

Histiocitosis de células de Langerhans. Diez años de experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología

Langerhans cell histiocytosis. Ten-year experience in The National Institute of Cancer of Colombia.

Santiago Andrés Ariza,¹ Andrés Felipe Cardona,² Xavier Rueda.³

1. Especialista en Dermatología. Fellow en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá.

2. Especialista en Epidemiología, Universidad del Rosario. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá.

3. Especialista en Dermatología Oncológica. Servicio de Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá.

Resumen

INTRODUCCIÓN: La histiocitosis de células de Langerhans, HCL, es un desorden raro caracterizado por la proliferación anormal de un clon de histiocitos que corresponden a células de Langerhans. La enfermedad presenta manifestaciones clínicas muy variadas. En pacientes latinos la entidad ha sido poco descrita.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo descriptivo tipo serie de casos en un periodo de diez años (enero de 1988 a diciembre de 1999) en el cual se describen las características clínicas, la distribución de la enfermedad y la evolución de 34 pacientes con HCL, con especial interés en las manifestaciones dermatológicas.

RESULTADOS: El rango de edad varió de cuatro meses a 47 años con una mediana de tres años. El compromiso multisistémico fue documentado en 16 (47%) pacientes. La lesión dermatológica más frecuente fue la erupción papular en ocho (23.5%) pacientes. Durante un periodo de seguimiento promedio de 3.48 años 7 (20.5%) pacientes murieron. Los casos con enfermedad localizada o limitada a la piel fueron tratados con corticoides tópicos, radioterapia, criocirugía o corticoides orales, mientras que la mayoría de los casos con compromiso multisistémico o enfermedad diseminada fueron tratados con prednisona y vinblastina o etoposido.

CONCLUSIÓN: La evolución general de esta serie de pacientes con HCL es similar a la reportada en otras series de mayor tamaño en otras partes del mundo.

PALABRAS CLAVE: Histiocitosis de células de Langerhans, manifestaciones dermatológicas.

Correspondencia:

Santiago Andrés Ariza.

Email: santiagoandresariza@gmail.com

Recibido: Mayo 21 de 2008.

Aceptado: Julio 18 de 2008.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

INTRODUCCIÓN: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare proliferative disorder of histiocytes characterized by a proliferation of abnormal and clonal Langerhans cells. The disease presents varied clinical manifestations. Descriptions of Hispanic patients have been scarce.

METHODS: Clinical profile, disease-distribution and outcome of 34 cases of LCH from January 1988 to December 1999 is presented in this retrospective analysis based on the hospital records, with special interest in skin disorders.

RESULTS: The age ranged from 4 months to 47 years, median age 3 years. Multisystem disease was documented in 16 (47%) patients. The most common type of skin lesion was papular rash in 8 (23.5%) patients. During a mean time follow-up period of 3.48 years, 7 (20.5%) patients died. Cases with localized or cutaneous limited disease received topical steroids, radiotherapy, cryosurgery,

and oral steroids while most of cases with disseminated/multi-system disease were treated with prednisolone and, vinblastine or etoposide.

CONCLUSION: General outcome of the LCH in the National Cancer Institute of Colombia is similar to that described in other large series of patients.

KEY WORDS: Langerhans cell histiocytosis, skin manifestations.

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la proliferación en diferentes tejidos de histiocitos positivos para los marcadores S100 y CD1a.^{1,2,3,4} Históricamente se ha agrupado en esta entidad un espectro variado de síndromes clínicos como el granuloma eosinofílico, la enfermedad de Letter Siwe, Hashimoto Pritzker, Hand Schüller Christian e histiocitosis X.^{1,2}

Esta enfermedad puede manifestarse clínicamente en múltiples sistemas de manera recurrente o crónica, siendo típicas las lesiones en el hueso, la piel y la hipófisis. Es característico encontrar en las células de Langerhans los gránulos intracitoplasmáticos de Birbeck con el estudio de microscopía electrónica, que permiten diferenciarlas de otras células dendríticas.^{1,2,3,4}

Se han publicado en la literatura mundial un número sustancial de casos que resumen y describen las características más relevantes de la enfermedad en pacientes europeos y norteamericanos;^{5,6,7,8} sin embargo, existe poca información acerca del comportamiento de esta entidad en la población de origen latino.

