

ELVIRA IAVORSCAIA¹, MARIANA COTOROBAI¹, ELENA NEDEALCOVA¹, DORINA ROTARU³,
SVETLANA OLEINIC³, TATIANA IURCU³, NINA BRANIȘTE²

HISTIOCITOZA CONGENITALĂ – DIFICULTĂȚI ÎN DIAGNOSTIC PE BAZA UNUI CAZ CLINIC

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Pediatrie

³IMSP Spitalul Clinic Municipal nr. 1 “Gheorghe Paladi”

SUMMARY

CONGENITAL HISTIOCYTOSIS – CLINICAL CASE OF A DIFFICULT DIAGNOSIS

Key words: Langerhans cell histiocytosis, newborns, hemorrhagic rash, necropsy.

Introduction. Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare histiocytic disorder most commonly characterized by single or multiple osteolytic bone lesions or skin rashes demonstrating infiltration with histiocytes with “bean-shaped” nuclei on biopsy with or without histiocytic infiltration of extraskeletal tissues (most notably the skin, lungs, lymph nodes, liver, spleen, bone marrow, brain, and pituitary gland).

Objective. To present a clinical case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a newborn girl and describe specific issues in diagnosing this condition.

Method and materials. The present report presents a clinical case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a newborn girl and describe specific issues in diagnosing this condition.

Results. This article describes a clinical case of LCH in a newborn girl. At the age of 18 days, she presented with small macular hemorrhagic rash on the skin of the head, face and torso. The skin in the central portions of some small maculae had the appearance of ruptured pustules. The initial diagnosis was hemorrhagic disease. The child underwent clinical and paraclinical examination, consulted by a pediatric surgeon, hematologist, geneticist, dermatologist, allergist. In view, however, of both the failure of the skin lesions to improve with treatment, she was admitted to the intensive care unit of the IMSP IMC in critical condition, with a clinical diagnosis of sepsis with multiple organ dysfunction. In accordance with autopsy data, histopathological studies and morphopathological diagnosis, it was established that the cause of death was of Langerhans cell histiocytosis.

Conclusion. LCH is a rather rare disorder with a wide spectrum of non-specific clinical manifestations, creating difficulties for diagnosis within the first days of hospitalization. Skin biopsy is required to confirm the diagnosis. Differential diagnosis is needed, to exclude other disorders manifested by a slowly evolving hemorrhagic rash.

РЕЗЮМЕ

ВРОЖДЕННЫЙ ГИСТИОЦИТОЗ – ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, новорожденные, геморрагическая сыпь, аутопсия.

Введение. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (LCH) - редкое гистиоцитарное заболевание, наиболее часто характеризующееся единичными или множественными остеолитическими поражениями костей или кожными высыпаниями, демонстрирующими инфильтрацию гистиоцитами с ядрами «бобовидной формы» при биопсии с гистиоцитарной инфильтрацией внескелетных тканей или без нее (особенно кожи, легкие, лимфатические узлы, печень, селезенка, костный мозг, мозг и гипофиз).

Цель работы: представить клинический случай гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) у новорожденной и описать особенности его диагностики.

Metod и материалы. Представлен клинический случай ГКЛ у новорожденной девочки и описаны особенности диагностики этого заболевания.

Результаты. В данной статье описан клинический случай LCH у новорожденной девочки. При поступлении, в возрасте 18 дней, на коже головы, лица и туловища, наблюдалась мелкопятнистая геморрагическая сыпь, в центре некоторых мелкопятнистых элементов кожа была изменена по типу вскрывшихся пустул, а также наблюдались прожилки крови в стуле. Первоначально был поставлен диагноз геморрагическая болезнь. Ребенок прошел клиническое и параклиническое обследование, проконсультирован детским хирургом, гематологом, генетиком, дерматологом, аллергологом. Ввиду отсутствия положительной динамики высыпаний на коже на фоне проводимого лечения, она была госпитализирована в отделение интенсивной терапии IMSPIMC в крайне тяжелом состоянии, с клиническим диагнозом: сепсис с полиорганной дисфункцией. В соответствии с данными аутопсии, гистопатологическими исследованиями и морфопатологическим диагнозом установлено, что причиной смерти является гистиоцитоз клеток Лангерганса (ГКЛ).

