateral de la densidad de la grasa infrapatelar.

Dada la alta sospecha diagnóstica de Enfermedad de Erdheim-Chester se buscó la presencia de la mutación BRAF V600E por PCR y secuenciación Sanger, en material de la biopsia cutánea pero no se halló. El resultado fue confirmado por el Dr Jean Francois Emile, Université Versailles-Saint Quentin, donde en cambio se detectó una mutación en el gen MAP2K1, caracterizada como c.305\_308delinsTGAA, p.(102\_103delinsValAsn), confirmando la enfermedad.

En la pesquisa de las manifestaciones más frecuentes de la ECD, se solicitaron radiografías de huesos largos, TAC de macizo facial y RMN cardíaca, que fueron normales.

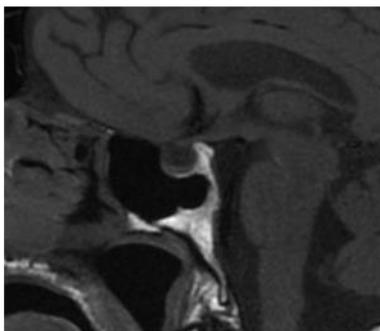
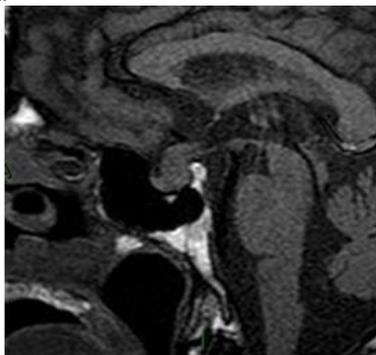
El paciente comenzó tratamiento con interferón alfa (IFN-α), a una dosis de 15 millones de unidades por semana. La RMN hipofisaria a los 3 meses de tratamiento mostró una ligera disminución de la lesión. Tras 6 meses de tratamiento, indicamos disminuir la dosis a 10 millones de unidades por semana por efectos adversos post inyección (astenia, mialgias y cefaleas).

El PET-TC repetido a los 10 meses de tratamiento informó ausencia de captación en hipófisis y ganglio mediastinal, con persistencia a nivel de huesos poplíteos y disminución en arco costal. Sin embargo, mostró un franco aumento de la captación de las lesiones dérmicas en región paranasal bilateral, mentón, base del cuello y tórax, coincidentes con progresión clínica (**Fig 1B**). Dada esta falta de respuesta completa al tratamiento con interferón, se decidió cambiarlo por un inhibidor de MEK, el cobimetinib, 60 mg por día vía oral, que debemos disminuir progresivamente por dermatitis acneiforme. Tras ocho meses de tratamiento con 20 mg de cobimetinib, el paciente presenta desaparición de lesiones cutáneas (**Fig 1C**), adelgazamiento de hipófisis en RMN (**Fig 2B**) y un PET-TC normal. Continúa con sustitución hormonal por panhipopituitarismo, con disminución de la dosis de levotiroxina y desmopresina; y suspensión de la hidrocortisona, con notable mejoría de su calidad de vida.

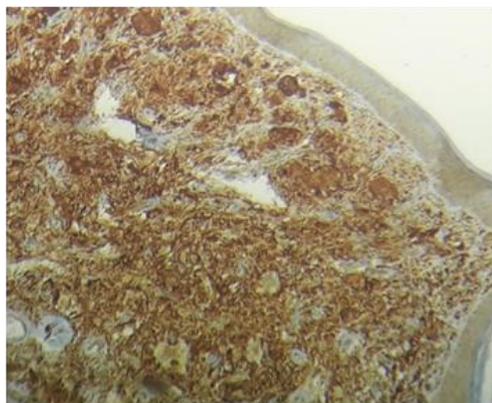
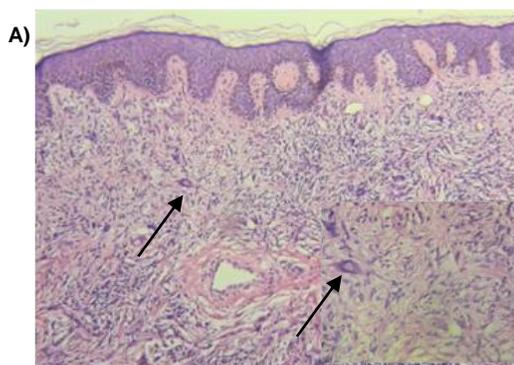
**Figura 1.** Lesiones cutáneas A) Pre-tratamiento. Lesiones nódulo-papulares sobre placa eritemato-violácea en tórax y cuello. Xantomas cutáneos en cuello y región naso-geniana (marcados con flecha); B) Progresión de lesiones dérmicas tras 11 meses de tratamiento con interferón alfa; C) Disminución de la inflamación y desaparición de lesiones nódulo-papulares y xantomas tras 8 meses de tratamiento con cobimetinib.



