

IN DEPTH REVIEW

Il coinvolgimento renale nella Malattia di Erdheim-Chester



Gioacchino Li Cavoli, Luisa Bono, Calogera Tortorici, Angelo Ferrantelli, Carmela Zagarrigo, Franca Servillo, Carlo Giammarresi, Angelo Tralongo, Onofrio Schillaci, Mario Coglitore, Ugo Rotolo

UOC Nefrologia e Dialisi, ARNAS Civico-Di Cristina Palermo, Italia

Corrispondenza a: Gioacchino Li Cavoli; Via Francesco Cilea, 43; Palermo; tel. 3332318100; fax 0916663454; mail: gioacchinolicavoli@libero.it

Mail autore corrispondente: [Gioacchino Li Cavoli](mailto:gioacchinolicavoli@libero.it)

Abstract

La Malattia di Erdheim-Chester è una rara istiocitosi a cellule non-Langherans, dal 1987 distinta da altre istiocitosi di più antica identificazione; la diagnosi della malattia è basata su definiti criteri radiologici (imaging osseo) e patologici (evidenza di un infiltrato istiocitario); oltre alla preminente localizzazione ossea, vengono segnalate con sempre maggiore frequenza iniziali manifestazioni extraossee; tra queste è compreso il coinvolgimento renale, presente di solito in forma asintomatica già alla diagnosi della malattia o evidenziato nel follow-up. In questa rassegna vengono analizzati i reports presenti in letteratura individuando 3 diversi meccanismi fisiopatologici del coinvolgimento renale: l' infiltrazione retroperitoneale e renale, l'ostruzione delle vie urinarie, la stenosi delle arterie renali. Nessun trattamento ha sinora dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza dei pazienti. Il coinvolgimento renale è quindi affrontato in maniera sintomatica (stenting ureterale, nefrotomia percutanea) o con un comportamento d'attesa.

Parole chiave: coinvolgimento renale, istiocitosi, Malattia di Erdheim-Chester

Abstract

The Erdheim-Chester disease is a rare form of Langherans' cells. Since 1987 it is distinguished from other histiocytosis previously identified. The diagnosis of the disease relies on defined radiological (bone imaging) and pathological (histiocytic infiltration) criteria. Bone disease is crucial but systemic manifestations are reported more frequently at onset. Renal involvement is always asymptomatic at onset of disease or in the follow-up. In this review we analyze the reports of the literature; we highlight 3 pathological mechanisms of renal involvement: renal and retroperitoneal infiltration, urinary tract obstruction, renal arteries stenosis. No treatment to date has demonstrated an improvement in survival of patients with EC. Renal involvement is therefore symptomatic (ureteral stenting, percutaneous nephrostomy) or is adopted a wait-and-see attitude.

Key words: Erdheim-Chester disease, Histiocytosis, Renal involvement

Introduzione

La Malattia di Erdheim-Chester (EC), conosciuta anche come Istiocitosi sclerosante polio-stotica, è una malattia rara, non familiare e di origine sconosciuta. La mutazione V600E del

BRAF, un proto oncogene presente in molti tumori umani, è stata individuata in più del 50% dei casi. [1]

Dalla sua prima descrizione nel 1930 da parte dei patologi Jakob Erdheim e William Chester [2], sono stati riportati in letteratura meno di 500 casi. [3] Negli ultimi anni le segnalazioni di nuovi casi sono sensibilmente aumentate probabilmente a causa della maggiore conoscenza e della diagnosi sempre più precoce della malattia. L'EC è una istiocitosi a cellule non-Langerhans, distinta nosograficamente da altre granulomatosi lipoidee di più frequente riscontro.

La localizzazione scheletrica è descritta in oltre il 96% dei casi. [4] Il pericardio, i polmoni, il SNC, il retroperitoneo e la cute sono le più comuni sedi di coinvolgimento extraosseo.

Il sintomo clinico fondamentale è la dolenzia ossea cronica bilaterale, presente all'esordio nel 50% dei pazienti. Nei rimanenti casi le manifestazioni extraossee costituiscono il sintomo d'esordio.

