

Histiocitose de Células de Langerhans: uma Doença – Várias Apresentações

MICAELA GUARDIANO¹, MARTA J. SILVA², CARLA COSTA³, LAURENTINA CAVADAS⁴, FÁTIMA FERREIRA⁵,
CLARA SAMBADE⁶, LUCÍLIA NORTON⁷

^{1,2,3} Departamento de Pediatria, Hospital de S. João

⁴ Serviço de Hematologia e Oncologia, Departamento de Pediatria, Hospital de S. João

⁵ Serviço de Hematologia, Hospital de S. João

⁶ FMUP – Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de S. João

⁷ Serviço de Pediatria do IPO – Porto

Resumo

A Histiocitose das células de Langerhans, anteriormente conhecida como Histiocitose X, é uma doença rara, de etiologia desconhecida e que afecta 2 a 5 crianças por milhão, por ano. Esta doença consiste na proliferação e disseminação de células com características particulares, entre as quais se destacam os grânulos de Birbeck intracitoplasmáticos, a expressão do antígeno de superfície CD 1a e a expressão citoplasmática e nuclear de proteína S100, próprias de células apresentadoras de antígenos no território cutâneo. A história natural varia entre uma doença benigna com resolução espontânea e uma doença progressiva fatal. Os três casos de histiocitose de células de Langerhans que descrevemos evidenciam a diversidade de apresentação e evolução desta doença.

Palavras-Chave: Histiocitose, Células de Langerhans; Diagnóstico; Prognóstico; Tratamento.

Summary

Langerhans cell Histiocytosis: the same Disease—several Presentations

Langerhans cell histiocytosis, previously known as histiocytosis X, is a rare disease of unknown etiology affecting 2 to 5 children per million each year. It is characterized by the proliferation of cells with intracytoplasmic Birbeck granules and CD 1a and S100 positivity which infiltrate different tissues. The natural history varies from a benign disorder that resolves spontaneously to a progressive fatal disease. We report three cases of Langerhans cell histiocytosis that clearly document the diversity of presentation and outcome of this disease.

Key-Words: Histiocytosis; Langerhans cells; Diagnosis; Treatment; Prognosis.

Correspondência: Micaela Guardiano
Travessa Dr. Barros - 17/108
S. Mamede Infesta
E - mail: mguardiano@hotmail.com
Telf. 918721448

Introdução

Em 1868¹ Paul Langerhans, um estudante de Medicina de Berlim, descreveu pela primeira vez as células dendríticas epidérmicas, englobando-as no sistema reticulo-endotelial descrito por Aschoff² (finais de 1800) posteriormente designado, por Furth³ na década de sessenta, por sistema mononuclear-fagocítico.

Foram necessárias várias décadas para se compreender a função destas células e a sua importância no processamento e apresentação de antígenos aos linfócitos T que desencadeiam respostas imunológicas^{4,5}.

O termo histiócito abrange os macrófagos e as células dendríticas e o termo histiocitose utiliza-se para as doenças em que é encontrado um número aumentado destes tipos celulares⁶.

A designação histiocitose de células de Langerhans foi aplicada por Lichtenstein⁷, em 1953, à classe I das histiocitoses, previamente designada por histiocitose X^{8,9} e que inclui várias entidades clínicas: granuloma eosinofílico; histiocitose X cutânea; doença de Hand-Schuller-Christian; doença de Letterer-Siwe^{8,9,10}.

O termo Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) identifica um grupo de doenças que tem em comum a proliferação de células com características particulares como os grânulos de Birbeck intracitoplasmáticos, o marcador de superfície CD 1a (critério major de diagnóstico) e a proteína S100^{9,10,11,12,13}.

A frequência da doença em idade pediátrica foi estimada entre dois a cinco casos por milhão, por ano, com pico de incidência entre 1 e 4 anos. A maioria dos estudos sugere um ligeiro predomínio da doença no sexo masculino^{7,8}.

A etiologia da HCL é desconhecida, sendo frequentemente sugerida a presença de anomalias da regulação da

resposta imunológica resultantes de um estímulo antigénico exacerbado, não identificado, ou de uma resposta imunológica celular ineficaz⁸.

