

¹Servicio de medicina interna, Sección nefrología, Hospital Naval A. Nef, Viña del Mar, Chile.

²Servicio de medicina interna, Sección Nefrología, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

³Departamento de medicina, Escuela de medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁴Servicio de radiología, Hospital Naval A. Nef, Viña del Mar, Chile.

Recibido el 30 de septiembre de 2015, aceptado el 2 de diciembre de 2015.

Correspondencia a:
Dr. Jorge Vega Stieb
5 Norte 1035 Viña del Mar, Chile.
Teléfono 56-32-2974237
jvegastieb@gmail.com

Tratamiento con sirolimus y prednisona en enfermedad de Erdheim-Chester con compromiso cardiaco. Caso clínico

JORGE VEGA^{1,2,3}, MARIO SANTAMARINA⁴

Sirolimus and prednisone for the treatment of Erdheim-Chester disease with cardiac involvement. Report of one case

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans histiocytic disorder. We report a 76-years-old man who suffered a cardiac tamponade secondary to ECD. A pericardial window was made and during the operation the surgeons observed that the myocardium was diffusely infiltrated. Twenty-eight months before, ECD was clinically diagnosed and prednisone and methotrexate were prescribed. Due to disease progression which culminated in the cardiac tamponade, methotrexate was changed to sirolimus aiming to obtain plasma levels between 5-8 ng/ml. This treatment stabilized his cardiac function allowing a survival of 52 months after its initiation, with fewer side effects.

(Rev Med Chile 2016; 144: 394-400)

Key words: Cardiac Tamponade; Erdheim-Chester Disease; Heart Failure; Sirolimus.

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una variedad rara de histiocitosis, habiéndose comunicado alrededor de 500 casos¹. Frecuentemente existe compromiso cardiovascular, que puede ser asintomático y detectarse en RM y/o scanner²⁻⁴. Las anomalías más frecuentes son: a) recubrimiento de la aorta por un manguito de tejido-pudiendo comprometer sus ramas; b) infiltración pericárdica, que puede manifestarse por pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco o pericarditis constrictiva. Menos frecuentemente se observa: c) infiltración miocárdica-pudiendo originar insuficiencia cardiaca; d) infiltración de la aurícula derecha semejando un tumor cardiaco; e) infiltración de los sulcus aurículo-ventriculares, septum interauricular y lecho peri-coronario-pudiendo originar infartos; f) valvulopatías aórtica y mitral-produciendo regurgitación; g) anomalías de la conducción o arritmias³⁻⁶. La falla cardiaca inducida por la

fibrosis miocárdica y/o el compromiso pericárdico son las principales causas de muerte⁷.

El interferón-alfa (IFN- α) ha sido la droga más utilizada^{8,9}, pero frecuentemente es poco efectiva, mal tolerada o se desarrolla resistencia durante su uso en los pacientes con compromiso de SNC o cardiovascular⁹. En ellos se han ensayado drogas antineoplásicas, biológicas e inmunosupresoras^{3,7,10-21}.

Comunicamos un caso de insuficiencia cardiaca (ICC) y signos de taponamiento por infiltración del corazón por EEC, que tuvo una larga supervivencia bajo terapia con sirolimus.

Caso clínico

Hombre de 76 años. Se le efectuó una ventana pericárdica en abril de 2010 por derrame con signos de taponamiento (Figura 1). El pericardio



Figura 1. Corte transversal del tórax a nivel cardíaco. Imagen cardíaca rodeada de líquido pericárdico (asteriscos). La aorta está cubierta de un tejido que se refuerza con el medio de contraste (flechas blancas).

visceral estaba engrosado, duro e irregular con aspecto de “maní confitado”. Se drenó 1.200 ml de líquido que contenía abundantes histiocitos. La biopsia del pericardio parietal mostró infiltración por histiocitos de citoplasma granular y espumoso cuyo análisis inmuno-histoquímico mostró po-

sitividad para CD68 y negatividad para CD1a y proteína S100, característica de EEC.