Заклучение. ГКЛ — довольно редко встречающаяся патология, клиническая картина которой разнообразна и неспецифична, что обуславливает трудности диагностики в первые дни пребывания ребенка в стационаре. Для подтверждения диагноза необходима биопсия кожи. Дифференциальная диагностика направлена на исключение других заболеваний, проявляющихся геморрагической сыпью со слабо выраженной динамикой.

Introducere. Histiocitoza celulelor Langerhans (LCH) este o proliferare clonală anormală a celulelor Langerhans, celule provenite din măduva osoasă și capabile să migreze de la piele la ganglionii limfatici. Simptomele variază de la leziuni osoase izolate până la boli multisistemice. LCH face parte dintr-un grup de sindroame numite histiocitose, care se caracterizează printr-o proliferare anormală a histiocitelor (un termen arhaic pentru celulele dendritice activate și macrofage). Aceste boli sunt legate de alte forme de proliferare anormală a globulelor albe din sânge, cum ar fi leucemiile și limfoamele, care includ histiocitozele maligne și reactive (secundare infecției sau unei imunodeficiențe).

Manifestările clinice ale LCH variază de la forme localizate cu evoluție benignă și recuperare spontană până la boli multisistemice severe cu evoluție nefavorabilă, până la deces. Orice organe și sisteme (leziuni mono- și multisistemice) pot fi implicate în procesul patologic (ficat, splină, măduvă osoasă). În ciuda faptului că LCH a fost studiat de mai bine de 100 de ani, etiologia și patogeneza bolii nu sunt pe deplin înțelese, prin urmare tratamentul său etiologic și patogenetic nu a fost dezvoltat. La începutul anilor 1980 au fost propuse și introduse în practică diferite programe de polichimioterapie. Vinblastina și prednisolonul sunt medicamente de bază pentru tratamentul LCH, care sunt incluse în studii.

Scopul lucrării: prezentarea unui caz clinic de histiocitoză a celulelor Langerhans (LCH) la un nou-născut cu descrierea problemelor specifice în diagnosticarea acestei afecțiuni.

Material și metode. Este realizat un caz clinic la copil nou-născut, care a fost spitalizat în IMSPIMC în luna septembrie anul 2019, cu diagnosticul clinic: Sepsis cu evoluție gravă, enterocolită ulceronecrotică, pneumonie bilaterală. Infecție congenitală virală cu CMV, formă generalizată. Malnutriție proteic-calorică. Trombocitopenie de

etiologie neidentificată. Imunodeficiență secundară. Diagnosticul patomorfologic: Histiocitoză de tip mixt, preferențial Langerhans celular, multifocal, multistemic, evoluție gravă (decedat în luna octombrie 2019).

Prezentarea de caz clinic. Pacienta E., născută în luna iulie 2019, sarcina 1, nașterea 1, termenul de gestație 37 săptămâni. Masa la naștere 2410 g, scorul Apgar 7/8 puncte. Vaccinată în maternitate și externată la domiciliu la a 3-a zi cu masa de 2180 g. La vârsta de 18 zile se internează în secția patologia nou-născuților IMSP SCM nr.1 cu acuze la striuri de sânge în scaun, elemente hemoragice pe față și trunchi. Diagnosticul la internare: Boala hemoragică, forma tardivă. Infecție cu CMV. Pneumonie bilaterală. Copilul a fost examinat clinic și paraclinic, și consultat de medicii specialiști în cadrul consiliilor medicale.

Dermatolog: Dermatita alergică. Molusc contagios? Infecționist: Dermatita infecțioasă.

A fost stabilit diagnosticul clinic: Sepsis neonatal. Pneumonie interstițială. Retard în dezvoltarea intrauterină (RDIU).

Pe parcursul aflării în staționar (22 de zile), a primit tratament antibacterian cu Cefotaxim, Meropenem, Metronidazol, preparate antivirale, antimicotice, hormonoterapie cu Dexametazon. Starea copilului cu dinamică pozitivă. Se externează la domiciliu sub supravegherea medicului de familie cu masa de 3100 g (+690 g.).