In una review dei reports pubblicati (323 articoli e 357 casi), Sanchez nel 2010 rilevò nell'11% dei casi un coinvolgimento renale, caratterizzato da una uropatia ostruttiva secondaria a fibrosi retroperitoneale (79%) o a infiltrazione renale istiocitica (21%). [5]

Il quadro clinico varia da un localizzato processo paucisintomatico ad una malattia sistemica ad evoluzione fatale.

Inquadramento generale

Le Istiocitosi sono un eterogeneo gruppo di rari disordini neoplastici e non-neoplastici. Esse originano da un comune progenitore midollare CD34+ e determinano una patologica proliferazione istiocitica intra- ed extra-midollare; dal 1987 vengono distinte in disordini correlati alle cellule dendritiche (Istiocitosi a cellule Langerhans) e disordini correlati ai monociti-macrofagi (Istiocitosi a cellule non-Langerhans) [6] [6], [7] (full text) Tra queste ultime viene inclusa EC (tabella 1).

Non è attualmente definito se la EC rappresenti un disturbo monoclonale neoplastico o un processo reattivo policlonale. Sembra essere associata ad una intensa risposta immune Th1 [8] [8] (full text)

La diagnosi di EC è multidisciplinare e richiede la combinazione di elementi clinici, radiologici ed istologici. [9] (full text)(tabella 2).

La diagnosi istologica (biopsia ossea, cutanea, polmonare, retroperitoneale, tessuti molli) è basata sulla identificazione di un infiltrato granulomatoso lipodeo ad istiociti non-Lan-

Tabella 1. Classificazione dei Disordini istiocitici [6][7].

Istiocitosi a cellule Langherans	Granuloma eosinofilo M. di Hand-Schuller-Cristian M. di Abt-Letterer-Siwe
Istiocitosi a cellule non-Langherans	M. di Erdheim-Chester Xantogranuloma Xantogranulomatosi giovanile Xantoma disseminato Reticoloistocitoma Linfoistocitosi emofagocitica Sindrome emofagocitica virus-associata M. di Rosai-Dorfman
Istiocitosi maligne	Leucemia monocitica acuta Istiocitosi maligna Linfoma istiocitico

gherans (CD68 +, CD1a -, S-100 negativo/debolmente positivo). La diagnosi radiologica richiede il riscontro di osteosclerosi della corticale nelle regioni meta-diafisarie delle ossa lunghe. La scintigrafia ossea, la TACcon mdc, la RMN, la ¹⁸F-FDG-PET individuano l'eventuale localizzazione multiorgano della malattia [10].

A differenza delle istiocitosi a cellule Langherans che usualmente insorgono nei bambini e negli adolescenti, la EC colpisce l'età media e senile con lieve prevalenza nei maschi. La presentazione clinica della EC è straordinariamente eterogenea. L'elemento clinico-patologico fondamentale è l'infiltrazione ossea, riscontrabile nel 96% dei casi; il dolore osseo è però presente nel 50% dei pazienti [4].

In circa la metà dei pazienti già all'esordio la sintomatologia è correlata alla infiltrazione extraossea (orbite: esoftalmo; pericardio: astenia ed edemi periferici; interstizio polmonare: tosse secca e dispnea da modico sforzo; cute: xantelasmi; SNC: poliuria, polidipsia, atassia; retroperitoneo: lombalgia, disuria, algie pelviche). È tuttavia raro l'iniziale e contemporaneo coinvolgimento multiorgano. Le istiocitosi mostrano una specifica affinità per l'ipotalamo e l'ipofisi e l'interessamento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) è il principale fattore prognostico.

Il coinvolgimento renale

Nonostante l'ingente numero di reviews, poche pubblicazioni segnalano il coinvolgimento renale, i cui reports descrivono modalità diverse in pazienti con malattia già nota o in pazienti in cui la nefropatia è elemento di esordio della malattia.

