



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto. Formas clínicas, evaluación y manejo



J.M. Ortiz Salvador\*, D. Subiabre Ferrer y A. Pérez Ferriols

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Recibido el 13 de mayo de 2016; aceptado el 2 de diciembre de 2016  
Disponible en Internet el 3 de marzo de 2017

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto; Histiocitosis; Enfermedades inflamatorias granulomatosas; Histiocitos espumosos; Células gigantes multinucleadas tipo Touton

### KEYWORDS

Adult xanthogranulomatous disease of the orbit; Histiocytosis;

**Resumen** La enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto comprende un grupo heterogéneo de síndromes clínicos con diferentes grados de afectación sistémica y pronóstico variable.

Todas las formas se manifiestan clínicamente como lesiones amarillentas infiltradas orbitarias de crecimiento progresivo. Histológicamente se caracteriza por un infiltrado inflamatorio compuesto fundamentalmente por histiocitos espumosos y células gigantes multinucleadas tipo Touton. Estos histiocitos xantomatizados son CD68+, S100- y CD1a-.

Existen 4 formas clínicas de enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto: el xantogranuloma orbitario del adulto, el asma del adulto asociado a xantogranulomas orbitarios, el xantogranuloma necrobiótico y la enfermedad de Erdheim-Chester.

El tratamiento de las lesiones locales se basa fundamentalmente en corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores. En los casos con enfermedad sistémica vemurafenib, tocilizumab y sirolimus ofrecen resultados prometedores.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Adult Xanthogranulomatous Disease of the Orbit: Clinical Presentations, Evaluation, and Management

**Abstract** Adult xanthogranulomatous disease of the orbit refers to a heterogeneous group of clinical syndromes with differing degrees of systemic involvement and distinct prognoses. The different syndromes all present clinically with progressively enlarging, yellowish lesions

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Josema.ortiz.salvador@gmail.com](mailto:Josema.ortiz.salvador@gmail.com) (J.M. Ortiz Salvador).

Granulomatous inflammatory diseases;  
Foam cells;  
Touton-type multinucleated giant cells

of the orbit. Histologically, the lesions are characterized by an inflammatory infiltrate of foam cells and Touton-type multinucleated giant cells. The xanthomatized histiocytes are CD68<sup>+</sup>, S100<sup>-</sup>, and CD1a<sup>-</sup>. There are 4 clinical forms of xanthogranulomatous disease of the orbit: adult xanthogranulomatous disease of the orbit, adult onset asthma and periocular xanthogranuloma, necrobiotic xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease. The treatment of local lesions are treated with systemic corticosteroids and other immunosuppressors. Vemurafenib, tocilizumab, and sirolimus have shown promising results in systemic disease.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto (EXOA) abarca un conjunto heterogéneo de enfermedades infrecuentes que comparten unas manifestaciones cutáneas y unos hallazgos histopatológicos comunes<sup>1,2</sup>. Se trata un espectro de histiocitosis de células no-Langerhans con predilección por la infiltración de la órbita y los anejos oculares. Puede cursar además con afectación de otros órganos, asociando manifestaciones sistémicas graves. Al tratarse de una enfermedad infrecuente el tratamiento de la misma es controvertido, con múltiples abordajes planteados en la literatura y pocos ensayos controlados que los avalen<sup>3,4</sup>.

En función de las características clínicas y las manifestaciones sistémicas se han descrito 4 formas clínicas de EXOA: xantogranuloma orbitario del adulto (XOA), asma del adulto asociado a xantogranulomas orbitarios (AAXO), xantogranuloma necrobiótico (XN) y enfermedad de Erdheim-Chester (EEC).

## Etiopatogenia

Los histiocitos causantes de la EXOA y otras histiocitosis se forman en la médula ósea en forma de monocitos. Los monocitos pueden pasar a formar parte del sistema de células dendríticas o del sistema mononuclear fagocítico. Este último sistema está formado por los macrófagos tisulares fijos y por los macrófagos libres. En concreto, la EXOA se origina a partir de los macrófagos libres del sistema monocítico-macrófago<sup>5</sup>. Esto explica las características inmunohistoquímicas del infiltrado encontrado en la EXOA, compuesto por células positivas para marcadores de estirpe monocítica (CD68, factor XIII) y negativas para marcadores de células dendríticas (S100, langerina, CD1a).