Peste 2 săptămâni starea se agravează și se internează în secția RTI IMSP IM și C în stare foarte gravă, condiționată de stare septică. Parametrii vitali la internare: T - 36,6°C, FCC - 148 bătăi/min., FR - 52 respirații/min., TA - 100/66 mm/Hg, SaO₂ - 96%. Copilul este apatic, molatic, obosește la supt, este inhibat, cu acrocianoză, cianoză difuză. În sala de reanimare este evaluat ABCD, sunt colectate analizele de laborator, necesită puncția și cateterizarea unei vene centrale. Tegumentele cu

erupții generalizate hemoragice, pastozitate moderată, edeme preponderent palpebrale, paliditate pronunțată (sindrom anemic). Mucoasele umede, curate. În plămâni respirație înăspriată, se transmite uniform pe întreaga arie pulmonară. Auscultativ raluri nu se percep. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate. Abdomenul balonat, mărit în dimensiuni. Ficatul+ 5–6cm.; splina+5cm sub rebordul costal.

Diagnosticul preventiv: Sepsis grav cu disfuncție multiplă de organe: pneumonie bilaterală, evoluție severă, cu

IR gr. II-III. Encefalopatie toxico-infecțioasă gr. II, s-m de inhibiție. Enterocolită ulcero-necrotică. SCID. Trombocitopenie secundară. Hepatosplenomegalie. Anemie gr. I (stare după corecție). Malnutriție proteino-calorică. Dereglări metabolice și electrolitice severe. De exclus TORCH infecțiile. Enteropatia exudativă. Dermatită de etiologie neidentificată, posibil septică. Candidoză generalizată.

Copilul a fost examinat clinic și paraclinic și consultat de medicii specialiști în cadrul consiliilor medicale.

Tabelul 1.

Rezultatele analizei generale a sângelui în dinamică

Parametrii de laborator	La internare	După 3 zile de la tratament	După 10 zile de la tratament	După 20 de zile de la tratament	După 30 de zile de la tratament	După 37 de zile de la tratament
Hemoglobina, g/l	71,0	85	100	65	120	85
Eritrocite, x 10 ¹² /l	2,3	2,7	3,1	2,1	3,8	2,6
Leucocite, x 10 ⁹ /l	15,7	12	9,7	4	6,8	8,9
Nesegmentate, %	19,0	7	3	2	9	7
Segmentate, %	51,0	50	33	32	30	68
Limfocite, %	18,0	35	58	57	52	21
Monocite, %	5	7	5	7	8	3
Eozinofile, %	0	1	1	2	1	1
Trombocite, x 10 ⁹ /l	87	38	80	140	129	100
VSH, mm/h	3	3	2	14	4	4

Tabelul 2.

Rezultatele investigațiilor biochimice în dinamică

Parametrii de laborator	La internare	După 3 zile de la tratament	După 10 zile de la tratament	După 20 de zile de la tratament	După 30 de zile de la tratament	După 37 de zile de la tratament
Proteina totală, g/l	43	29,9	37,4	42	41	44,9
ALAT, U/L	10	18,9	21,6	22,9	12	41,2
ASAT, U/L	21	17,7	15,8	16,9	14	98,7
Bilirubina totală, mcmol/l	6	6,9	8,7	6	6	78
Bilirubina conjugată, mcmol/l	0	0	0	0	0	58
Creatinina, mcmol/l	43	54,8	30	91,8	50	308
Urea, mmol/l	4,80	7,53	5,5	12,4	7	23
Glucoză, mcmol/l	4,20	4,7	4,9	3,54	4,8	3,45
Potasiu, mmol/l	4,10	3,29	4,96	5,08	3,7	4,68
Sodiu, mmol/l	130	134,6	150	144	142	144
Calciu, mmol/l	2,3	2,19	1,86	2,19	2,2	2,44
Fibrinogenul, g/l	2,66	2	2,04	4,22	2,6	1,55
PCR	negativ	negativ	negativ	pozitiv 24	pozitiv 48	pozitiv 72
Indicele de protrombină, %	83	85	84	89	89	80

Radiografia cutiei toracice: Bronhopneumonie bilaterală în stadiu de rezorbție incompletă. EUN gr. I.