Este estudio muestra un análisis detallado de diez años de experiencia en el diagnóstico y tratamiento de 34 pacientes con histiocitosis de células de Langerhans identificados en el Registro Institucional de Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 1988 y diciembre de 1999. El objetivo es describir las variables demográficas, las formas de presentación clínica, los sistemas más frecuentemente afectados, el tratamiento y el curso de la enfermedad.

Pacientes, materiales y métodos

Pacientes

Se revisaron las historias clínicas de 47 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología ingresados entre 1989 y 1999 con diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans, identificados a través del registro institucional de cáncer, usando las palabras claves histiocitosis y enfermedad de Langerhans; 34 casos cumplieron los criterios de inclusión considerados para la revisión (clínica compatible con la enfermedad y diagnóstico his-

topatológico por microscopía de luz). Todos los pacientes fueron evaluados con serie radiográfica corporal, pruebas hematológicas y bioquímicas complementarias.

Se consideraron las siguientes definiciones acerca de la forma de presentación inicial y el curso de la enfermedad:

- Compromiso mucocutáneo aislado: lesiones limitadas a la piel y/o las mucosas.
- Compromiso monostótico: enfermedad con lesión en sólo un hueso sin compromiso de otros sistemas.
- Compromiso poliostótico: enfermedad con lesiones radiológicas en dos o más huesos sin compromiso de otros sistemas.
- Enfermedad multisistémica: lesiones en dos o más sistemas diferentes.
- Curación: resolución de las lesiones detectadas clínica o paraclínicamente durante un periodo de seguimiento de tres o más años.
- Recurrencia: desarrollo de enfermedad en un sistema previamente afectado y que había logrado resolución clínica, sintomática o paraclínica en un intervalo de tiempo mayor o igual a un mes.
- Enfermedad progresiva: enfermedad con aparición secuencial de lesiones nuevas en diferentes sistemas.

Materiales y métodos

Las historias clínicas de los sujetos incluidos fueron revisadas por un par independiente de evaluadores y los datos doblemente digitados en una base de datos diseñada para el estudio. Los parámetros considerados y analizados fueron variables demográficas, presencia de síntomas y signos, datos de laboratorio y hallazgos patológicos, evaluación radiológica, curso clínico, tratamiento y desenlace.

Análisis estadístico

Se empleó el programa SPSS 9.0 para efectuar el análisis estadístico. La sobrevida global se estimó empleando el método de Kaplan-Meier, la comparación entre curvas y grupos se realizó usando el log Rank Test (nivel de significancia $p < 0,05$). El modelo semiparamétrico de Cox fue utilizado en el análisis multivariado de factores pronósticos.

SÍNTOMA	DIAGNÓSTICO	
	No.	%
Dolor local	10	29,4
Síntomas generales	9	26,5
Cojera	8	23,5
Adenopatías	8	23,5
Tumor óseo	7	20,6
Exoftalmos	7	20,6
Fiebre	6	17,6
Brote en la piel	6	17,6
Polidipsia	6	17,6
Palidez	5	14,7
Tos-disnea	4	11,8
Poliuria	3	8,8
Fractura patológica	3	8,8

TABLA 1: Signos y síntomas al diagnóstico.

Resultados

Población

Un total de 34 pacientes con edades entre 0,3 y 47 años (mediana 3,0) fueron incluidos en el estudio. La mediana para el tiempo de evolución de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue de tres meses y la media del tiempo de seguimiento, de 3,48 años (rango, 0,08 a 13,0). Los hombres representaron el 56,9% (n=18) de la muestra, la mayoría de ellos con edades entre uno y diez años al momento del diagnóstico. De los 34 casos estudiados siete murieron (20,5%), seis de ellos en un periodo inferior a tres años. Dentro del análisis de las características clínicas, el tipo de presentación más frecuente fue el multisistémico con un 47,1% (16 pacientes), seguido

de aquellos con enfermedad monostótica 29,4% (10 pacientes). El promedio de edad en el grupo de pacientes con compromiso multisistémico fue de 1,3 años y de un año para aquellos con enfermedad monostótica.

