

## Directrices de consenso para el diagnóstico y el tratamiento clínico de la enfermedad de Erdheim-Chester

Eli L. Diamond<sup>1</sup>, Lorenzo Dagna<sup>2</sup>, David M. Hyman<sup>3</sup>, Giulio Cavalli<sup>2</sup>, Filip Janku<sup>4</sup>, Juvianee Estrada-Veras<sup>5</sup>, Marina Ferrarini<sup>6</sup>, Omar Abdel-Wahab<sup>7</sup>, Mark L. Heaney<sup>8</sup>, Paul J. Scheel<sup>9</sup>, Nancy K. Feeley<sup>9</sup>, Elisabetta Ferrero<sup>6</sup>, Kenneth L. McClain<sup>10</sup>, Augusto Vaglio<sup>11</sup>, Thomas Colby<sup>12</sup>, Laurent Arnaud<sup>13</sup>, y Julien Haroche<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>2</sup>Unidad de Medicina e Inmunología Clínica, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Científico San Raffaele, Milán, Italia; <sup>3</sup>Developmental Therapeutics Unit, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>4</sup>Department of Investigational Cancer Therapeutics (Phase I Clinical Trials Program), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; <sup>5</sup>Medical Genetics Branch, Office of the Clinical Director, National Human Genome Research Institute, and Hematology Section, Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD; <sup>6</sup>Departamento de Oncología, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Científico San Raffaele, Milán, Italia; <sup>7</sup>Human Oncology and Pathogenesis Program and Leukemia Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>8</sup>Division of Hematology/Oncology, Columbia University Medical Center, New York, NY; <sup>9</sup>Division of Nephrology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD <sup>10</sup>Texas Children's Cancer and Hematology Centers, Baylor College of Medicine, Houston, TX; <sup>11</sup>Hospital Universitario of Parma, Parma, Italia; <sup>12</sup>Mayo Clinic-Arizona, Laboratory Medicine and Pathology, Scottsdale, AZ; y <sup>13</sup>Departamento de Medicina Interna, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centro francés de referencia para enfermedades autoinmunitarias, Hôpital Pitié-Salpêtrière, París, Francia

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una rara histiocitosis de tipo no Langerhans. Datos recientes indican que la EEC es un trastorno clonal, caracterizado por mutaciones *BRAFV600E* recurrentes en > 50% de los pacientes, donde la inflamación crónica no controlada es un mediador importante en la patogenia de la enfermedad. Aunque hasta la fecha se han descrito en la bibliografía médica ~ 500 a 550 casos, la creciente concienciación de los médicos con respecto a su existencia ha provocado un espectacular

aumento de los diagnósticos de EEC en el último decenio. La EEC a menudo afecta a múltiples órganos y sistemas e históricamente ha carecido de tratamientos eficaces. Dadas sus variadas manifestaciones clínicas y la falta de una estrategia consensuada de tratamiento, presentamos aquí las primeras directrices multidisciplinares de consenso para el tratamiento clínico de la EEC. Estas recomendaciones se formularon en el Primer Simposio Médico Internacional sobre la EEC, en el que participó un

amplio grupo internacional de investigadores con experiencia en la fisiopatología y el tratamiento de la EEC. Se presentan recomendaciones detalladas acerca de la evaluación clínica, analítica y radiológica inicial de los pacientes con EEC, además de recomendaciones terapéuticas basadas en la valoración crítica de la literatura científica y de la experiencia clínica. Cabe esperar que estas descripciones formalizadas de consenso faciliten la investigación actual y futura sobre este trastorno. (*Blood*. 2014;124(4):483-492)

### Introducción

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una rara histiocitosis de tipo no Langerhans descrita por Jakob Erdheim y William Chester en 1930<sup>1</sup>. Aunque se han descrito 500 a 550 casos, el número ha aumentado espectacularmente en los últimos 10 años debido a un mejor diagnóstico de la enfermedad. Históricamente, la EEC se ha considerado como un trastorno histiocítico de agresividad variable y de origen poco claro con mala respuesta al tratamiento. No obstante, la reciente identificación de la naturaleza clonal del trastorno, con al menos una mutación somática oncogénica recurrente de importancia terapéutica, ha reformulado nuestro conocimiento de la patogenia y el tratamiento clínico de la enfermedad<sup>2</sup>. En la actualidad no hay directrices aceptadas de forma unánime para el diagnóstico y el tratamiento de la EEC y los pacientes acuden a diversos especialistas médicos. Dada esta diversidad clínica, se hace necesario formalizar recomendaciones para este trastorno.

### Métodos

Un amplio grupo multidisciplinario de científicos y médicos comprometidos en la investigación y el tratamiento de la EEC convinieron en establecer recomendaciones de consenso para el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. Esta reunión tuvo lugar en el Primer Simposio Médico Internacional sobre la EEC celebrado el 31 de octubre de 2013, organizado por la ECD Global Alliance, una organización dedicada a este trastorno. Hay una lista de expertos y centros de referencia de EEC en las páginas web de la ECD Global Alliance (<http://www.erdheim-chester.org/>) y Euro-Histio-Net ([http://www.eurohistio.net/index\\_eng.html](http://www.eurohistio.net/index_eng.html)). El National Human Genome Research Institute de los National Institutes of Health también está realizando un estudio sobre la evolución natural de los pacientes con EEC; este estudio proporcionará una evaluación completa con estadificación radiológica, historia clínica detallada y exploración física.

Las recomendaciones se formularon basándose en el grado de comprobación científica y de acuerdo entre expertos, según se describe en la Tabla 1

Enviado el 10 de marzo de 2014; aceptado el 4 de mayo de 2014. Publicado previamente en Internet como *Blood* Primera edición en papel, 21 de mayo de 2014 DOI 10.1182/blood-2014-03-561381.

E.L.D. y L.D. han contribuido por igual a este estudio.

L.A. y J.H. han contribuido por igual a este estudio.

La versión en Internet de este artículo contiene un suplemento de datos.

En este número de *Blood* hay un comentario sobre este artículo.

**Tabla 1. Grados de recomendación**

Grado de comprobación científica	Grado de acuerdo entre expertos
(A) Metanálisis, revisiones sistemáticas de gran calidad o ensayos aleatorizados y controlados	(2) 100% de acuerdo entre todos los expertos
(B) Revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles o de cohortes	(1) $\geq 80\%$ de acuerdo entre todos los expertos
(C) Estudios no analíticos como casos clínicos, series de casos y estudios retrospectivos pequeños	(0) Divergencia de opinión ( $< 80\%$ de acuerdo entre todos los expertos)
(D) Opinión de experto	

y se aplica en las directrices publicadas para adultos con histiocitosis de células de Langerhans (HCL).<sup>3</sup> Nuestras recomendaciones se refieren específicamente a adultos, aunque se resumen por separado los escasos datos existentes acerca de la EEC pediátrica. Estas directrices presentan las experiencias unificadas en el tratamiento de la ECC por médicos investigadores cuya experiencia se extiende más allá de la literatura científica actual (Tabla 2 del suplemento).

### Diagnóstico y características clínicas

**Patogenia.** Durante mucho tiempo se ha dudado acerca de la causa subyacente de la EEC, que ha sido considerada como un trastorno inflamatorio no neoplásico y también como un trastorno neoplásico clonal<sup>4-6</sup>. El reciente descubrimiento de mutaciones *BRAFV600E* en la HCL por Badalian-Very y cols.<sup>7</sup> permitió identificar por primera vez una alteración oncogénica auténtica en esta enfermedad. Los cálculos de la frecuencia de la mutación *BRAFV600E* en la EEC oscilan actualmente entre el 38% y el 68% en la mayoría de las publicaciones; un informe reciente ha indicado que cerca del 100% (18/18) de los pacientes con ECC tienen la mutación si se utilizan técnicas lo bastante sensibles<sup>7-11</sup>. Además, en un paciente con EEC se identificó una mutación oncogénica *NRASQ61R*, lo que resalta aún más la

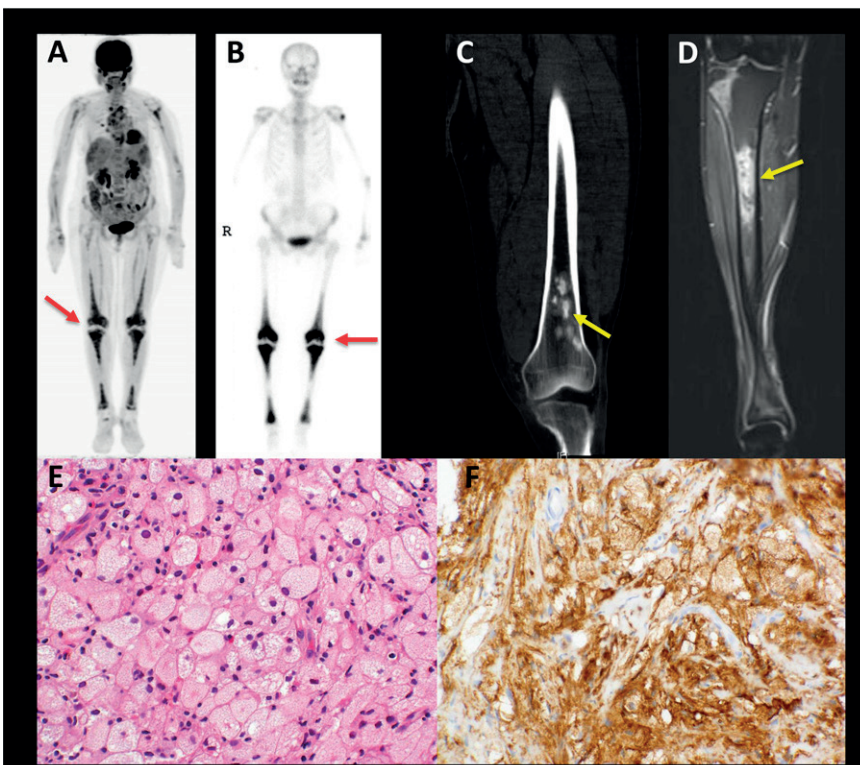
importancia de la señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos en la patogenia de la ECC<sup>12</sup>.