Veintiocho meses antes se había efectuado el diagnóstico clínico de EEC a raíz de compromiso del estado general, anemia, VHS elevada, hemoptisis, presencia de un tejido que a modo de manguito envolvía la aorta torácica y abdominal produciendo compresión extrínseca de las arterias mesentéricas, tronco celíaco y renales (requirieron la instalación de stents), esplenomegalia y la presencia de osteoesclerosis en tibias y fémures (considerado signo patognomónico de esa enfermedad). Existían además signos radiológicos típicos de condrocalcinosis en las rodillas. Desde entonces se encontraba en tratamiento con metotrexato (MTX) 10 mg/semanales y prednisona 10 mg/día.

La historia de este paciente hasta el momento del taponamiento cardíaco fue publicada previamente en esta misma revista²².

Posterior al drenaje, su ICC mejoró parcialmente quedando en capacidad funcional II-III (NYHA). Días después presentó una fibrilación auricular que revirtió con amiodarona.

En junio de 2010, un *scanner* mostró un tejido que englobaba las arterias coronarias y engrosamiento pericárdico con escaso derrame (Figura 2). En vista de la progresión de la enfermedad bajo

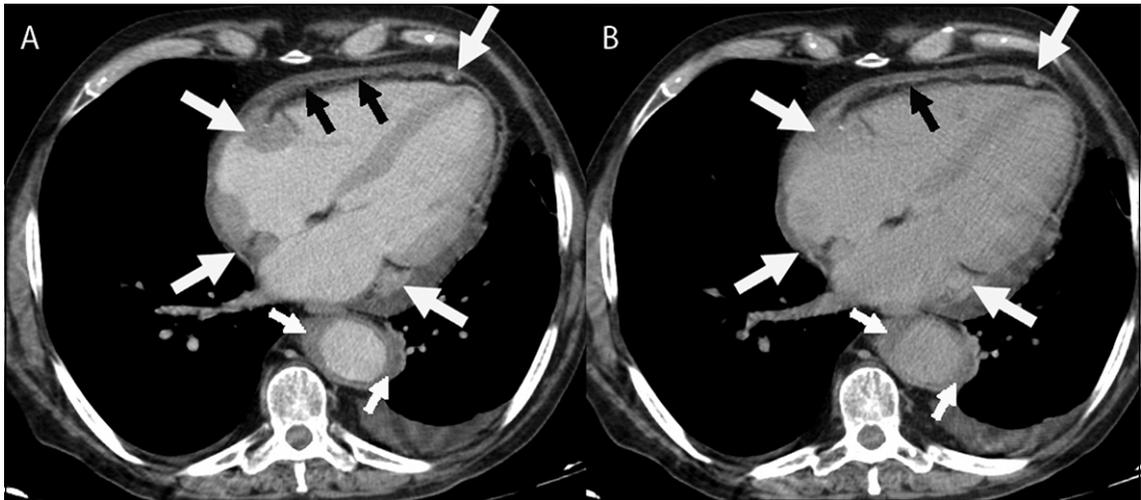


Figura 2. A) *Scanner* con contraste ev. 70 segundos después de la administración del contraste ev. Tejido de densidad de partes blandas, con realce, que engloba las arterias coronarias en su totalidad (flechas blancas grandes) y la aorta torácica descendente (flechas blancas pequeñas). Engrosamiento pericárdico (flechas negras), asociado a mínimo derrame. **B)** *Scanner* con contraste ev. 240 segundos después de la administración del contraste ev. Este tejido de densidad de partes blandas que engloba las arterias coronarias (flechas blancas grandes) y la aorta torácica descendente (flechas blancas pequeñas) presenta marcado realce tardío que prácticamente se solapa con el contraste vascular y cardíaco. Engrosamiento pericárdico (flechas negras), asociado a mínimo derrame.

MTX y las publicaciones que comunicaban que cuando existía compromiso cardiaco la terapia de elección de la EEC con interferón a menudo era ineficiente en el control de la enfermedad, se prescribió sirolimus (2 mg/día) asociado a prednisona 10 mg/día, dada una comunicación reciente del resultado exitoso en algunos enfermos con compromiso cardiaco²³. El paciente aceptó su utilización. La tolerancia fue buena, salvo ocasionales episodios de diarrea. En los meses siguientes sirolimus se redujo a 1 mg/día obteniendo niveles terapéuticos (5 a 8 ng/ml). Recibía además anagrelide (por trombocitemia esencial), valsaltan, furosemide, hidroclorotiazida y citalopram.

