

Histiocitosis de células de Langerhans

P. PÉREZ OLLEROS, L. MADERO LÓPEZ

Servicio de Oncohematología y Trasplante Hematopoyético.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Introducción

Con el término histiocitosis se denominan algunas enfermedades del sistema retículo-endotelial que se producen como resultado de la acumulación o proliferación primaria de las células del sistema fagocítico mononuclear.

Los histiocitos son dos tipos de células inmunes: los macrófagos y las células dendríticas, ambas originadas a partir de células de la médula ósea¹.

Los macrófagos tienen una función fagocítica y provienen de la diferenciación terminal de los monocitos de la sangre periférica en los tejidos de los diferentes órganos.

Las células dendríticas, que son células presentadoras de antígenos, incluyen las células indeterminadas, las células de Langerhans, las células dendríticas interdigerentes, los dendrocitos dérmicos y las células dendríticas foliculares, siendo estas últimas las únicas que se originan de progenitores mesenquimales y no de progenitores de la médula ósea. Las células de Langerhans y los dendrocitos dérmicos se encuentran en la piel, y las células dendríticas interdigerentes y las células dendríticas foliculares en los ganglios linfáticos¹.

Las células de Langerhans son unas de las células presentadoras de antígenos más potentes del organismo. Se encuentran en la epidermis, dentro de los ganglios linfáticos, en el epitelio del timo y la mucosa bronquial. Representan el 12% de la población epidérmica y con sus prolongaciones dendríticas forman una red que cubre el 25% de la superficie de la piel². Con microscopía electrónica se observa un núcleo dentado y lobulado y un citoplasma pobre en vacuolas y organelas. Muestran en su interior los gránulos de Birbeck, específicos de estas células, que son estructuras membranosas trilaminares alargadas que pueden presentar una expansión vesicular en un extremo que les da la característica imagen en raqueta de tenis. Se desconoce la función y origen de estos gránulos, aunque parece ser que pueden desarrollarse por endocitosis mediada por receptores.

Las células de Langerhans desempeñan un papel importante en la vigilancia inmune de la piel y en su estado inicial inmaduro tienen una actividad intensamente fagocitaria. Son células muy móviles y, tras

el reconocimiento de patógenos a través de receptores de superficie generan señales que les dirigen, después de la captura del antígeno, hacia los ganglios linfáticos regionales. En ese proceso de activación y tras la transcripción de numerosos genes de citoquinas, quimioquinas y moléculas de coactivación, adquieren su fenotipo maduro, pierden su capacidad de captar antígenos y expresan los antígenos de clase II (HLA-DR), que permiten la presentación de antígenos en su superficie celular. También expresan el complejo CD1a, identificado por los anticuerpos monoclonales OKT6 y por los O10³. El CD1a también se encuentra en los timocitos corticales pero no en las células dendríticas interdigerentes, representando, por tanto, un marcador muy valioso de las células de Langerhans.

Clasificación de las histiocitosis

La sociedad histiocitaria, grupo internacional implicado en el estudio de este grupo de enfermedades infrecuentes, propuso en 1987 una clasificación basada en criterios anatomopatológicos de las histiocitosis infantiles (clases I, II y III)⁴. Más recientemente, ha propuesto una nueva clasificación, orientada al origen celular de las enfermedades y su comportamiento biológico⁵.

Así, clasifica las enfermedades histiocitarias en enfermedades malignas y enfermedades con comportamiento biológico variado. Dentro de estas últimas están las enfermedades relacionadas con las células dendríticas, una de las cuales es la histiocitosis de células de Langerhans, y las enfermedades relacionadas con macrófagos.

Histiocitosis de células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans es una entidad poco frecuente, de etiología aún no establecida, que se caracteriza por el acúmulo de células dendríticas de Langerhans en lesiones granulomatosas localizadas sobre todo en piel y hueso, pero también en muchos otros órganos.

Anteriormente se conocía con el nombre de histiocitosis X, término acuñado en 1959 por el patólogo Lichtenstein⁶ para agrupar tres procesos descritos previamente como entidades diferentes: el granuloma eosinófilo, el síndrome de Hand-Schüller-Christian y la enfermedad de Letterer-Siwe. En 1987 el Grupo Escritor de la Sociedad Histiocitaria aprobó el uso del término histiocitosis de células de Langerhans para agrupar las tres entidades clinicopatológicas⁴.

