

# Histiocitosi en pediatria: la gran simuladora

Judith Raya-Muñoz<sup>1</sup>, Raquel Carreres-Roda<sup>1</sup>, Marc Tobeña Rué<sup>1</sup>, Victòria Rello-Saltor<sup>1</sup>, Constantino Sábado-Álvarez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servei de Pediatria i <sup>2</sup> Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUM

**Fonament.** La histiocitosi de cèl·lules de Langerhans (HCL) és una malaltia caracteritzada per l'acumulació anormal de cèl·lules del sistema monocitocomacrofàgic, amb una presentació clínica molt variable. Sovint, atesa la gran variabilitat clínica d'aquesta entitat, es fan diagnòstics tardans que repercuteixen en el pronòstic.

**Objectiu.** Descriure les principals manifestacions clíniques de l'histiocitosi de cèl·lules de Langerhans (HCL) en un hospital de tercer nivell els darrers catorze anys.

**Mètode.** Estudi observacional, descriptiu i retrospectiu dels casos d'HCL tractats a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Criteris d'inclusió: edat dels participants (de 0 dies fins a 18 anys), període d'estudi (2006-2021) i diagnòstic de la malaltia, basat en el diagnòstic clínic o la confirmació histològica. Mitjançant la revisió d'històries clíniques es van registrar variables demogràfiques (edat i sexe), clíniques (forma de presentació, manifestacions inicials, evolució i recaigudes) i troballes rellevants en les proves complementàries.

**Resultats.** Es van revisar 55 casos diagnosticats d'HCL. La mitjana d'edat de presentació va ser 4,5 anys (RI 1-8), amb predomini del sexe masculí (3:1). El motiu de consulta més freqüent ha estat l'aparició d'una tumoració (20%, sobretot a la zona cranial), seguit per dolor ossi (14,5%), polidipsia i poliúria (9,1%), tortícolis (9,1%), coixesa, exantema cutani i febre (7,3% cadascuna). Basant-nos en la classificació LCH-IV, la majoria es van classificar com a unisistèmiques (71%) enfront de les multisistèmiques (29%).

**Conclusions.** L'HCL és una malaltia poc freqüent en pediatria, però amb un espectre clínic ampli que comporta diagnòstics tardans associats a complicacions. Té molta importància conèixer aquesta entitat i les seves manifestacions principals.

**Paraules clau:** Histiocitosi. Histiocitosi de cèl·lules de Langerhans. Histiocitosi de cèl·lules no Langerhans. Cèl·lules de Langerhans. Pediatria.

## HISTIOCYTOSIS EN PEDIATRIA: LA GRAN SIMULADORA

**Fundament.** La histiocitosi de cèl·lules de Langerhans (HCL) es una enfermedad caracterizada por la acumulación anormal de células del sistema monocítico-macrofágico, con una presentación clínica muy variable. A menudo, dada la gran variabilidad clínica de esta entidad, se realizan diagnósticos tardíos que repercuten en su pronóstico.

**Objetivo.** Describir las principales manifestaciones clínicas de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) en un hospital de tercer nivel en los últimos 14 años.

**Método.** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de los casos de HCL tratados en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Criterios de inclusión: edad de los participantes (de 0 días de vida hasta 18 años), período de estudio (2006-2021) y diagnóstico de la enfermedad, basado en el diagnóstico clínico o la confirmación histológica. Mediante la revisión de historias clínicas, se registraron variables demográficas (edad y sexo), clínicas (forma de presentación, manifestaciones iniciales, evolución y recaídas) y hallazgos relevantes en las pruebas complementarias.

**Resultados.** Se revisaron 55 casos diagnosticados de HCL. La media de edad de presentación fue 4,5 años (RI 1-8), con predominio del sexo masculino (3:1). El motivo de consulta más frecuente ha sido la aparición de una tumoración (20%, sobre todo a nivel craneal), seguido por dolor óseo (14,5%), polidipsia y poliuria (9,1%), tortícolis (9,1%), cojera, exantema cutáneo y fiebre (7,3% cada una). Basándonos en la clasificación LCH-IV, la mayor parte se clasificaron como unisistémicas (71%) frente a las multisistémicas (29%).

**Conclusiones.** La HCL es una enfermedad poco frecuente en pediatría pero con un amplio espectro clínico que comporta diagnósticos tardíos asociados a complicaciones. Resulta de gran importancia conocer a esta entidad y sus principales manifestaciones.