As manifestações clínicas da HCL são muito variáveis e cobrem um espectro entre lesões ósseas solitárias de resolução espontânea e doença multisistémica com risco de vida¹².

Caso clínico I

Lactente de 8 meses, sexo masculino, referenciado ao hospital da área de residência por dejectões diarreicas persistentes, edemas generalizados de agravamento progressivo e dermatite eritemato-descamativa petéquial não pruriginosa do tronco e regiões cervical, axilar e retro-auricular.

Esta criança é o único filho de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos. A gravidez foi vigiada e decorreu sem intercorrências. O parto por cesariana foi às 39 semanas. A antropometria do recém-nascido era adequada à idade gestacional. A criança apresentou boa evolução psicomotora e estatura-ponderal (peso – P₂₅₋₅₀ e comp – P₅₀) e foi aparentemente saudável até aos 6 meses de idade, altura em que iniciou quadro de dejectões diarreicas persistentes e vómitos esporádicos.

O estudo analítico inicial revelou anemia microcítica hipocrómica, hipoproteinemia e hipoalbuminemia. Efectuou ecografia abdominal e exames radiológicos de tórax e do esqueleto que não revelaram alterações, à excepção de hepatomegalia homogénea. Foram efectuadas biópsias intestinal, cutânea, medular e hepática. Nas amostras de mucosa intestinal, pele e medula óssea observavam-se células de dimensões grandes com núcleos de contornos muito irregulares, características estas muito sugestivas de células de Langerhans (fig.1). O estudo

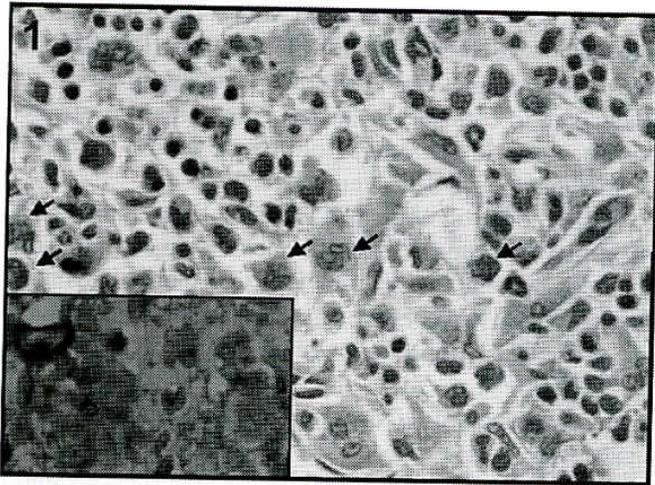


Fig. 1 – Aspecto histológico da biópsia de medula óssea do doente descrito no caso I. Notar a presença de células volumosas, com citoplasma abundante e núcleos de contornos muito irregulares características de Células de Langerhans (setas). A imunoreactividade destas células para o CD1a está documentada no insert.

imunocitoquímico desta população revelou expressão de CD1a e de proteína S100, substanciando o diagnóstico de HCL. O doente foi transferido para a Unidade de Hematologia e Oncologia do Hospital de S. João e iniciou tratamento para doença sistémica, por evidência de invasão de um órgão de risco, de acordo com o protocolo LCH-III Histiocyte Society.

Perante o quadro clínico e analítico de enteropatia exsudativa o doente iniciou alimentação parentérica total no terceiro dia de internamento.

Terminado o 1º ciclo de quimioterapia, efectuou-se reavaliação global, que incluiu biópsia dos órgãos envolvidos, exceptuando a pele que não apresentava evidência de doença. Nesta altura mantinha-se o envolvimento medular, mas a biópsia intestinal e hepática foram negativas. No entanto, desencadeou-se um quadro de suboclusão intestinal com drenagem abundante e persistente de bile e a radiografia digestiva contrastada evidenciou uma obstrução da 2ª e 3ª porção do duodeno. Foi feita avaliação laparoscópica do intestino a jusante da obstrução que não demonstrou alterações e a biópsia transmural efectuada nesse exame foi negativa. Por não ter sido possível ultrapassar com sonda apropriada a obstrução duodenal, foi efectuada jejunostomia que acarretou complicações infecciosas e inviabilizou a alimentação entérica.

