

Laporan Kasus: *Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis* pada Anak Perempuan Usia Dua Tahun

Case Report: *Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis* in a Two Years Old Girl

Eky Indyanty WL¹, Maimun Z Arthamin², Susanto Nugroho³, Budiman⁴

^{1,2,4}Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

³Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

ABSTRAK

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) merupakan penyakit yang jarang dengan karakteristik proliferasi dan migrasi sel dendritik atau sel histiosit (sel Langerhans). Kelainan ini terutama mengenai tulang (sistem skeletal) namun dapat juga muncul pada kulit, kelenjar tiroid, kelenjar limfe dan *risk organs involvement* yaitu hepar, paru, limpa, dan sistem hematopoietik. Kelainan ini relatif langka dan jarang sehingga diagnosis LCH sering kali terlambat atau luput. Diagnosis definit pada LCH yaitu ditemukannya CD1a antigen, S100 protein, atau Langerin (CD207) pada pemeriksaan imunohistokimia atau granula Birbeck pada pemeriksaan mikroskop elektron. Pada kasus ini seorang anak perempuan usia 2 tahun dengan keluhan mata kiri menonjol, terdapat benjolan di belakang kepala, belakang telinga kiri dan leher sebelah kanan. Hasil pemeriksaan fisik didapatkan proptosis okuli sinistra, massa regio occipital, belakang telinga kiri dan leher, hepatomegali, splenomegali. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia mikrositik hipokrom anisositosis, leukositosis, trombositosis. Pemeriksaan sumsum tulang mengesankan terdapat infiltrasi *Langerhans cell histiocytosis*. Pemeriksaan FNAB mengesankan Langerhans histiositosis. Pemeriksaan foto Schuller menunjukkan lesi litik geografik tulang fronto-temporo-parietal-occipital sinistra, occipital dextra, lesi litik destruktif pada ramus mandibula dextra. Hasil CT-scan kepala menunjukkan hasil *soft tissue mass multiple*. Hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan hasil positif S100 protein. Pada kasus ini, pasien didiagnosis LCH atas dasar gambaran morfologi sel Langerhans (FNAB) dan hasil positif S100 protein (imunohistokimia). Beberapa organ yang terlibat antara lain mata, tulang *craniofacial*, kulit, hepar, limpa, dan sumsum tulang.

Kata Kunci: Anak, *langerhans cell histiocytosis*, laporan kasus

ABSTRACT

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a rare disease with characteristics of proliferation and migration of dendritic cells or cell histiocytes (Langerhans cells). The abnormality is mainly about the bones (skeletal system), but can also appear on the skin, thyroid gland, lymph node, and risk organs involvement that are liver, lungs, spleen, and hematopoietic systems. The abnormality is relatively rare and scarce, so LCH diagnosis is often delayed or missed. Definite diagnosis on the LCH is determined by CD1a antigen, S100 protein, or Langerin (CD207) on immunohistochemistry or Birbeck granules on electron microscope examination. In this case a 2 year old girl who complained about a protruding left eye and a lump in the back of the head, behind the left ear and the right side of the neck. Physical examination showed proptosis of the left oculi, the mass on occipital region, behind the left ear and neck, hepatomegaly, splenomegaly. Laboratory tests showed hypochromic microcytic anemia anisocytosis, leukocytosis, and thrombocytosis. Bone marrow examination showed there was infiltration of Langerhans cell histiocytosis. FNAB examination showed Langerhans histiocytosis. Schuller examination showed geographic lytic lesions on fronto-temporo-parietal-occipital sinistra, occipital dextra, and destructive lytic lesion in the mandible ramus dextra. Head CT-scan showed a soft tissue mass multiple. There was positive immunohistochemistry examination of S100 protein. In this case, the patient was diagnosed LCH based on morphological Langerhans cells (FNAB) and positive results of the S100 protein (immunohistochemistry). Some organs were involved, namely eye, craniofacial bones, skin, liver, spleen, and bone marrow.

