

# Histiocytose Langerhansienne chez l'enfant

A. Aschero, C. Desvignes, I. Koubaa, A. Dabadie, P. Petit

## I Définition

L'histiocytose langerhansienne (HL) est une maladie rare, multi-systémique, liée à l'accumulation au sein des organes, de macrophages présentant les caractéristiques immunologiques des cellules de Langerhans, (macrophages présents normalement au niveau de la peau), en particulier le CD1a et le CD207

## II Epidémiologie (1 et 2)

En France, avant l'âge de 15 ans, l'incidence annuelle de l'HL est d'environ 4,6 cas par million d'enfants, soit environ 55 nouveaux cas par an, dont 10% de formes graves. (3)

Les cas prévalents sont environ de 600 pour la population pédiatrique française, constituée de 11 millions d'enfants.

Il existe une légère prédominance masculine. (SR : 1,2)

L'âge médian au diagnostic est de 3.5 ans.

L'incidence est plus élevée chez les nourrissons et diminue avec l'âge.

La majorité des patients (57%) présente une forme localisée de la maladie.

## III Etiologie

L'HL est une maladie acquise, sans cause vraie identifiée, mais survenant parfois après une stimulation antigénique, comme une infection virale ou un vaccin.

Un seul facteur prédisposant est indiscutable : le tabagisme actif dans les formes pulmonaires de l'adulte jeune. (4,5)

## IV Physiopathologie

L'HL est une pathologie clonale de cellules macrophagiques, ayant les caractéristiques des cellules de Langerhans en microscopie électronique et en immuno-histochimie.

Les cellules de Langerhans « normales » sont des cellules appartenant au système monocytes-macrophages et sont normalement présentes au niveau de la peau.

Les histiocytes pathologiques de l'HL possèdent cependant des caractéristiques distinctes de ces cellules de Langerhans de la peau. En effet, ils expriment des

marqueurs d'activation particuliers, comme le récepteur au GM-CSF (6-9) et apparaissent bloqués à un stade de maturation intermédiaire. (10)

Une mutation BRAF V600E est retrouvée de façon récurrente dans cette pathologie. (11-13) BRAF est une kinase, participant à la voie de signalisation des MAP kinases. C'est une voie essentielle pour la transmission des signaux de prolifération, de différenciation et de survie cellulaire. Elle est retrouvée dans de nombreux cancers.

La mutation BRAF V600E et de façon plus large, la présence de mutations au sein de la voie des MAP kinases est un fait maintenant acquis dans l'HL.

Cette prolifération s'associe à une accumulation de ces cellules dans les organes cibles.

En dépit de la clonalité de cette maladie, elle ne possède pas les caractéristiques classiques d'un cancer ; habituellement, les lésions histiocytaires sont auto-régressives, ne possèdent pas de tendance à l'extension locorégionale et ne métastasent pas.

Pour concilier ce caractère clonal et l'absence de caractéristiques cancéreuses, l'hypothèse retenue est que la mutation ne concernerait qu'un nombre limité de cellules, présentes dès la vie embryonnaire à l'état latent et sensibles à des stimuli immunologiques.

L'identification de ces mutations présente un intérêt clinique car il a été montré que :

- la mutation BRAF V600E est corrélée aux formes sévères du nourrisson et aux formes neuro-dégénératives. (14,15)
- cela pouvait constituer un biomarqueur moléculaire de suivi de l'activité de la maladie dans le sang. (16)
- qu'elle constitue une voie thérapeutique, via les inhibiteurs de BRAF ou les inhibiteurs de MEK (précurseur de BRAF dans la voie des MAP kinases)

L'ensemble de ces données conduit à recommander la recherche de la mutation BRAF V600E et si absente, la réalisation d'un panel de mutations de la voie des MAP kinases pour toute HL (17) :

- survenant avant l'âge de 2 ans
- présentant une atteinte d'un organe à risque (foie, rate, moelle osseuse) ou une atteinte sévère d'un autre organe (poumons, SNC...)
- en cas de réactivation ou de traitement de seconde ligne
- en cas de facteurs de risque d'atteinte neuro-dégénérative

## **V Présentation clinique**

L'HL est une maladie rare et très polymorphe, en raison des différents organes qu'elle peut toucher.