Para além dos atrasos que a cirurgia condicionou, a ocorrência de uma infecção respiratória grave e persistente contribuiu para o adiamento da quimioterapia subsequente, iniciada no 80º dia de internamento.

Após a 4ª semana de quimioterapia o lactente mantinha volumosa hepatosplenomegalia e a biópsia medular mostrava envolvimento medular extenso pela histiocitose de Células de Langerhans. Não foi realizada biópsia hepática por falta de condições clínicas e analíticas. Face à presença de dejectões diarreicas diárias e encerramento aparente e espontâneo da jejunostomia, com diminuição da drenagem pela SNG, foi realizada reavaliação radiológica da obstrução da 2ª porção do duodeno que mostrou passagem do contraste, ainda que retardada. No entanto a criança mantinha intolerância à administração oral de fluidos, aumento do volume abdominal, com organomegalias maciças (último exame ecográfico evidenciava fígado com 162 mm e baço com 129 mm), e icterícia com agravamento progressivo (bilirrubina total máxima de 145 mg/L à custa da directa); apresentava sinais de infecção ao nível do estoma e sucessivas intercorrências infecciosas. Observou-se má resposta à quimioterapia de recurso e suspeitou-se de síndrome hemofagocítico secundário, não confirmado por biópsia medular.

A doença progrediu, vindo a falecer 5 meses e meio após a admissão.

Caso clínico II

Criança de dois anos, sexo masculino, com história de conjuntivite purulenta com mais de um mês de evolução e má resposta à terapêutica, motivo pelo qual se mantinha em observação periódica na Consulta de Oftalmologia. Numa destas consultas foi detectado tumor cervical anterior, motivo de consulta em Pediatria. No exame físico observava-se exsudado ocular purulento bilateral, tumor cervical volumoso, de localização anterior, medial e inferior, ligeiramente doloroso à palpação, com consistência dura e pele suprajacente equimótica (Fig.2), adenomegalias cervicais bilaterais e hepatomegalia.

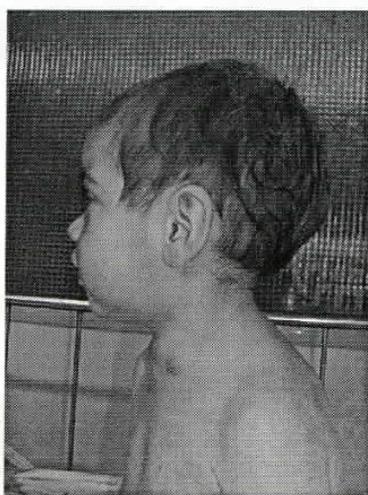


Fig. 2 – Perfil da criança do caso II, revelando tumor cervical anterior com superfície equimótica.

Esta criança é o único filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. A gravidez foi vigiada e sem intercorrências. O parto por cesariana ocorreu às 38 semanas. A antropometria do recém-nascido era adequada à idade gestacional. O desenvolvimento psicomotor era normal e o crescimento estatura-ponderal decorria no percentil 90-95.

No estudo analítico inicial as anomalias detectadas foram discreta anemia normocítica normocrômica e citólise hepática (elevação do valor das transaminases) enquanto a função renal e a hemostase foram normais. Ecograficamente foram documentadas uma hepatomegalia homogênea e a presença de um gânglio pré-pancreático com 17 mm. A telerradiografia do tórax revelou um infiltrado pulmonar intersticial difuso bilateral e alargamento do mediastino. O estudo radiológico do esqueleto não revelou alterações. O exame tomográfico demonstrou lesões hipodensas nos planos anteriores do pescoço (Fig. 3) e parênquima hepático, múltiplas cavidades pequenas no parênquima pulmonar e adenomegalias ao nível do mediastino (Fig. 3). Foi efectuada a biópsia aspirativa do tumor cervical que permitiu a identificação de abundantes células de

tipo histiocitário (fig. 4) e a imunocitoquímica mostrou positividade para o CD1a. Foi então confirmado o diagnóstico de HCL com envolvimento sistémico (ganglionar, pulmonar e hepático).