En paralelo con estas observaciones en apoyo de la naturaleza clonal de la EEC, se ha observado que los histiocitos en esta enfermedad expresan un patrón de citocinas y quimiocinas proinflamatorias responsables de su activación y reclutamiento local<sup>13</sup>. Además, los análisis del suero de pacientes con EEC han identificado una citocina inflamatoria exclusiva característica de la enfermedad<sup>14</sup>, que consta de concentraciones elevadas de interferón (IFN)- $\alpha$ , interleucina (IL)-12, proteína 1 quimiotáctica de monocitos, y disminución de IL-4 e IL-7 en los pacientes con EEC con respecto a los controles. Según estos estudios, la EEC se puede definir ahora como un trastorno clonal caracterizado por hiperactivación frecuente de la señalización de proteína cinasa activada por mitógenos en la que un medio inflamatorio es importante en la patogenia y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Todavía no se obtenido respuestas definitivas a preguntas importantes relativas a la célula de origen de la EEC, las alteraciones genéticas somáticas presentes en los pacientes de EEC sin mutaciones *BRAFV600E* y la causa inmediata de la disregulación inmunitaria en la EEC. Además, aún falta por conocer la relación entre EEC y HCL, ya que se han documentado sin lugar a dudas síndromes de superposición de ambas enfermedades hasta en el 12% de los casos de EEC<sup>15-19</sup>.

**Epidemiología.** La mayoría de los pacientes con EEC se diagnostican entre los 40 y los 70 años. La investigación más extensa de la epidemiología de la EEC procede de una serie de 53 pacientes evaluados en el Hospital Pitié-Salpêtrière, donde la media de edad en el momento del diagnóstico era de 55 años, con unos límites de 60 a 80 años<sup>20</sup>. Según esta serie, la EEC parece tener un predominio del 73% en varones<sup>20</sup>.

**Criterios diagnósticos.** El diagnóstico de EEC se establece mediante la identificación de datos histopatológicos distintivos en el contexto clínico y radiológico adecuado. El tejido lesional muestra infiltración de histiocitos característicamente espumosos o cargados de grasa, con fibrosis entremezclada o circundante (Figura 1E). A menudo hay células gigantes de Touton. En la tinción inmunohistoquímica (IHQ), los histiocitos de la EEC son positivos para CD68 (Figura 1F), CD163 y factor XIIIa, y negativos para CD1a y Langerin (CD207). En raras ocasiones se ha observado positividad para



**Figura 1. Datos histopatológicos y radiológicos característicos de la EEC.** (A) Imagen de PET y (B) <sup>99m</sup>Tc que muestra la captación diametáfisaria simétrica del radiotrazador en los huesos largos de las piernas (flechas) que se observa habitualmente en los pacientes con EEC. R indica el lado derecho del paciente. (C) Imágenes de TC y (D) RM que revelan lesiones escleróticas de las metáfisis del fémur y la tibia (flechas). (E) Biopsia de una lesión de EEC teñida con hematoxilina-eosina que revela histiocitos cargados de grasa característicos de la EEC. (F) Tinción IHC para CD68 que revela positividad de los histiocitos.

**Tabla 2. Trastornos histiocitarios sistémicos en el adulto: EEC, HCL y ERD (enfermedad de Rosai y Dorfman)**

	EEC	HCL	ERD
<b>Características histopatológicas</b>			
CD68	+	+	+
CD163	+	+	+
CD1a	-	+	-
CD207	-	+	-
S100	- o débilmente +	+	+
Factor XIIIa	+	-	-
Células gigantes de Touton	+	-	-
Otros signos característicos de los histiocitos lesionales	<b>Características xantomatosas Fibrosis</b>	<b>Gránulos de Birbeck en la microscopia electrónica.</b>	<b>Linfocitos intracitoplásmicos (emperipolesis)</b>
<b>Afectación de órganos y sistemas</b>			
Piel <sup>24,95</sup>	<b>Xantelasma</b> Placas amarillas o de color rojo-marrón	Zonas eritematosas descamatorias	<b>Pápulas firmes e induradas</b>
Corazón <sup>15</sup>	Derrame pericárdico Infiltración miocárdica, masa auricular derecha Revestimiento periaórtico ("aorta tapizada")	Descrito, pero no característico	Descrito, pero no característico
Pulmones <sup>43,96</sup>	Engrosamiento septal interlobular, opacidades vitrales o centrolobulares en la TC	Alteraciones nodulares y quísticas en los lóbulos superior y medio.	Descrito, pero no característico
Retroperitoneo	<b>Infiltración perinéfrica</b>	Descrito, pero no característico	Descrito, pero no característico
Hígado y bazo	Raro	Poco frecuente, pero constituye enfermedad de alto riesgo.	Descrito, pero no característico
Ósea <sup>33</sup>	<b>Fémures y tibias</b> <b>Dolor óseo</b>	<b>Huesos craneofaciales</b> , porción proximal de las extremidades, pelvis, escápula	Descrito, pero no característico
Ganglios linfáticos	Publicado, pero no característico	Poco frecuente, pero constituye enfermedad de alto riesgo.	<b>Ganglios linfáticos cervicales</b> , axilares, inguinales, paraaórticos o mediastínicos
SNC <sup>48,97,98</sup>	Lesiones cerebelosas o del tronco encefálico Lesiones en la duramadre Lesiones parenquimatosas cerebrales	Lesiones cerebelosas o del tronco encefálico Lesiones en la duramadre Lesiones parenquimatosas cerebrales Neurodegeneración no infiltrativa	Lesiones en la duramadre

Los hallazgos muy específicos de la enfermedad se muestran en negrita.

S100. Esto diferencia a la EEC de la HCL, donde las células de Langerhans son positivas para CD1a, S100 and Langerin (Tabla 2). Los histiocitos en la EEC son, desde el punto de vista morfológico e inmunohistoquímico, idénticos a los del xantogranuloma juvenil (XGJ), y se ha planteado que la EEC es una variante del XGJ con afectación predominantemente no cutánea<sup>21</sup>. En la Tabla 2 se describen las características compartidas y diferenciadoras de los trastornos histiocitarios sistémicos que afectan al adulto.

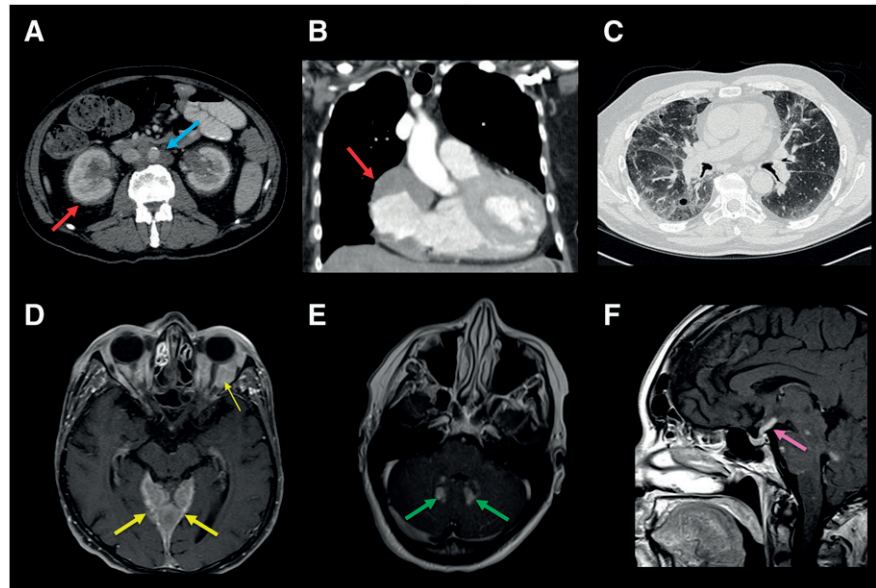
Además de las características histológicas, en la EEC está casi siempre presente el hallazgo radiológico de osteoesclerosis diafisaria y metafisaria simétrica en las piernas (Figura 1A-D). La mejor visualización se obtiene mediante captación de radiotrazadores en las extremidades distales de los fémures y en las porciones proximal y distal de las tibias en la gammagrafía ósea y, con menos sensibilidad, mediante la tomografía de emisión de positrones (PET). Las lesiones óseas se pueden visualizar mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), pero a menudo pasan desapercibidas en las radiografías simples<sup>22,23</sup>. En el 4% aproximadamente de los pacientes faltan los signos radiológicos de osteoesclerosis de los fémures<sup>15</sup>. En estos casos, el diagnóstico de EEC se basa en la histopatología y en la afectación de otros órganos clásicos. En segundo lugar, la infiltración densa de grasa perinéfrica, descrita como "riñón peludo" por su aspecto en la TC, es un signo radiológico muy prevalente (68% de los casos) e icónico (Figura 2A)<sup>22</sup>. Pero incluso en circunstancias de características clínicas y de imagen muy sugerentes, es necesaria la biopsia para confirmar el diagnóstico y establecer el estado de mutación de *BRAF* (grado 2C).