La plupart des organes peuvent être atteints et les plus fréquents sont l'os (80%), la peau (33%), l'hypophyse (25%).

D'autres organes peuvent être concernés comme le poumon, le foie, la rate et le système hématopoïétique dans 15 % des cas, les ganglions dans 5 à 10% et le système nerveux central (en dehors de l'hypophyse) dans 2 à 4% des cas. (18)

La maladie a été classée en 4 groupes :

- maladie mono-systémique
- maladie multi-systémique, c'est-à-dire plus d'un organe atteint sans atteinte d'organe à risque, ni atteinte pulmonaire
- maladie mono ou multi-systémique mais avec atteinte pulmonaire
- maladie multi-systémique avec atteinte d'organes à risque (moelle, rate, foie)

Selon la présentation clinique, des appellations différentes de la maladie sont utilisées dans la littérature : granulome éosinophile, maladie de Hand-Schuller-Christian, maladie de Letterer Siwe, maladie d'Hashimoto Prizker...

Le terme d'histiocytose X puis maintenant d'**histiocytose langerhansienne** semble maintenant plus pertinent pour ne considérer qu'une seule entité nosologique.

L'évolution de la maladie va de la régression spontanée à une progression rapide.

Les formes multi viscérales, les plus fréquentes chez les enfants de moins de 2 ans, sont les formes les plus graves.

Actuellement, la mortalité de l'HL chez l'enfant est très faible, inférieure à 1%. Des séquelles tardives sont néanmoins retrouvées dans 30 à 40% des cas ; il s'agit d'insuffisance respiratoire chronique, d'insuffisance hépato-cellulaire, de cholangite sclérosante, d'atteinte neuro-dégénérative, de surdité, d'atteinte hypophysaire.....

## **VI Diagnostic**

**Le diagnostic d'HL repose à la fois sur un contexte clinique compatible ET sur l'examen histologique et immuno-histochimique.**

La détection en immuno-histochimie de l'expression CD1a et CD207 à la surface des histiocytes pathologiques est obligatoire pour confirmer le diagnostic. (19,20)

Dans d'exceptionnelles situations cliniques, la confirmation histologique n'est pas réalisée et le diagnostic est considéré comme « vraisemblable ».

Il s'agit :

- chez l'enfant, de l'association d'un diabète insipide et d'au moins une lacune osseuse à l'emporte-pièce.

- chez l'adulte jeune, d'une atteinte pulmonaire exclusive, présentant des images tomодensitométriques compatibles et en présence d'un tabagisme actif.

**La règle reste donc le diagnostic histologique et aucun traitement par cytostatiques ne doit être entrepris sans confirmation histologique. (17)**

## **VII Bilan d'imagerie au diagnostic**

Lors d'un diagnostic d'HL, l'intérêt du bilan d'extension est de recueillir les éléments nécessaires à la décision thérapeutique.

Le bilan radiologique initial reste un sujet complexe. Plusieurs modalités existent.

**A ce jour, le seul bilan recommandé au niveau international associe : radiographies du squelette complet et échographie abdomino-pelvienne. (21)**

L'échographie abdominale ne pose pas de problème particulier, mais son intérêt est très faible, en cas d'examen clinique normal et devant l'absence d'anomalie biologique.

Par contre, la réalisation de radiographies d'un squelette en totalité est contestée du fait de son irradiation et de son intérêt diagnostique mais surtout thérapeutique modeste.