Características clínicas generales

Las manifestaciones clínicas con las que inicialmente se presentó la enfermedad fueron variadas. Las más frecuentes fueron dolor local óseo (29,4%), síntomas generales (26,5%), cojera y adenopatías (23,5%). En la TABLA 1 se muestran los signos y síntomas manifestados al momento del diagnóstico de la enfermedad.

Al diagnóstico inicial se encontraron comprometidos el sistema óseo en 27 pacientes (79,4%); la piel, en catorce (41,2%); los órganos linfáticos, en nueve (26,5%); el sistema endocrino, en seis (17,6%); y el hígado, en cinco de los casos estudiados (14,5%). Algunos sitios de compromiso inusual en la serie fueron: el sistema nervioso central en un paciente con signos al diagnóstico de hipertensión endocraneana; dos pacientes con lesiones en el oído (5,9%); cuatro con alteraciones esplénicas (11,8); tres pacientes con alteraciones pulmonares (8,8%); tres en la médula ósea (8,8%); una paciente con lesión aislada en el cérvix y la cúpula vaginal a la que se le practicó histerectomía más linfadenectomía debido al diagnóstico clínico e histopatológico inicial de adenocarcinoma de cérvix, cuya patología definitiva fue compatible con enfermedad de células de Langerhans.

Durante la evolución los sistemas afectados con mayor frecuencia fueron: el sistema óseo en treinta pacientes (88,2%); la piel, en catorce (41,2%); y el sistema endocrino, en once de los casos (32,4%). Después del diagnóstico dos pacientes adicionales presentaron compromiso en el oído, y uno en el pulmón.

Lesiones mucocutáneas

Las pápulas fueron las lesiones dermatológicas primarias más frecuentes con las que se manifestó la enfermedad.

SIGNO	DIAGNÓSTICO		EVOLUCIÓN	
	No.	%	No.	%
Pápulas	8	23,5	9	26,5
Placas	3	8,8	6	17,6
Tumores	0	0	2	5,9
Púrpura	2	5,9	2	5,9
Vesículas	0	0	1	2,9
Úlceras	1	2,9	1	2,9
Otras	3	8,8	1	2,9

TABLA 2. Signos en la piel al diagnóstico y durante la evolución.

Los principales signos en la piel al momento del diagnóstico y durante la evolución se presentan en la TABLA 2.

El sitio más frecuente de aparición de las lesiones en la piel fue el tórax, en ocho de los pacientes (23,5%), seguido por el cuero cabelludo y los pliegues en un 20% cada uno; a pesar de la media de edad de los sujetos incluidos, sólo en tres pacientes (8%) se encontraron lesiones en el área del pañal. Algunos signos de importancia encontrados en las mucosas durante el diagnóstico y la evolución fueron los nódulos (2,9 a 5,9%) y las úlceras. El 6% de los pacientes presentaron lesiones en la mucosa genital y el 2,9% en la cavidad oral. En un paciente se encontraron lesiones en la encía y el paladar.

Lesiones óseas

El 79,4% de los pacientes presentaron lesiones óseas; de estos, cuatro (11,8%) tuvieron fracturas; cinco (14,7%), deformidad y un paciente, esclerosis focal. En más del 50% de los casos los sujetos refirieron durante la evolución dolor óseo localizado o difuso que se incrementaba con el esfuerzo físico y disminuía ligeramente con el reposo.

Los sitios más frecuentes de compromiso óseo fueron: el cráneo en veinte pacientes (59%); la pelvis en trece casos (38,2%); y los miembros inferiores en once casos (32,4%). El 80% de los pacientes con este tipo de lesiones recibieron quimioterapia; 76%, corticoides sistémicos; 32%, radioterapia y 44%, curetaje o resección quirúrgica.