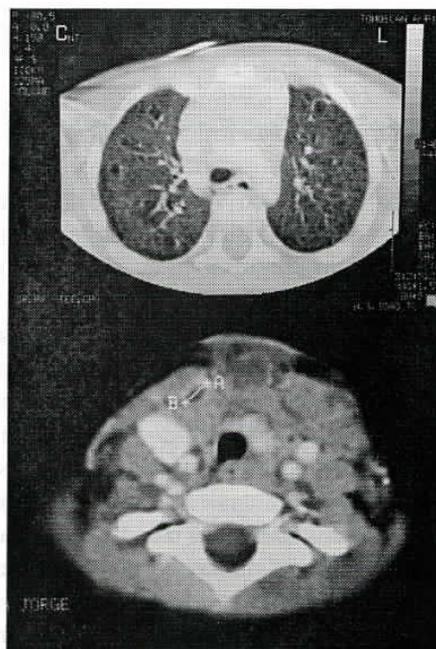


Fig. 3 – Tomografia axial computadorizada: Parênquima pulmonar com múltiplas cavidades de contornos regulares, algumas com parede perceptível mas fina, e escassos nódulos com poucos milímetros de diâmetro, na periferia dos lobos inferiores (Caso II). Região cervical anterior com várias lesões hipodensas com periferia hipercaptante de forma e dimensões variáveis (de milímetros a 1,5 cm) particularmente visíveis nos planos inferiores dos músculos esternocleidomastoideu (Caso II).

Por apresentar doença com localização pulmonar e hepática foi considerado doente de alto risco e iniciou

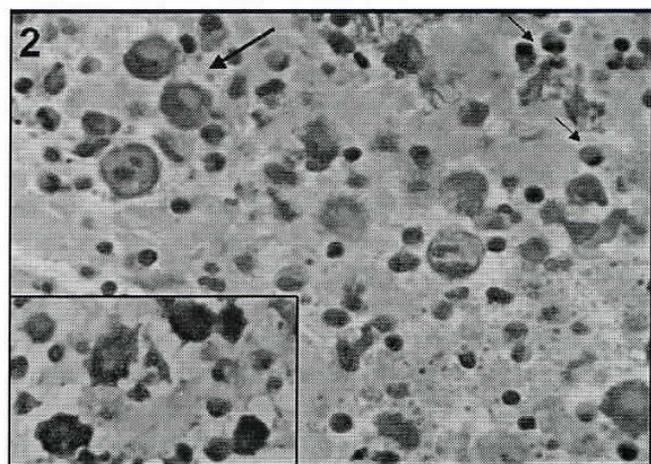


Fig. 4 – Citologia aspirativa de tumor do doente descrito no caso II. Notar as células volumosas com citoplasma abundante e núcleos irregulares (setas longas) - Células de Langerhans - e a presença de numerosos eosinófilos (setas pequenas). No *insert* observa-se a positividade, citoplasmática e nuclear para a proteína S100, nas células de Langerhans.

quimioterapia de acordo com o protocolo LCH-III Histiocyte Society (grupo 1– doentes de risco).

Um ano após início de quimioterapia, mantém alterações da arquitectura parenquimatosa pulmonar e pequenos cistos infracentimétricos no lobo hepático direito, na imagem da tomografia cervico-toraco-abdominal, interpretados como doença residual.

Caso clínico III

Criança de 3 anos de idade, sexo masculino com história de dor abdominal difusa, de predomínio vespertino com agravamento progressivo, durante cerca de quinze dias. O aparecimento de temperatura subfebril (37.5°C) e a irradiação lombar da dor que condicionava a recusa da marcha justificaram o recurso ao Serviço de Urgência.

A criança é o único filho de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. A gravidez foi vigiada, sem intercorrências e o parto eutócico, hospitalar, às 38 semanas. A antropometria do recém-nascido era adequada à idade gestacional. O desenvolvimento psico-motor era normal e a evolução estatura-ponderal decorria no percentil 50.