Los macrófagos en la EXOA presentan un citoplasma vacuolado, lo cual les da un aspecto espumoso o «xantomatizado»<sup>1</sup>.

Se cree que la EXOA se origina por un agente estimulante que induce la proliferación de histiocitos<sup>2</sup>. No obstante, la naturaleza de dicho estímulo es actualmente desconocida. En el caso del XN la mayoría de los casos se asocian a una paraproteinemia, generalmente IgG<sup>1,6</sup>. No obstante, sigue sin estar claro si la presencia de paraproteinemia en el XN es el factor iniciador o un cofactor asociado. En la enfermedad de Erdheim-Chester se han descrito numerosos factores fisiopatológicos implicados. Entre ellos los más relevantes



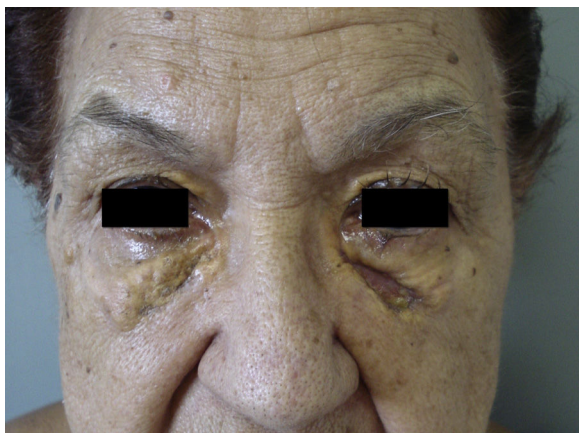
**Figura 1** Placas amarillentas infiltradas periorbitarias en paciente con xantogranuloma orbitario del adulto.

son la presencia de una mutación en el gen BRAF en hasta el 68% de los pacientes<sup>7,8</sup>. Otros hallazgos son el aumento en la producción de IL-6<sup>9</sup> o la hiperactividad de la vía mTOR en algunos casos con mutación en el gen NRAS<sup>10</sup>.

## Formas clínicas

El XOA es la forma más benigna, aunque más infrecuente de EXOA, con apenas una decena de casos descritos en la literatura<sup>1</sup>. Se manifiesta en forma de placas infiltradas amarillentas xantomatosas bilaterales en la región orbitaria (fig. 1). Se ha descrito en pacientes de 38 a 79 años<sup>2</sup>. Se trata de una enfermedad benigna y con un excelente pronóstico que no cursa nunca con manifestaciones extracutáneas<sup>1</sup>.

El AAXO es una forma infrecuente de EXOA. Además de las lesiones orbitarias similares a las del XOA, el AAXO cursa con asma de inicio en la edad adulta<sup>11</sup>. El diagnóstico de la afectación pulmonar se realiza mediante pruebas funcionales respiratorias, que objetivarán la presencia de un patrón obstructivo reversible de la vía aérea<sup>11,12</sup>. No existe afectación del parénquima pulmonar, por lo que las pruebas de imagen pulmonar suelen ser negativas<sup>2</sup>.



**Figura 2** Placas xantomatosas infiltradas en paciente con paraproteinemia IgG.

El XN es una forma agresiva de EXOA. Cursa con pápulas amarillentas induradas de aspecto xantomatoso (fig. 2) con un curso localmente agresivo<sup>2,13</sup>. Existe tendencia a desarrollar telangiectasias, ulceración y fibrosis. En un 50% de los casos existe compromiso ocular en forma de proptosis, queratitis o uveítis. Las lesiones no se localizan únicamente en la región orbitaria y puede haber afectación cutánea en otras localizaciones<sup>6</sup>. Prácticamente en el 100% de los casos el XN se acompaña de la presencia de paraproteinemia<sup>13</sup>, que puede ir asociada a una gammapatía monoclonal de significado incierto, un mieloma múltiple, una leucemia de células plasmáticas, una macroglobulinemia de Waldstrom o una crioglobulinemia<sup>2,14</sup>. Las lesiones cutáneas habitualmente preceden al trastorno hematológico, apareciendo de media unos 2,4 años antes del mismo<sup>6</sup>. Existen casos en los que se ha desarrollado un mieloma múltiple décadas después de la presentación de un XN<sup>15</sup>.