Compromiso endocrinológico

Once (32%) de los 34 pacientes de la serie presentaron compromiso endocrinológico durante el periodo de observación; todos ellos tuvieron signos y síntomas compatibles con diabetes insípida, en tres se diagnosticó retardo del desarrollo pondero estatural y en uno, hipotiroidismo. La mediana del tiempo entre el diagnós-

tico de histiocitosis y el desarrollo de diabetes insípida fue de cuatro meses (rango, 0,2 a 48), media de GH de 1,8 ng/ml y sodio al diagnóstico de 155,5 meq/l, TSH, T3 y T4 dentro de límites normales. En tres de los pacientes con compromiso endocrinológico se evidenciaron lesiones craneales osteolíticas y en uno, masa frontal intracraneal.

En aquellos sujetos con diabetes insípida el tratamiento de elección fue la combinación entre carbamazepina e hidroclorotiazida. Sólo uno de los pacientes recibió cíclicamente vasopresina debido al difícil control de la hipernatremia.

Diagnóstico

Se confirmó el diagnóstico con estudio histopatológico de hueso en el 65% de los casos, en el 23,5% de los casos con biopsia de piel y 17% en biopsia de medula ósea. En trece de los pacientes se practicó S100 y en uno, CD1.

Tratamiento

La monoquimioterapia fue el tratamiento de elección; el 70,6% recibieron tratamiento quimioterapéutico; de estos, veinte (51%) recibieron vinblastina; nueve (27%), etoposido; cuatro (12%), 6-mercaptopurina y uno (3%), ciclofosfamida. A tres de los pacientes se les administró esquema CHOP debido a la pobre respuesta obtenida con la monoquimioterapia y a la progresión de la enfermedad.

Uno de los pacientes con respuesta inicial favorable a la intervención falleció posteriormente por leucemia mieloide aguda, seis (17%) presentaron mejoría con una o dos recurrencias y nueve (26%) presentaron un curso con tres o más recurrencias de la enfermedad durante el periodo de observación. El uso de quimioterapia no se asoció con el estado final de la enfermedad (Fisher exact test $p=0,44$). La TABLA 3 muestra los tratamientos administrados según los grupos de estadificación de la en-

TRATAMIENTO	AISLADO EN PIEL	MONOSTÓTICO	POLIOSTÓTICO	MULTISISTÉMICO
Corticoide tópico	1			1
Corticoide sistémico		5	5	14
Vinblastina		3	5	12
Etoposido		2	1	6
6 Mercapto purina		1		3
Esquema CHOP		1		1
Radioterapia	1	3		7
Cirugía	1	7	1	4
Interferón		1		1
Criocirugía	1			1

TABLA 3: Tratamiento según clasificación de la enfermedad.