Keywords: Case report, children, *langerhans cell histiocytosis*

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 29, No. 1, Februari 2016; Korespondensi: Eky Indyanty WL. Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Jl. Veteran Malang Tel. (0341) 569117 Email: ekyindyanty@gmail.com

PENDAHULUAN

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) merupakan penyakit yang jarang dengan etiologi yang belum diketahui, dengan insiden pada anak diperkirakan sekitar 5-9 kasus per 1 juta/tahun yang muncul paling sering pada usia 1-4 tahun. Insiden pada anak dibawah usia 1 tahun sekitar 9-15 per 1 juta/tahun, sedangkan pada anak usia diatas 10 tahun insidennya hanya 0,7-2 per 1 juta/tahun. Manifestasi klinis LCH bermacam-macam mulai dari *single-system involvement* yang biasanya jinak sampai dengan *multisystem disease* yang mengancam kehidupan (1-4). *Langerhans cell histiocytosis* dikarakteristikan sebagai proliferasi monoklonal dan migrasi sel dendritik atau sel histiosit (sel Langerhans) (3-5). Kelainan ini terutama mengenai tulang (sistem skeletal) namun dapat juga muncul pada kulit, kelenjar tiroid, kelenjar limfe dan *risk organs involvement* yaitu hepar, paru, limpa, dan sistem hematopoietik (1,3,5,6).

Kelainan ini relatif langka dan jarang sehingga diagnosis LCH sering kali terlambat atau luput. Beberapa pertanyaan mengenai LCH masih belum bisa terjawab, mulai dari etiologi, pathogenesis, terapi serta penyebab dari LCH itu sendiri yaitu suatu keganasan atau disregulasi dari sistem imun (1,4). Oleh karena itu penegakan diagnosis untuk LCH perlu mendapat perhatian khusus. Diagnosis LCH ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan biopsi (histologi atau imunohistokimia). Penegakan diagnosis LCH berdasarkan pada kriteria absolut untuk LCH yaitu ditemukannya CD1a antigen, S100 protein dan granula Birbeck (1,2,4-9).

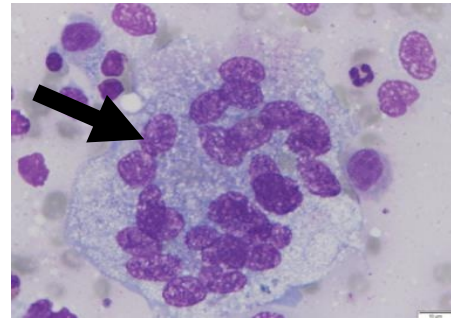
Pada tulisan ini dilaporkan kasus anak perempuan usia 2 tahun yang didiagnosis sebagai *Multisistem Langerhans Cell Histiocytosis* (MS-LCH) dengan keterlibatan pada tulang *craniofacial*, mata, hepar, limpa dan sistem hematopoietik berdasarkan temuan klinis, pemeriksaan fisik, radiologi, laboratorium, pemeriksaan aspirasi sumsum tulang, pemeriksaan aspirasi jarum halus (gambaran morfologi sel dan imunohistokimia).

KASUS

Seorang anak perempuan berusia 2 tahun datang dengan keluhan mata kiri menonjol sejak 4 bulan sebelum masuk rumah sakit (RS). Sebelumnya, saat pasien berusia 9 bulan terdapat benjolan di belakang kepala, belakang telinga kiri dan leher sebelah kanan. Saat itu pasien didiagnosis Tuberkulosis (TB) kelenjar dan mendapatkan terapi TB selama ±1,5 tahun. Orang tua pasien merasa bahwa tidak ada perbaikan kondisi pada pasien sehingga pasien dirujuk ke RS dr.Saiful Anwar Malang pada bulan Desember 2014.

Hasil pemeriksaan fisik saat pasien datang ke RS didapatkan kesadaran *composmentis*, frekuensi nadi 111 kali/menit, frekuensi nafas 24 kali/menit, suhu 36,8°C, berat badan 10kg, tinggi badan 82cm. Pada pemeriksaan kepala didapatkan massa pada *region occipital* ukuran 7x6x1cm, terfiksasi, berbatas tegas, lunak, tidak terdapat nyeri tekan. Massa juga ditemukan pada daerah belakang telinga kiri ukuran 1x1x0,5cm, terfiksasi, berbatas tegas, lunak, tidak terdapat nyeri tekan. Pada leher juga: terdapat massa pada leher kanan ukuran 4x3x2cm, terfiksasi, berbatas tegas, lunak, tidak terdapat nyeri tekan. Hasil pemerikssan mata menunjukkan bahwa konjungtiva anemis, sklera tidak ikterik, proptosis mata kiri. Tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan fisik

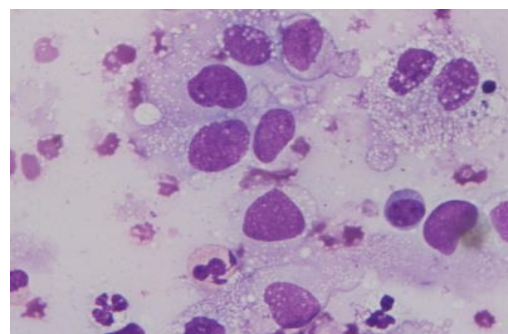
paru dan jantung. Evaluasi fisik pada abdomen ditemukan kondisi abdomen *flat*, bising usus normal, hati teraba tajam, limpa teraba *schuffner* II, tidak terdapat nyeri tekan.