**Características clínicas y radiográficas.** En la Figura 3 se presentan las frecuencias estimadas de los hallazgos clínicos y radiológicos en los pacientes con EEC según la experiencia más extensa en un solo centro

hasta la fecha<sup>15</sup>. Es frecuente el diagnóstico retrasado o erróneo, y desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico pueden transcurrir meses o incluso decenios. Como se ha mencionado, la EEC comparte características clínicas con la HCL (Tabla 2) pero guarda poca semejanza clínica con otras histiocitosis no HCL, con la excepción de la histiocitosis sinusal con adenopatías masivas (enfermedad de Rosai-Dorfman)<sup>24,25</sup>. Aunque en la EEC se ha descrito infiltración de casi todos los sistemas orgánicos<sup>26-31</sup>, los tejidos afectados con más frecuencia son los siguientes: esqueleto, retroperitoneo y órbita, además de los sistemas cardiovascular, pulmonar, neurológico y endocrino (Figura 3). Más adelante hay un comentario sobre los órganos y sistemas afectados en la EEC, con una consideración sobre el diagnóstico diferencial en cada presentación regional.

**Manifestaciones óseas.** A pesar de que los huesos largos están casi siempre afectados en la EEC, solo el 50% de los pacientes refieren dolor óseo<sup>32</sup>. La distribución de las lesiones escleróticas en la EEC difiere de la observada en la HCL en que esta última afecta habitualmente a cráneo, huesos faciales, porción proximal de extremidades, pelvis y escápula y no a la porción distal de las extremidades como en la EEC<sup>33</sup>.

**Manifestaciones cardiovasculares.** La afectación cardiovascular es frecuente, pero a menudo asintomática y detectada casualmente mediante TC o RM<sup>34,35</sup>. La anomalía más frecuente es el revestimiento circular de la aorta torácica y abdominal y de sus ramas por tejido blando, visible en la TC, la denominada "aorta tapizada", presente hasta en dos tercios de los pacientes (Figura 2A)<sup>15,36</sup>. Si se afectan las arterias renales puede aparecer hipertensión renovascular que finalmente obliga a la colocación de stents. Se ha descrito enfermedad coronaria causante de infarto de miocardio<sup>36-38</sup>. Se produce enfermedad pericárdica en el 40% a 45% de los pacientes, que



**Figura 2. Hallazgos radiológicos en los órganos y sistemas habitualmente afectados en la EEC.** (A) TC axial del abdomen de un paciente con EEC en el que se observa infiltración densa de la grasa perinérica, habitual en esta enfermedad y conocida como aspecto en "riñón peludo" (flecha roja). Revestimiento circular por tejido blando de la aorta torácica observado en un subgrupo de pacientes con EEC y conocido como "aorta tapizada" (flecha azul). En B se observa una masa en la aurícula derecha. (C) Infiltración parenquimatosa pulmonar en la TC de tórax de un paciente con EEC. La RM en T1 axial posgadolinio muestra en (D) un refuerzo expansivo de las paquimeninges (flecha gruesa) y masas orbitarias (flecha fina) y en (E) lesiones realizadas en los núcleos dentados del cerebelo. (F) La RM en T1 sagital posgadolinio muestra engrosamiento y realce del tallo de la hipófisis.

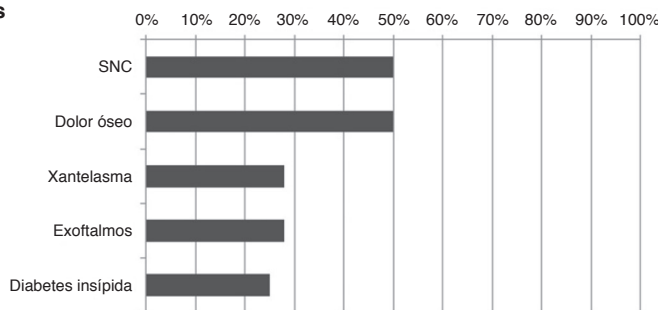
puede presentarse con pericarditis, derrame e incluso taponamiento<sup>32,39,40</sup>. Hay infiltración mural pseudotumoral de la aurícula derecha hasta en un tercio de los pacientes, que se visualiza claramente en la RM como una masa (Figura 2B), que rara vez causa disfunción valvular y anomalías de la conducción<sup>34,35</sup>. Se ha descrito infiltración difusa del miocardio o del tabique interauricular, causante en ocasiones de insuficiencia cardíaca<sup>41,42</sup>. Se ha observado, aunque no se ha publicado, afectación de las venas intrahepáticas causante de hipertensión portal, así como de los vasos mesentéricos con la consiguiente isquemia.

**Manifestaciones pulmonares.** Puede haber afectación pulmonar radiológica hasta en la mitad de los casos, en el parénquima pulmonar o la pleura (Figura 2C)<sup>15,43</sup>. Las radiografías simples son habitualmente normales, pero la TC de alta resolución puede mostrar engrosamiento de los tabiques interlobulares, opacidades en vidrio esmerilado u opacidades centrolobulillares<sup>22</sup>. Las condensaciones manifiestas son poco frecuentes. El líquido del lavado broncoalveolar, si se obtiene, puede contener macrófagos

e histiocitos espumosos. La afectación pulmonar es a menudo asintomática, aunque en alguna ocasión se puede manifestar como tos o disnea. La espirometría puede mostrar características restrictivas y disminución de la capacidad de difusión.

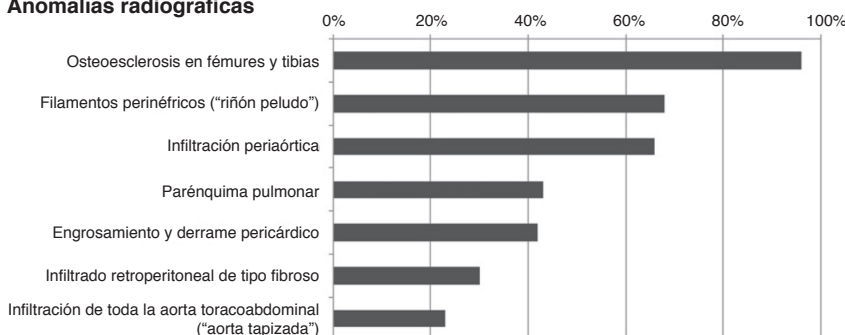
**Manifestaciones en el sistema nervioso central, orbitales y neuroendocrinas.** La frecuencia de afectación del sistema nervioso central (SNC) en la EEC oscila entre el 25% y el 50%<sup>22,44</sup>. Las lesiones parenquimatosas del SNC son una causa importante de discapacidad funcional en la EEC y en una serie se ha observado que son un factor de predicción independiente de la muerte<sup>45</sup>. Pueden producirse infiltraciones del neuroeje, tanto en los compartimentos intraaxial como extraaxial. Puede haber lesiones expansivas realizadas con gadolinio en las paquimeninges que recubren los hemisferios cerebrales o en la tienda del cerebelo (Figura 2D). Tales lesiones pueden tener un aspecto semejante a los meningiomas, las enfermedades granulomatosas o la infiltración meníngea de la enfermedad de Rosai-Dorfman o de la HCL<sup>32,33</sup>. Las lesiones cursan con síntomas focales atribuibles

**A Hallazgos clínicos**



**Figura 3. Frecuencias de hallazgos clinicorradiológicos recurrentes en pacientes con EEC.** Frecuencia de hallazgos clínicos (A) y radiológicos (B) recurrentes en la EEC según un estudio observacional de cohortes multicéntrico realizado entre 1981 y 2010<sup>20</sup>. La frecuencia de pacientes con hallazgo descrito se reseña en el eje de abscisas.