**Palabras clave:** Histiocitosis. Histiocitosis de células de Langerhans. Histiocitosis de células no Langerhans. Células de Langerhans. Pediatria.

## HISTIOCYTOSIS IN PEDIATRICS: THE GREAT SIMULATOR

**Background.** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a disease characterized by the abnormal accumulation of cells of the monocyte-macrophage system. Its clinical presentation is highly variable, which can lead to late diagnosis and worse outcomes.

**Objective.** To describe the main clinical manifestations of LCH in a tertiary hospital in the last 14 years.

**Method.** Observational, descriptive, and retrospective study of children with LCH treated at the Hospital Universitari Vall d'Hebron. Inclusion criteria: age of the participants (0 days of life and up to 18 years), study period (2006-2021) and diagnosis of the disease based on clinical diagnosis or histological confirmation. We recorded demographic variables (age and sex), clinical characteristics (form of presentation, initial manifestations, evolution, and relapses), and relevant findings in diagnostic tests.

**Results.** 55 children diagnosed with LCH were reviewed. The mean age at presentation was 4.5 years (IR 1-8), with a predominance of males (3:1). The most frequent reason for consultation was the

Correspondència: Judith Raya Muñoz  
C/ Padilla, 271. 08025 Barcelona  
judith.raya@vallhebron.cat

Treball rebut: 12.04.2023  
Treball acceptat: 02.10.2023

Raya-Muñoz J, Carreres-Roda R, Tobeña Rué M, Rello-Saltor V, Sábado-Álvarez C.  
**Histiocitosi en pediatria: la gran simuladora.**  
Pediàtr Catalana. 2023;83(3):101-5.

appearance of a lump (20%, especially at the cranial level), followed by bone pain (14.5%), polydipsia and polyuria (9.1%), torticollis (9.1%), and limping, skin rash, and fever (7.3% each). Based on the LCH-IV classification, most were classified as single-system (71%) versus multi-system (29%).

**Conclusions.** LCH is a rare disease in pediatrics but with a wide clinical spectrum that can lead to late diagnoses and subsequent complications. It is of great importance to know this entity and its main manifestations.

**Keywords:** *Histiocytosis. Langerhans-Cell Histiocytosis. Non-Langerhans-Cell Histiocytosis. Langerhans Cells. Pediatrics.*

## Introducció

La histiocitosi de cèl·lules de Langerhans (HCL) és una malaltia caracteritzada per l'acumulació de cèl·lules pertanyents al sistema mononuclear fagocític (cèl·lules dendrítiques, monòcits i macròfags) en diferents òrgans i sistemes.

És una entitat poc freqüent, en general, però de predomini en l'edat infantil, per la qual cosa té una importància vital que el pediatre pugui conèixer-la i identificar-la. Quant a l'epidemiologia, té una incidència estimada que varia de dos a nou casos per milió d'infants de menys de 15 anys per cada any, i una incidència màxima entre els 1 i 3 anys<sup>1</sup>. La relació entre sexe masculí i femení s'estima en 2,5:1<sup>2</sup>.

Els darrers anys s'han fet descobriments importants quant a la patogènia<sup>3</sup>. El curs clínic pot arribar a ser molt variable, des d'una malaltia autolimitada, fins a un curs ràpidament progressiu i que fins i tot pot portar a la mort del pacient. Les manifestacions clíniques principals dependran de la localització de les lesions i de l'extensió que tinguin.

Generalment, els pacients amb HCL poden dividir-se en dos grans grups basats en el grau d'afectació: HCL unisistèmica i HCL multisistèmica. El pronòstic estarà determinat per l'afectació dels denominats òrgans de risc: fetge, melsa i moll de l'os<sup>4</sup>.

L'afectació sol tenir lloc més freqüentment a l'os (80% dels casos), la pell (33%) i la hipòfisi (25%). Altres òrgans que es poden veure involucrats són el fetge, la melsa, el sistema hematopoètic i els pulmons (15% cada cas), els ganglis limfàtics (5-10%) i el sistema nerviós central, excloent la hipòfisi (4-24%)<sup>4</sup>.