En septiembre de 2010 un ecocardiograma mostró ausencia de derrame pericárdico, función sistólica de ventrículo izquierdo normal con anormalidades en la relajación (Tabla 1). A raíz de anemización se efectuó panendoscopia que reveló un pólipo hiperplástico yuxtacardial con evidencias de sangrado. Fue tratado localmente y con omeprazol.

En noviembre de 2010 se diagnosticó hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotiroidismo secundario a hipopituitarismo (Tabla 2). La

resonancia magnética mostró anormalidades hipofisiarias compatibles con histiocitosis. No existían otras lesiones en el sistema nervioso central. Se prescribió testosterona y tiroxina, con mejoría significativa del estado general. Entre el 2011 y 2013 no hubo variaciones en su función cardiaca, con excepción de un episodio de edema pulmonar agudo. Este se presentó en asociación a una elevación brusca de peso por ingesta excesiva de sal en la dieta y la reducción en la dosis de furosemide prescrita. Al examen físico había disnea de reposo, ortopnea, sibilancias, gran ingurgitación yugular, galope y crépitos bilaterales difusos en ambos campos pulmonares. Se trató en su domicilio con dosis abundantes de furosemida y nitrato de isosorbide, volviendo en pocos días a su condición basal. Nunca presentó angina a pesar del compromiso peri-coronario.

Durante los primeros 4 años de tratamiento con sirolimus no hubo efectos secundarios relevantes salvo diarrea intermitente. Existió leve hipertrigliceridemia, función renal inestable, proteinuria mínima y alteraciones hematológicas atribuidas a su trombocitemia y al anagrelide (Tabla 2).

Tabla 1

Mediciones ecocardiográficas	6 meses antes de la ventana pericárdica	5 meses después de la ventana pericárdica	46 meses después de la ventana pericárdica
	Sin sirolimus	2 meses con sirolimus	44 meses con sirolimus
Pared posterior (6-11 mm)	10	11	10
Septum ventricular (6-11 mm)	13	14	11
Dimensión diastólica VI (35-57 mm)	49	51	55
Dimensión sistólica VI (25-41 mm)	32	34	32
Aorta diámetro diastólico (19-40 mm)	40	38	40
Aurícula izquierda (19-40 mm)	36	41	42
Fración de eyección (65-75%)		62	73
Válvula aórtica	Reflujo leve	Reflujo moderado	No tiene
Válvula mitral	Normal	Normal	Normal
Disfunción diastólica de V. izquierdo		Grado II	Grado II
Aurícula derecha			Normal
Ventrículo derecho	Normal	Normal	Normal
Presión arterial pulmonar estimada		Normal	No estimada
Pericardio	Normal, sin derrame	Mínimo derrame	Normal, sin derrame