Epidemiología

La incidencia de la histiocitosis de células de Langerhans se estima en 4-5 casos por millón y año en niños menores de 15 años⁷. El pico de incidencia está entre 1 y 3 años y la edad media de los pacientes es de 5-6 años. Suele existir un predominio global en varones (1,6:1), pero la proporción es variable según las formas clínicas⁸. Las formas agresivas ocurren sobre todo en niños pequeños. No se han podido identificar en los estudios epidemiológicos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad⁹.

Anatomía patológica

El hallazgo patológico específico es la presencia de una célula dendrítica, la célula de Langerhans, en los componentes de la lesión.

Macroscópicamente, dicha lesión aparece como un granuloma de color marrón amarillento. Al microscopio se observan células que morfológicamente son semejantes a las células de Langerhans normales: células mononucleares de 15 a 25 micras de diámetro, citoplasma moderado eosinófilo pálido, núcleo central o algo excéntrico, ovoide o reniforme, con nucleolos poco visibles y que carecen de extensiones dendríticas prominentes.

Con microscopía electrónica se detectan gránulos de Birbeck, aproximadamente en el 50% de las células.

Suelen acompañarse de una cantidad variable de macrófagos, eosinófilos, células gigantes multinucleadas y, sobre todo, linfocitos T; estos últimos parecen tener un importante papel en la patogenia de la enfermedad.

El fenotipo de la célula de Langerhans patológica es similar al de la célula de Langerhans normal activada, siendo positiva para la S100 y CD1a (OKT6). Pero existen varias diferencias que ayudan a distinguir las células de Langerhans patológicas de las normales. Destacan la tinción con aglutinina de cacahuete (*peanut agglutinin*, PNA) característica en la superficie celular y región paranuclear, presencia del receptor para interferón- γ y positividad para la fosfatasa alcalina placentaria⁸.

Funcionalmente, la célula de Langerhans lesional no tiene capacidad de presentar antígenos², pero sí puede producir una gran variedad de citoquinas (IL-1- α , TNF- α , GM-CSF, interferón- γ , IL-10). Además, se ha comprobado la expresión de CCR6 (marcador de las células dendríticas inmaduras) en las células de Langerhans patológicas y la ausencia de expresión de CCR7 (marcador de las células dendríticas maduras)¹⁰.

Según los criterios establecidos por el Grupo Escritor de la Sociedad Histiocitaria⁴, un diagnóstico patológico definitivo exige la presencia de gránulos de Birbeck en las células de la lesión detectados por microscopía electrónica o la demostración del antígeno CD1 en la membrana celular.

El diagnóstico de confianza requiere demostrar al menos dos marcadores no específicos pero sí característicos de las células de Langerhans. Basándose únicamente en la imagen histológica sólo se puede establecer un diagnóstico de presunción.

Etiopatogenia

La etiología de la histiocitosis de células de Langerhans es aún desconocida. La proliferación y activación de las células de Langerhans son hallazgos incuestionables en la enfermedad. El tema en debate es si la histiocitosis de células de Langerhans es el resultado de una proliferación reactiva ante un estímulo externo o se trata de una verdadera neoplasia¹¹.

Hay argumentos que apoyan la naturaleza neoplásica de la enfermedad, como la detección de células de Langerhans clonales en las lesiones de la enfermedad¹², la detección de desbalances genéticos¹³, la alteración de la regulación del ciclo celular en las células de Langerhans de la histiocitosis¹⁴, la efectividad clínica de los antineoplásicos en el tratamiento de la enfermedad y la posibilidad de la existencia de una base genética de la enfermedad¹⁵.

Sin embargo, hay otros datos que no apoyan el origen neoplásico de la enfermedad, como el hecho de que las lesiones granulomatosas típicas de la histiocitosis de células de Langerhans están compuestas de múltiples elementos celulares y las células de Langerhans patológicas son muy similares a las normales; también hay que considerar que clonalidad no implica necesariamente malignidad, que en la histiocitosis de células de Langerhans se producen remisiones espontáneas y que no se ha conseguido hasta la fecha obtener una línea celular de células de Langerhans *in vitro*.

La célula de Langerhans es la principal célula presentadora de antígenos y tiene un papel importante en la fase inicial de la respuesta inmune (respuesta innata), que consiste en la movilización y activación de las células de Langerhans, los leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos. En la segunda fase de la respues-

ta inmune (respuesta adaptativa) los linfocitos activados son los protagonistas. En la transición entre ambas fases existen contactos entre células presentadoras de antígenos y linfocitos y liberación local de citoquinas.