El diagnòstic és principalment clínic i anatomopatològic, i moltes vegades tardà, atesa la gran variabilitat clínica de l'entitat i la semblança que té amb altres patologies; això pot comportar seqüeles importants en els pacients, presents fins al 30-40% dels casos<sup>3</sup>. El diagnòstic de confirmació es basa en l'estudi histològic, i resulta característica la presència de cèl·lules de Langerhans patològiques (CD1a, S100 i/o CD207 positives)<sup>5</sup>.

El maneig terapèutic és variable, amb opcions de primera línia com ara un maneig conservador amb obser-

vació de l'autoinvolució de les lesions, o altres tractaments, com ara corticoides locals o inhibidors de la ciclooxigenasa-2 via oral per a lesions òssies exclusives. En pacients refractaris o bé en reactivacions estan indicats tractaments de segona línia com ara la quimioteràpia intensa i inhibidors de BRAF en els que presenten la mutació o inhibidors MEK en els que no la tenen.

En aquest estudi s'han revisat i analitzat tots els casos ( $n=55$ ) d'HCL diagnosticats o tractats a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) (centre de referència en aquesta patologia) en els darrers quinze anys (2006-2021) amb l'objectiu de conèixer les presentacions principals d'aquesta malaltia i remarcar la importància del pediatre alhora de sospitar-la i fer-ne un reconeixement precoç.

## Material i mètodes

Estudi amb disseny observacional, descriptiu i retrospectiu dels casos d'HCL tractats a l'HUVH. Entre els criteris d'inclusió hi havia: edat dels participants (de 0 dies fins a 18 anys), el període d'estudi (2006-2021) i el diagnòstic de la malaltia, basat en el diagnòstic clínic o la confirmació histològica.

Mitjançant la revisió d'històries clíniques, es van registrar variables demogràfiques (edat i sexe), clíniques (forma de presentació, manifestacions inicials, evolució i recaigudes) i troballes rellevants en les proves complementàries.

Per a l'anàlisi descriptiva de les dades es va fer servir el programa IBM SPSS Statistics versió 23. Les variables contínues es mostren com a mitjanes  $\pm$  rang interquartílic (RI), mentre que les variables categòriques es mostren com a valor numèric o proporcions en percentatge respecte a la mostra.

## Resultats

Es van revisar 55 casos diagnosticats d'HCL. Pel que fa a l'edat, la mitjana de la mostra va ser de 4,5 anys (RI 1-8). Pel que fa al sexe, la majoria de casos (74,5%) pertanyien al sexe masculí, amb una relació masculí:femení de 3:1. La majoria dels casos (60%) van ser derivats d'altres centres per fer-ne la valoració, mentre que el grup restant (40%) van consultar primàriament a urgències del nostre centre.

Pel que fa als motius de consulta principals a la mostra, es va observar que l'aparició d'una tumoració (principalment a la zona cranial) va resultar el motiu de consulta més freqüent (20%). Altres manifestacions recurrents a la mostra van ser el dolor ossi (14,5%) en múltiples localitzacions, però especialment a la zona lumbar, la polidipsia i la poliúria (9,1%), la torticollis (9.1%), la coixesa (7,3%), l'exantema cutani (7,3%) i la febre (7.3%), sobretot de caràcter recurrent. Altres motius de consulta o derivació al nostre centre menys fre-

qüents van ser cefalea, presència de citopènies de forma repetida en anàlisis sanguínies, edema palpebral, estancament ponderal, otorrea i troballes incidentals en estudis d'extensió de traumatismes cranioencefàlics.

Pel que fa a la forma de debut, sobre la base de la classificació de la LCH-IV (International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis), el 71% (39 casos) es va presentar en forma de malaltia unisistèmica i el 29% restant (16 casos) amb malaltia multisistèmica. Del 71% de pacients que van presentar malaltia unisistèmica, només en 2 (5%) va ser en forma d'afectació dèrmica sense altres manifestacions. En canvi, els 37 restants (95%) van manifestar la malaltia a nivell ossi (9 de forma multifocal i 28 de forma unifocal).