O exame objectivo, efectuado na admissão hospitalar, evidenciava dorso-lombalgia à mobilização e abdominalgia. A criança assumia como posição preferencial no leito a flexão do tronco sobre os membros inferiores e recusava a posição ortostática. O abdómen era difusamente doloroso à palpação superficial e profunda, sem organomegalias palpáveis. O dorso não apresentava distorções, mas era doloroso à pressão da coluna vertebral, na região dorso lombar. O exame neurológico não revelava alterações.

O estudo analítico (hemograma, ionograma, função renal, função hepática, sedimento urinário e estudo da coagulação) forneceu resultados normais. A telerradiografia do tórax e a ecografia abdomino-pélvica não revelaram alterações. A radiografia da coluna dorso – lombar revelou achatamento de corpo vertebral em D12 por lesão osteolítica. Foi efectuada tomografia dorso – lombar que evidenciou “canal vertebral normal, com achatamento do corpo vertebral da 12ª vértebra dorsal, erosão do muro posterior e espessamento das estruturas ligamentosas circundantes, e ocupação do espaço extra dural anterior. A ressonância magnética lombar confirmou estas alterações mostrando discos intactos e com sinal normal (Fig. 5). Foram também efectuados esfregaço de sangue periférico e mielograma, que não apresentaram alterações. A Prova de Mantoux foi negativa.

Foi realizada a biópsia percutânea transpedicular da vértebra afectada que revelou a presença de população celular dispersa constituída por células de Langerhans, células histiocitárias e eosinófilos. O estudo imunohistoquímico documentou imunoreactividade para CD1a e positividade para a proteína S100, confirmando o diagnóstico de HCL.



Fig. 5 – Ressonância Magnética Dorso-lombar (Caso III): Notar achatamento do corpo vertebral de D12 apresentando várias alterações na sua morfologia e erosão do muro posterior.

O exame radiológico do esqueleto demonstrou ausência de outras imagens líticas, nomeadamente no crânio e ossos longos. Iniciou tratamento de acordo com o protocolo LCIII (“Special Sites”) da Sociedade do Histiócito, tendo sido colocado Lombostato de Boston para levantar. Actualmente, seis meses após o diagnóstico, a criança apresenta-se clinicamente bem, sem terapêutica, com melhoria radiológica acentuada.

Discussão

A HCL não constitui uma doença bem definida mas antes um espectro de alterações de etiologia desconhecida que variam na forma de apresentação e evolução clínica mas têm em comum a proliferação de células de Langerhans e sua disseminação em vários órgãos¹².

Por facilidade de classificação, a doença pode ser caracterizada de acordo com a sua extensão numa forma localizada e numa forma disseminada (envolvimento multivisceral com ou sem disfunção de órgãos)^{8,9}. De facto, apesar de ocorrerem quadros com envolvimento multi-orgânico (casos I e II) as formas mais frequentes são aquelas que afectam um só órgão ou sistema (caso III), geralmente o osso ou a pele, com excelente prognóstico¹⁴.

O esqueleto está envolvido em 80% dos doentes podendo ser o único local afectado, especialmente em crianças com mais de 5 anos. As lesões ósseas podem ser únicas ou múltiplas. São frequentes no crânio e nos ossos longos apresentando-se como lesões osteolíticas ou fracturas patológicas. A coluna vertebral pode também estar afecta-

da, normalmente com evidência de colapso do corpo das vértebras e compressão medular secundária¹⁰ (como ocorre no caso III) mas as lesões vertebrais podem ser assintomáticas.

O envolvimento da pele ocorre em cerca de metade dos doentes, em algum momento durante o curso da doença, geralmente na forma de dermatite seborreica. O exantema pode ser petequial ou hemorrágico mesmo na ausência de trombocitopenia¹⁰ (caso I).

As linfadenopatias localizadas ou disseminadas detectam-se em aproximadamente um terço dos doentes (caso II) e a hepatoesplenomegalia ocorre em 20% dos casos¹⁰ (caso I e II).

Em 10 a 15% dos doentes encontram-se infiltrados pulmonares com tradução radiológica. As lesões pulmonares são variáveis e englobam quadros de fibrose difusa, de infiltrados nodulares ou de lesões císticas difusas¹⁰(caso II).