La EEC es, junto con el XN, una de las formas más comunes de presentación de la EXOA. Puede afectar a individuos de cualquier edad, siendo el doble de frecuente en el sexo masculino. La EEC se trata de una enfermedad multisistémica con afectación de numerosos órganos<sup>16</sup>. Puede haber afectación prácticamente de cualquier órgano, siendo los más frecuentemente afectados el tejido óseo y el sistema nervioso central<sup>17</sup>. Puede haber también afectación de la aorta descendente, el retroperitoneo (con manifestaciones similares a las de la fibrosis retroperitoneal), el hígado y el pulmón.

### Anatomía patológica

Las 4 formas clínicas de EXOA comparten hallazgos histopatológicos similares<sup>2</sup>. La biopsia de las lesiones cutáneas muestra un infiltrado intersticial formado por histiocitos con núcleo compacto y múltiples vacuolas en su citoplasma, lo cual le da un aspecto espumoso o «xantomatizado». Junto a los histiocitos típicos de la EXOA se encuentra un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas tipo Touton (fig. 3)<sup>1</sup>. Las vacuolas de los histiocitos son de naturaleza lipídica y se tiñen con técnicas específicas como Oil-red O.

El infiltrado inflamatorio acompañante aparece en mayor o menor medida en todos los casos, permitiendo el diagnóstico diferencial con otras entidades como el xantelasma, que carecen del mismo<sup>18</sup>. Los histiocitos espumosos se disponen formando sábanas y tienen un comportamiento infiltrante, afectando a toda la profundidad de la dermis y pudiendo invadir el tejido muscular orbicular subyacente<sup>2</sup>. Inmunoquímica los histiocitos se corresponden con macrófagos libres, por lo que suelen teñir positivamente para CD68, CD163 y factor XIIIa y ser negativos para CD21, CD35, S100 y CD1a (fig. 4)<sup>12</sup>. No obstante, existen casos de EXOA con expresión de S100 y negativos para factor XIIIa, por lo que ambos hallazgos deben ser interpretados con cautela y nunca descartarse una EXOA basándose en los mismos<sup>19</sup>.

No es infrecuente encontrar células plasmáticas IgG4 positivas en el infiltrado inflamatorio de la EXOA. Este hallazgo aparece con relativa frecuencia y puede orientar erróneamente el diagnóstico hacia una enfermedad relacionada con IgG4. En el contexto de un infiltrado histiocitario con células espumosas xantomatizadas, la presencia de células plasmáticas IgG4 positivas no tiene mayor relevancia diagnóstica.

Aunque las 4 formas de EXOA pueden ser indistinguibles desde el punto de vista histopatológico, existen ciertos hallazgos que pueden indicar el diagnóstico de una forma clínica en particular. La presencia de abundantes folículos linfoides se ha descrito con mayor frecuencia en el AAXO<sup>12</sup>. El hallazgo de xantogranulomas rodeando áreas extensas de degeneración del colágeno y hendiduras de colesterol es propio del XN (fig. 5)<sup>13</sup>. Finalmente, la fibrosis intersticial extensa es característica de la EEC<sup>3</sup>.