Tabla 2

	Año 2010	Año 2011	Año 2012	Año 2013	Año 2014
Función renal					
Uremia (mg/dl)	47-57	64-168	78-183	84-102	75-117
Creatininemia (mg/dl)	1,16-1,91	1,65-3,27	1,79-3,28	1,87 – 2,03	1,79-2,05
Proteinuria	Negativa	Negativa a (+)	Negativa a (+)	Negativa	Negativa a (+)
Perfil hepático					
Bilirrubina total (mg/dl)	0,31-0,35	0,25-0,51	0,33-0,37	0,14-0,15	0,36-0,44
Fosfatasa alcalinas (U/L) VN: 40-129	48-64	45-54	48-69	49-65	54-62
Proteinemia (g/dl)	5,6-6,2	5,6-6,3	5,8-6,4	6,4-6,6	6,1-6,4
Albuminemia (g/dl)	3,3-3,4	3,2-3,7	3,4 4,0	3,7-3,9	3,7-3,8
Globulinas (g/dl)	2,3-2,8	2,2-2,8	2,3-2,5	2,6-2,7	2,4-2,6
SGOT (U/L)	5-6	5-9	5-6	5-6	5-7
SGPT (U/L)	5-6	5-47	5	5-6	5
GGTP (U/L)	17-22	20			
LDH (U/L) VN:135-225	158-246	153-192	163-246	244-279	213-266
Perfil lipídico					
Colesterol total (mg/dl)	132-196	158-201	162-202	202-213	197-209
Triglicéridos (mg/dl)	115-204	146-222	137-288	130-219	201-218
Perfil hematológico					
Hematocrito (%)	26,1-34,8	28,9-36,8	32,7-39,0	36,1-37,8	31,1-34,7
Hemoglobina (g/dl)	8,0-10,6	8,9-11,4	9,5-11,2	10,9-11,6	9,3-10,8
Leucocitos (x mm ³)	10.900-19.900	11.500-17.430	13.500-22.510	14.060-17.510	13.840-15.180
Plaquetas (x mm ³)	301.000-642.000	406.000-682.000	335.000-701.000	713.000-912.000	389.000-587.000
VHS (mm/hora)	28-110	50-119	25-70	25-61	26-50
Ferritina (ng/ml)	194	416	352		
Hormonas					
TSH (uUI/ml) VN: 0,47-4,68	0,56-0,09	0,52	0,32	0,60-0,65	0,70
T4 (ug/dl) VN: 5,1-14,0	5,93				
T3 (ng/ml) VN: 0,8-2,0	0,44				
T4 libre (pmol/L) VN: 10-28		18,75			
FSH (mUI/ml) VN: 1,6-12,4	1,85				
LH (mUI/ml) VN: 1,7-8,6	0,47				
Testosterona total (ng/ml) VN: 2,8-8,0	0,03				
Prolactina (ng/ml) VN: 3,7-15,2	11,73				
IGF-1 (ng/ml) VN: 59-177		110			

A comienzos de 2014, apareció una úlcera en la cara lateral del cuello que se expandió rápidamente, diagnosticándose un carcinoma espinocelular. Un ecocardiograma no mostró progresión de su cardiopatía (Tabla 1). En octubre de 2014 se resecó dicha lesión con anestesia general. En el postoperatorio inmediato hubo sangrado profuso del área operada con hipotensión arterial, requiriendo la

transfusión de varias unidades de glóbulos rojos y plaquetas. Tuvo que ser reintervenido para controlar la hemorragia en 2 oportunidades, lo que se logró después de una nueva transfusión de plaquetas. El aporte generoso de volumen y hemoderivados se complicó de edema pulmonar agudo. Se conectó a ventilación mecánica y se administró furosemide, noradrenalina y dobutamina. A pesar

de ello desarrolló hipotensión arterial persistente y anuria. Su familia, considerando su patología de base, no aceptó la proposición de monitoreo hemodinámico invasivo ni de diálisis con ultrafiltración. El paciente falleció dos días después en shock cardiogénico a los 80 años, 82 meses después del diagnóstico clínico de EEC, 54 meses después del diagnóstico histológico y 52 meses después del inicio de sirolimus.

Discusión

La EEC ha sido considerada una patología inflamatoria en que existe una respuesta inmune sistémica mediada por Th-1. Los histiocitos circulantes y del sitio de la lesión expresan un patrón de citokinas y quemokinas caracterizado por la elevación de interferón α , interleukina 6, interleukina 12 y MCP-1^{3,4,10}.

En los últimos años ha aparecido evidencia que sugiere que la EEC es también de naturaleza monoclonal. Diversas series han encontrado una mutación en BRAF (BRAF^{V600E}) entre 50% y 100% de los pacientes, dependiendo del método de detección empleado²¹. Esta es una mutación activante del proto-oncogen BRAF que está presente en varios tumores humanos. Las mutaciones en este gen resultan en una señal que lleva a una excesiva proliferación celular¹⁸.

Actualmente la EEC puede definirse como un desorden monoclonal con una hiperactivación de la señal de protein-kinasa activada por mitógenos en el cual el ambiente inflamatorio es relevante, tanto en la patogénesis como en las manifestaciones clínicas de la enfermedad³.