En 39 pacients (70,9%), i per tant la majoria, la malaltia es va manifestar en forma d'afectació òssia, i altres manifestacions, com la diabetis insípida (7,2%) o l'afectació cutània (27%) van ser menys freqüents. Quant a les alteracions òssies, el 43,6% dels pacients van presentar afectació en ossos considerats com a localitzacions especials (lesions vertebrals amb component intraespinal significatiu o lesions en ossos facials i base del crani). En l'HCL, l'afectació d'òrgans de risc (sistema hematopoètic, melsa i fetge) pronostica una pitjor evolució i un risc més elevat<sup>6</sup>. A la mostra d'estudi, tan sols el 7,2% dels pacients van presentar-hi alguna alteració.

Pel que fa al diagnòstic confirmatori mitjançant biòpsia de l'òrgan afectat o més accessible, va ser possible en 44 pacients (80%); a la resta no es va considerar per dificultat intrínseca o per no necessària, en considerar que la malaltia es trobava en fase autoinvolutiva en el moment del diagnòstic.

A l'hora d'analitzar els tractaments rebuts, 16 pacients (29%) no van rebre cap mena de tractament curatiu, amb control evolutiu i involució de les lesions.

Finalment, es va analitzar l'existència de seqüeles a llarg termini sense tenir en compte si s'havia fet tractament o no. Dels 55 pacients estudiats, en 7 (12,7%), es van trobar seqüeles en relació amb la malaltia (dolors ossis, hemosiderosi hepàtica, vèrtebres planes i inestabilitats de columna, i diabetis insípida).

## Discussió

L'HCL és una malaltia poc comuna i clínicament heterogènia d'etiologia poc coneguda. Es caracteritza per la proliferació neoplàstica de cèl·lules de Langerhans, que són cèl·lules mononuclears dendrítiques que generalment es troben a l'epidermis, la mucosa, els ganglis limfàtics i la medul·la òssia<sup>5</sup>.

Tal com s'objectiva en aquest estudi, hi ha diversos estudis que mostren un predomini masculí en l'entitat<sup>6</sup>. Pot tenir lloc en qualsevol grup d'edat, però de

forma consistent amb aquest estudi, predomina en nens de menys de 15 anys<sup>4</sup>.

Es debat si l'HCL és un procés de naturalesa reactiva o neoplàstica. La presència de remissions espontànies de lesions d'HCL, els infiltrats predominantment inflamatoris i escassament proliferatius i la producció de múltiples citocines, van a favor d'un origen reactiu<sup>6</sup>.

D'altra banda, la capacitat clonal de les cèl·lules de les lesions d'HCL, la presència de mutacions en gens activadors a la via de la proteïna-cinasa activada per mitògens (MAPK), el desenllaç fatal en alguns casos i la resposta a quimioteràpia en altres, van a favor d'un possible origen neoplàstic<sup>7-8</sup>. Quant a les mutacions a la via de la MAPK, la mutació oncogènica BRAF V600 E, responsable d'activar la primera via, es troba fins en el 50-60% dels pacients amb HCL<sup>7-11</sup>. També s'han documentat mutacions a ARAF, ERBB3, NRAS i KRAS en pacients amb HCL, però en taxes molt inferiors<sup>11</sup>. Fins ara no hi ha dades epidemiològiques que donin suport a una causa ambiental o infecciosa de l'HCL. En aquest estudi, la patogènia no va ser motiu d'investigació, però sí que es va analitzar la histologia en 40 dels 55 pacients i va resultar positiva per a S100 (32/40) i CD1A (34/40) en la majoria dels casos, de manera que és confirmatòria per al diagnòstic.

Les manifestacions clíniques de la malaltia varien en funció de les zones afectades i de l'extensió<sup>11</sup>. L'espectre d'aquesta malaltia pot arribar a ser molt ampli, i es pot presentar des de només com a única lesió focal òssia o dèrmica fins a un quadre agut, disseminat, fulminant i multisistèmic<sup>12</sup>. En general, els pacients amb lesions unifocals solen presentar-se entre els 5 i els 15 anys, mentre que els afectats de formes multisistèmiques tendeixen a ocórrer per sota dels 5 anys<sup>13</sup>.

L'afectació òssia és la més freqüent i es presenta fins en el 80% dels pacients en la bibliografia<sup>9</sup>, i en el 71% de la mostra. L'afectació unifocal és més freqüent que la multifocal<sup>14</sup>. L'os afectat més sovint és el crani (42% a la mostra), seguit de la columna, les extremitats, la pelvis i les costelles<sup>13, 15</sup>.