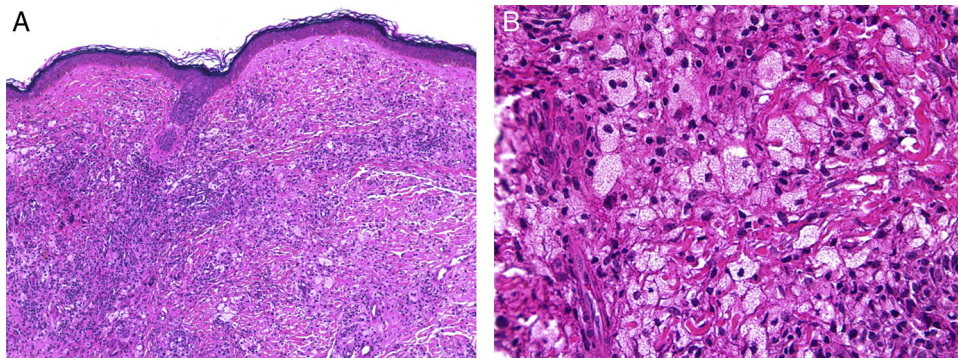
### Diagnóstico diferencial

La figura 6 muestra el diagnóstico diferencial de la EXOA. Este debe realizarse fundamentalmente con los xantelasmas, que pueden aparecer asociados o no a hipercolesterolemia<sup>20</sup>. El factor diferenciador fundamental de la EXOA frente a un xantelasma es la presencia de infiltración e inflamación, que se manifiesta de forma clínica con lesiones más duras e infiltradas, proptosis o compromiso de los movimientos oculares<sup>2</sup>. Histopatológicamente la presencia de un infiltrado inflamatorio con células plasmáticas y células gigantes multinucleadas, asociando un patrón infiltrativo más profundo de los histiocitos y fibrosis intersticial confirman el diagnóstico de EXOA<sup>1</sup>.

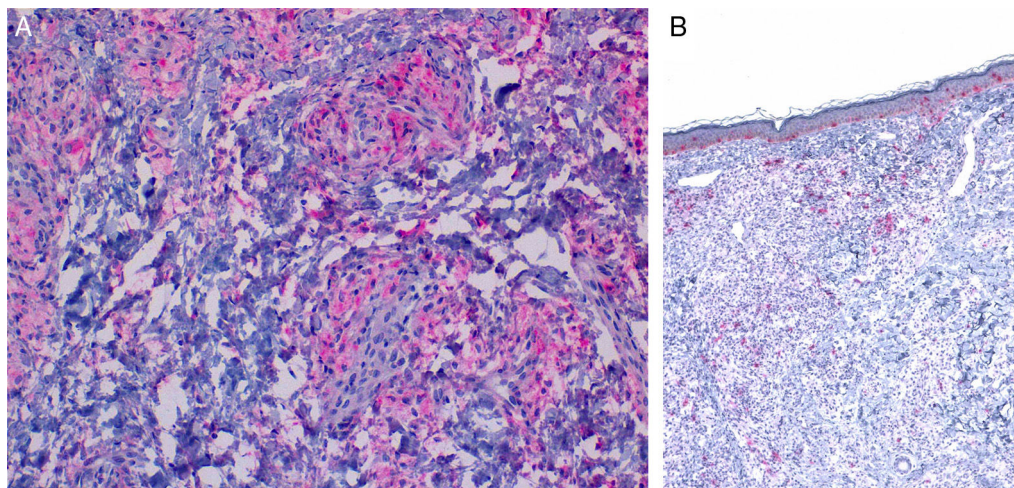
Debe realizarse también el diagnóstico diferencial con otras enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, el granuloma anular o una reacción por cuerpo extraño. En estos casos la biopsia cutánea aporta el diagnóstico definitivo<sup>21</sup>.

La ECC, por la afectación de múltiples órganos diana, puede simular numerosos síndromes y enfermedades como la histiocitosis de células de Langerhans, la granulomatosis de Wegener, procesos linfoproliferativos, fibrosis retroperitoneal o enfermedad de Takayasu<sup>17,22</sup>. No es infrecuente un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo<sup>3</sup>.

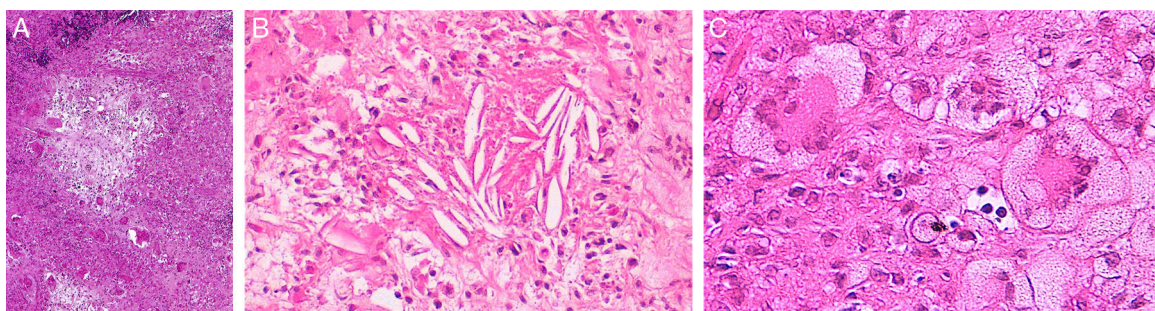




**Figura 3** Anatomía patológica del xantogranuloma orbitario del adulto. Infiltrado difuso en la dermis compuesto por histiocitos y linfocitos, hematoxilina-eosina (HE),  $\times 4$ . (a). A mayores aumentos los histiocitos presentan múltiples vacuolas lipídicas, HE,  $\times 20$  (b).