**B Anomalías radiográficas**





a la compresión de estructuras locales o, cuando la enfermedad es difusa y extendida, con deterioro generalizado de la cognición y de la marcha. Intraaxialmente, la EEC se manifiesta con más frecuencia en los núcleos dentados del cerebelo o en la protuberancia, y causa síntomas cerebelosos progresivos como ataxia y disartria, así como síntomas del tronco encefálico (Figura 2E)<sup>22,25,46</sup>. Estas anomalías tienden a realizarse con gadolinio y pueden confundirse con tumores primarios o metastásicos, enfermedad desmielinizante, procesos inflamatorios o leucodistrofias<sup>28,29</sup>. Se han descrito lesiones intracraneales similares en el XGJ<sup>47</sup>. Las lesiones infiltrantes del SNC en la HCL tienen una distribución y aspecto radiológico similares a las lesiones en la EEC, con la excepción de las lesiones meníngeas, que son más expansibles en la EEC, y de la médula espinal, que está preservada en la HCL. Un proceso atrófico degenerativo de la fosa posterior es una manifestación poco frecuente pero bien descrita de la HCL<sup>48</sup>; los fenómenos neurodegenerativos en la EEC siguen sin estar definidos.

Se produce infiltración unilateral o bilateral de las órbitas en ~ 25% de los pacientes, que puede presentarse como exoftalmos, dolor retroorbitario, parálisis oculomotoras o ceguera<sup>15,49</sup>. Es necesario hacer el diagnóstico diferencial de estas lesiones pseudotumorales con procesos como enfermedad de Graves, enfermedades granulomatosas, linfomas y arteritis de células gigantes.

La diabetes insípida es una característica que comparten la EEC y la HCL y que aparece en ~ 25% de los pacientes con EEC, aunque se han descrito varias endocrinopatías, como hiperprolactinemia, insuficiencia de gonadotropinas e hipotestosteronismo<sup>15</sup>. Radiológicamente, la hipófisis, el tallo y el hipotálamo pueden ser normales; otras veces es posible apreciar en la RM aumento de tamaño y realce anormal, con o sin endocrinopatía acompañante (Figura 2F)<sup>50</sup>.

**Manifestaciones retroperitoneales.** Es frecuente una infiltración de los tejidos perinéricos que da origen al “riñón peludo”, al igual que la hidronefrosis y la estenosis ureteral (Figura 2A). Además, ~ 30% de los pacientes con EEC presentan características de imagen indicativas de fibrosis retroperitoneal; sin embargo, a diferencia de la fibrosis retroperitoneal idiopática, los uréteres pélvicos y las venas cavas inferiores están habitualmente preservados<sup>15</sup>. En caso de que la hidronefrosis se acompañe de insuficiencia renal puede ser necesaria la colocación de stents ureterales.

**Manifestaciones cutáneas.** La lesión cutánea más frecuente en la EEC es el xantelasma, que se presenta como placas de color amarillo en los párpados en un tercio aproximadamente de los pacientes<sup>15</sup>. Otras localizaciones son cara, cuello, axila, tronco e ingles, donde pueden aparecer pápulas de color amarillo o rojo-marrón que surgen en las placas. Es imposible distinguir entre EEC y XGJ del adulto basándose exclusivamente en las lesiones cutáneas aunque, a diferencia de la EEC, la XGJ es con menos frecuencia una enfermedad multisistémica<sup>25</sup>.

**Categorías de enfermedad propuestas.** Se ha comunicado que los pacientes con enfermedad del SNC tienen una evolución adversa con el tratamiento basado en interferón en comparación con los pacientes que presentan otras localizaciones de la enfermedad, lo que respalda la idea de que

las localizaciones afectadas influyen en el pronóstico<sup>20</sup>. Una localización de la enfermedad puede dominar la presentación clínica y requerir un tratamiento focalizado además del tratamiento de la EEC subyacente. Rara vez, algunos pacientes tienen una enfermedad poco activa y asintomática que justifica un control expectante en lugar de un tratamiento activo. En consecuencia, proponemos clasificar la EEC en asintomática y sintomática (Tabla 3). La EEC sintomática se puede clasificar a su vez como de predominio en el SNC, predominio cardíaco, predominio vascular, predominio endocrino, predominio retroperitoneal, predominio pulmonar y multisistémica. La afectación intensa de prácticamente cualquier órgano y sistema constituye una enfermedad de “alto riesgo”; por tanto, el órgano más afectado fisiopatológicamente es el que mejor caracteriza el fenotipo clínico de cada paciente. Creemos que esta clasificación potencia la descripción de esta enfermedad multiforme, facilita el tratamiento adecuado y es útil para el desarrollo de nuevos tratamientos.

### Evaluación basal y valoración de la mutación *BRAF* V600E

**Evaluación basal.** En la Tabla 4 se presenta la evaluación inicial recomendada de los pacientes. En todos los pacientes se recomienda TC de tórax, abdomen y pelvis, PET con (<sup>18</sup>F)-fluorodesoxiglucosa (FDG) de todo el organismo, incluido el cerebro y la porción distal de las extremidades, RM cerebral con gadolinio y RM cardíaca (grado C2). Pueden ser convenientes otros estudios para evaluar hallazgos clínicos o analíticos o para definir anomalías de imagen de forma detallada (grado C1). Aunque la gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc facilita el diagnóstico de EEC al demostrar las lesiones icónicas, la sensibilidad de la PET en la afectación extraósea ha convertido a la PET-FDG en el estudio de medicina nuclear de elección para la evaluación de la carga global de la EEC<sup>51-53</sup>. Se realizan estudios analíticos para evaluar la existencia de insuficiencia renal, citopenias, marcadores de inflamación y signos de endocrinopatía (grado C1). El objetivo de esta evaluación basal integral es caracterizar la carga de la enfermedad y detectar anomalías que pueden surgir clínicamente en el futuro.

**Obtención de tejido lesional.** La selección del lugar de la biopsia y la confirmación histopatológica de EEC son complicadas. La biopsia por raspado de lesiones cutáneas como el xantelasma es el procedimiento menos invasivo y a menudo proporciona tejido diagnóstico adecuado. Con independencia del sitio de biopsia, se intentará obtener varias muestras, ya que el rendimiento de una única biopsia puede ser bajo, dado que las alteraciones varían de un campo a otro. Además, para la interpretación histopatológica es preciso descalcificar las muestras óseas, lo que deja el material inservible para análisis genéticos; por tanto, es fundamental obtener un gran número de muestras y conservar material fresco sin descalcificación para la extracción de ADN.

Los datos histopatológicos clásicos de la EEC ya se han comentado; sin embargo, es preciso señalar que el tejido lesional a menudo no muestra el clásico infiltrado histiocítico espumoso. Con frecuencia se detectan una serie de hallazgos, como inflamación inespecífica con fibrosis entremezclada o incluso fibrosis aislada con escasos histiocitos (Figura 4).

**Estudio de la mutación *BRAF* V600E.** Dadas las posibles consecuencias terapéuticas de la mutación *BRAF*V600E, es importante detectarla con exactitud (grado C2). El contenido sumamente variable de histiocitos presente en muchas muestras de biopsia influye en los resultados del estudio de la mutación *BRAF*<sup>51</sup>. Además, la frecuencia de las biopsias óseas en la EEC supone un problema adicional para la identificación de las mutaciones *BRAF*. Por estas razones, es muy aconsejable confirmar la negatividad de la prueba de *BRAF* V600E en la EEC utilizando > 1 modalidad de genotipificación o la genotipificación de > 1 localización anatómica (en particular cuando se encuentra que las lesiones óseas son de tipo *BRAF* natural) (grado C1).

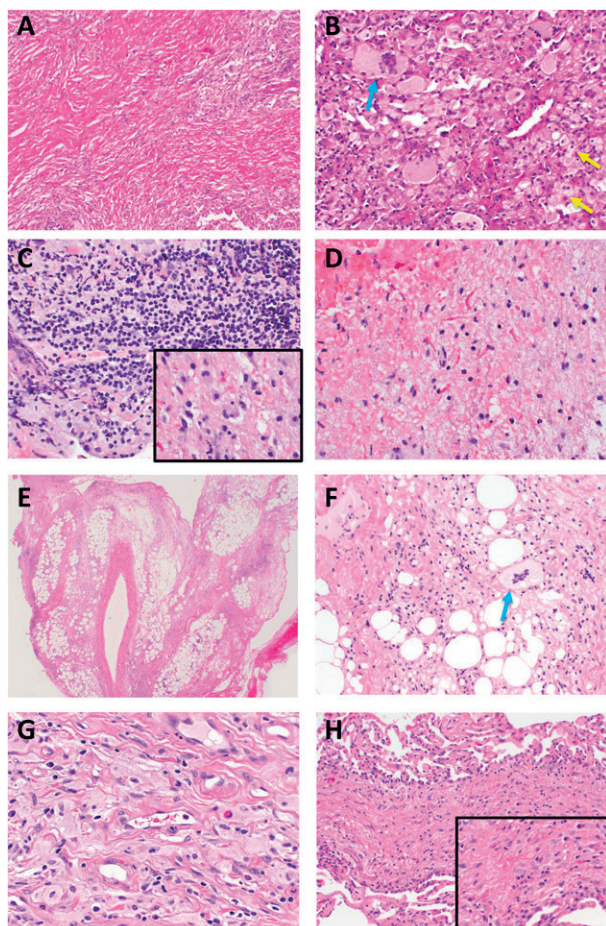
Hay numerosas pruebas moleculares para determinar la existencia del genotipo *BRAF* (revisadas recientemente)<sup>54</sup>. Además de los estudios moleculares, es posible el análisis IHC de cortes en parafina utilizando el anticuerpo específico del *BRAF*V600E mutante (VE1). En varias comparaciones de estudios mutacionales de *BRAF* empleando IHQ frente a la curva de disociación de alta resolución y el análisis de secuenciación de Sanger en muestras de melanoma incluidas en parafina, la IHQ tuvo una sensibilidad y una especificidad > 95%<sup>55,56</sup>. Siempre que sea posible, la tinción con VE1+IHQ debe confirmarse con estudios moleculares (grado D1).