En effet,

- la découverte de lésions osseuses périphériques asymptomatiques ne modifie pas la prise en charge des patients.
- le nombre de lésions osseuses n'est pas un critère de décision thérapeutique.

Par ailleurs, les lésions osseuses de la tête et du rachis représentent 2/3 des lésions, alors que les lésions des membres seulement 15%. (22)

Enfin, les lésions des membres sont plus souvent symptomatiques alors que les lésions du rachis peuvent être asymptomatiques et pourtant présenter un risque fonctionnel et motiver une prise en charge thérapeutique spécifique.

**Ces considérations ont conduit à proposer de nouvelles stratégies en imagerie au diagnostic d'une HL, confirmée en histologie. (17)**

**Ainsi, toutes les lésions symptomatiques doivent être explorées selon la modalité d'imagerie la plus pertinente ET le bilan systématique peut être réalisé selon 2 modalités différentes :**

- **IRM de la tête et du squelette axial (rachis et bassin) et radiographie du thorax de face.**
- **Radiographies centrées sur le crâne (F et P), rachis en totalité (F et P), bassin de face et thorax de face.**

La scintigraphie osseuse au technétium n'est plus recommandée dans le bilan d'extension car elle ne modifie pas la prise en charge des patients. (17)

Le Pet scanner (FDG) apporte des informations sur l'extension de la maladie (23), mais il n'est pas validé dans cette indication. Il n'apparaît pas modifier la prise en charge des patients, tout en étant par ailleurs irradiant.

Quant à l'IRM corps entier, elle non plus, n'est pas validée dans cette indication. Pourtant, non irradiante, elle apparaît tout à fait performante pour identifier les lésions osseuses (24), mais elle pose essentiellement des difficultés organisationnelles. Il s'agit de l'accessibilité à la machine, de la longueur de l'examen mais surtout de la nécessité du recours à une anesthésie générale chez les enfants de moins de 5 ans, population la plus fréquemment atteinte au cours de cette pathologie (âge médian : 3.5 ans).

## **VIII Imagerie complémentaire au diagnostic**

En fonction de la présentation clinique initiale et des anomalies diagnostiquées sur le bilan systématique, des examens complémentaires peuvent être nécessaires.

- TDM thoracique sans injection : si symptomatologie pulmonaire ou anomalie détectée sur la radiographie thoracique
- IRM cérébrale si
  - Symptomatologie neurologique
  - Atteinte hypophysaire clinico-biologique
  - Atteinte osseuse clinique ou radiologique du crâne
  - Maladie avec mutation BRAF V600E
- Scanner des rochers sans injection en cas de signes cliniques ORL (surdité...)
- Echographie hépatique (+/- IRM hépatique) si hépatomégalie ou perturbation du bilan biologique hépatique

## **IX Aspects radiologiques typiques des lésions osseuses**

Le **granulome éosinophile (GE)** est la lésion osseuse élémentaire, caractéristique de la maladie.

Dans 80% des HL, il existe une atteinte osseuse et dans 2/3 des cas, un seul os est atteint.

Tous les segments peuvent être touchés, mais l'atteinte des petits os des mains et des pieds est exceptionnelle. (25)

Le crâne reste la localisation la plus fréquente, suivie par les os longs, les vertèbres, le bassin et les côtes. (26-28)

L'aspect radiologique est très variable mais la lésion de granulome éosinophile correspond, en général, à une **plage d'ostéolyse, de type géographique, de siège médullaire, sans matrice tumorale identifiable** (un séquestre osseux à l'intérieur de la lésion est possible) (29)

« L'agressivité » radiologique de la lésion est ensuite très variable d'un type 1A à 1C de Lodwick.

## 1. Crâne et massif facial

Dans cette topographie, il faut insister sur la dissociation importante entre une symptomatologie souvent frustrée et des lésions lytiques étendues.

Les radiographies standard sont insuffisantes et une imagerie en coupes (IRM au mieux) est indiquée.