**Figura 4** Perfil inmunohistoquímico típico de una EXOA. Expresión de CD68 en el infiltrado histiocitario (a) con expresión negativa de S100 (b). Se aprecia expresión de S100 en los melanocitos epidérmicos y en algunas células aisladas en la dermis. a) Inmunohistoquímica para CD68,  $\times 20$ ; b) inmunohistoquímica para S100,  $\times 4$ .



**Figura 5** Anatomía patológica del xantogranuloma necrobiótico. Infiltrado inflamatorio granulomatoso compuesto por histiocitos y células inflamatorias acompañantes, hematoxilina-eosina (HE),  $\times 4$  (a). Se aprecia degeneración del colágeno, HE,  $\times 20$  (b) y abundantes células gigantes multinucleadas tipo Touton, con una roseta de núcleos en el centro y citoplasma vacuolado en la periferia, HE,  $\times 20$  (c).

### Evaluación del paciente con enfermedad xantogranulomatosa orbitaria del adulto

Tras la confirmación histológica de una EXOA, el siguiente paso es evaluar el grado de afectación sistémica del paciente<sup>2</sup>. Esta evaluación debería realizarse en cualquier paciente con xantogranulomas orbitarios, ya que las formas clínicas pueden ser indistinguibles desde el punto de vista

anatomopatológico<sup>1</sup>. La evaluación del paciente con EXOA se basa en 3 pilares: la evaluación de la afectación orbitaria, de afectación hematológica y de infiltración de órganos periféricos<sup>2</sup>.

La afectación orbitaria se valorará mediante una tomografía computarizada o una resonancia magnética orbitaria. En ellas se evaluará el grado de invasión de estructuras orbitarias por el infiltrado xantogranulomatoso. No es