Pazienti con malattia già nota

a) riscontro di idronefrosi asintomatica in fase iniziale di malattia; Veyssier-Belot nel 1996 analizzò 59 Pazienti con recente diagnosi di EC; in 17 tra questi venne individuata una infiltrazione retroperitoneale; in 11 la biopsia renale o dell'infiltrato retroperitoneale confermò la diagnosi di istiocitosi non-Langherans [11]. È questa la modalità di più frequente riscontro rilevabile nella letteratura.

b) ostruzione estrinseca sintomatica del tratto urinario superiore come complicanza tardiva della malattia; Karsenty la descrisse in una paziente affetta da 11 anni da EC [12]. Similmente Wimpissinger nel 2005 riportò una massiva infiltrazione dello spazio perirenale, responsabile di severa compressione del parenchima renale e progressiva insufficienza renale [13].

c) IRA di tipo non ostruttivo che si sovrappone ad un coinvolgimento asintomatico dell'apparato urinario, descritta da Li Cavoli nel 2013 in una Paziente affetta da Diabete Mellito in trattamento con Metformina e EC con idronefrosi bilaterale, sino ad allora in normofunzione renale; l'insorgenza di turbe gastrointestinali con acidosi lattica determinò una severa insufficienza renale, regredita con terapia reidratante [14] (full text)

Tabella 2. Criteri diagnostici radiologici ed istologici della EC [9].

Criteri Radiologici		Criteri Istologici	
Radiografia sistema scheletrico	Sclerosi simmetrica e bilaterale della corticale meta- diafisaria delle ossa lunghe	Microscopia Ottica	Istiociti non Langerhans a citoplasma schiumoso o eosinofilo, granulomi polimorfi e fibrosi, xantogranulomi, proliferazione fibroblastica, aggregati linfocitari, cellule giganti Touton
^{99m} Tc Scintigrafia Ossea	Fissazione simmetrica e abnormemente intensa del ^{99m} Tc alle estremità distali delle ossa lunghe	Immunoistochimica	CD68+, CD1a-, S-100 negativo / debolmente positivo
		Microscopia Elettronica	Assenza di granuli di Birbeck

Pazienti con esordio nefrourologico di EC

d) riscontro casuale in Pazienti asintomatici; Lee HJ riporta nel 2012 il riscontro di idronefrosi monolaterale nel corso di un routinario checkup; la successiva TAC addominale individuò una massa infiltrante perirenale, la cui biopsia evidenziò una flogosi aspecifica; nei mesi successivi si sviluppò una persistente sintomatologia dolorosa agli arti inferiori ed una biopsia ossea permise infine la diagnosi di EC [15] (full text) Similmente Tsu descrive nel 2013 il riscontro di idronefrosi bilaterale nell'iter diagnostico per ipertensione arteriosa in un uomo di 45 anni; il successivo iter (individuazione TAC di fibrosi retroperitoneale, comparsa di dolenzia ossea, biopsia della massa addominale) condussero alla diagnosi [16] (full text) Colin nel 2008 descrisse il riscontro di fibrosi retroperitoneale nel follow-up di un paziente con neoplasia vescicale; l'esame istologico della lesione retroperitoneale e l'imaging del sistema scheletrico permisero la diagnosi di EC [17].

e) insorgenza acuta di insufficienza renale in assenza di sintomatologia dolorosa ossea. Verdalles nel 2007 descrive il caso di una paziente con anamnesi di un infiltrato istiocitario pseudoinfiammatorio tiroideo;

l'improvvisa insorgenza di uno stato uremico motivò il ricovero e l'individuazione di una massa retroperitoneale il cui esame bioptico permise la diagnosi [18] (full text) Raina nel 2010 riporta 2 casi ad esordio acuto nefropolmonare con successiva individuazione di fibrosi retroperitoneale, infiltrati polmonari ed alterazioni scheletriche. L'imaging scheletrico e la biopsia polmonare in un caso e la biopsia renale nell'altro permisero la diagnosi [19].

f) IRA associata a stenosi dell'aorta e delle arterie renali; nel 2007 O'Rourke descrisse il caso di un paziente con una severa fibrosi perivasale a carico dell'aorta e delle arterie renali; l'imaging scheletrico, la PET-Tc e la biopsia dell'infiltrato retroperitoneale permisero la diagnosi [20].

g) Diabete insipido centrale: è la più comune tra le manifestazioni a carico del SNC. Adam nel 2010 descrive 3 casi con diabete insipido come unica manifestazione iniziale in 2 pazienti con Istiocitosi a cellule Langherans e in 1 paziente con EC. La PET-Tc evidenziò localizzazioni extracraniali nei 3 pazienti: in sede perianale, all'articolazione sacroiliaca o nel parenchima polmonare. L'esame istologico nei primi 2 casi e il BAL nel 3°, permisero la diagnosi [21].