Dado que la lesión de la histiocitosis de células de Langerhans se compone de células de la fase innata de la respuesta inmune, la hipótesis etiopatogénica propuesta por Nezelof¹⁶ es que podría producirse un bloqueo que impidiese la transición hacia la fase adaptativa.

Es posible considerar otra hipótesis, que postularía una combinación patológica de oncogénesis y disregulación inmune crónica en esta enfermedad¹⁷. En cualquier caso, la disregulación de citoquinas parece ser la pieza fundamental en la patogenia de la histiocitosis de células de Langerhans, siendo la responsable de la proliferación y ausencia de maduración de las células de Langerhans. Pero falta por establecer la causa desencadenante de dicha disregulación; posiblemente se trate de un defecto inmunológico congénito o adquirido.

Clínica

Las formas de presentación clínica son muy variadas, dado que, aunque existen localizaciones preferentes, casi cualquier órgano o sistema puede afectarse.

Sin embargo, lo más importante no es la lesión de un órgano en sí, sino la existencia o ausencia de disfunción del mismo. La Sociedad Histiocitaria ha propuesto unos criterios de disfunción orgánica (hepática, hematopoyética, esplénica y pulmonar).

La presentación de la enfermedad como una lesión única predomina sobre las formas múltiples, pero en los 6-12 meses tras el diagnóstico pueden aparecer lesiones nuevas o progresar las existentes.

Entre los síntomas de debut más frecuentes cabe mencionar la presencia de tumefacción, dolor, lesiones cutáneas e impotencia funcional.

Lesiones óseas

Las lesiones óseas aparecen en la mayoría de los pacientes. El granuloma eosinófilo solitario de hueso es la forma clínica más frecuente y benigna.

Se afectan huesos hematopoyéticamente activos, principalmente los del cráneo, seguidos del fémur, mandíbula, pelvis y vértebras⁸. Los síntomas principales son dolor y tumefacción de partes blandas, pero también las lesiones pueden detectarse como un hallazgo casual en una radiografía.

Radiológicamente, la lesión típica es lítica, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad. La esclerosis periférica se considera un signo de inicio de regresión de la lesión. Puede existir adelgazamiento de la cortical e incluso ruptura. La radiología simple de esqueleto es el mejor método para detectarlas,

pues no siempre captan el Tc99. La TC valora la afectación cortical y la destrucción ósea, y la RMN puede detectar afectación de estructuras vecinas.

Lesiones cutáneas

Más de un tercio de los niños con histiocitosis de células de Langerhans presenta lesiones cutáneas. Pueden producirse en el primer y son, a veces, el único síntoma. La forma cutánea exclusiva afecta sobre todo a varones menores de un año, siendo frecuente en estos casos la regresión espontánea (enfermedad de Hashimoto-Pritzker)¹⁸.

Las lesiones más típicas son papulares difusas y exfoliativas, localizadas sobre todo en cuero cabelludo, pliegues y región perineal¹⁹. Pero se han descrito también lesiones granulomatosas ulcerativas, placas nodulares solitarias, *rash* vesículo-pustuloso...

En las formas diseminadas la erupción puede ser eritematosa, maculopapular y confluyente, afectando a todo el cuerpo. Si se asocia a trombopenia, pueden añadirse petequias y púrpura.

Ganglios linfáticos y timo

Puede haber adenopatías, generalmente en casos de enfermedad diseminada, aunque también pueden aparecer como única manifestación.

La localización cervical es la más frecuente, pudiendo formarse grandes conglomerados adenopáticos. También, por la presencia de adenopatías hiliares o por infiltración tímica, pueden aparecer como una masa mediastínica²⁰.

Hígado

En los casos de enfermedad diseminada, la hepatomegalia es frecuente, traduciendo una infiltración por células de Langerhans, una obstrucción por adenopatías en el hilio hepático o una hiperplasia de células de Kupffer²¹. Puede evolucionar a una colestasis prolongada por fibrosis del árbol biliar, colangitis esclerosante, cirrosis biliar y fallo hepático.

Bazo

En un 5% de los casos de enfermedad diseminada se observa esplenomegalia, que debe ser mayor de 2 cm y comprobada por ecografía. Puede contribuir a la existencia de citopenias.

Pulmón

Existe afectación pulmonar hasta en un 40-50% de los casos de enfermedad multisistémica, pero como forma aislada es rara en menores de 15 años.