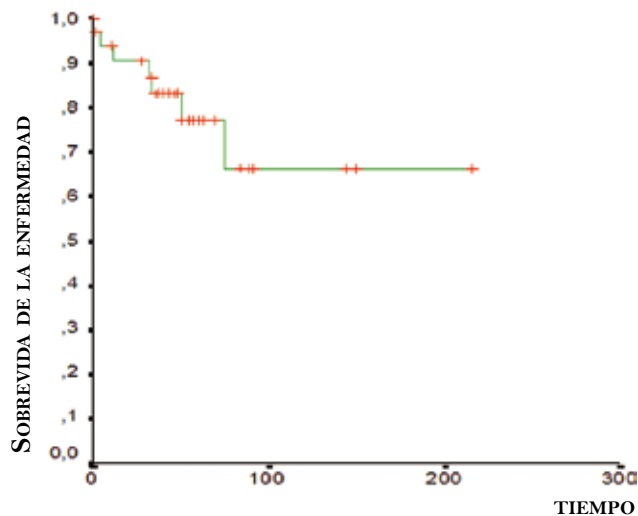


FIGURA 1: Sobrevida global

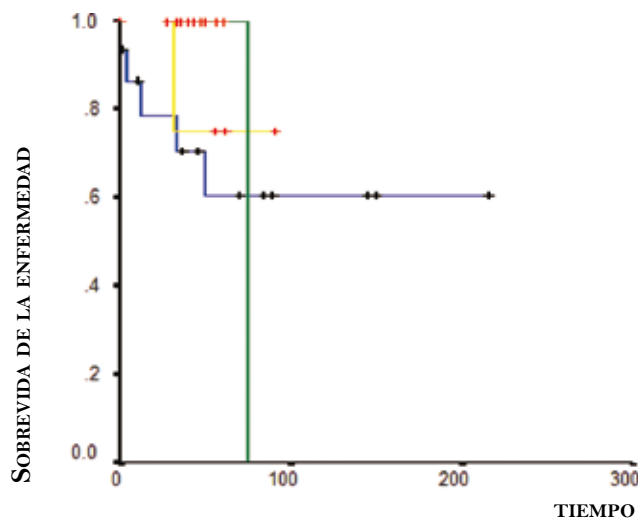


FIGURA 1: Sobrevida según clasificación de la enfermedad

fermedad. Debe tenerse en cuenta que algunos pacientes recibieron más de un tratamiento.

Secuelas y supervivencia

El rango del tiempo de seguimiento del grupo de pacientes incluidos en el estudio fue de 0,23 a 216,04 meses (mediana de 43,45 meses). La supervivencia acumulada al año fue de 90,4%; a los tres años, de 83% y a los seis años, del 66%. La media de supervivencia fue de 156,93 meses (IC 95% 117,15; 196,72); siete pacientes (20%) murieron, dos (5,9%) por progresión de la enfermedad, uno con compromiso neurológico (hipertensión endocraneana) y otro con hipernatremia grave de difícil control secundaria a diabetes insípida. Uno de los sujetos falleció por leucemia

mieloide aguda como segundo primario diagnosticado después de la administración de VP16 (etoposido). En la FIGURA 1 se muestra la curva de supervivencia global.

La media de edad al diagnóstico de los pacientes que murieron fue de 1,2 años (rango, 0,3 a 2,0 años), de estos el 54,7% ($n = 4$) eran de sexo masculino. El tiempo medio entre el diagnóstico y la muerte fue de 29,41 meses (rango, 0,43 a 75,47 meses).

En los pacientes con compromiso multisistémico ($n=16$) la media de supervivencia fue de 140,1 meses (IC 95% 86,82; 193,19), para enfermedad monostótica ($n=10$) 75,47 meses y para compromiso poliostótico ($n=6$), de 75,78 meses (IC 95% 50,80; 100,76). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de supervivencia para los tres grupos (Log rank test 1,88 $p= 0,5967$). En la FIGURA 2, se muestran las curvas de supervivencia según la clasificación de la enfermedad.

Las diferentes variables clínicas que caracterizaron a los pacientes fueron ingresadas en el estudio de factores pronósticos. El análisis univariado demostró significancia para las variables fiebre, presentación de síntomas generales, compromiso hepático y pulmonar al diagnóstico, compromiso óseo durante la evolución, fracturas patológicas y tiempo de evolución mayor a un año. Ninguna de las variables anteriores demostró importancia dentro del análisis multivariado de factores pronósticos realizado con el modelo semiparamétrico de Cox.

Discusión

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad de presentación infrecuente con una incidencia aproximada de 0,45 casos por 100 000 niños en Francia, un caso por 200 000 habitantes en Estados Unidos.^{5,9} y 1 a 2 casos por millón en adultos.¹⁰

El conocimiento acerca de la etiopatogenia de esta entidad es limitado. Se ha debatido ampliamente si se trata de un proceso reactivo o neoplásico. En favor de la teoría reactiva se encuentran los casos con compromiso pulmonar aislado en adultos, en los cuales el cigarrillo se ha asociado al desarrollo de la enfermedad.¹¹ Los hallazgos de que las células de Langerhans no presentan anormalidades cromosómicas ni genómicas y cuando se transfieren a ratones inmunosuprimidos no se generan lesiones similares a las descritas en humanos;¹¹ el estado de maduración de las células; la ausencia de un establecimiento de líneas celulares a partir de muestras de tejidos de histiocitosis de células de Langerhans, y los casos documentados con regresión espontánea.¹²