Neurosonografia: Ventricolii laterali la nivelul coarnelor anterioare 6x3mm, S=D la nivelul corpului 2mm. CSP=4mm. Ventricolul III lățimea 4mm. Pl. chorioid 9mm. Sulcul interemisferic normal. Spațiul subarahnoidian frontal normal.

Ultrasonografia rinichilor: Rinichiul drept 53x20mm, stâng 54x20mm. Parenchimul drept=7mm, stâng=7mm. Bazinetul drept=3mm, stâng=3mm. În abdomen lichid

liber sub ficat=4mm, splina=6-7mm sub rebordul costal.

Ultrasonografia abdominală: Ficatul LD=71mm, LS=36mm, V.portă=3mm. Contur regulat, omogen. Ecogenitate medie. Vezica biliară 41x9mm. Pancreasul 5x5x6mm, contur regulat. Parenchimul omogen, ecogenitate medie. Splina=74 mm, omogenă. În cavitatea pleurală lichid liber partea anterioară=7mm, partea posterioară=18x7mm, stânga=15x6mm, colecții lichidiene mici bilateral.

A fost indicată terapia antibacteriană cu sol. Prepenem

(Penestin) 90 mg/kg/24h, membranostabilizatori cu sol. Prednizolon 5mg/kg/24h, vasculare cu sol. MgSO₄ 25%-30 mg/kg/24h, preparate de Ca, corecția hipokaliemiei, diuretice de ansă cu sol. Furosemid 0,5 mg/kg/24 h. Alimentația parenterală parțială: NF 140 mlx3,5=490 ml/24h. Cu alimentația 3,5x40= 140 ml/24h. 490-140=350ml deficit. Luând în considerare prezența poliserozitei necesită 1/3 din NF 380: 3= 120 ml/24 h. Cu pierderile patologice 10x3,5= 35 ml. 35+120=155 ml/24 h. Cu scop de corecție a factorilor de coagulare se indică transfuzie de sol. Albumini 10% -10 ml/kg. Eubiotice: Bifidum bacterini 1x 4 ori/24 h; Florbionic 6 picx 1 dată/24 h.

În luna octombrie starea generală a copilului este cu dinamică pozitivă. Mai activ. Se mențin erupțiile hemoragice multiple cu intensitate redusă la terapia intensivă efectuată. Edemele au cedat, dar persistă pastozitatea moderată. Continuă să se afle la flux liber de O₂ pe mască, menține SpO₂ în limitele normei. Se alimentează cu sonda câte 45ml, volumul alimentar tolerează, vome nu prezintă. Pe parcursul aflării în secție au fost efectuate consiliile medicale unde s-a luat decizia de a iniția tratamentul cu imunoglobuline. În pofida tratamentului și cu imunoglobuline, la copil persistă sindromul SCID cu trombocitopenie, care nu cedează la transfuzii de concentrat eritrocitar, hormonoterapie. Copilul a fost examinat de infecționist: Infecție congenitală cu CMV forma simptomatică cu trombocitopenie.

FGDS: Semne de insuficiență a sfincterului cardiac. Gastropatie hemoragică. Reflux total duodeno-gastroesofagian. Consultația chirurgului: Enterocolită ulcero-necrotică gradul II-III.

Peste 10 zile după dinamică fals pozitivă, copilul prezintă febră până la 38°C, apar semne de intoxicație, detresă respiratorie, în analize: anemie (hemoglobina - 76g/l), leucopenie 2,3x10⁹/l, trombocitopenie, se intensifică erupțiile hemoragice pe corp, trunchi, se efectuează corecția dereglărilor metabolice, a anemiei, antibioticoterapie cu ciprofloxacina și metronidazol, dar în pofida măsurilor întreprinse prevalează sindromul SCID, trombocitele - 38x10⁹/l, Hb - 65g/l. Copilul continuă tratamentul antibacterian cu Cefatoxim, Amicacină, Meropenem, Ciprifloxacina, Metranidazol, hormonoterapie cu Dexametazon, Prednizolon, Imunoglobuline, transfuzii de concentrat eritrocitar, albumină. Necătând la măsurile de tratament intensiv copilul este intubat și conectat la VAP. Peste două zile, la copil se instalează stop cardiorespirator. S-au efectuat măsurile de resuscitare cardio-pulmonară pe parcursul a 20 de minute, dar fără efect, constatându-se moartea biologică.