**Tabla 3. Propuesta de clasificación de la EEC**

Gravedad clínica y órgano y sistema predominante
<b>EEC asintomática o mínimamente sintomática</b>
Enfermedad de predominio cutáneo
Enfermedad ósea mínima o asintomática
<b>EEC sintomática</b>
Predominio en el SNC
Predominio cardíaco
Predominio retroperitoneal
Predominio orbital-craneofacial
Predominio neuroendocrino
Predominio pulmonar
Multisistémica

**Tabla 4. Recomendaciones para la evaluación clínica basal de los pacientes diagnosticados de EEC.**

Historia clínica	Evaluación radiológica	Exploración física	Evaluación analítica
Síntomas generales: fiebre, sudores nocturnos, cansancio Cabeza y ojos y ORL: visión doble, dolor retroorbitario Cardiovasculares: disnea, ortopnea Pulmonares: disnea, tos Osteomusculares: dolor óseo Dermatológicos: xantelasma, exantema Endocrinos: polidipsia/poliuria, ginecomastia, disminución de la libido Neurológicos: ataxia, disartria, disfagia, deterioro cognitivo Psiquiátricos: depresión, desinhibición, risa o llanto inadecuados	<b>Todos los pacientes</b> TC de tórax, abdomen y pelvis PET/TC con inclusión de la porción distal de las extremidades RM cerebral con contraste y exploración detallada de la silla turca RM cardíaca  <b>Pacientes seleccionados según los síntomas o la afectación orgánica</b> RM orbitaria con contraste Ecografía de arterias renales TC de tórax de alta resolución Pruebas de función pulmonar Ecografía testicular Electromiografía	Cabeza y ojos y ORL: xantelasma, exoftalmos Cardíaca: hipertensión arterial, pulso irregular, cardiomegalia, soplos, anomalías ECG Pulmonar: disminución de la aireación, estertores Neurológica: mirada desconjugada, parálisis de pares craneales, marcha atáxica o magnética, hiperreflexia Psiquiátrica: afectación pseudobulbar	Hemograma completo con fórmula leucocitaria Análisis metabólicos completos Velocidad de eritrosedimentación Proteína C-reactiva Osmolalidad de la orina matinal Cortisol sérico matinal TSH y T4 libre Prolactina, testosterona (varones), LH, FSH Concentraciones de vitamina B12, tiamina Genotipificación de <i>BRAF</i> V600



**Figura 4. Hallazgos histopatológicos heterogéneos en el tejido lesional de la EEC.** La biopsia cerebral en la EEC proporcionó principalmente tejido fibrótico laminar (A) con solo pequeñas regiones (B) con histiocitos cargados de lípidos (flechas amarillas) y células gigantes de Touton (flecha azul). (C) Otra muestra de una lesión del SNC reveló un infiltrado linfohistiocitario florido con regiones de histiocitos pálidos, no espumosos (recuadro). (D) En una muestra separada de biopsia del mismo caso se observaron astrocitos reactivos y fibras de Rosenthal. (E) La biopsia del infiltrado perinfrénico a bajo aumento muestra grasa perirrenal con tabiques ensanchados por tejido fibroso e infiltrado inflamatorio escaso. El aspecto filamentoso a bajo aumento guarda relación con el conocido aspecto radiográfico. (F) El aumento más alto en este caso muestra una célula gigante de Touton pero pocos histiocitos. (G) La biopsia pericárdica muestra histiocitos pálidos y granulados sin aspecto espumoso. En ocasiones hay linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. (H) La biopsia de pulmón del mismo paciente tomada simultáneamente demuestra fibrosis septal con escaso infiltrado celular en el que hay histiocitos. A mayor aumento (recuadro) se observan histiocitos pálidos (no espumosos).

Dadas las dificultades de acceso a las lesiones y la heterogeneidad de las muestras de biopsia en la EEC, es importante señalar opciones comerciales para la prueba mutacional de *BRAF*V600E utilizando ADN libre de células circulantes<sup>57</sup>. Están en fase de investigación otras pruebas de ADN libre de células en comparación con la genotipificación del ADN derivado del tejido en la EEC.

#### Tratamiento

Se han realizado pocos estudios terapéuticos prospectivos y ningún ensayo aleatorizado y controlado sobre la EEC. En general, en todos los pacientes se recomienda el tratamiento en lugar de la observación, con la excepción poco frecuente de los pacientes con enfermedad asintomática (Grado D1). Se resume la demostración científica de varias estrategias terapéuticas y de apoyo (Tabla 5; Tabla 1 del suplemento). Dada la escasez de estudios prospectivos y los pocos datos que respaldan la eficacia de los tratamientos, se recomienda en todos los pacientes, siempre que sea posible, que el tratamiento se aplique en el contexto de un ensayo clínico.

**Interferón- $\alpha$ 2a e interferón- $\alpha$  pegilado.** Actualmente, la modalidad terapéutica con más apoyo de datos científicos en la EEC es IFN- $\alpha$  e IFN- $\alpha$  pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) (grado C2). La eficacia de IFN- $\alpha$  en la EEC se observó en 2005<sup>58</sup> y luego se ha descrito el resultado en > 60 pacientes con EEC tratados con alguna forma de IFN- $\alpha$ <sup>59-62</sup>. En la serie aislada más amplia, un estudio observacional de cohortes prospectivo, no aleatorizado y con 53 pacientes con EEC, la supervivencia global mejoró significativamente en 46 pacientes tratados con IFN- $\alpha$  o PEG-IFN- $\alpha$  en comparación con otros tratamientos, y fue un factor de predicción independiente de mejoría de la supervivencia en el análisis multivariante<sup>45</sup>. Aunque no se ha establecido la dosis óptima de IFN- $\alpha$ /PEG-IFN- $\alpha$ , se ha demostrado repetidas veces que 3 millones de unidades (mUI) 3 veces/semana de IFN- $\alpha$  disminuyen la carga de lesiones (grado C1)<sup>58-60</sup>. En una serie de casos de 8 pacientes con enfermedad grave, incluida afectación del SNC y cardíaca, la dosis “estándar”<sup>61</sup> de IFN- $\alpha$  fue ineficaz y la dosis alta de IFN- $\alpha$  (IFN- $\alpha$  > 18 mUI/semana o PEG-IFN- $\alpha$  > 180  $\mu$ g/semana) tuvo mayor eficacia. La duración óptima del tratamiento con IFN- $\alpha$  tampoco está clara en la EEC, pero en un estudio de 24 pacientes se observó que el tratamiento a “largo plazo” (hasta 3 años) con dosis altas de IFN- $\alpha$  (9 mUI 3 veces/semana [v/sem]) o PEG-IFN- $\alpha$  (180  $\mu$ g/semana) era más eficaz en pacientes con EEC, con estabilización o mejoría en el 64% de la enfermedad del SNC y en el 79% de la enfermedad cardíaca<sup>62</sup>. No se ha identificado con claridad la equivalencia de dosis entre IFN- $\alpha$  y PEG-IFN- $\alpha$ , pero se ha observado que PEG-IFN- $\alpha$  ha sido más eficaz en lo que respecta a respuesta mantenida en el tratamiento de la hepatitis C en dosis de 135 a 185  $\mu$ g/semana en comparación con IFN- $\alpha$  en dosis de 9 mUI/semana<sup>63</sup>. IFN- $\alpha$  y PEG-IFN- $\alpha$  tienen varios efectos tóxicos posibles, como síntomas generales (fiebre, cansancio, síntomas pseudogripales, mialgias y artralgias), síntomas neuropsiquiátricos y síntomas digestivos, alopecia y prurito, transaminitis y mielosupresión. Los efectos secundarios no fueron significativamente diferentes entre las dosis

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento para los pacientes con EEC