Gambar 1. Gambaran hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang (pewarnaan Wright, pembesaran 1000x)

Keterangan: Proliferasi sel histiosit. Infiltrasi *Langerhanscell histiocytosis* (tanda panah hitam); foto diambil dari preparat pasien tanggal 15 Januari 2015

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan gambaran anemia mikrositik hipokrom anisositosis, leukositosis, neutrofilia, trombositosis, dan jumlah retikulosit 1,67% (0,5-2,5%). SGOT 23 (0-56U/L), SGPT 20 (0-31U/L), glukosa sewaktu 76 (60-100mg/dL), ureum 10,80 (11-36mg/dL), kreatinin 0,14 (<41mg/dL), albumin 2,70 (3,5-5,4g/dL). Pada pemeriksaan sumsum tulang didapatkan gambaranhiperseluler, rasio M:E=10:1, terdapat peningkatan aktivitas eritropoiesis, aktivitas granulopoiesis dan megakariopoiesis normal, cadangan besi negatif, terdapat infiltrasi dan proliferasi sel histiosit sebesar 80%. Kesimpulan pemeriksaan sumsum tulang mengesankan terdapat infiltrasi *Langerhans cell histiocytosis* (Gambar 1).



Gambar 2. Gambaran hasil pemeriksaan FNAB

Keterangan:Tampak sebaran padat sel-sel *foamy* histiosit, *multinucleated giant cell*, sel-sel dengan inti yang samar tampak *groove*, diantaranya tampak sebaran sel-sel leukosit, PMN, limfosit dan histiosit; foto diambil dari preparat pasien tanggal 6 Januari 2015

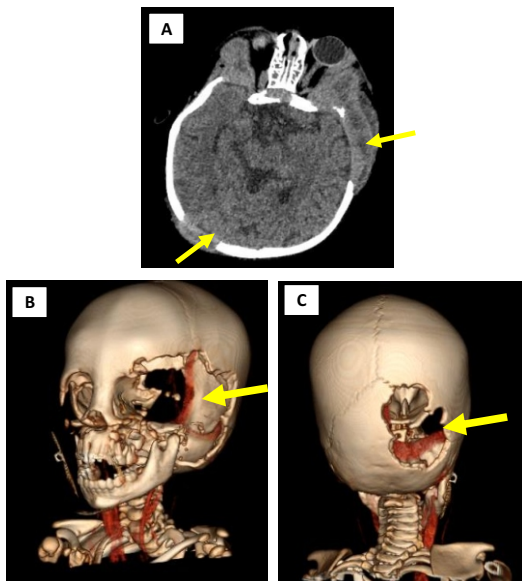
Hasil pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus (*fine needle aspiration biopsy/FNAB*) pada regio supraklavikula didapatkan gambaran mencurigakan adanya Langerhans histiositosis dengan diagnosis banding tumor histiositik lain, radang granulomatik, Hodgkin *lymphoma*. Pada *region occipital* mencurigakan radang granulomatik (Gambar 2).



Gambar 3. Gambaran foto Schuller

Keterangan: Lesi litik (anak panah biru); foto diambil tanggal 6 Januari 2015

Foto *Schuller* menunjukkan lesi litik geografik pada tulang fronto-temporo-parietal-occipital sinistra dengan zona transisi sempit. Lesi litik geografik pada occipital dextra, lesi litik destruktif pada ramus mandibula dextra dan lesi litik dengan tepi reguler bentuk bulat pada tulang frontal (Gambar 3).

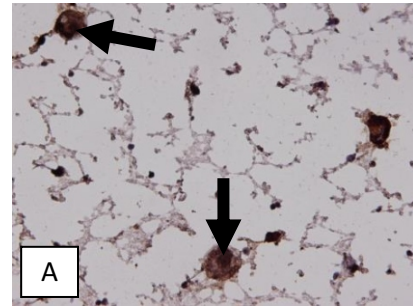


Gambar 4. Hasil CT-scan kepala

Keterangan: (A) Massa pada fronto-temporal kiri, temporo basal kanan, parieto-occipital kanan (tanda panah kuning). (B-C) Gambaran tiga dimensi tulang *craniofacial*. Lesi litik (tanda panah kuning); foto diambil tanggal 8 Januari 2015.