Quadro clinico del coinvolgimento renale

I reni sono interessati in circa 1/3 dei casi, quasi sempre in forma asintomatica; nefromegalia, idronefrosi, disuria e dolore addominale sono i segni ed i sintomi di più frequente riscontro.

Il coinvolgimento renale è il risultato di 3 meccanismi fisiopatologici: l'infiltrazione retroperitoneale e renale, l'ostruzione delle vie urinarie, la stenosi delle arterie renali.

Circa il 68% dei Pazienti presenta infiltrazione retroperitoneale, nella maggior parte dei casi in forma asintomatica. [22] (full text)

La diagnosi differenziale della fibrosi retroperitoneale considera la forma retroperitoneale idiopatica (70% dei casi) e le forme secondarie (30%) [23] [24] (full text) (tabella 3).

La diagnosi differenziale tra Fibrosi peritoneale idiopatica e EC può essere difficile, qualora sia sfumato o assente l'interessamento osseo [25].

L'infiltrazione del tessuto adiposo perirenale produce una irregolarità del profilo renale con un aspetto TC "hairy kidney" (figura 1 e figura 2) [26] (full text) L'infiltrato perirenale riceve enhancement dopo mdc e può quindi essere differenziato dal rene stesso. La conseguente

fibrosi può interessare il seno renale o i tratti medi e inferiori degli ureteri e determinare idronefrosi mono- o bilaterale (figura 3).

Anche le arterie renali possono essere coinvolte dalla infiltrazione istiocitaria ed essere soggette a fibrosi perivasale. La stenosi delle arterie renali può ridurre la perfusione renale e produrre una ipertensione nefrovascolare. L'esame angiografico permette di individuare il tessuto fibrotico perivasale. Monfredi nel 2008 ha descritto un caso di EC ad esordio con infiltrazione retroorbitale, idronefrosi bilaterale e normofunzione renale in una paziente che dopo 3 anni sviluppò ipertensione arteriosa, insufficienza renale ed edema polmonare. La angio-RMN evidenziò una stenosi bilaterale delle arterie renali; il tentativo di angioplastica

Tabella 3. Classificazione della Fibrosi retro peritoneale [23][24].

Fibrosi Peritoneale idiopatica	<ul style="list-style-type: none"> • Malattia di Ormond; • Malattia IgG4-correlata
Fibrosi Peritoneale secondaria	<ul style="list-style-type: none"> • Farmaci: ergotamina, beta-bloccanti, dopamina-agonisti, idralazina <ul style="list-style-type: none"> • Tossici esogeni: Asbesto • Neoplasie: Linfoma maligno, Istiocitosi • Infezioni: Tubercolosi • Radioterapia: Cancro del Colon, Cancro del Pancreas • Chirurgia: Linfadenectomia, Colectomia • M. autoimmuni: LES, Sclerodermia • Periaortite cronica: Aneurismi infiammatori Aorta addominale • Associata a Patologie fibrosanti: Tiroidite di Riedel • Vasculiti sistemiche • Traumi