O diagnóstico é confirmado, em regra, por imunohistoquímica ou por estudo ultraestrutural. Perante uma lesão com acumulação de células de morfologia relativamente típica e positivas para a proteína S100, a confirmação do diagnóstico requer a documentação da expressão de CD1a ou a presença de grânulos de Birbeck^{9,10,11,12,13}. A maior rapidez e facilidade de execução das técnicas de imunohistoquímica têm privilegiado as mesmas no diagnóstico desta entidade. Nos três casos clínicos o diagnóstico baseou-se na positividade imunohistoquímica das células proliferadas para o CD1a e, em dois deles, as células eram também positivas para a proteína S100. No caso I, a agressividade clínica colocava a hipótese de diagnóstico de Sarcoma de Células de Langerhans¹⁵. Esta entidade poderá ter uma apresentação de novo ou resultar de um processo evolutivo a partir da HCL. O diagnóstico baseia-se na observação de atipia citológica e de elevado índice mitótico na população proliferada (OMS) critérios estes que não foram preenchidos.

Múltiplos progressos têm sido feitos nas últimas décadas no tratamento desta doença, baseados geralmente em aproximações empíricas: no período em que se admitiu a etiopatogenia infecciosa foram usados agentes antimicrobianos; no período em que a doença foi interpretada como manifestação de desregulação imunológica foram utilizadas medidas imunomoduladoras; por último, a ênfase transferiu-se para o carácter proliferativo da lesão o que determinou o uso de agentes anti-neoplásicos⁶. O desconhecimento da patogénese e a grande heterogeneidade clínica não permitem uma abordagem terapêutica uniformizada¹⁶ dependendo esta, essencialmente, da extensão da doença e/ou envolvimento de órgãos considerados de “risco”¹⁷.

Na doença óssea ou cutânea isolada a terapêutica expectante deve ser a norma e a própria biopsia óssea ou

curetagem de lesão cutânea única pode ser procedimento diagnóstico e terapêutico simultaneamente. Existem no entanto critérios que tornam as lesões ósseas susceptíveis de tratamento activo: dor intensa, limitação da mobilidade (caso III), deformidades ósseas, envolvimento da cartilagem de crescimento ou risco de fractura patológica. A injeção intralesional de corticoides em dose única pode ser eficaz¹⁸. As lesões vertebrais com risco de colapso podem tratar-se com radioterapia local em doses baixas¹⁹.

No entanto, a progressão das lesões cutâneas ou ósseas e o aparecimento de sinais de envolvimento visceral constituem critério para efectuar terapêutica anti-neoplásica (casos II e III)²⁰.

A progressão da doença multisistémica apesar do regime terapêutico instituído será indicação para intensificação da quimioterapia e transplante alogénico de medula óssea²¹.

Alguns factores epidemiológicos têm sido frequentemente associados ao prognóstico da doença: idade (pior prognóstico se inferior a dois anos – caso I); número de localizações iniciais (pior prognóstico na doença disseminada – casos I e II); órgãos atingidos (o envolvimento hepático, digestivo, medular e pulmonar apresentam as mortalidades mais elevadas); resposta inicial à quimioterapia (elemento prognóstico essencial, independentemente das drogas utilizadas)^{9,10,12,22}.

A sobrevida global da doença situa-se em torno dos 90%²³ mas a taxa de mortalidade pode atingir os 50% em crianças com menos de dois anos afectadas por uma forma de doença sistémica com envolvimento medular, pulmonar e linfático.

Dado o potencial de disseminação ou recidiva de todas as suas formas torna-se essencial o seguimento a longo prazo de todas as crianças com histiocitose de células de Langerhans²⁴.

O primeiro passo do caminho a percorrer no esclarecimento da histiocitose de células de Langerhans completou-se com a identificação ultraestrutural das células em proliferação e sua classificação como células do sistema dendrítico (Langerhans). Outros objectivos atingidos foram a definição dos critérios morfológicos, imunohistoquímicos e clínicos necessários para o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans. No entanto, permanece por esclarecer a base etiológica da doença. A discussão actual centra-se nas seguintes questões: Será a histiocitose de células de Langerhans uma proliferação monoclonal e, portanto, uma doença neoplásica ou representará um processo reactivo? Neste caso será um processo de desregulação imunológica ou terá uma etiologia vírica^{8,25}?