La simptomatologia pot ser molt variada i inclou dolor, edema i tumefacció de l'àrea afectada i fins i tot existència de fractures patològiques. L'afectació vertebral pot provocar compressions medul·lars i escoliosi<sup>1</sup>. També poden aparèixer pèrdua de visió o exoftàlmia i sordesa, si hi ha afectació de l'òrbita o de l'os temporal<sup>14-15</sup>.

L'afectació cutània és la segona manifestació més freqüent d'HCL, present fins en el 30-60% dels pacients, particularment en els lactants<sup>16</sup> i en el 30% a la mostra. A més, sol ser la forma de presentació fins en el 80% dels casos<sup>1, 16</sup>. No obstant això, una forma cutània aïllada de la malaltia és rara (el nombre de casos no supera el 12%, tan sols un cas a la mostra), sol afectar més els lactants de sexe masculí, i té un bon pronòstic<sup>17-19</sup>. Hi ha la possibilitat d'HCL cutània congènita en nadons (malaltia de Hashimoto-Pritzker),



que resulta poc comuna i està caracteritzada per la presència de nòduls cutanis de color marró vermellós autoregressius<sup>19-20</sup>. Les lesions cutànies poden adoptar diferents formes i diferents graus de gravetat. Les manifestacions més comunes inclouen una erupció similar a una dermatitis seborreica (Fig. 1), pàpules eritematoses marronoses amb crostes, escamoses o bé maculopapuloses, plaques o bé lesions eczematoses (Fig. 2 i 3)<sup>21-24</sup>.



Fig. 1. Erupció similar a la dermatitis seborreica al cuir cabellut que es presenta com a pàpules lleugerament elevades cobertes per escates de color marró groguenc.

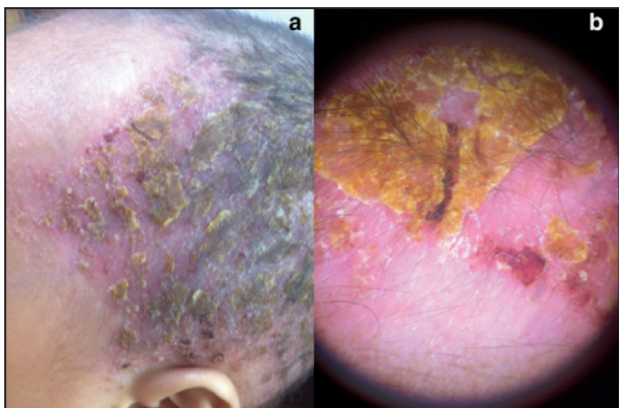


Fig. 2. 2a. Lesions similars a dermatitis seborreica en cuir cabellut. 2b. Petèquies i zones hemorràgiques sota examen dermatoscòpic a l'àrea afectada observada en 2a.



Fig. 3. Placa eritematosa erosiva sobre l'àrea inguinal esquerra.

Les lesions poden ser extenses i afectar el cuir cabellut, la cara, el tronc, les natges i la zona intertriginosa. El tronc sol ser el lloc més afectat<sup>25</sup>. En la primera infància sovint prenen la forma de pàpules i butllofes. En infants més grans pot aparèixer també una erupció descamativa maculopapular, principalment al cuir cabellut, retroauricular, inguinal o axil·lar. És freqüent que les lesions ulceroses darrere de les orelles o que afecten sobretot cuir cabellut, aixelles, genitals o regió perianal es diagnòstiquin erròniament d'infeccions bacterianes o fúngiques. L'aparició de lesions tardanes i de curs perllongat s'associa més a malaltia multisistèmica, mentre que la presència de mutacions BRAF s'associa a lesions cutànies de resolució ràpida. L'afectació de mans, peus i l'existència de necrosi sol estar associada a un bon pronòstic<sup>19</sup>. També s'han descrit casos d'afectació unguial (solcs longitudinals, onicòlisi, hiperqueratosi subunguial, pústules i estries). En els casos amb afectació unguial s'ha vist un augment de fins al 50% d'afectació pulmonar concomitant, tot i que amb les dades actuals no es pot considerar un factor de mal pronòstic<sup>25</sup>.