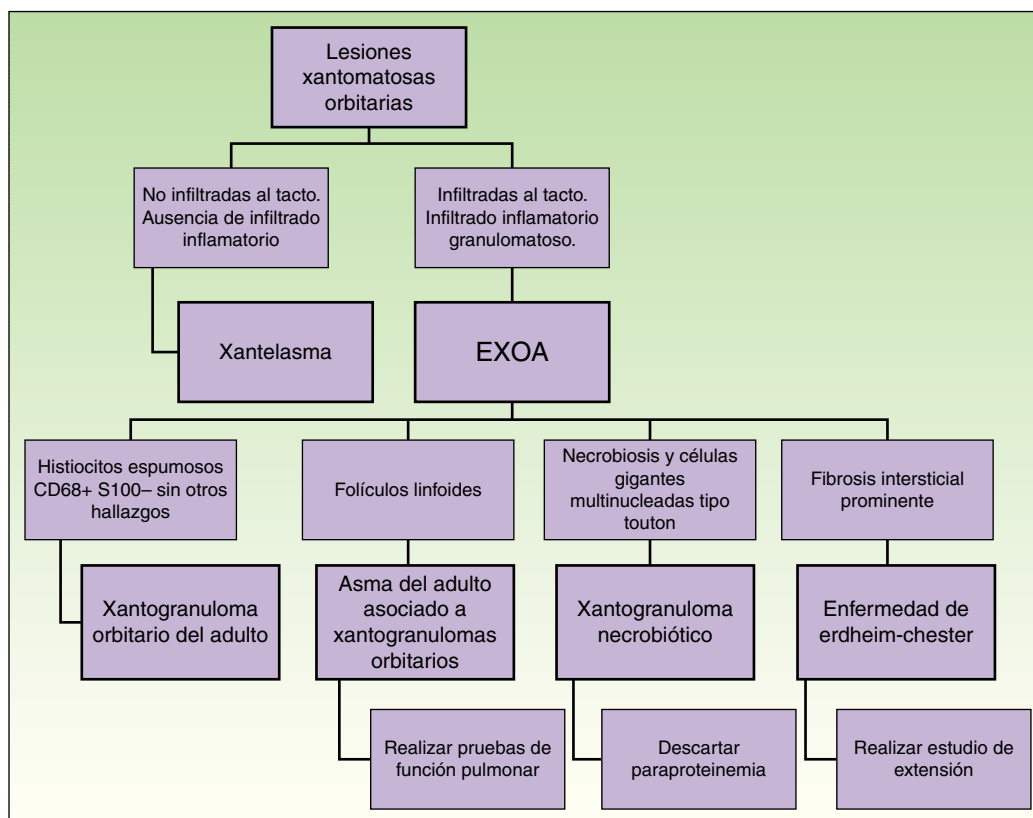


Figura 6

infrecuente la afectación de la musculatura extrínseca ocular y la glándula lagrimal. Son infrecuentes el atrapamiento del nervio óptico, la presencia de lesiones destructivas o la extensión intracraneal del infiltrado. Estos hallazgos sugieren el diagnóstico de ECC.

La afectación hematológica se dirige a descartar la presencia de paraproteinemias, en forma de gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple u otro trastorno linfoproliferativo. Se debería realizar una citometría de flujo con inmunofenotipado y una inmunoelectroforesis en todos los pacientes con EXOA, tanto de forma basal como mediante controles periódicos, realizándose una biopsia de médula ósea en los casos en los que persistan las dudas diagnósticas. Es fundamental un control a largo plazo de los pacientes, puesto que con frecuencia las lesiones cutáneas anteceden en años a la aparición del proceso hematológico responsable.

En la ECC se afectan numerosos órganos y sistemas. Es por ello fundamental una exhaustiva anamnesis y exploración clínica en todos los pacientes con EXOA de cara a descartar el compromiso de órganos vitales<sup>3,18</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de la EXOA presenta 3 vertientes: el control de la enfermedad orbitaria, el control de la enfermedad hematológica (si esta está presente) y el control de las manifestaciones sistémicas.

Dentro del control local de la enfermedad los corticoides sistémicos (prednisona oral 1 mg/kg con disminución gradual tras el control de las lesiones) son el tratamiento más empleado<sup>2</sup>. Con frecuencia se consigue una mejoría moderada de las lesiones locales, aunque no es infrecuente la reaparición al disminuir la dosis o retirar el tratamiento<sup>21</sup>. Los corticoides intralesionales (en forma de acetónido de triamcinolona 40 mg/ml) también se han empleado en el tratamiento del XOA, aunque poseen una eficacia inferior a los corticoides sistémicos<sup>23</sup>.

La cirugía es una opción controvertida en la EXOA. Aunque algunos trabajos comunican resultados satisfactorios<sup>1</sup>, el riesgo de recidiva a corto plazo (6-12 meses en la mayoría de casos) la convierte en un abordaje poco recomendable<sup>21</sup>.

La radioterapia orbitaria, asociada a corticoides sistémicos, se ha empleado con éxito en algunos casos de EXOA<sup>2</sup>. Se cree que posee una eficacia superior a la cirugía. Sin embargo se han comunicado casos de exacerbación de las lesiones cutáneas tras la misma<sup>24</sup>.

El metotrexato es eficaz en los XOA corticorrefractarios o corticoides dependientes. En este segundo caso permiten reducir la dosis de corticoides evitando efectos adversos a largo plazo. Puede conseguirse la mejoría de las lesiones con metotrexato cuando los corticoides sistémicos han fallado<sup>25</sup>.

Recientemente se ha descrito una mejoría espectacular de las lesiones orbitarias en 2 pacientes tras la infusión de inmunoglobulinas intravenosas y la realización de fotoféresis extracorpórea<sup>26</sup>. Se trata de 2 casos de xantogranuloma necrobiótico con lesiones localmente desfigurantes que no



habían respondido al tratamiento con corticoides, metotrexato y quimioterapia sistémica. Tras el inicio del tratamiento las lesiones desaparecieron por completo dejando solo cicatrización residual.