Para a determinação das formas terapêuticas mais adequadas é essencial esclarecer se a HCL é um distúrbio reactivo ou neoplásico e, se reactivo como sugerido por Nezelof e Barret²⁶ então torna-se necessário esclarecer a

causa e o mecanismo subjacente à reactividade.

Para mais completa compreensão desta intrigante patologia torna-se primordial que se fomente um diálogo inter-centros de tratamento com envolvimento de clínicos e de cientistas.

Bibliografia

1. Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Arch Pathol Anat*, 1868, 44, 325.
2. Aschoff L. Das Reticulo-Endotheliale System. *Ergebn Inn Med Kinderhulk*, 1924, 26, 1-118.
3. Van Furth R. Origin and kinetics of monocytes and macrophages. *Semin Hematol*, 1970, 7, 125-41.
4. Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA. The role of Langerhans cells in contact allergy. An ultrastructural study in actively induced contact dermatitis in guinea pigs. *Acta Dermato-Venereologica*, 1974, 54, 321-331.
5. Steinman R, Inaba K. Immunogenicity: role of dendritic cells. *BioEssays*, 1989, 10, 145-52.
6. Arceci RJ. Histiocytosis: the fall of the Tower of Babel. *Eur Jour Cancer*, 1999, vol35, nº5: 747-69.
7. Lichtenstein L. Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol Lab Med*, 1953; 56: 84-102.
8. Sullivan JL, Woda BA. Lymphohistiocytic Disorders. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1359-76.
9. Egeler M, Giulio J, D'Angio. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*, 1995; 127: 1-11.
10. Stephan Ladisch. Histiocytosis Síndromes of Childhood. In: Richard E Behrman, Robert M Kliegman, Hal B Jenson, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1570-2.
11. Borrego O, Gilbert-Barnesse E. Pathological Case of the month - Eosinophilic Granuloma. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1998; 152, 1: 91-2.
12. Buckwalter JA, Brandser E, Robinson RA. The variable presentation and natural history of Langerhans cell histiocytosis. *Iowa Orthop J*, 1999; 19: 99-105.
13. Koseoglu V, Kutluk T, Cila A. Severe bone involvement with Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*, 1998; 133: 711.
14. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathological analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer*, 1995; 76: 2471-84.
15. Weiss LM, Grogan TM, Pileri SA, Favara B, Dura T, Paulli M e tal. Langerhans cell sarcoma. In *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW). World Health Organization Classification of Tumours: 283
16. Quaresma M, Carvalho A, Almeida HI et al. Histiocitose de Células de Langerhans. *Acta Pediatr Port*, 1997, 28(6) : 547-51.
17. Ladish S. Langerhans cell histiocytosis. *Curr Opin Hematol*, 1998 Jan; 5(1): 54-8.
18. Egeler RM, Thompson RC, Voute PA, Nesbit ME. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Orthop*, 1992; 12: 811-4.
19. Egeler RM, D'Angio GJ. Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*, 1995; 127: 1-11.
20. Broadbent V, Gardner H. Current therapy for Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998; 12: 327-38.
21. Ringden O, Lonnqvist B, Holst N. 12-year follow-up of allogenic bone marrow transplant for Langerhans cell histiocytosis. *Lancet*, 1997; 349: 47614
22. Lahey ME. Prognostic factors in histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1981; 3(1): 57-60.
23. The Frech Langerhans cell histiocytosis study group. A multicentre retrospective survey of Langerhans cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child*, 1996; 75: 17-24.
24. Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zager S, Wara WM, Matthay KK. Disease course and late sequelae of Langerhans cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 2073-80.
25. Egeler RM. Commentary – Langerhans cell Histiocytosis: A pathologic combination of oncogenesis and immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer*, 2004; 42: 401-3.
25. Nezelof C, Barret F. An hypothesis Langherhans cel histiocytosis: the failure of imune system to switch from an innate to an adaptive mode. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 398-400.