La EEC no tiene actualmente un tratamiento curativo. No existen estudios controlados, sólo unos pocos ensayos observacionales prospectivos^{1,21}. En algunas series de casos comunicados en el siglo XX se emplearon corticoides, alcaloides de la vinka, antraciclinas, ciclofosfamida, metotrexato, cladribina, bifosfonatos y trasplante autólogo de células troncales, sin obtener curación^{3,8}.

Posteriormente, la utilización de IFN- α se impuso como terapia de primera línea ante la evidencia que producía estabilización de la enfermedad o remisiones parciales y que prolongaba significativamente la supervivencia^{3,8,9}. Las dosis habitualmente utilizadas son 3 millones de unidades (mIU)/3 veces por semana o interferón pegilado

(PEG-IFN) 135 ug/1 vez por semana. En los pacientes con compromiso de SNC o cardiovascular estas dosis con frecuencia han sido inefectivas incrementándose hasta 27 mIU/semanales o > 180 ug/semanales, respectivamente, con respuestas positivas en algunos de ellos^{3,9}. Si bien el PEG-IFN es mejor tolerado que el IFN- α , frecuentemente se asocian a efectos secundarios como síntomas constitucionales, neuropsiquiátricos, digestivos, prurito, alopecia y mielosupresión, que obligan a reducir las dosis o a suspenderlos³. Se postula que el IFN- α induce la diferenciación terminal de los histiocitos inmaduros y su muerte²¹. Cuando el IFN- α no ha sido efectivo o tolerado se han empleado otros medicamentos, con respuestas variables.

Anakinra, un anticuerpo recombinante contra el receptor de interleukina-1 se ha utilizado en algunos pacientes, observándose reducción en la masa de la enfermedad y en la concentración de citokinas proinflamatorias. En un caso con compromiso cardiaco el uso de esta droga fue exitoso. Se la ha considerado una terapia razonable en pacientes sin compromiso del SNC y con síntomas constitucionales y óseos. La dosis empleada es 1-2 mg/kg/día por vía subcutánea. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, artralgias, nasofaringitis, prurito y eritema cutáneo^{3,15,16}.

Infliximab, un anticuerpo anti-TNF- α , ha sido utilizado en algunos pacientes con compromiso cardiaco que no respondieron a IFN- α . En ellos se observó mejoría clínica y en el compromiso cardiaco con reducción de las citokinas y quemokinas circulantes^{3,10,13,17}. La dosis usada fue 5 mg/kg ev cada 6 semanas. Esta droga produce neutralización del TNF- α soluble y del unido a membranas, interrupción de la cascada de citokinas reguladas por TNF- α y posiblemente lisis de los histiocitos que expresan esta molécula¹⁷.

Imatinib es un inhibidor competitivo de la tirosin-kinasa, que ha sido utilizado en algunos pacientes con EEC, dada la frecuente expresión en los histiocitos del receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el cual es inhibido por esta droga. En la mayoría de los pacientes con compromiso cardiovascular se observó estabilización de la enfermedad^{13,14}. La dosis promedio empleada fue 350 mg/día (hasta 800 mg/día).

Vemurafenib es un inhibidor del BRAF mutante que ha demostrado eficacia en melanomas y leucemia de células velludas. Recientemente se comunicó su eficacia en 8 casos de EEC refractaria

a IFN- α , en que hubo estabilización o mejoría clínica con reducción significativa en el compromiso periaórtico y en la infiltración cardiaca. La dosis empleada fue 480-960 mg cada 12 h por vía oral^{1,3,12,21}. Los efectos secundarios más frecuentes fueron *rash* cutáneo, xerosis y queratosis pilaris.

Recientemente fue publicada una experiencia prospectiva con sirolimus en 10 pacientes con un seguimiento promedio de 29 meses. Se obtuvo estabilización de la enfermedad en 8 y progresión en 2. La tolerancia fue buena y la mortalidad fue 20%, inferior a 60% comunicada en otras series con otras drogas²¹. Los autores concluyen que esta droga pudiera ser utilizada en los pacientes que no tienen la mutación BRAF^{V600E}.