El control del proceso hematológico subyacente en los casos de XN se asocia en la mayoría de ocasiones al control de las lesiones cutáneas<sup>15</sup>. Habitualmente se empleaban esquemas de quimioterapia basados en clorambucilo similares a los empleados en el mieloma múltiple<sup>13,27</sup>. Actualmente el tratamiento con talidomida, lenalidomida y autotrasplante de progenitores hematopoyéticos se acompaña de buenas tasas de respuesta en pacientes con XN secundario a procesos hematológicos proliferativos<sup>26-29</sup>.

El tratamiento de las manifestaciones sistémicas en la EEC es fundamental de cara a mejorar el pronóstico vital de esta enfermedad<sup>3</sup>. Los corticoides sistémicos no suelen ser eficaces en las manifestaciones extracutáneas, por lo que no están indicados en el tratamiento de esta enfermedad<sup>16,18</sup>. El tratamiento con interferón alfa a dosis de 3-9 MU 3 veces por semana se considera actualmente el tratamiento de primera línea, aunque no todos los casos responden y la enfermedad suele presentar un curso agresivo independiente del tratamiento<sup>22</sup>. Otras opciones empleadas en casos sin respuesta a IFN-alfa son el anakinra o la cladribina<sup>30</sup>, con discretas tasas de respuesta<sup>31</sup>. Recientemente se están desarrollando abordajes novedosos mediante terapias biológicas dirigidas. Entre ellas, la que mejor resultado está demostrando es el uso de inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) en los casos de EEC con mutación del gen BRAF<sup>32-34</sup>. Otros tratamientos con eficacia teórica y que actualmente están siendo estudiados es la inhibición de IL-6 (tocilizumab)<sup>9</sup> o el sirolimus en los casos con mutación de NRAS<sup>10</sup>.

Finalmente, puesto que la afectación ósea es la más frecuente en los pacientes con EEC, los bisfosfonatos se han empleado con éxito en pacientes con afectación ósea aislada, con mejoría de la sintomatología asociada<sup>35</sup>.

Como conclusiones las EXOA son un grupo heterogéneo de enfermedades con pronóstico variable y manifestaciones histopatológicas similares. Es fundamental una correlación clinicopatológica adecuada para establecer el diagnóstico correcto de la enfermedad.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores no reconocen ningún conflicto de intereses en relación con este artículo.

## Bibliografía

1. Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, Nugent RA, White VA, Paridaens D, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: New immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:602-8.
2. Kerstetter J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease. A review with emphasis on etiology, systemic associations, diagnostic tools, and treatment. *Dermatol Clin*. 2015;33:457-63.
3. Abdelfattah AM, Arnaout K, Tabbara IA. Erdheim-Chester disease: A comprehensive review. *Anticancer Res*. 2014;34:3257-61.
4. 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.
5. Verdijk RM, Heidari P, Verschooten R, van Daele PL, Simonsz HJ, Paridaens D. Raised numbers of IgG4-positive plasma cells are a common histopathological finding in orbital xanthogranulomatous disease. *Orbit*. 2014;33:17-22.
6. Sanz-Marco E, España E, López-Prats MJ, Chirivella-Casanova M, Aviño J, Díaz-Llopis M. Necrobiotic xanthogranuloma. Differential diagnosis, treatment and systemic involvement. Case report. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2014;89:186-9.
7. Cao X, Sun J, Li J, Zhong D, Niu N, Duan M, et al. Evaluation of clinicopathologic characteristics and the BRAF V600E mutation in Erdheim-Chester disease among Chinese adults. *Ann Hematol*. 2016;74:5-750.
8. Campochiaro C, Dagna L. BRAF mutations in Erdheim-Chester disease. *Dermatol Clin*. 2016;34:xi-ii.
9. 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.
10. Diamond EL, Abdel-Wahab O, Pentsova E, Borsu L, Chiu A, Teruya-Feldstein J, et al. Detection of an NRAS mutation in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2013;122:1089-91.
11. Agi CU, Gober MD, Ferenczi K, Takach P, Eagle RC, Rosenbach M. A case of adult-onset asthma with periocular xanthogranulomas. *Arch Dermatol*. 2011;147:1230-1, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.279>.
12. London J, Soussan M, Gille T, Badelon I, Warzocha U, Galatoire O, et al. Adult-onset asthma associated with periocular xanthogranuloma: New diagnostic and therapeutic approaches in a very rare systemic disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013;29:104-8.
13. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, Rybojad M, Asli B, Malphettes M, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 2011;118:3777-84.
14. Balagula Y, Straus DJ, Pulitzer MP, Lacouture ME. Necrobiotic xanthogranuloma associated with immunoglobulin M paraproteinemia in a patient with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2011;29:e305-7.
15. Lam K, Brownstein S, Jordan DR, van der Jagt R, Jastrzebski A, Dionne MA. Bilateral necrobiotic xanthogranuloma of the eyelids followed by a diagnosis of multiple myeloma 20 years later. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013;29:e119-e120.
16. Haroche J, Cohen-Aubart F, Arnaud L, Hervier B, Charlotte F, Drier A, et al. Maladie d'Erdheim-Chester. *Rev Med Interne*. 2014;35:715-22.
17. Cives M, Simone V, Rizzo FM, Dicuonzo F, Cristallo Lacalamita M, Ingravallo G, et al. Erdheim-Chester disease: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95:1-11.
18. Chasset F, Barete S, Charlotte F, Cohen-Aubart F, Arnaud L, Le Pelletier F, et al. Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features