Hasil CT-scan kepala menunjukkan hasil *soft tissue mass* multipel pada subkutis regio fronto temporal kiri, temporo basal kanan, *parietooccipital* kanan meluas ke ekstra konal kavum orbita kiri yang menyebabkan proptosis okuli sinistra sejauh ± 4 mm, menyempitkan orofaring mengisi rongga nasofaring meluas ke air sel mastoid bilateral, sinus paranasalis dan ke intrakranial disertai destruksi tulang disekitarnya sugestif malignan. Lesi litik ekspansial tulang klavikula kanan dengan komponen *soft tissue mass* didalamnya suspek proses

metastase (Gambar 4). Pemeriksaan *Mantoux* pada tanggal 9 Januari 2015 didapatkan hasil negatif.



Gambar 5. Hasil pemeriksaan imunohistokimia

Keterangan: Protein S-100 positif, terpulas pada inti dan sitoplasma sel histiosit (tanda panah hitam menunjukkan sel Langerhans patologis); foto diambil dari preparat pasien tanggal 12 Februari 2015.

Hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan hasil positif S100 protein, terpulas pada inti dan sitoplasma sel histiosit. Kesimpulan pemeriksaan imunohistokimia sesuai dengan profil *Langerhans cell histiocytosis* (Gambar 5).

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologi, dan pemeriksaan imunohistokimia mengindikasikan bahwa pada pasien ini mengalami *Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis* (MS-LCH).

DISKUSI

Sel langerhans adalah sel dendritik yang ditemukan pada kulit (epidermis), *mucus membrane*, saluran respirasi, kelenjar limfe, epitel genital dan limpa yang merupakan barier imunologis pertama terhadap patogen. Sel ini merupakan *antigen presenting cells* yang berasal dari progenitor sel mieloid dan limfoid di sumsum tulang yang membutuhkan *growth factor colony-stimulating factor* (CSF1) dan reseptornya (CSF1R) (1,2,10). Hasil penelitian pada tikus dan manusia menunjukkan bahwa sel langerhans berasal dari prekursor *bone marrow-derived monocyte* (1).

Histiocytosis merupakan penyakit yang jarang dengan gambaran biologis dan manifestasi klinis yang bervariasi. *Histiocytosis* menggambarkan gangguan proliferasi yang melibatkan sel dendritik atau makrofag. Spektrum gangguan ini mulai dari proliferasi sel-sel jinak sampai tumor ganas (5,10). Berdasarkan hasil kesepakatan kelompok kerja *Histiocyte Society*, *histiocytosis* dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu *dendritic cell disorders* (kelas I), *macrophage-related disorders* (kelas II), dan *malignant histiocytic disorders* (kelas III) (5,11). *Langerhans cell histiocytosis* (LCH) termasuk dalam kelompok *dendritic cell disorders* dan LCH merupakan *histiocytosis* yang sering ditemui pada anak. Etiologi LCH masih belum jelas. Proliferasi abnormal dari sel langerhans selama ini dikaitkan dengan berbagai perkembangan neoplasma, defek imunologikal atau infeksi virus. Laporan penelitian lain menganggap LCH merupakan proliferasi klonal sel Langerhans sebagai suatu proses reaktif daripada suatu proses keganasan (3,5,9).

Patogenesis LCH juga masih belum jelas. Hipotesis yang

sering dihubungkan dengan perkembangan LCH adalah aktivitas sitokin proinflamasi. Ekspresi yang berlebihan atau defisiensi dari aktivasi sitokin diduga memegang peranan dalam patogenesis LCH. *Granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin-1, interferon γ (IFN γ), *matrix metalloproteinases* (MMPs), serta interleukin-17A berperan pada perkembangan LCH (2,9,12,13). Beberapa virus dikaitkan dengan penyebab terjadinya LCH. Epstein-Barr virus (EBV), *human herpes virus* 6 dan 8 (HHV 6 dan HHV8), *cytomegalovirus*, adenovirus, papovirus, *human T-cell leukemia type 1 and 2 virus* dan infeksi HIV diduga berperan pada LCH. Iklim dan lingkungan juga diduga berperan dalam patogenesis LCH (2,9).