Los síntomas suelen ser inespecíficos: tos no productiva, disnea, taquipnea y dolor pleural. En un 5-20% se producen neumotórax espontáneos por rotura de las bullas, y también hay formas asintomáticas²².

Radiológicamente aparece un infiltrado intersticial y micronodular bilateral que evoluciona a la formación de bullas, fibrosis extensa y pulmón en panal de abejas, afectándose preferentemente los campos superiores. El mejor método de valoración es la TC de alta resolución.

En las pruebas de función respiratoria se objetiva un patrón restrictivo, con disminución de la complianza pulmonar y empeoramiento de la difusión de oxígeno, aunque en ocasiones existe un patrón obstructivo o mixto.

En casos de enfermedad multisistémica el diagnóstico es clínico-radiológico; para las formas pulmonares aisladas se puede establecer por la presencia de más del 5% de células CD1+ en el líquido del lavado broncoalveolar²².

La evolución es muy variable, pero las formas pulmonares aisladas suelen evolucionar bien.

Médula ósea

En las formas diseminadas la pancitopenia es bastante frecuente, pero en la mayoría de los casos no se aprecia infiltración masiva por células de Langerhans en la médula ósea. Los enfermos con afectación hematológica grave, sobre todo si existe trombopenia, tienen peor pronóstico.

Sistema nervioso central

La alteración característica es la diabetes insípida por afectación hipotálamo-hipofisaria, pero cualquier parte del sistema nervioso central puede afectarse. Aunque los síntomas neurológicos pueden aparecer antes, lo más frecuente es que aparezcan años después del debut y diagnóstico de la enfermedad.

Existe una clara predilección en la histiocitosis de células de Langerhans por la localización hipotálamo-hipofisaria, aunque se desconoce la causa. Los signos y síntomas comprenden alteraciones del apetito, patrón del sueño, regulación de la temperatura y comportamiento social en los casos de afectación hipotalámica; poliuria y polidipsia si se lesiona la hipófisis posterior; retraso del crecimiento, alteraciones puberales, amenorrea e hiposecreción de TSH y ACTH si se afecta la hipófisis anterior.

La diabetes insípida es la manifestación más frecuente de la histiocitosis de células de Langerhans en el sistema nervioso central, observándose principalmente en casos de enfermedad multisistémica y con lesiones en huesos craneales²³. La incidencia en niños es del 10 al 50% y la clínica suele iniciarse en los

5 años siguientes al diagnóstico, aunque en ocasiones precede a la aparición de otras lesiones²⁴. Cursa con deshidratación, poliuria y polidipsia. Tras restricción hídrica aparece hipernatremia, osmolaridad aumentada en sangre y disminuida en orina, alteraciones que se corrigen administrando hormona anti-diurética. En un 63% de los casos se advierte en la RMN un engrosamiento de la región hipotálamo-hipofisaria (>2,5 mm) y/o ausencia del refuerzo de señal de la hipófisis posterior en T1 o masa supraselar²³; otro hallazgo puede ser "la silla turca vacía".

La segunda manifestación más frecuente en el sistema nervioso central es el síndrome de degeneración cerebelosa. Se postula una etiopatogenia autoinmune y los síntomas pueden aparecer de 1 a 20 años después del diagnóstico de la enfermedad. Comienza con alteraciones en los reflejos y en la marcha y nistagmus; se desarrolla ataxia progresiva, disartria, disdiadococinesia y déficit de pares craneales. El cuadro es progresivo y lentamente incapacitante, sin un tratamiento eficaz.

La histiocitosis de células de Langerhans también puede aparecer como una masa que se origina en huesos, meninges o plexos coroideos, y puede producir alteraciones de la glándula pineal.

Afectación de otros órganos

- Tracto gastrointestinal: puede producir diarrea y malabsorción.
- Tracto genital femenino: nódulos, pápulas y úlceras en vulva y vagina principalmente, sobre todo en mujeres jóvenes.
- En las formas diseminadas de la enfermedad son frecuentes los síntomas generales, como fiebre y pérdida de peso.

Formas clínicas

Existen tres formas clínicas tradicionales de la histiocitosis de células de Langerhans:

- Granuloma eosinófilo: sólo existen una o varias lesiones óseas.
- Enfermedad de Hand-Schüller-Christian: múltiples lesiones óseas asociadas a diabetes insípida y exoftalmos (10% de los casos).
- Enfermedad de Letterer-Siwe: afectación multiorgánica, más frecuente en niños menores de 2 años. Cursa con fiebre, postración, caquexia, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y neumopatía difusa¹⁸.