- in a monocentric series of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:513–20.
19. Rayner S, Duncombe A, Keefe M. Necrobiotic xanthogranuloma occurring in an eyelid scar. *Orbit*. 2008;27:191–4.
  20. Rubinstein TJ, Mehta MP, Schoenfield L, Perry JD. Orbital xanthogranuloma in an adult patient with xanthelasma palpebrarum and hypercholesterolemia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014;30:e6–e8.
  21. Zoumalan CI, Erb MH, Rao NA, See R, Bernstine MA, Shah SB, et al. Periorbital xanthogranuloma after blepharoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1088–9.
  22. Rascón-Ramírez FJ, Avecillas-Chasín JM, Rodríguez-Boto G, Subhi-Issa I, Salazar AOA, Sallabanda DK. [Erdheim-Chester disease, an incredible simulator. Cases reports and review of literature]. *Neurocirugia (Astur)* [Internet]; 2016 Apr 15 [consultado 9 May 2016]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130147316000385>.
  23. Elner VM, Mintz R, Demirci H, Hassan AS. Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2016;22:36–40.
  24. Ebrahimi KB, Miller NR, Sassani JW, Iliff NT, Green WR. Failure of radiation therapy in orbital xanthogranuloma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2010;26:259–64.
  25. Hayden A, Wilson DJ, Rosenbaum JT. Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:434–6.
  26. Liszewski W, Wisniewski JD, Safah H, Boh EE. Treatment of refractory necrobiotic xanthogranulomas with extracorporeal photopheresis and intravenous immunoglobulin. *Dermatol Ther*. 2014;27:268–71.
  27. Ghani S, Al Ustwani O, Khalid B, Bogner P, Grassi M, Powell J, et al. Periorbital necrobiotic xanthogranuloma treated successfully with novel multiple myeloma therapy. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11:678–80.
  28. Abdul-Hay M. Immunomodulatory drugs for the treatment of periorbital necrobiotic xanthogranuloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11:680–1.
  29. Efebera Y, Blanchard E, Allam C, Han A, Lee S, Munshi N. Complete response to thalidomide and dexamethasone in a patient with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: A case report and review of the literature. *CLML*. 2011;11:298–302.
  30. Perić P, Antić B, Knezević-Usaj S, Radić-Tasić O, Radovinović-Tasić S, Vasić-Vilić J, et al. Successful treatment with cladribine of Erdheim-Chester disease with orbital and central nervous system involvement developing after treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Vojnosanit Pregl*. 2016;73:83–7.
  31. Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D, Drier A, Charlotte F, Cluzel P, et al. Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2016;127:1509–12.
  32. 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<sup>V600E</sup>-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol*. 2015;33:411–418.
  33. Franconieri F, Martin-Silva N, de Boysson H, Galateau-Salle F, Emile J-F, Bienvenu B, et al. Superior efficacy and tolerance of reduced doses of vemurafenib plus anakinra in Erdheim-Chester disease: Towards the paradigm of combined targeting and immune therapies. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55:930–2.
  34. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile J-F, 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.
  35. Poiroux L, Paycha F, Polivka M, Ea H. Efficacy of zoledronic acid in Erdheim-Chester disease: A case report. *J Bone Spine*. 2016;201:5–2017.