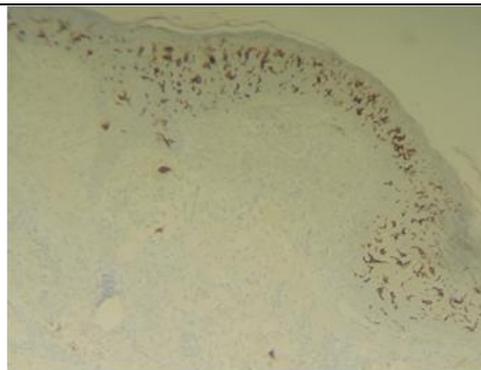
**Figura 2.** RMN Hipófisis. A) Pre-tratamiento. Se observa agrandamiento de adenohipófisis y tallo hipofisario (diámetro antero-posterior de tallo 9.6mm), íntimo contacto con quiasma óptico y ausencia de hiperintensidad de señal de hipófisis posterior. B) Post-tratamiento. Adelgazamiento de adenohipófisis, tallo hipofisario de tamaño normal.



**Figura 3.** Biopsia de piel. Se observa en dermis: **A)** Hematoxilina-Eosina: proliferación de histiocitos mononucleados y multinucleados (células de Touton, marcadas con flecha) 10X y 40X. **B)** Inmunohistoquímica (IHQ): CD68 (+) 10X. **C)** IHQ CD1a (-) 10X



B)



C)

## DISCUSIÓN

La ECD es una rara forma de histiocitosis, caracterizada por la infiltración xantogranulomatosa de múltiples órganos por histiocitos cargados de lípidos. Se la considera un trastorno clonal inflamatorio mieloides<sup>2</sup>. Afecta a hombres en un 73% de los casos, con una edad media de 55 años. Esto la diferencia de las histiocitosis de Langerhans (LCH, del inglés *Langerhans-cells histiocytosis*), más frecuente en niños y jóvenes<sup>2,3</sup>.

La patogénesis involucra mutaciones activantes en la vía MAP quinasa que resultan en el reclutamiento y activación de histiocitos, siendo la más común la mutación somática BRAF V600E, presente en un 60% de los casos. La mutación del gen MAP2K1, hallada en nuestro paciente, se encuentra en un 30% del total. El estudio de estas mutaciones es de suma relevancia dada su implicancia terapéutica<sup>2,4</sup>. Aunque ausente en nuestro paciente, el compromiso óseo es el más frecuente (96% de los casos), con lesiones osteoescleróticas bilaterales y simétricas en metafisis y diáfisis de huesos largos de miembros inferiores y senos faciales. El dolor óseo es el síntoma más frecuente. El centellograma óseo y el PET scan son los estudios más sensibles para detectar estas lesiones. También es típica la infiltración de la grasa peri-renal y la fibrosis retroperitoneal, así como la infiltración de aorta ascendente, signos que se pueden detectar por TAC. Además, podemos encontrar compromiso pericárdico e infiltración de aurícula derecha, por lo que está recomendado el estudio con RMN cardíaca. En SNC, es más frecuente la localización infratentorial. El compromiso neurológico es un factor predictor independiente de mal pronóstico. También es frecuente el compromiso de órbitas y el engrosamiento del intersticio pulmonar<sup>5</sup>.

En nuestro caso, no existe compromiso óseo de rodillas, ni otras manifestaciones frecuentes por lo cual es una forma de presentación atípica de una enfermedad rara. El compromiso cutáneo y la diabetes insípida, como se presentó nuestro paciente, ocurren en un 30% de los casos<sup>6</sup>. Las lesiones de piel son similares xantelasmas en párpados y región peri-orbitaria, aunque también puede comprometer cara, cuello, región submamaria, pliegues axilares e inguinales; a diferencia de las LCH donde la afectación cutánea es similar dermatitis seborreica o con lesiones en región vulvar y perianal. Se distinguen de los xantelasmas de las dislipidemias por el perfil lipídico normal<sup>3,5,7,8</sup>.