Se reconocen otras dos formas clínicas:

- La reticulohistiocitosis autocurable: nódulos cutáneos firmes, múltiples, rojo oscuros o violáceos, que pueden asociarse a alteraciones hematológicas

transitorias. Tiene presentación neonatal y desaparece espontáneamente en 2-3 meses.

- Histiocitosis cutánea pura: afectación dérmica exclusiva y evolución favorable.

Diagnóstico

Los criterios clínicos pueden hacer sospechar la enfermedad, pero es necesaria la confirmación histológica para obtener el diagnóstico. La muestra se puede obtener de piel, hueso, ganglio linfático o cualquier órgano afectado. El diagnóstico definitivo exige la presencia de gránulos de Birbeck intracelulares al microscopio electrónico o positividad del CD14. Tras el diagnóstico ha de hacerse una evaluación exhaustiva para precisar los lugares de enfermedad activa. El estudio inicial después de confirmar el diagnóstico histológico incluye: hemograma con fórmula leucocitaria; ferritina, hierro y transferrina; función renal con aclaramiento de creatinina; osmolaridad urinaria; función hepática; coagulación; radiografía de tórax anteroposterior y lateral, y radiografía de esqueleto. Según la sintomatología y los hallazgos en el estudio inicial, han de ampliarse las exploraciones complementarias.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones óseas tienen un aspecto radiológico similar a los tumores óseos y osteomielitis. Las lesiones cutáneas se pueden confundir con dermatitis seborreica. Los cuadros sistémicos pueden hacer pensar en leucemias o linfomas.

Tratamiento

La variedad de tratamientos empleados en la histiocitosis de células de Langerhans traducen la ignorancia acerca del origen de la enfermedad; se han empleado antimicrobianos, quimioterapia, inmunomoduladores e inmunosupresores.

Se pueden distinguir dos grupos de pacientes: los que presentan enfermedad que afecta a un solo sistema tienen en general buen pronóstico, mientras que los que presentan lesiones en múltiples órganos o sistemas, especialmente si presentan disfunción orgánica, tienen una evolución peor y requieren tratamientos más agresivos.

Tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans unisistémica

- Lesiones óseas aisladas. Suele ser suficiente la biopsia diagnóstica seguida de curetaje. Sólo si originan

dolor, deformidad, riesgo de fractura patológica o compromiso de estructuras vitales puede intentarse cirugía, inyección intralesional de corticoides o radioterapia.

- Lesiones óseas múltiples y recurrentes. Se han ensayado los tratamientos que se emplean en los casos de enfermedad multisistémica, la indometacina²⁵ y los bifosfonatos²⁶.
- Afectación cutánea aislada. Aunque la evolución suele ser favorable sin tratamiento, pueden aplicarse cremas de corticoides y, en casos graves, mostazas nitrogenadas tópicas²⁷.
- Adenopatías únicas. Suele bastar con la resección inicial para biopsia, aunque en casos persistentes o recidivantes se administran corticoides o quimioterapia.
- Diabetes insípida. Requiere tratamiento sustitutivo con hormona antidiurética.

Tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans multisistémica

En el 2001 comenzó el tercer protocolo aleatorizado para el tratamiento de esta enfermedad, el LCH3, estratificándose los pacientes en tres grupos, según el riesgo:

- Grupo 1: afectación de uno o más órganos de riesgo (hígado, bazo, pulmón y médula ósea). Reciben tratamiento con vinblastina semanal y prednisona durante 6 semanas, añadiendo o no metotrexato de forma aleatorizada. Posteriormente, se asocian mercaptopurina continuada, con vinblastina y prednisona con o sin metotrexato cada 3 semanas, hasta un año desde el diagnóstico.
- Grupo 2: enfermedad multisistémica sin afectación de órganos de riesgo. Reciben un tratamiento inicial con vinblastina semanal y prednisona durante 6 semanas. A continuación, se administra vinblastina y prednisona cada tres semanas, hasta recibir 6 o 12 meses de tratamiento.
- Grupo 3: enfermedad ósea multifocal o localizaciones óseas únicas de riesgo (vértebra, afectación del sistema nervioso central). El tratamiento consiste en vinblastina semanal y prednisona durante 6 semanas, seguido de vinblastina y prednisona cada 3 semanas hasta completar 6 meses de tratamiento.