Penelitian epidemiologi melaporkan bahwa insiden LCH pada anak diperkirakan sekitar 5-9 kasus per 1 juta/tahun yang muncul paling sering pada usia 1-4 tahun. Insiden pada anak dibawah usia 1 tahun sekitar 9-15 per 1 juta/tahun, sedangkan pada anak usia diatas 10 tahun insidennya hanya 0,7-2 per 1 juta/tahun. Insiden LCH pada dewasa hanya 1-2 kasus per 1 juta/tahun dengan rerata usia 35 \pm 14 tahun, paling banyak pada usia 20-30 tahun (1-3,12). Pada kasus ini didapatkan pasien anak perempuan dengan usia 2 tahun yang insidennya sangat jarang.

Lesi LCH paling sering muncul pada tulang (sistem skelet), namun dapat muncul pada paru, kulit, hepar, limpa, dan kelenjar limfe. Organ yang mempunyai risiko tinggi terlibat (*risk organs involvement*) adalah hati, limpa dan sumsum tulang. Terdapat sekitar 70-90% pasien LCH, lesi yang ditemukan adalah pada regio kepala dan leher. Perubahan patologis paling sering dilaporkan terjadi pada tulang temporal, occipital, mandibula dan maksila, serta kulit meatus auditori (2,3,5,9,11,12). Pada kasus ini, pasien datang dengan keluhan benjolan pada kepala dan leher. Lesi patologis yang ditemukan pada pasien ini yaitu pada tulang *craniofacial* antara lain regio fronto-temporal kiri, temporo basal kanan, *parieto-occipital* kanan serta tulang klavikula dengan gambaran litik yang luas (Gambar 3 dan 4). Hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang didapatkan infiltrasi sel Langerhans (Gambar 1). Hal ini menunjukkan keterlibatan sumsum tulang yang dapat mempengaruhi sistem hematopoietik sehingga muncul manifestasi anemia pasien ini.

Diagnosis pasti LCH didapatkan melalui pemeriksaan biopsi atau *fine-needle aspiration* (FNA) dengan menemukan morfologi sel Langerhans dan pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria diagnosis absolut LCH adalah ditemukannya CD1a antigen atau S-100 protein (pemeriksaan imunohistokimia) yang merupakan petanda spesifik untuk sel Langerhans atau granula Birbeck dengan menggunakan mikroskop elektron. Granula Birbeck pada LCH dapat juga ditemukan dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia sebagai langerin (CD207) (1-5,7-12). Petanda imunohistokimia lain yang dapat

memberikan hasil positif pada sel Langerhans yaitu *adenosine triphosphatase*, *acid phosphatase*, *peanut lectin*, *alpha-mannosidase*, *fascin*, CD4, CD45, CD68, CD101, HLA-DR, MHC kelas II, reseptor untuk fragmen Fc imunoglobulin dan *platelet-derived growth factor receptor* α (2,6,9). Granula Birbeck muncul pada sekitar 50-70% lesi dan granula Birbeck ini merupakan tanda yang patognomik untuk LCH. Tidak adanya granula Birbeck tidak mengeksklusi diagnosis LCH, kombinasi dari temuan gambaran morfologi dan hasil positif petanda imunohistokimia (CD1a, S100, dan CD207) sudah cukup untuk menegakkan diagnosis LCH (2). Pada kasus ini, pemeriksaan imunohistokimia protein S100 didapatkan hasil yang positif sehingga mendukung dan menegakkan diagnosis LCH.

Stratifikasi diagnosis LCH tergantung pada tingkat dan lokalisasi penyakit pada saat evaluasi. Terdapat 2 stratifikasi diagnosis yaitu *single system* LCH dan *multisystem* LCH. Pada *single system* LCH, hanya satu organ atau sistem yang terlibat baik unifokal maupun multifokal. Pada *multisystem* LCH terdapat dua atau lebih organ atau sistem yang terlibat dengan atau tanpa *risk organs involvement* yaitu hepar, limpa, sumsum tulang, dan paru (11). Pada pasien ini beberapa organ atau sistem yang terlibat antara lain mata (orbital), tulang (*craniofacial bone*), kulit, hepar (terdapat hepatomegali), limpa (terdapat splenomegali), dan sumsum tulang (terdapat infiltrasi sel Langerhans di sumsum tulang pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang). Dengan demikian pada kasus ini ditegakkan diagnosis *multisystem* LCH (MS-LCH).