En favor de la teoría neoplásica tenemos estudios en los cuales se ha demostrado un comportamiento monoclonal de la enfermedad, al evidenciar que células CD1a+ de diferentes lesiones en pacientes individuales presentan el mismo polimorfismo.^{1,2,4} Algunos autores han propuesto

inclusive que la histiocitosis de células de Langerhans sea una neoplasia de bajo grado.¹³

Se ha descrito la coexistencia de la enfermedad con desórdenes malignos, los cuales pueden preceder aparecer simultánea o posteriormente al diagnóstico de la enfermedad.¹⁴ Está reportada la asociación con carcinomas pulmonares¹⁵ y clásicamente con leucemias,¹⁴ pero se desconoce si la causa de esta asociación es una predisposición genética a la enfermedad o el efecto mutagénico de la quimioterapia.¹³

Se han publicado múltiples reportes de hitiocitosis de células de Langerhans desde su descripción; sin embargo, un gran número de ellos poseen importantes sesgos de selección debido a que se restringen a casos estudiados en centros de referencia, lo que altera las correctas descripciones acerca del curso de la enfermedad. Esta serie de diez años es incapaz de minimizar esta condición, pero permite extraer algunas conclusiones interesantes de la enfermedad en nuestro entorno.

La histiocitosis suele presentarse con mayor frecuencia en la niñez, hecho que se confirma en este estudio (mediana de tres años) y que concuerda con otras descripciones; sin embargo el rango varía ampliamente y se encuentran en la literatura casos desde el nacimiento hasta los 83 años.^{7,16}

La clasificación de la enfermedad ha sido simplificada de manera similar a lo reportado en otros estudios, teniendo en cuenta los grupos de compromiso limitado a la piel, enfermedad monostótica, compromiso polioestótico y multisistémico. En esta serie se encontró un importante número de pacientes con enfermedad multisistémica, 16 pacientes (47,1%), seguido de aquellos con enfermedad monostótica (29,4%/10 pacientes), lo que se diferencia de otras publicaciones en las que predomina el compromiso monostótico.^{5,7}

La edad promedio al diagnóstico en el subgrupo de pacientes con compromiso multisistémico fue de 1.3 años, menor que la edad del grupo general encontrada en el estudio, lo que coincide con lo descrito previamente en la literatura.⁸

Con respecto al comportamiento sintomático de la enfermedad al momento del diagnóstico, Howarth y colaboradores encontraron que el dolor óseo localizado (41%) y la disnea (14%) fueron los hallazgos clínicos dominantes en una serie de 314 pacientes con histiocitosis. En este estudio los síntomas y signos de mayor relevancia fueron de igual forma el dolor óseo en el 29.4% de los casos, seguido por síntomas generales inespecíficos (26%), cojera (23.5%) y adenopatías (23.5%), indicándonos que las manifestaciones iniciales de la enfermedad en la serie estudiada son principalmente de tipo general y esquelético.^{5,6,7} Las pápulas fueron las lesiones dermatológicas primarias más frecuentes y la púrpura,

clásicamente descrita dentro de las lesiones cutáneas causadas por la enfermedad, sólo se observó en 2 de 34 casos (5.9%) ambos con trombocitopenia.⁹

La manifestación endocrinológica más frecuente fue la diabetes insípida, que se presentó en once de los pacientes, mientras en una minoría se encontraron alteraciones pondoestaturales e hipotiroidismo, comportamiento similar al reportado previamente por el grupo francés de estudio para histiocitosis, que en 348 casos identificó un 17,5% de diabetes insípida asociada principalmente a enfermedad multisistémica, deficiencia de hormona del crecimiento en un 4,7% e hipotiroidismo en un 2,5%.^{5,6,7,8} Cabe mencionar que la mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el desarrollo de diabetes insípida fue de cuatro meses, inferior al tiempo promedio mencionado en la literatura,¹⁷ lo cual puede ser explicado por el sesgo de selección del estudio dado por el número de pacientes con enfermedad multisistémica grave.