El diagnóstico se hace en base al estudio histopatológico asociado al contexto clínico-imagenológico. En las biopsias se observa infiltración de histiocitos con citoplasma espumoso organizados en xantogranulomas polimórficos rodeados de fibrosis, con o sin células gigantes de Touton. En la inmunohistoquímica, los histiocitos son positivos para CD68, CD163 y Factor XIIIa, y negativos para CD1 y Langerina. Ocasionalmente puede haber positividad para S100; a diferencia de las LHC, donde los histiocitos son positivos para S100, CD1 y Langerina. La LCH puede asociarse a ECD en un 15 a 20% de los casos<sup>1,3</sup>.

El tratamiento con IFN- $\alpha$  o su forma pegilada es de primera línea ya que ha demostrado aumentar la sobrevida (68% a los 5 años). También se han utilizado anakinra, infliximab y corticoides con resultados variables. En los últimos años, gracias al conocimiento del origen clonal de la enfermedad, se han introducido terapias dirigidas como el vemurafenib contra BRAF V600E, con excelentes resultados. En pacientes sin mutación en BRAF, pero con mutación en MAP2K1 el inhibidor selectivo de las serina-treonina-quinasa de MEK1 y MEK2, cobimetinib mostró muy buena respuesta y escasos efectos adversos<sup>3,9-11</sup>.

## CONCLUSIÓN

Nuestro objetivo es presentar un paciente en quien se diagnosticó ECDa partir del estudio de una diabetes insípida central y lesiones en piel de varios años de evolución, en ausencia de las manifestaciones clínicas más frecuentes, por lo que el estudio genético fue clave en la confirmación del diagnóstico y el manejo terapéutico.

### Agradecimientos

Al Dr J Haroche del Hospital Pitié-Salpêtrière de París, Francia, por su colaboración en la interpretación y el manejo clínico del paciente; y al Dr JF Emile, quien recibió las muestras y realizó el estudio genético que confirmó la enfermedad.

### Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es sólo de los autores

### Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflicto de interés ni ha recibido compensación monetaria ante la realización o publicación de este artículo.

### Fuentes de apoyo

No hubo fuentes de financiación ni apoyo.

### Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

### Cesión de derechos

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

### Participación de los autores

Todos los autores hemos participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

## Bibliografía

1. Emile JF, Ablu O, Fraïtag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-Caballero L, Jordan MB, Abdel-Wahab O, Allen CE, Charlotte F, Diamond EL, Egeler RM, Fischer A, Herrera JG, Henter JI, Janku F, Merad M, Picarsic J, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ, Tazi A, Vassallo R, Weiss LM; Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016 Jun 2;127(22):2672-81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
2. Haroun F, Millado K, Tabbara I. Erdheim-Chester Disease: Comprehensive Review of Molecular Profiling and Therapeutic Advances. *Anticancer Res*. 2017 Jun;37(6):2777-2783. doi: 10.21873/anticancer.11629.
3. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, Ferrarini M, Abdel-Wahab O, Heaney ML, Scheel PJ, Feeley NK, Ferrero E, McClain KL, Vaglio A, Colby T, Arnaud L, Haroche J. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014 Jul 24;124(4):483-92. doi: 10.1182/blood-2014-03-561381.
4. Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, Donadieu J, Charlotte F, Idbaih A, Vaglio A, Abdel-Wahab O, Emile JF, Amoura Z. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):e113-e125. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30031-1.
5. Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin O, Vassallo R, Ryu JH et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc*. 2019 Oct;94(10):2054-2071. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
6. Courtilot C, Laugier Robiolle S, Cohen Aubart F, Leban M, Renard-Penna R, Drier A, Charlotte F, Amoura Z, Touraine P, Haroche J. Endocrine Manifestations in a Monocentric Cohort of 64 Patients With Erdheim-Chester Disease. *J Clin Endocrinol*
7. Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 May;39(2):299-311. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.011.
8. Fauconneau A, Beylot-Barry M. Histiocytosis de células de Langerhans y de células no de Langerhans. *EMC – Dermatología*. 2012 Jun;46(2), 1–11. doi: 10.1016/S1761-2896(12)61892-5
9. Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F, Charlotte F, Benameur N, Donadieu J, Maksud P, Idbaih A, Barete S, Hoang-Xuan K, Amoura Z, Haroche J. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood*. 2017 Sep 14;130(11):1377-1380. doi: 10.1182/blood-2017-03-771873.
10. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Drier A, Tolédano D, Barete S, Charlotte F, Cluzel P, Donadieu J, Benameur N, Grenier PA, Besnard S, Ory JP, Lifermann F, Idbaih A, Granel B, Graffin B, Hervier B, Arnaud L, Amoura Z. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):411-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1950.
11. Cohen Aubart F, Emile JF, Maksud P, Galanaud D, Cluzel P, Benameur N, Aumaitre O, Amoura Z, Haroche J. Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(1):150-153. doi: 10.1111/bjh.14284.