Una altra manifestació molt típica i característica d'aquesta entitat és la diabetis insípida (DI) per afectació de l'eix hipotalamohipofisiari (fins al 25% dels casos, 8% a la mostra)<sup>19</sup>. L'afectació se sol presentar amb polidípsia, poliúria i nictúria, i tindrà lloc amb més freqüència en pacients que, tal com s'observa en aquest estudi, presentin lesions craniofacials als ossos del crani. La deficiència d'hormona de creixement és la segona endocrinopatia més freqüent observada en aquests pacients, i n'afecta fins al 10%<sup>26</sup>.

Quant a altres manifestacions possibles del sistema nerviós central (SNC), la síndrome neurodegenerativa de l'SNC associada a HCL només es dona entre l'1 i el 3% dels casos. Aquesta entitat es tracta d'una forma progressiva i de vegades devastadora de la malaltia que es manifesta inicialment com a dèficits neurològics subtils (atàxia, disàrtria, tremolor, vertigen, nistagme, retard en el desenvolupament psicomotor, trastorns del comportament) que progressen fins a un deteriorament complet. Els pacients amb alt risc de desenvolupar aquesta entitat solen ser infants amb malaltia multisistèmica, DI o amb afectació dels ossos temporal, petrós, orbitari o zigomàtic<sup>26</sup>.

L'afectació del fetge o la melsa és rara i de mal pronòstic i cal sospitar-la en els casos que presentin hepatomegàlia o esplenomegàlia. En el cas de l'afectació hepàtica, les proves d'imatge com l'ecografia, la tomografia computada (TC) i la ressonància magnètica (RM) seran crucials per al diagnòstic<sup>26</sup>.

L'afectació a la zona medul·lar causa una insuficiència hematopoètica que clínicament es manifesta com a anèmia, leucopènia o trombocitopènia. Aquesta és poc freqüent (observada en tan sols 5 pacients dels 55 de la mostra) i passa amb més freqüència en infants petits amb afectació multisistèmica i afectació de fetge,

melsa, ganglis limfàtics i pell. Alguns pacients amb HCL d'alt risc poden presentar hemofagocitosi i limfohistiocitosi hemofagocítica<sup>27</sup>.

L'afectació dels ganglis limfàtics ocorre aproximadament en el 13% dels pacients amb HCL (15% a la mostra). Els ganglis cervicals són els afectats més comunament, però també els axil·lars, els inguinals, els mediastínics i els retroperitoneals<sup>8-9</sup>.

L'afectació pulmonar és menys freqüent en infants que en adults. Els pacients amb afectació pulmonar poden presentar tos no productiva, dispnea, taquipnea i dolor toràcic, a més de símptomes constitucionals com ara malestar general, fatiga, pèrdua de pes i febre<sup>2,9</sup>. Encara que antigament i en les guies anteriors el pulmó era considerat un òrgan de risc, estudis recents suggereixen que no és així<sup>2</sup>.

El diagnòstic de la malaltia és bàsicament anatomopatològic i està basat en les troballes clíniques típiques i en l'examen histològic/immunohistoquímic de la biòpsia del teixit lesionat<sup>5</sup>. La biòpsia ha de ser presa de l'òrgan més accessible, normalment la pell o lesions òssies osteolítiques. Cal una tinció immunohistoquímica positiva per a CD1a, S100 i/o CD207 (langerina) de les cèl·lules per a un diagnòstic definitiu<sup>28</sup>. En aquest estudi, el diagnòstic amb tinció positiva va ser per al 30 dels 34 casos biopsiats.

El tractament dependrà del lloc afectat i de l'extensió de la malaltia. Cal tenir clar que el maneig multidisciplinari en aquests pacients, format per especialistes d'hematologia i oncologia pediàtrica, dermatologia, cirurgia ortopèdica, endocrinologia i neurologia cobra una importància especial. El tractament de l'HCL està protocol·litzat internacionalment per la Societat Internacional de l'Histiòcit<sup>29</sup>. Les formes cutànies exclusives no invasives necessiten únicament un control evolutiu exhaustiu per confirmar-ne l'evolució i l'autoinvolució i descartar-ne el compromís sistèmic. Quant a les formes multisistèmiques, se seguiran esquemes de poliquimioteràpia en funció del grau de la malaltia, basant-se principalment en la utilització de vinblastina, mercaptopurina i corticoteràpia. Aquest tema no és objectiu d'aquesta revisió, però qui necessiti consultar aquests esquemes pot visitar la pàgina oficial de la Societat de l'Histiòcit<sup>29</sup>.