Los tratamientos empleados dentro de la serie fueron variados y no permiten obtener conclusiones acerca de su eficacia o seguridad en el manejo de esta entidad; sin embargo, el comportamiento de la enfermedad hace suponer su beneficio, a pesar de encontrarse efectos secundarios como el desarrollo de un segundo primario en un paciente tratado con VP16 (etoposido). En algunos estudios se ha sugerido que el uso inicial de esquemas quimioterapéuticos permite reducir las tasas de recurrencia y algunas complicaciones como la diabetes insípida.¹⁷ Nuestro estudio incluye 24 pacientes que recibieron tratamiento con corticoide sistémico y quimioterapia, de los cuales a nueve se les administró etoposido y a dos, esquema CHOP. La radioterapia, la cirugía y la criocirugía fueron reservadas principalmente para pacientes con compromiso óseo o limitado a la piel. El diseño y conducción de estudios multicéntricos prospectivos que permitan comparar las tasas de recurrencia, efectos secundarios, curso y sobrevida dependiendo de la gravedad de la enfermedad permitirán responder la pregunta acerca de cuál es el mejor tratamiento para la histiocitosis de células de Langerhans.

La sobrevida global al año fue de 90,4%; a los tres años, de 83% y a los seis años, del 66%; datos similares a los encontrados en series de gran tamaño como la de Greenberger y colaboradores² quienes después de ocho años de seguimiento describieron un 60% de sobrevida o la de Willis y colaboradores con un 41% de sobrevida después de 30 años de seguimiento.⁸ La media de sobrevida fue de 156,93 meses (IC 95% 117,15; 196,72); siete pacientes (20%) murieron, 71,4% (n=5) de ellos tenían enfermedad multisistémica y cuatro habían recibido tratamiento quimioterapéutico para el control de la enfermedad.

A partir de los datos obtenidos de nuestra población de

estudio podemos decir, en conclusión, que la histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad con presentación variable y curso prolongado, que suele complicarse con secuelas graves y limitantes como la diabetes insípida, más frecuentes en el grupo de pacientes con enfermedad multisistémica. A pesar del sesgo de selección de pacientes debido a la inclusión de sujetos con compromiso más extenso, el comportamiento general de la enfermedad en el Instituto Nacional de Cancerología es similar al descrito en otras series de gran tamaño que corrigen este problema.

Referencias

1. Schmitz L, Favara BE. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 221-46.
2. William CL, Busque L, Griffith BB, McClain KL, Duncan MH, Gilliland DG. Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) – a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994; 331:154-60.
3. Caputo R. Langerhans cell histiocytosis. Fitzpatrick TB, Freedber IM, Eisen A, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. In: *Dermatology in General Medicine*, ed 5. New York, Mc Graw-Hill. 1998. Vol 2; .p. 1882 – 92.
4. Yu RC, Chu C, Buluwela L, Chu AC. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994; 343: 767-8.
5. The French 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.
6. Kilpatrick S, Wenger D, Gilchris G, Shives T, Wollan P. Langerhans cell histiocytosis (Histiocytosis X) of Bone. *Cancer* 1995;76: 2471-84.
7. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis. Diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278-90.
8. Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger 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.
9. Belaich S. Langerhans cell histiocytosis. *Dermatology* 1994; 189(supl 2): 2-7.
10. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006; 76: 363-8.
11. Sundar KM, Gosselin MV, Chung HL, Cahill BC. *Chest* 2003; 123:1673-83.
12. Nezelof C, Basset F. An hypothesis of 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.
13. Savasan S. An enigmatic disease: childhood Langerhans cell histiocytosis in 2005. *International Journal of Dermatology* 2006; 45: 182-8.
14. Egeler RM, Neglia JP, Aricó M, Favara BE, Heitger A, Nesbit ME. Acute leukemia in association with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 81-5.
15. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, Brennan CA, Nesbit ME. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993; 71: 865-73.
16. Wolfson S, Botero F, Hurwitz S, Pearson H. Pure cutaneous histiocytosis X. *Cancer* 1981; 48: 2236-8.
17. Aricó M, Egeler RM. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin N Am* 1998; 12:247-57.