Tratamiento	Fármaco	Dosis y pauta	Grado de recomendación*	Comentario
Ensayo clínico (tratamiento de primera o segunda línea)	Vemurafenib (NCT01524978)	480-960 mg por vía oral dos veces al día <sup>†</sup>	Grado C2	Eficacia espectacular descrita en 3 casos <sup>81</sup> y experiencia ocasional con su uso extraoficial. La inclusión en ensayos clínicos prospectivos es esencial para documentar su eficacia y sus posibles efectos tóxicos, así como para determinar la duración del tratamiento.
	Tocilizumab (NCT01727206)	Según la directriz del ensayo clínico	Grado C2	Se está realizando un ensayo clínico en fase II de este anticuerpo anti-IL-6 en la EEC, justificado por la elevación sistémica de IL-6 demostrada en los pacientes con EEC <sup>14</sup> .
	Sirolimús y prednisona (ACTRN12613001321730)	Según la directriz del ensayo clínico	Grado C2	Ensayo prospectivo en curso basado en el concepto de interferir en la disregulación inmunitaria presente en la EEC. Además, la reciente identificación de mutación <i>RAS</i> activadora en la EEC <sup>12</sup> justifica la inhibición de mTOR por sirolimús en ciertos pacientes con EEC.
Primera línea	PEG-IFN $\alpha$ <sup>15</sup>	135 $\mu$ g SC/sem (dosis estándar) o 180 $\mu$ g SC/sem (dosis alta)	Grado C2	Actualmente el tratamiento con mayor grado de comprobación científica en la EEC <sup>59-62</sup> . Varias series de casos clínicos han demostrado un efecto beneficioso en la supervivencia con el uso de alguna forma de IFN- $\alpha$ <sup>45</sup> . IFN- $\alpha$ en dosis altas indicado para los pacientes con afectación cardíaca o del SNC <sup>61</sup> .
	IFN- $\alpha$ <sup>15</sup>	3 mUI SC 2 v/sem (dosis estándar) o 6-9 mUI SC 2 v/sem (dosis alta)	Grado C2	Duración óptima del tratamiento desconocida, aunque se ha descrito su uso durante períodos de hasta 3 años <sup>62</sup> .
	Anakinra <sup>65,98</sup>	100 mg SC diarios	Grado C1	En una serie de casos clínicos se describe la eficacia de anakinra en el tratamiento de los síntomas generales en la EEC <sup>64-66</sup> . Parece ser menos eficaz que IFN- $\alpha$ para el tratamiento de los pacientes con afectación cardíaca o del SNC.
Segunda línea	Cladribina <sup>3,77</sup>	6 mg/m <sup>2</sup> IV diarios durante 5 días cada 4 semanas	Grado C1	Utilizado a menudo en el tratamiento clínico de la HCL y la EEC sistémicas, aunque los informes publicados sobre su eficacia son escasos.
	Imatinib <sup>83,85,99</sup>	400 mg diarios por vía oral	Grado C0	Los resultados en 7 pacientes con EEC tratados con imatinib han sido variables, pero parece que puede ser más eficaz en las formas menos avanzadas o graves de la enfermedad <sup>84,85</sup> .
	Infliximab <sup>68</sup>	5 mg/kg IV cada 6 semanas	Grado C1	Cuatro pacientes con cardiopatía resistente al tratamiento con IFN- $\alpha$ experimentaron una mejoría clínica al recibir infliximab <sup>68,100</sup> .

VO, por vía oral; SC, subcutáneo.

\*Las definiciones de grado y nivel de recomendación se reseñan en la Tabla 1.

<sup>†</sup>960 mg dos veces al día es la dosis de vemurafenib aprobada por la FDA para el melanoma; sin embargo, ocasionalmente, en la mayoría de los pacientes con EEC, la dosis de 480 mg dos veces al día es mejor tolerada y ha sido eficaz.

de IFN- $\alpha$  en la serie mencionada anteriormente<sup>62</sup>, aunque en general se considera que PEG-IFN- $\alpha$  es mejor tolerado. La recomendación de consenso es favorable a PEG-IFN- $\alpha$ , y la dosis viene determinada por la gravedad y el predominio del órgano en la enfermedad.

**Tratamiento dirigido con anticitocinas (anakinra, infliximab, tocilizumab).** Como se considera que IFN- $\alpha$  ejerce un efecto beneficioso al suprimir el efecto de IL-1, se ha intentado el tratamiento con anakinra, un antagonista recombinante de IL-1R, que resultado eficaz en un pequeño número de pacientes con resultados publicados y en muchas más experiencias no publicadas. Se ha observado reducción de la carga de la enfermedad, así como de citocinas proinflamatorias, en 5 casos clínicos de tratamiento con anakinra en dosis de 1 a 2 mg/kg al día<sup>64-67</sup>. El tratamiento fue bien tolerado y particularmente eficaz para el dolor óseo y los síntomas generales. La cardiopatía se trató con éxito en un paciente<sup>67</sup>, pero anakinra no ha resultado útil en el tratamiento del SNC en la EEC. Entre los efectos secundarios habituales figuran reacción en el lugar de la inyección, cefalea, artralgias y nasofaringitis. Actualmente hay menos datos científicos que respalden el uso de anakinra como tratamiento de primera línea en lugar de IFN- $\alpha$ , si bien es un tratamiento razonable en muchos pacientes, especialmente aquellos sin afectación del SNC y con predominio de síntomas óseos o generales (grado D1).

Se han investigado otros tratamientos anticitocinas en la EEC, entre ellos infliximab y tocilizumab. Cuatro pacientes con cardiopatía resistente

a IFN- $\alpha$  experimentaron una mejoría clínica y una reducción de las concentraciones de citocinas circulantes al recibir infliximab, un anticuerpo anti-factor de necrosis tumoral. Aunque es necesario estudiarlo más a fondo, puede considerarse un tratamiento de segunda línea (grado D1)<sup>68</sup>. En la actualidad se está realizando un ensayo clínico en fase II de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6 (NCT01727206).

**Corticosteroides, quimioterapias citotóxicas, radioterapia e intervención quirúrgica.** Antes del descubrimiento de IFN- $\alpha$  como tratamiento para la EEC se describieron muchas pautas terapéuticas con quimioterapias citotóxicas en pequeñas series, entre ellos alcaloides de la vinca, antraciclinas, ciclofosfamida y quimioterapia en dosis altas con autotrasplante de células progenitoras<sup>69-76</sup>. Los corticosteroides pueden reducir el edema de forma inmediata, por ejemplo, en el exoftalmos grave, pero no están considerados como un tratamiento eficaz (grado D2). El análogo de la purina cladribina se ha utilizado en el tratamiento de la HCL multisistémica y en la EEC tanto de reciente diagnóstico como resistente, pero los informes publicados sobre su eficacia son escasos<sup>3,77,78</sup>. Debe considerarse su uso en el contexto de tratamiento de segunda línea (grado D1). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de tratamiento combinado con sirolimús y prednisona (ACTRN12613001321730). Se ha descrito el uso de radioterapia en la EEC, aunque con una respuesta nula o, como máximo, una respuesta paliativa a corto plazo, con progresión de



la enfermedad en unos meses<sup>79,80</sup>. La utilidad de la reducción quirúrgica en la EEC se limita a las lesiones orbitarias graves o a lesiones intracraneales resecables quirúrgicamente.

#### **Inhibidores de la serina/treonina cinasa: vemurafenib e imatinib.**

Hasta la fecha se ha descrito el tratamiento de 3 pacientes de EEC con vemurafenib, un inhibidor del BRAF portador de la mutación V600E, con una mejoría clínica y radiológica espectacular y sin precedentes<sup>81</sup>. La experiencia clínica con vemurafenib en la EEC está aumentando rápidamente, tanto en estudios clínicos prospectivos (NCT01524978 y un estudio en el Hôpital Pitié-Salpêtrière, París, Francia) como en administración extraoficial para indicaciones no autorizadas. Las respuestas publicadas a vemurafenib en la EEC con mutación *BRAF* indican que debe utilizarse el tratamiento con un inhibidor de BRAF en el contexto de un ensayo clínico en todos los pacientes con EEC que requieran tratamiento y que alberguen la mutación *BRAFV600E* (grado C2). En la actualidad no hay suficientes datos clínicos para excluir a todos los pacientes sin *BRAFV600E* del tratamiento con los inhibidores del RAF existentes en la actualidad, pero todavía no se ha intentado. Los efectos tóxicos frecuentes consisten en cansancio, artralgias, cefalea y múltiples complicaciones cutáneas, entre ellas la aparición de carcinomas espinocelulares. Dado que vemurafenib no está aprobado actualmente por la FDA para las enfermedades histiocíticas, se aconseja su inclusión en estudios clínicos en lugar de su uso extraoficial. Cuestiones fundamentales, como la duración óptima del tratamiento, las secuelas de la suspensión del fármaco y los posibles efectos a largo plazo de vemurafenib, se desconocen en el momento actual y son motivos importantes para que el fármaco se administre en el contexto de un ensayo clínico.

El mesilato de imatinib se ha utilizado con éxito en casos clínicos de otros trastornos histiocíticos<sup>82,83</sup>. Aunque ningún trastorno histiocítico tiene mutaciones conocidas en *KIT*, *ABL* o *PDGFR*, algunas lesiones histiocíticas en la EEC y enfermedades relacionadas parecen tener una gran expresión de *PDGFR-β*<sup>84</sup>. Los resultados en 7 pacientes tratados con imatinib han sido variables, pero es una estrategia terapéutica razonable cuando fracasan los tratamientos de primera línea (grado C0)<sup>84,85</sup>.

**EEC pediátrica.** Dado que la EEC es extremadamente poco frecuente en los niños, los datos relativos a su tratamiento se limitan a casos clínicos. Se han descrito buenos resultados con tratamientos a base de IFN en casos aislados y con anakinra en un paciente<sup>66,86,87</sup>. En dos ocasiones se han obtenido buenos resultados con corticosteroides en monoterapia<sup>88,89</sup>. Es de señalar que la aplicación directa de los tratamientos del protocolo de HCL a niños con EEC tuvo éxito en 2 casos<sup>66,90</sup>.