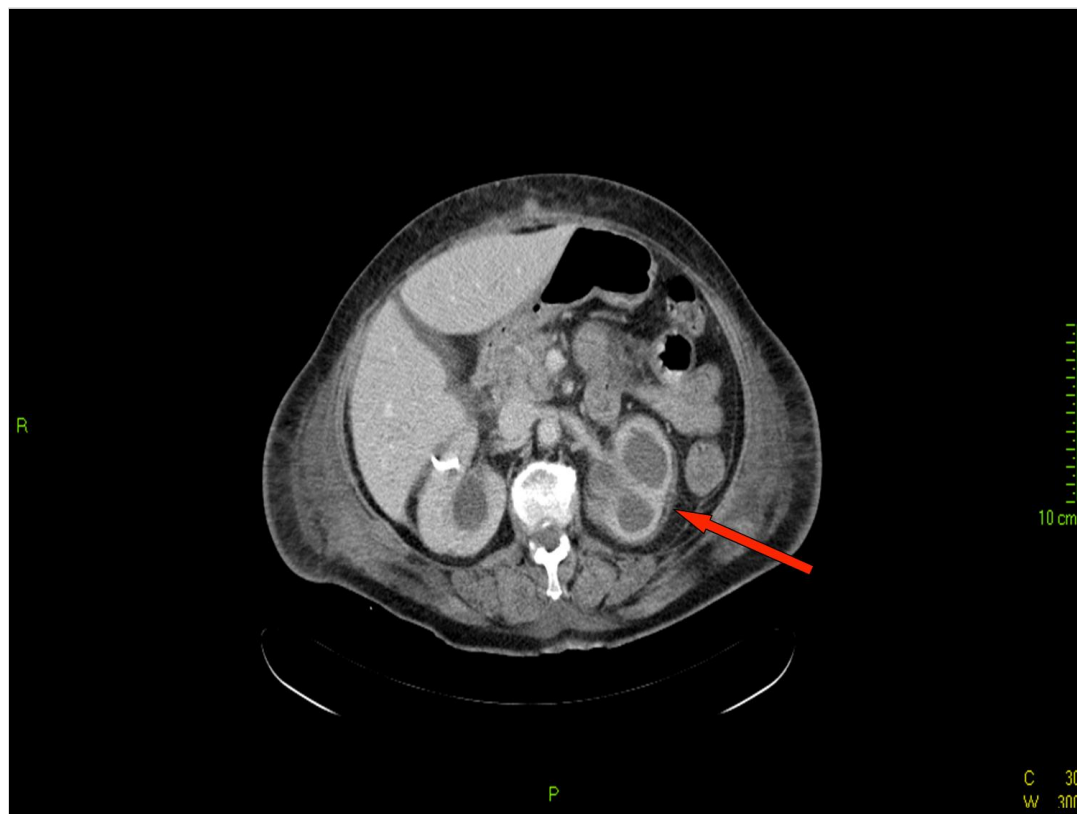


Figura 1.
TAC Addome con mdc: infiltrazione perirenale al rene sinistro (freccia rossa).

di una arteria renale ebbe esito sfavorevole per l'impossibilità a raggiungere il tratto stenotico da parte del catetere [27] (full text)

Serratrice nel 2000 descrisse 3 casi con fibrosi periaortica estesa dall'aorta ascendente alla biforcazione iliaca fornendo un aspetto "coated aorta". Questi reperti entrano in diagnosi differenziale con le vasculiti a carico dei grandi vasi (Arterite di Takayasu, Panarterite nodosa) [28]. A causa della rara sintomaticità, la frequenza del coinvolgimento vascolare è probabilmente sottostimato [29].

Prognosi e terapia

In presenza di coinvolgimento viscerale e del SNC la EC è associata ad una prognosi infausta.

Nella review della Veyssier-Belot del 1996 viene riportato un esito fatale nel 59% dei casi ed una sopravvivenza media di 32 mesi. La maggior parte dei pazienti con coinvolgimento renale ha mostrato una scarsa risposta al trattamento. Circa la metà di questi pazienti sviluppò insufficienza renale con exitus nei successivi 2 anni.

Nella esperienza di Arnaud del 2011 in 53 pazienti con EC, l'analisi multivariata della sopravvivenza ha individuato il coinvolgimento del SNC come l'unico elemento clinico predittivo di outcome fatale [22] (full text)

Per la rarità della malattia, non sono disponibili trial controllati e randomizzati. Nessun trattamento ha sinora dimostrato un miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con EC.

La *debulking surgery* ha fornito una temporanea soluzione delle lesioni trattate, poiché la ricrescita è stata rapidamente osservata. Il coinvolgimento renale viene quindi affrontato in