Prognosis LCH pada anak tergantung pada dua faktor antara lain *risk organs involvement* dan respon yang kurang baik pada terapi inisial. *Risk organs involvement* berhubungan dengan kenaikan tingkat mortalitas. Pasien dengan *risk organs involvement* yang tidak mencapai respon yang baik pada terapi inisial mempunyai risiko fatal sebesar 75%. Sebaliknya, pasien dengan *risk organs involvement* yang respon terhadap kemoterapi inisial mempunyai 88%-91% *survival rate*. Anak yang terdiagnosis LCH pada usia kurang dari 2 tahun berhubungan dengan prognosis yang buruk meskipun pada penelitian lain dikatakan bahwa prognosis yang buruk hanya berhubungan pada anak (*young children*) dengan *multisystem* LCH (3). Pada kasus ini didapatkan anak masih berusia 2 tahun dan terdapat beberapa organ dan sistem yang terlibat, sehingga diduga prognosis pasien ini buruk.

Kasus ini merupakan kasus anak perempuan 2 tahun dengan diagnosis MS-LCH atas dasar anamnesis, pemeriksaan fisik, radiologi, laboratorium dan histopatologi. Diagnosis LCH ditegakkan berdasarkan hasil positif S100 protein pada pemeriksaan imunohistokimia. Prognosis pada kasus ini buruk karena usia pasien yang masih muda (*young children*) dan terdapat keterlibatan beberapa *risk organs involvement* (*multisystem* LCH).

DAFTAR PUSTAKA

1. Abila O, Egeler RM, and Weitzman S. *Langerhans Cell Histiocytosis: Current Concepts and Treatments*. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36(4): 354-359.
2. Herwiq MC, Wojno T, Zhang Q, and Grossniklaus HE. *Langerhans Cell Histiocytosis of the Orbit: Five Clinicopathologic Cases and Review of the Literature*. *Survey of Ophthalmology*. 2013; 58(4): 330-340.
3. Ottink M, Feijen S, Rosias P, et al. *Langerhans Cell Histiocytosis Presenting with Complicated Pneumonia, a Case Report*. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2013; 8: 28-31.
4. Weitzman S and Egeler RM. *Langerhans Cell Histiocytosis: Update for the Pediatrician*. *Current Opinion in Pediatrics*. 2008; 20(1): 23-29.
5. Merglová V, Hrušák D, Boudová L, Mukenšnábl P,

- Valentová E, and Hostička L. *Langerhans Cell Histiocytosis in Childhood-Review, Symptoms in the Oral Cavity, Differential Diagnosis and Report of Two Cases*. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery. 2014; 42(2): 93-100.
6. Caponetti GC, Miranda RN, Althof PA, et al. *Immunohistochemical and Molecular Cytogenetic Evaluation of Potential Targets for Tyrosine Kinase Inhibitors in Langerhans Cell Histiocytosis*. Human Pathology. 2012; 43(12): 2223–2228.
 7. Chai D, Tao Y, Bao Z, et al. *The Adverse Prognostic Hallmarks in Identical Twins with Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinical Report and Literature Review*. The Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2013; 230(4): 219-225.
 8. Wohlschlaeger J, Ebert S, Sheu S-Y, Schmid KW, and Totsch M. *Immunocytochemical Investigation of Langerin (CD207) is a Valuable Adjunct in the Cytological Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis of the Thyroid*. Pathology-Research and Practice. 2009; 205(6): 433-436.
 9. Mosiewicz A, Rola R, Jarosz B, Trojanowska A, and Trojanowski T. *Langerhans Cell Histiocytosis of the Parietal Bone with Epidural and Extracranial Expansion-Case Report and a Review of the Literature*. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2010; 44(2): 196-203.
 10. Margo CE and Goldman DR. *Langerhans Cell Histiocytosis*. Survey of Ophthalmology. 2008; 53(4): 332-358.
 11. Minkov M, Grois N, McClain K, et al. *Langerhans Cell Histiocytosis: Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines*. (Online). <https://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=290>
 12. Ning-Xia SUN, Dan CAO, Qian ZHAO, and Wen LI. *Langerhans Cell Histiocytosis on the Vulva: A Case Report and Review of the Literature*. Journal of Reproduction & Contraception. 2014; 25(2): 123-128.
 13. Lourdaa M, Olsson-Åkefeldt S, Gavheda D, et al. *Detection of IL-17A-Producing Peripheral Blood Monocytes in Langerhans Cell Histiocytosis Patients*. Clinical Immunology. 2014; 153(1): 112-122.