Diagnostic clinic: 1. Sepsis grav: bronhopneumonie bilaterală, enterocolită ulcero-necrotică cu ocluzie intestinală cu perforație. 2. Infecție citomegalovirotică generalizată. Imunodeficiență secundară. **Complicații:** Perforație intestinală. Sindromul SCID faza III. Anemie posthemoragică gr. II. Insuficiență respiratorie gr. II.

Malnutriție proteic-calorică. **Diagnosticul patomorfologic:** Histiocitoză de tip mixt, preferențial Langerhans celular, multifocal, multistemic, evoluție gravă: Histiocitoză microfocală intradermală cu erupții hemoragice a pielii cu predilecție a sistemului imunocompetent-multinodular a timusului asociat cu chist ectopic epidermic în timus cu scleroză, calcinoză și atrofie timică; limfadenită masivă histiocitară generalizată, mezenterială și pancreatolienală. Splenomegalie (88g.). Pneumonie histiocitară difuză interstițială și focal nodulară cu pleurezie focală. Meningită focară histiocitară. Gastroenteropatie segmentară histiocitară. Citoză histiocitară intravasculară. **Complicații:** Atelectazii, distelectazii pulmonare. SCID - agregatii eritrocitare intravasculare, hemoragii per diapedesis poliorganice, moderată gastroduodenală. SDR formarea focală a membranelor de hialină. Sindromul insuficienței cardio-pulmonare: hiperemie generalizată, edem moderat a tegumentelor, hepatomegalie congestivă. Edem cerebral. Distrofie parenchimatooasă poliorganică.

Discuții. Spectrul bolii rezultă din acumularea clonală și proliferarea celulelor asemănătoare celulelor dendritice epidermice numite celule Langerhans, numite uneori histiocitoză a celulelor dendritice. Aceste celule în combinație cu limfocite, eozinofile și histiocite normale formează leziuni tipice LCH care pot fi găsite în aproape orice organ. Un set similar de boli a fost descris în bolile histiocitice canine. LCH este divizat clinic în trei grupe: unifocal, unisistem multifocal și multisistem multifocal. Patogeneza histiocitozei celulare Langerhans (LCH) este un subiect de dezbatere. Există investigații în desfășurare pentru a determina dacă LCH este un proces reactiv (necanceros) sau neoplazic (canceros). Argumentele care susțin natura reactivă a LCH includ apariția remisiunilor spontane, secreția extinsă a citokinelor multiple de către celulele dendritice și celulele spectatoare (fenomen cunoscut sub numele de furtună de citokine) în țesutul lezional. Pe de altă parte, infiltrarea organelor de către populația monoclonală de celule patologice și tratamentul cu succes al subsetului de boli diseminate folosind regimuri chimioterapeutice sunt toate în concordanță cu un proces neoplazic. În plus, o demonstrație, utilizând sonde ADN legate de cromozomul X, a LCH ca proliferare monoclonală a oferit suport suplimentar pentru originea neoplazică a acestei boli. În timp ce clonalitatea este un atribut important al cancerului, prezența sa nu demonstrează că un proces proliferativ este neoplazic. Anomaliile citogenetice sau genomice recurente ar fi, de asemenea, necesare pentru a demonstra convingător că LCH este o afecțiune malignă.

Concluzie. Exemplul clinic prezentat indică necesitatea diagnosticului diferențial a bolilor manifestate printr-o erupție hemoragică (purpură idiopatică, histiocitoză, mastocitoză etc.). Deși LCH este rar întâlnită, cunoașterea caracteristicilor tabloului clinic al bolii va permite medicilor să efectueze în timp util o biopsie a pielii cu

examen histologic pentru a verifica diagnosticul și a prescrie o terapie rațională la o dată anterioară, ceea ce afectează semnificativ prognosticul bolii.