#### **Vigilancia de la enfermedad, duración del tratamiento y pronóstico**

Debe realizarse una PET-FDG cada 3 a 6 meses en todos los pacientes después del inicio del tratamiento (grado C0), y el intervalo entre las exploraciones puede aumentarse una vez que se haya estabilizado la enfermedad<sup>91</sup>. El estudio de imagen específico de los órganos afectados debe realizarse cada 3 meses inicialmente después de comenzar el tratamiento, cada 6 meses una vez estabilizada la enfermedad, o antes si así lo indica alguna modificación del estado clínico o de las cifras analíticas, como las de función renal (grado C2). No hay biomarcadores séricos específicos de la enfermedad; La proteína C-reactiva está elevada en el 80% de los casos en el momento del diagnóstico, y el seguimiento de su concentración puede ser útil para controlar el tratamiento (Grado D1)<sup>15</sup>.

En la actualidad se recomienda continuar el tratamiento de forma indefinida si es tolerado; no obstante, puede ser razonable, valorando caso por caso, tratar de suspender el tratamiento en los pacientes con una carga de enfermedad mínima o estable durante un período prolongado (grado D2). El tratamiento indefinido mediante inhibición del BRAF es potencialmente poco seguro, dato el riesgo de acelerar lesiones neoplásicas premalignas mediadas por RAS<sup>92</sup>, aunque hasta la fecha no se ha definido la evolución del tratamiento con vemurafenib en la EEC.

El pronóstico publicado de la EEC es desfavorable, con una supervivencia del 43% de los pacientes después de un seguimiento promedio de 32 meses<sup>93</sup>. En informes recientes en los que se describe la supervivencia de pacientes tratados de modo uniforme con interferón se indica una supervivencia global a los 5 años del 68% en esta enfermedad<sup>45</sup>. La experiencia

informal de los autores es que la supervivencia a largo plazo es en la actualidad incluso más prometedora, pero esta impresión no se ve reflejada en la literatura científica reciente.

## **Conclusiones**

La EEC es un raro trastorno multisistémico que requiere una colaboración multidisciplinaria para su diagnóstico y tratamiento. Estudios recientes han permitido avanzar en la redefinición de la patogenia de este trastorno y en el establecimiento de tratamientos dirigidos sobre bases moleculares e inmunológicas. Para establecer el diagnóstico es necesaria una biopsia que demuestre las características histopatológicas típicas además de las características clinicoradiológicas, casi siempre afectación esclerosante de los huesos largos. Además del diagnóstico se requiere una serie de estudios analíticos y radiológicos para determinar la extensión basal de la enfermedad. Asimismo, en todos los pacientes con EEC es fundamental un análisis de mutaciones que demuestre el estado mutacional de *BRAF* y RAS, incluso si ello requiere una biopsia adicional, ya que tiene consecuencias para el tratamiento mediante inhibición del *BRAF*. Se recomienda tratamiento en el momento del diagnóstico en todos los pacientes, excepto en aquellos con enfermedad mínimamente sintomática. Se recomienda encarecidamente el envío a un centro médico docente con experiencia en el tratamiento de la EEC, dada la escasa experiencia clínica con este trastorno. Los ensayos terapéuticos prospectivos son fundamentales para impulsar el progreso terapéutico en la EEC.

## **Agradecimientos**

Deseamos mostrar nuestro agradecimiento a Kathy Brewer, Christina Baker y otros miembros de la Erdheim-Chester Disease Global Alliance, así como a todos los pacientes que han contribuido al conocimiento esencial para formular estas directrices.

J.H., L.A., E.D., O.A.-W. y D.H. han recibido financiación de la ECD Global Alliance. L.D. ha recibido financiación del Ministerio Italiano de Salud (GR-2009-1594586). E.D., O.A.-W. y D.H. están patrocinados por la Geoffrey Beene Cancer Research Foundation.

## **Autoría**

Contribución: Todos los autores participaron en el bosquejo del manuscrito y proporcionaron el grado de recomendación de experto; E.L.D., D.M.H. y O.A.-W. redactaron el manuscrito, con aportaciones importantes de L.A. y J.H.; todos los autores contribuyeron posteriormente a la corrección del manuscrito; T.C. proporcionó las figuras histopatológicas y E.L.D., las imágenes radiológicas.

Declaración de conflictos de intereses: J.H. ha recibido honorarios de Glaxo Smith Kline por el asesoramiento a pacientes con histiocitosis sobre los tratamientos dirigidos. Todos los demás autores declaran no tener conflictos de intereses económicos.

Correspondencia: Eli L. Diamond, Department of Neurology, Box 52,1275 York Ave, New York, NY 10065; correo electrónico: diamondel@mskcc.org.



## Bibliografía

- Chester W. Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1930;279:561-602.
- Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood.* 2012;120(13):2700-2703.
- Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histo-Net. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:72.
- Chetritt J, Paradis V, Dargere D, et al. Chester-Erdheim disease: a neoplastic disorder. *Hum Pathol.* 1999;30(9):1093-1096.
- Gong L, He XL, Li YH, et al. Clonal status and clinicopathological feature of Erdheim-Chester disease. *Pathol Res Pract.* 2009;205(9):601-607.
- Vencio EF, Jenkins RB, Schiller JL, et al. Clonal cytogenetic abnormalities in Erdheim-Chester disease. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):319-321.
- Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2010;116(11):1919-1923.
- Arnaud L, Bach G, Zeitoun D, et al. Whole-body MRI in Erdheim-Chester disease. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):948-950.
- Satoh T, Smith A, Sarde A, et al. B-RAF mutant alleles associated with Langerhans cell histiocytosis, a granulomatous pediatric disease. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e33891.
- Sahm F, Capper D, Preusser M, et al. BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2012;120(12):e28-e34.
- Cangi MG, Biavasco R, Cavalli G, et al. BRAFV600E mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim-Chester disease [published online ahead of print Mar 26, 2014]. *Ann Rheum Dis.*
- Diamond EL, Abdel-Wahab O, Pentsova E, et al. Detection of an NRAS mutation in Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2013;122(6):1089-1091.
- Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C, et al. Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):4018-4022.
- Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood.* 2011;117(10):2783-2790.
- Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, et al. Erdheim-Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):299-311.
- Furmanczyk PS, Bruckner JD, Gillespy T III, Rubin BP. An unusual case of Erdheim-Chester disease with features of Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol.* 2007;36(9):885-889.
- Tsai JW, Tsou JH, Hung LY, Wu HB, Chang KC. Combined Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis of skin are both monoclonal: a rare case with human androgen-receptor gene analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):284-291.
- Naruse H, Shoda H, Okamoto A, Oka T, Yamamoto K. A case of osteoarthropathy due to Erdheim-Chester disease with overlapping Langerhans' cell infiltration. *Intern Med.* 2010;49(12):1225-1228.
- Caoduro C, Ungureanu CM, Rudenko B, et al. 18F-fluoride PET/CT aspect of an unusual case of Erdheim-Chester disease with histologic features of Langerhans cell histiocytosis. *Clin Nucl Med.* 2013;38(7):541-542.
- Arnaud L, Hervier B, Néel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood.* 2011;117(10):2778-2782.
- Breuil V, Brocq O, Pellegrino C, Grimaud A, Euller-Ziegler L. Erdheim-Chester disease: typical radiological bone features for a rare xanthogranulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(3):199-200.
- Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(1):53-59.
- Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):137.
- Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(3):256-264.
- Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. 2007;57(6):1031-1045.
- Haroche J, Amoura Z, Touraine P, et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2007-2012.
- Yamamoto T, Mizuno K. Erdheim-Chester disease with intramuscular lipogranuloma. *Skeletal Radiol.* 2000;29(4):227-230.
- Provenzano E, Barter SJ, Wright PA, Forouhi P, Allibone R, Ellis IO. Erdheim-Chester disease presenting as bilateral clinically malignant breast masses. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(4):584-588.
- Pan A, Doyle T, Schlup M, Lubcke R, Schultz M. Unusual manifestation of Erdheim-Chester disease. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:77.
- Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol.* 2004;57(11):1225-1228.
- Cavalli G, Guglielmi B, Berti A, Campochiaro C, Sabbadini MG, Dagna L. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim-Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1691-5.
- Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. 2012;24(1):53-59.
- Wilejto M, Abl O. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(1):90-96.
- Haroche J, Cluzel P, Toledano 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(25):e597-e598.
- Haroche J, Amoura Z, Dion E, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):371-392.
- Serratrice J, Granel B, De Roux C, et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1550-1553.
- Fink MG, Levinson DJ, Brown NL, Sreerkanth S, Sobel GW. Erdheim-Chester disease. Case report with autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115(6):619-623.
- Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial involvement in Erdheim-Chester disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(6):682-685.
- Vaglio A, Corradi D, Maestri R, Callegari S, Buzio C, Salvarani C. Pericarditis heralding Erdheim-Chester disease. *Circulation.* 2008;118(14):e511-e512.
- Vega J, Cisternas M, Bergoing M, et al. Erdheim-Chester disease: report of one case. *Rev Med Chil.* 2011;139(8):1054-1059.
- Raptis DA, Raptis CA, Jockerst C, Bhalla S. Erdheim-Chester disease with interatrial septum involvement. *J Thorac Imaging.* 2012;27(5):W105-7.
- Alharthi MS, Calleja A, Panse P, et al. Multimodality imaging showing complete cardiovascular involvement by Erdheim-Chester disease. 2010;11(7):E25.
- Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3504-3512.
- Drier A, Haroche J, Savatovsky J, et al. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology.* 2010;255(2):586-594.
- Arnaud L, Hervier B, Neel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. 2011;117(10):2778-2782.
- Pautas E, Chérin P, Pelletier S, Vidailhet M, Herson S. Cerebral Erdheim-Chester disease: report of two cases with progressive cerebellar syndrome with dentate abnormalities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(4):597-599.
- Lalitha P, Reddy MC, Reddy KJ. Extensive intracranial juvenile xanthogranulomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(7):E132-E133.
- Grois N, Fahmer B, Arcoci RJ, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2010;156(6):873-881, 881 e871.
- Karcioglu ZA, Sharara N, Boles TL, Nasr AM. Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2003;19(5):372-381.
- Sedrak P, Ketonen L, Hou P, et al. Erdheim-Chester disease of the central nervous system: new manifestations of a rare disease. 2011;32(11):2126-2131.
- Namwongprom S, Núñez R, Kim EE, Macapinlac HA. Tc-99m MDP bone scintigraphy and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med.* 2007;32(1):35-38.
- Lin E. FDG PET/CT for biopsy guidance in Erdheim-Chester disease. *Clin Nucl Med.* 2007;32(11):860-861.
- Steňová E, Steňo B, Povinec P, Ondriaš F, Rampalová J. FDG-PET in the Erdheim-Chester disease: its diagnostic and follow-up role. *Rheumatol Int.* 2012;32(3):675-678.
- Ziai J, Hui P. BRAF mutation testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012;12(2):127-138.
- Long GV, Wilmott JS, Capper D, et al. Immunohistochemistry is highly sensitive and specific for the detection of V600E BRAF