## Bibliografia

- Poempuen S, Chaiyarit J, Techasatian L. Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2019;178(5):771-6.
- Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World J Pediatr*. 2019;15(6):536-45.
- McClain KL, Bigenwald C, Collin M, Haroche J, Marsh RA, Merad M, et al. Histiocytic disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):73.
- Stevens M, Frobisher C, Hawkins M, Jenney M, Lancashire E, Reulen R, et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(5):1018-25.
- Monseereusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):853-73.
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. 2012;156(2):163-72.
- Papadopoulou M, Panagopoulou P, Papadopoulou A, Hatzipantelis E, Efstratiou I, Galli-Tsinopoulou A, et al. The multiple faces of Langerhans cell histiocytosis in childhood: A gentle reminder. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(3):489-92.
- Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med*. 2018;379(9):856-68.
- Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L, Bauvois A, Amoura Z, Emile JF, et al. Systemic Histiocytosis (Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim-Chester Disease, Destombes-Rosai-Dorfman Disease): from Oncogenic Mutations to Inflammatory Disorders. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(7):62.
- Hammouri EH, Sweidan HA, Ashokaibi O, Al Omari L. Langerhans cell histiocytosis: A case report with oral manifestations and the role of pediatric dentists in the diagnosis. *Clin Case Rep*. 2020;8(3):545-9.
- Thacker NH, Abla O. Pediatric Langerhans cell histiocytosis: state of the science and future directions. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019;17(2):122-31.
- Merglová V, Hrušák D, Boudová L, Mukenšnabl P, Valentová E, Hostička L. Langerhans cell histiocytosis in childhood - review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(2):93-100.
- DiCaprio MR, Roberts TT. Diagnosis and management of Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(10):643-52.
- Khung S, Budzik JF, Amzallag-Bellenger E, Lambilliotte A, Ares GS, Cotten A et al. Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Insights Imaging*. 2013;4(5):569-79.
- Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int*. 2014;56(4):451-61.
- Iraji F, Poostiyan N, Dehnavi PR, Soghrahi M. Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Report with Unusual Cutaneous Manifestation. *Adv Biomed Res*. 2018;7(1):102.
- Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N, Ohga S, Shioda Y, Okimoto Y, et al. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):98-102.
- Ng SS, Koh MJ, Tay YK. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis: study of Asian children shows good overall prognosis. *Acta Paediatr*. 2013;102(11):e514-8.
- Battistella M, Fraitag S, Teillac DH, Brousse N, de Prost Y, Bodemer C. Neonatal and early infantile cutaneous Langerhans cell histiocytosis: comparison of self-regressive and non-self-regressive forms. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):149-56.
- Lau L, Krafchik B, Trebo MM, Weitzman S. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(1):66-71.
- Poempuen S, Chaiyarit J, Techasatian L. Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2019;178(5):771-6.
- Merglová V, Hrušák D, Boudová L, Mukenšnabl P, Valentová E, Hostička L. Langerhans cell histiocytosis in childhood - review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(2):93-100.
- Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1035-44.
- Simko SJ, Garmez B, Abhyankar H, Lupo PJ, Chakraborty R, Lim KP, et al. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2014;165(5):990-6.
- Grois N, Fahrner B, Arcenci RJ, Henter JI, McClain K, Lassmann H, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2010;156(6):873-81.e1.
- Favara BE, Jaffe R, Egeler RM. Macrophage activation and hemophagocytic syndrome in Langerhans cell histiocytosis: report of 30 cases. *Pediatr Dev Pathol*. 2002;5(2):130-40.
- Jeziarska M, Stefanowicz J, Romanowicz G, Kosiak W, Lange M. Langerhans cell histiocytosis in children - a disease with many faces. Recent advances in pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Postep Dermatol Alergol*. 2018;35(1):6-17.
- Minkov M, Grois N, McClain K, Nanduri V, Rodriguez-Galindo C, Simonsch-Klupp I, et al; Histiocyte Society. Langerhans Cell Histiocytosis. Evaluation and Treatment Guidelines 2009. Accessible a la xarxa [data de consulta: 25-11-2022]. Disponible a: <https://www.hematologie-amc.nl/bestanden/hematologie/bijlagennietinDBS/SocietyLCHTreatmentGuidelines.PDF>