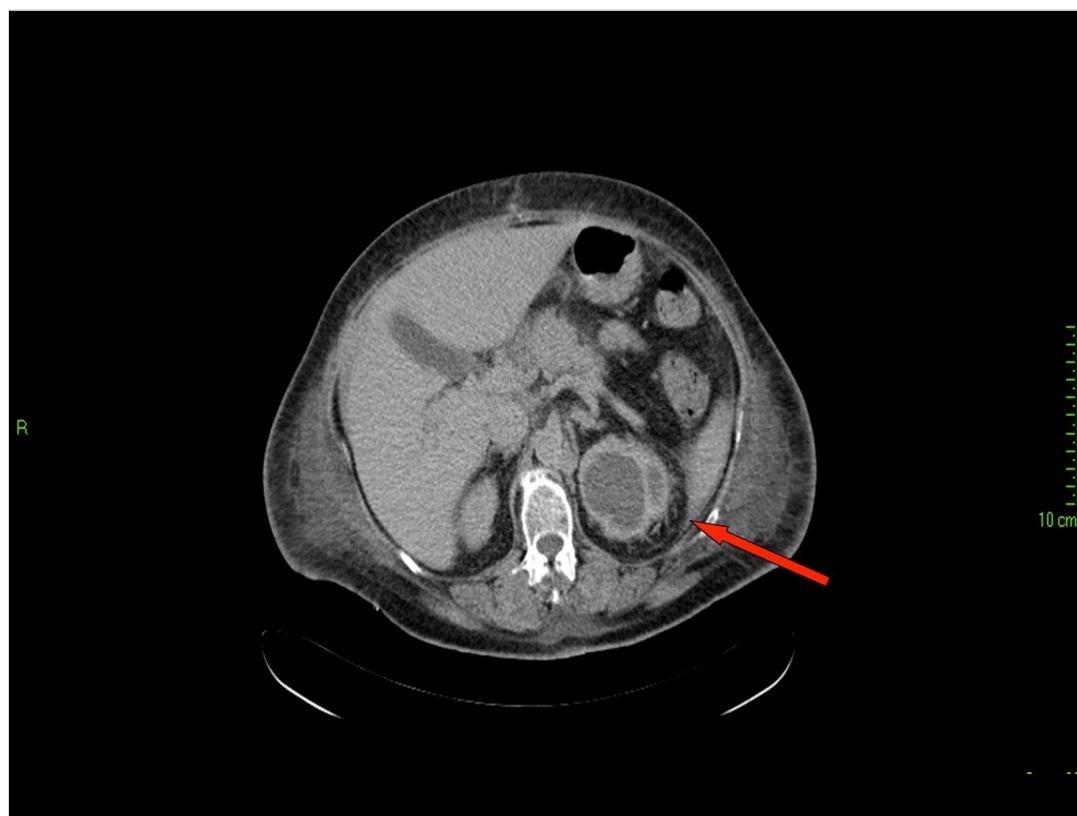


Figura 2.
TAC addome con mdc: rene sinistro con idronefrosi ed infiltrazione perirenale con aspetto "hairy kidney" (freccia rossa).



Figura 3.
TAC addome con mdc: nefromegalia ed idronefrosi bilaterale.

maniera sintomatica (stenting ureterale, nefrostomia percutanea) o viene adottato un atteggiamento wait-and-see [14] (full text) [15] (full text)

I Corticosteroidi costituiscono la prima linea di trattamento; vengono usati per il controllo dei sintomi ma non sono indicati per il trattamento a lungo termine a causa dei loro effetti collaterali.

Il trattamento della EC comprende gli agenti citotossici come la cladribina, l'interferone, l'antagonista del recettore dell'interleukina-1 (anakinra) [30], gli inibitori della tirosinasi, i bifosfonati e il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche; l'ottimale strategia terapeutica deve essere ancora definita, a causa del limitato numero di pazienti cui questi trattamenti sono applicati.

Recentemente Haroch ha riportato un rilevante effetto favorevole del Verumafenib, un inibitore del BRAF, nei pazienti con gravi istiocitosi portatori di mutazione BRAFV600E [31].

Bibliografia

[1] Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F et al. Erdheim-Chester disease. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2013 May;39(2):299-311

[2] Chester W. Über lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1930; 279: 561-602.

[3] Cavalli G, Guglielmi B, Berti A et al. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim-Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. *Annals of the rheumatic diseases* 2013 Oct;72(10):1691-5

[4] Haroche J, Arnaud L, Amoura Z et al. Erdheim-Chester disease. *Current opinion in rheumatology* 2012 Jan;24(1):53-9