Los pacientes con enfermedad multisistémica resistente a la quimioterapia tienen mal pronóstico y se han ensayado diversos tratamientos sin obtener ninguno una eficacia demostrada. La 2-clorodeoxiadenosina es el tratamiento más prometedor²⁸.

Pronóstico y evolución

El curso de la enfermedad sin tratamiento es muy variable, ocurriendo desde resoluciones espontáneas hasta el compromiso de órganos vitales con un des-

enlace fatal. Las formas unisistémicas suelen evolucionar favorablemente, aunque pueden recidivar. Sin embargo, las formas multisistémicas con disfunción orgánica tienen una mortalidad del 25-60%.

Se consideran factores de mal pronóstico:

- Presencia de disfunción orgánica (especialmente la afectación medular).
- Falta de respuesta precoz al tratamiento (enfermedad activa tras 6 semanas)^{29,30}.
- Niveles sanguíneos elevados del receptor de la IL-2³¹.

Efectos tardíos

Las secuelas permanentes a largo plazo ocurren en un 40-50% de los pacientes. La afectación ósea puede producir alteraciones ortopédicas y estéticas en un 25% de los niños.

La diabetes insípida es una secuela permanente de la enfermedad y requiere tratamiento sustitutivo con hormona antidiurética. Puede acompañarse de otras alteraciones endocrinas.

En el caso de afectación pulmonar, hasta el 24% de los pacientes presentarán alteraciones radiológicas a largo plazo (quistes y enfisema).

Por último, la histiocitosis de células de Langerhans se ha relacionado con una mayor predisposición a padecer neoplasias, sobre todo leucemias.

Bibliografía

1. Schmitz L, Favara BE. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 221-46.
2. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br J Cancer* 1994; 70: 54-10.
3. Stéphan JL. Histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes. *Arch Pediatr* 2002; 9: 934-41.
4. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet* 1987; 1: 208-9.
5. Favara BE, Feller AC, Pauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
6. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol* 1953; 56: 84-102.
7. Carstensen H, Ornvold K. Langerhans-cell histiocytosis (histiocytosis X) in children. *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 1779-83.
8. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995; 76: 2471-84.
9. Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler RM, et al. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997; 130: 774-84.
10. Annels NE, Da Costa CE, Prins FA, et al. Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 2003; 197: 1385-90.
11. Savasan S. An enigmatic disease: childhood Langerhans cell histiocytosis in 2005. *Int J Dermatol* 2006; 45: 182-8.
12. Yu RC, Chu C, Buluwela L, et al. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994; 343: 767-8.
13. Murakami I, Gogusev J, Fournet JC, et al. Detection of molecular cytogenetic aberrations in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Hum Pathol* 2002; 33: 555-60.
14. Schouten B, Egeler RM, Leenen PJ, et al. Expression of cell cycle-related gene products in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 727-32.
15. Arico M, Nichols K, Whitlock JA, et al. Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 1999; 107: 883-8.
16. Nezelof C, Basset F. An hypothesis Langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 398-400.
17. Egeler RM, Annels NE, Hogendoorn PC. Langerhans cell histiocytosis: a pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 401-3.
18. Valdivielso M, Bueno C. Histiocitosis de células de Langerhans. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 275-84.
19. Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 269-86.
20. Junewick JJ, Fitzgerald NE. The thymus in Langerhans' cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 904-7.
21. Heyn RM, Hamoudi A, Newton WA Jr. Pretreatment liver biopsy in 20 children with histiocytosis X: a clinicopathologic correlation. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 110-8.
22. Ha SY, Helms P, Fletcher M, et al. Lung involvement in Langerhans' cell histiocytosis: prevalence, clinical features, and outcome. *Pediatrics* 1992; 89: 466-9.
23. Grois NG, Favara BE, Mostbeck GH, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 287-305.
24. Prosch H, Grois N, Prayer D, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 594-9.
25. Munn SE, Olliver L, Broadbent V, et al. Use of indomethacin in Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 247-9.
26. Farran RP, Zaretski E, Egeler RM. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with pamidronate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 54-6.
27. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, et al. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 483-7.
28. Stine KC, Saylor RL, Saccente S, et al. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 81-4.
29. Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 581-5.
30. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001; 138: 728-34.
31. Rosso DA, Roy A, Zelazko M, et al. Prognostic value of soluble interleukin 2 receptor levels in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2002; 117: 54-8.