- mutation in melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(1):61-65.
56. Busam KJ, Hedvat C, Pulitzer M, von Deimling A, Jungbluth AA. Immunohistochemical analysis of BRAF(V600E) expression of primary and metastatic melanoma and comparison with mutation status and melanocyte differentiation antigens of metastatic lesions. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):413-420.
  57. Abdel-Wahab AO, Diamond EL, Patel M, et al. Detection of BRAF mutations in urine and plasma cell-free DNA: application to the diagnosis and management of histiocytic disorder patients. Abstract presented at American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL June 2, 2014.
  58. Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood*. 2005;106(9): 2992-2994.
  59. Esmaeli B, Ahmadi A, Tang R, Schiffman J, Kurzrock R. Interferon therapy for orbital infiltration secondary to Erdheim-Chester disease. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(6): 945-947.
  60. Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K, et al. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon-alpha. *Leuk Res*. 2010;34(1):e21-e24.
  61. Haroche J, Amoura Z, Trad SG, et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3330-3336.
  62. Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, et al. Treatment of Erdheim-Chester Disease with long-term high-dose interferon- $\alpha$ . *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):1-7.
  63. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, et al; PEGASYS International Study Group. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(7): 1298-1305.
  64. Aouba A, Georjin-Lavialle S, Pagnoux C, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2010; 116(20):4070-4076.
  65. Aubert O, Aouba A, Deshayes S, Georjin-Lavialle S, Rieu P, Hermine O. Favorable radiological outcome of skeletal Erdheim-Chester disease involvement with anakinra. *Joint Bone Spine*. 2013;80(2):206-207.
  66. Tran TA, Pariente D, Lecron JC, Delwail A, Taoufik Y, Meinzer U. Treatment of pediatric Erdheim-Chester disease with interleukin-1-targeting drugs. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12): 4031-4032.
  67. Killu AM, Liang JJ, Jaffe AS. Erdheim-Chester disease with cardiac involvement successfully treated with anakinra. *Int J Cardiol*. 2013;167(5): e115-e117.
  68. Dagna L, Corti A, Langheims S, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):e286-e290.
  69. Jendro MC, Zeidler H, Rosenthal H, Haller H, Schwarz A. Improvement of Erdheim-Chester disease in two patients by sequential treatment with vinblastine and mycophenolate mofetil. *Clin Rheumatol*. 2004;23(1):52-56.
  70. Broccoli A, Stefoni V, Faccioli L, et al. Bilateral orbital Erdheim-Chester disease treated with 12 weekly administrations of VNCOP-B chemotherapy: a case report and a review of literature. *Rheumatol Int*. 2012;32(7):2209-2213.
  71. Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2001;135(9): 844-845.
  72. Jeon IS, Lee SS, Lee MK. Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(4): 745-747.
  73. Bourke SC, Nicholson AG, Gibson GJ. Erdheim-Chester disease: pulmonary infiltration responding to cyclophosphamide and prednisolone. *Thorax*. 2003;58(11):1004-1005.
  74. Wu Z, Yan J, Hong W, Yuan Y, Dai L. A case of Erdheim-Chester disease with bilateral orbital involvement. *Yan Ke Xue Bao*. 2001;17(3): 163-167.
  75. Yano S, Kobayashi K, Kato K, Tokuda Y, Ikeda T, Takeyama H. A case of Erdheim-Chester disease effectively treated by cyclophosphamide and prednisolone. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2007;45(1):43-48.
  76. Gaspar N, Boudou P, Haroche J, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. *Haematologica*. 2006;91(8): 1121-1125.
  77. Myra C, Sloper L, Tighe PJ, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(6):844-847.
  78. Adam Z, Sprláková A, Reháč Z, et al. Partial regression of CNS lesions of Erdheim-Chester disease after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine and their full remission following treatment with lenalidomide. *Klin Onkol*. 2011;24(5):367-381.
  79. Mascalchi M, Nencini P, Nistri M, Sarti C, Santoni R. Failure of radiation therapy for brain involvement in Erdheim-Chester disease. *J Neurooncol*. 2002;59(2):169-172.
  80. Miller RC, Villà S, Kamer S, et al. Palliative treatment of Erdheim-Chester disease with radiotherapy: a Rare Cancer Network study. *Radiother Oncol*. 2006;80(3):323-326.
  81. 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;121(9):1495-1500.
  82. Utikal J, Ugurel S, Kurzen H, et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses. *Arch Dermatol*. 2007;143(6): 736-740.
  83. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med*. 2004;351(10): 1034-1035.
  84. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood*. 2008;111(11):5413-5415.
  85. Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido-Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. 2010;28(31): e633-636.
  86. Song SY, Lee SW, Ryu KH, Sung SH. Erdheim-Chester disease with multisystem involvement in a 4-year-old. *Pediatr Radiol*. 2012;42(5): 632-635.
  87. Tran TA, Fabre M, Pariente D, et al. Erdheim-Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(10):782-786.
  88. Sohn MH, Kim MW, Kang YH, Jeong HJ. Tc-99m MDP bone and Ga-67 citrate scintigraphy of Erdheim-Chester disease in a child. *Clin Nucl Med*. 2006;31(2):90-92.
  89. Joo CU, Go YS, Kim IH, Kim CS, Lee SY. Erdheim-Chester disease in a child with MR imaging showing regression of marrow changes. *Skeletal Radiol*. 2005;34(5):299-302.
  90. Clerico A, Ragni G, Cappelli C, Schiavetti A, Gonfiantini M, Uccini S. Erdheim-Chester disease in a child. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 41(6):575-577.
  91. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in followup than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. 2009;60(10):3128-3138.
  92. Callahan MK, Rampal R, Harding JJ, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. *N Engl J Med*. 2012; 367(24):2316-2321.
  93. Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(3):157-169.
  94. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998; 12(2):269-286.
  95. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:16.
  96. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H, et al. Neurological manifestations and neuroanatomical presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. 2006;253(10): 1267-1277.
  97. Kitai R, Llana J, Hirano A, Ido K, Sato K, Kubota T. Meningeal Rosai-Dorfman disease: report of three cases and literature review. *Brain Tumor Pathol*. 2001;18(1):49-54.
  98. Courcou A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint Bone Spine*. 2013;81(2):175-7.
  99. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. 2008;111(11):5413-5415.
  100. Ferrero E, Belloni D, Corti A, Doglioni C, Dagna L, Ferrarini M. TNF-alpha in Erdheim-Chester disease pericardial effusion promotes endothelial leakage in vitro and is neutralized by infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):198-200.





Reprinted with permission from the American Society of Hematology, which does not endorse any particular uses of this document. The copyright in the contents and material in this publication is owned by American Society of Hematology as the publisher. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, neither Springer Healthcare, the Publisher nor their agents are responsible or liable in any way for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies in the original or in translation, or for any consequences arising therefrom. Approved product information should be reviewed before use.