Actualmente hay varios estudios prospectivos en marcha con inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) y con un inhibidor de interleukina 6 (tocilizumab)²⁵⁻²⁷.

Creemos que en este paciente, el uso de sirolimus, produjo una estabilización de su enfermedad cardiaca, permitiéndole sobrevivir 4,5 años adicionales después de un taponamiento cardiaco, en que se comprobó que su corazón estaba difusamente infiltrado por histiocitos. Si bien esta enfermedad es rara, cada vez se describen más casos, probablemente porque ha aumentado su reconocimiento, por lo que parece recomendable conocer que existen tratamientos que permiten prolongar la vida de estos pacientes.

Referencias

- Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Drier A, Tolédano D, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF^{V600E}-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2015; 33: 411-8.
- Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, et al. Erdheim-Chester disease: clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 157-69.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124: 483-92.
- Brun AL, Touitou-Gottenberg D, Haroche J, Toledano D, Cluzel P, Beigelman-Aubry C, et al. Erdheim-Chester disease: CT findings of thoracic involvement. *Eur Radiol* 2010; 20: 2579-87.
- Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, et al. Cardiovascular involvement, and overlooked feature of Erdheim-Chester disease report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 371-92.
- Haroche J, Cluzel P, Toledano D, Montalescot G, Touitou D, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease. Magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation* 2009; 119: e597-e598.
- Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 137.
- Arnaud L, Hervier B, Néel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011; 117: 2778-82.
- Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, Wechsler B, Piette JC, Amoura Z, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon- α . *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 907-13.
- Ferrero E, Belloni D, Corti A, Doglioni C, Dagna L, Ferrarini M. TNF- α in Erdheim-Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 198-200.
- Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015; 126: 26-35.
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, 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; 121: 1495-500.
- Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood* 2008; 111: 5413-5.
- Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido-Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: Fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010; 28: e633-e636.
- Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim-Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. *Int J Cardiol* 2013; 167: e115-e117.
- Aouba A, Geogin-Lavialle S, Pagnoux C, Silva NM, Renand A, Galateau-Salle F, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010; 116: 4070-6.
- Dagna L, Corti A, Langheim S, Guglielmi B, De Cobelli

- F, Doglioni C, et al. Tumor necrosis factor as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012; 30: e286-e290.
18. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012; 120: 2700-3.
 19. Graziani G, Podestá MA, Cucchiari D, Reggiani F, Ponicelli C. Erdheim-Chester disease: from palliative care to targeted treatment. *Clin Kidney J* 2014; 7: 339-43.
 20. Myra C, Sloper L, Tighe P, McIntosh RS, Stevens SE, Gregson RH, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 844-7.
 21. Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M, Alberici F, Corradi D, Becchi G, et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood* 2015; 126: 1163-71.
 22. Vega J, Cisternas M, Bergoeing M, Espinosa R, Zapico A, Chadid P, et al. Enfermedad de Erdheim-Chester. Una causa rara de derrame pericárdico. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1054-9.
 23. Vaglio A, Casazza I, Alberici F, Palmisano A, Foti R, Moroni G, et al. Sirolimus plus prednisone for the treatment of Erdheim-Chester disease. A pilot study. Presentado en World Congress of Nephrology, Milan, mayo 22-26, 2009.
 24. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011; 117: 2783-90.
 25. Long-term Outcome After Vemurafenib/BRAF Inhibitors Interruption in Erdheim-Chester Disease (LOVE). Accedido el 29 de septiembre de 2015 en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089724?term=Erdheim-Chester&rank=2>.
 26. Dabrafenib and Trametinib in People With BRAF V600E Mutation Positive Lesions in Erdheim-Chester Disease. Accedido el 29 de septiembre de 2015 en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02281760?term=Erdheim-Chester&rank=4>.
 27. Pilot Study of Tocilizumab in Patients With Erdheim-Chester Disease. Accedido el 29 de septiembre de 2015 en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01727206?term=Erdheim-Chester&rank=1>.