LCH este o tulburare destul de rară, cu un spectru larg de manifestări clinice nespecifice, creând dificultăți pentru diagnostic în primele zile de spitalizare. Diagnosticul este confirmat histologic prin biopsie tisulară.

Imagistica poate fi evidentă în radiografiile toracice cu modificări micronodulare și reticulare ale plămânilor cu formare de chist în cazuri avansate. RMN și CT de înaltă rezoluție pot prezenta noduli mici, cavități, cu chisturi cu pereți subțiri. Scanarea RMN a creierului poate arăta trei grupuri de leziuni, cum ar fi leziunile tumorale/granulomatoase, leziunile nontumorose/granulomatoase și atrofia.

BIBLIOGRAFIE:

1. Langerhans Cell Histiocytosis. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2020.
2. Kenneth L. McClain. Treatment of Langerhans cell histiocytosis. 2019. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-langerhans-cell-histiocytosis?search=histiocytosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H42642367
3. Kenneth L. McClain. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Langerhans cell histiocytosis. 2019. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-langerhans-cell-histiocytosis/print?search=histiocytosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. The Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*. 1987, 1(8526), p. 208–9. doi:10.1016/S0140-6736(87)90016-X. PMID 2880029. S2CID 54351490.
5. Cotran, Ramzi S.; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson; Robbins, Stanley L. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders. 2005, p. 701. ISBN 978-0-8089-2302-2.
6. Ladisch, Stephan. Histiocytosis Syndromes of Childhood. In Kliegman, Robert M.; Stanton, Bonita F.; St. Geme, Joseph; Schor, Nina; Behrman, Richard E. (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th ed.). Saunders. 2011, p. 1773–7. ISBN 978-1-4377-0755-7.
7. Juvet, Stephan. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Canadian Respiratory Journal*. 2010, 17(3), p. 55–62. doi:10.1155/2010/216240. PMC 2900147. PMID 20617216.
8. Stull, MA; Kransdorf, MJ; Devaney, KO. Langerhans cell histiocytosis of bone. *Radiographics*. 1992, 12(4), p. 801–23. doi:10.1148/radiographics.12.4.1636041. PMID 1636041.
9. Langerhans Cell Histiocytosis - Patient UK. Retrieved 2007-05-10.
10. Kaltsas, GA; Powles, TB; Evanson, J; Plowman, PN; Drinkwater, JE; Jenkins, PJ; Monson, JP; Besser, GM; Grossman, AB. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000, 85(4), p. 1370–6. doi:10.1210/jcem.85.4.6501. PMID 10770168.
11. Sholl, LM; Hornick, JL; Pinkus, JL; Pinkus, GS; Padera, RF. Immunohistochemical analysis of langerin in langerhans cell histiocytosis and pulmonary inflammatory and infectious diseases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007, 31(6), p. 947–52. doi:10.1097/01.pas.0000249443.82971.bb. PMID 17527085. S2CID 19702745.
12. Broadbent, V.; Davies, E.G.; Heaf, D.; Pincott, J.R.; Pritchard, J.; Levinsky, R.J.; Atherton, D.J.; Tucker, S. Spontaneous remission of multi-system histiocytosis X. *Lancet*. 1984, 1(8371), p. 253–4. doi:10.1016/S0140-6736(84)90127-2. PMID 6142997. S2CID 46217705.
13. Filippi, Paola; De Badulli, Carla; Cuccia, Mariaclara; Silvestri, Annalisa; De Dametto, Ennia; Pasi, Annamaria; Garaventa, Alberto; Prever, Adalberto Brach; del Todesco, Alessandra; Trizzino, Antonino; Danesino, Cesare; Martinetti, Miryam; Arico, Maurizio. Specific polymorphisms of cytokine genes are associated with different risks to develop single-system or multi-system childhood Langerhans cell histiocytosis. *British Journal of Haematology*. 2006, 132(6), p. 784–7. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05922.x. PMID 16487180.
14. Steen, A.E.; Steen, K.H.; Bauer, R.; Bieber, T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *British Journal of Dermatology*. 2001, 145(1), p. 137–140. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04298.x. PMID 11453923. S2CID 34121488.