- [5] Sanchez JE, Mora C, Macia M et al. Erdheim-Chester disease as cause of end-stage renal failure: a case report and review of the literature. *International urology and nephrology* 2010 Dec;42(4):1107-12
- [6] Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society. *Lancet* 1987 Jan 24;1(8526):208-9
- [7] Purgina B, Jaffe R, Monaco SE et al. Cytomorphology of Erdheim-Chester disease presenting as a retroperitoneal soft tissue lesion. *CytoJournal* 2011;8:22 (full text)
- [8] Mazor RD, Kesler A, Shoenfeld Y et al. Erdheim-Chester disease: an orphan condition seeking treatment. *The Israel Medical Association journal* : IMAJ 2012 Jun;14(6):388-9 (full text)
- [9] Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y et al. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet journal of rare diseases* 2013 Sep 8;8(1):137 (full text)
- [10] Asabella AN, Cimmino A, Altini C et al. (18)F-FDG positron emission tomography/computed tomography and (99m)Tc-MDP skeletal scintigraphy in a case of Erdheim-Chester disease. *Hellenic journal of nuclear medicine* 2011 Sep-Dec;14(3):311-2
- [11] Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine* 1996 May;75(3):157-69
- [12] Karsenty G, André M, Rossi D et al. [Urinary complications of Erdheim-Chester disease]. *Presse medicale (Paris, France* : 1983) 1999 Apr 10;28(14):738-40
- [13] Wimpissinger TF, Scherthaner G, Feichtinger H et al. Compression of kidneys in Erdheim-Chester disease of retroperitoneum: Open surgical approach. *Urology* 2005 Apr;65(4):798
- [14] Li Cavoli G Commentary on "a case of erdheim-chester disease with asymptomatic renal involvement". *Cancer research and treatment* : official journal of Korean Cancer Association 2012 Dec;44(4):279 (full text)
- [15] Lee HJ, Lee KY, Shin DY et al. A case of erdheim-chester disease with asymptomatic renal involvement. *Cancer research and treatment* : official journal of Korean Cancer Association 2012 Jun;44(2):146-50 (full text)
- [16] Tsu JH, Yuen SK, Cheung H et al. Erdheim-Chester disease: an uncommon cause of upper urinary tract obstruction. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2013 Oct;19(5):451-4 (full text)
- [17] Colin P, Ballereau C, Lambert M et al. Retroperitoneal infiltration as the first sign of Erdheim-Chester disease. *International journal of urology* : official journal of the Japanese Urological Association 2008 May;15(5):455-6
- [18] Verdalles U, Goicoechea M, García de Vinuesa S et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007 Jun;22(6):1776-7 (full text)
- [19] Raina R, Simon JF, Marion CR et al. Unusual cases of hydronephrosis with retroperitoneal fibrosis: mystery revealed. *NDT plus* 2011 Oct;4(5):313-317
- [20] O'Rourke R, Wong DC, Fleming S et al. Erdheim-Chester disease: a rare cause of acute renal failure. *Australasian radiology* 2007 Oct;51 Spec No.:B48-51
- [21] Adam Z, Balsíková K, Krejčí M et al. [Central diabetes insipidus in adult patients--the first sign of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. Three case studies and literature review]. *Vnitřní lékařství* 2010 Feb;56(2):138-48
- [22] Arnaud L, Hervier B, Néel A et al. CNS involvement and treatment with interferon- γ are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011 Mar 10;117(10):2778-82 (full text)
- [23] Greco P, Vaglio A, Manenti L et al. [Idiopathic retroperitoneal fibrosis]. *Giornale italiano di nefrologia* : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia 2004 Mar-Apr;21(2):132-8
- [24] Fujimori N, Ito T, Igarashi H et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World journal of gastroenterology* : WJG 2013 Jan 7;19(1):35-41 (full text)
- [25] Loddenkemper K, Hoyer B, Loddenkemper C et al. A case of Erdheim-Chester disease initially mistaken for Ormond's disease. *Nature clinical practice. Rheumatology* 2008 Jan;4(1):50-5
- [26] Pan A, Doyle T, Schlup M et al. Unusual manifestation of Erdheim-Chester disease. *BMC gastroenterology* 2011 Jun 22;11:77 (full text)
- [27] Monfredi O, Jones C, Warnock N et al. No way in & no way out: a case of renal failure due to both pre- and post-renal obstruction. *Nephrology, dialysis, transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2008 Jul;23(7):2406-8 (full text)
- [28] Serratrice J, Granel B, De Roux C et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *The Journal of rheumatology* 2000 Jun;27(6):1550-3
- [29] Dion E, Graef C, Haroche J et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR. American journal of roentgenology* 2004 Nov;183(5):1253-60
- [30] Courcoul A, Vignot E, Chapurlat R et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint, bone, spine* : revue du rhumatisme 2013 Aug 13;
- [31] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013 Feb 28;121(9):1495-500