L'extension aux parties molles est en général notable, plus volumineuse en extra qu'en intracrânien.

### 1.1 Voûte du crâne

Plage d'ostéolyse à bords nets, polycycliques, sans liseré d'ostéo-condensation. Il n'y a pas de réaction périostée. L'atteinte des parties molles adjacentes est possible.

En TDM, la lésion est le plus souvent tissulaire, spontanément hyperdense et se rehausse nettement après injection. Cependant, des formes à contenu kystique existent aussi... en fait, tout peut se voir....

Diagnostic différentiel en cas de lésion unique : kyste dermoïde ou épidermoïde, mais celui-ci est entouré d'un liseré d'ostéo-condensation et est situé de façon préférentielle au pied d'une suture.

### 1.2 Orbite

L'atteinte isolée de l'orbite n'est pas prédictive d'une forme systémique ou d'une atteinte du système nerveux central. (30)

Plusieurs formes existent ; la forme isolée du rebord orbitaire externe et supérieur, se traduisant par une plage d'ostéolyse à bords nets, sans liseré d'ostéo-condensation est très évocatrice de GE. (31) Sa guérison se traduit en général par une ostéosclérose du toit de l'orbite.

Diagnostic différentiel en cas de GE en cours de guérison : dysplasie fibreuse

### 1.3 Temporal

L'atteinte temporale est le plus souvent associée à d'autres localisations mais elle est souvent révélatrice la maladie devant un tableau d'otites répétées ou chroniques.

Le diagnostic radiologique est difficile et il repose donc sur la TDM, qui montre une ostéolyse extensive de la mastoïde, un comblement de la caisse du tympan, qui respecte le plus souvent les osselets. L'atteinte de l'apex pétreux est rare.

Diagnostiques différentiels :

- cholestéatome
- rhabdomyosarcome botryoïde du conduit auditif externe (rare +++), qui atteint plus fréquemment l'apex pétreux et épargne la mastoïde.

1.4 Mandibule :

Il s'agit d'une localisation fréquente.

L'atteinte concerne le parodonte et est associée à une plage d'ostéolyse, en carte de géographie, avec aspect de « dents flottantes ».

## 2. Os longs

L'atteinte histiocytaire peut siéger dans n'importe quelle partie de l'os, mais les atteintes épiphysaires et corticales pures sont rares.

Les localisations diaphyso-métaphysaires, spongieuses sont les plus fréquentes.

Dans cette localisation, tous les aspects radiologiques peuvent se voir.

Cependant, au niveau de la diaphyse, on rencontre plus souvent un aspect de tumeur agressive (plage d'ostéolyse extensive à bords flous associée à une réaction cortico-périostée)

Diagnostiques différentiels : tumeur d'Ewing ; ostéomyélite

Au niveau de la métaphyse, un aspect particulier est à connaître : la lyse métaphysaire juxta-conjugale. Il s'agit d'une destruction de la plaque du cartilage de conjugaison, qui s'élargit et qui s'étend à la métaphyse mais respecte l'épiphyse.

Diagnostiques différentiels :

- rachitisme vitamino-résistant (mais, il existe alors une atteinte pluri-métaphysaires)
- Ostéomyélite chronique récidivante multifocale (OCRM)

## 3. Rachis

L'atteinte rachidienne peut être retrouvée sous la forme d'un GE isolé comme sous une forme diffuse de la maladie.

Les lésions sont, le plus souvent, localisées en cervical ou dorsal et touchent très rarement le sacrum. (32)

Elles prédominent nettement au niveau du corps vertébral et l'atteinte de l'arc postérieur est plus rare. (1/3 des cas)

Les signes fonctionnels sont variables (douleurs, contractures, scoliose...) mais l'absence de signe neurologique est le plus souvent la règle chez l'enfant. (32)

Une symptomatologie médullaire ou radiculaire doit toujours faire discuter un autre diagnostic, en particulier une pathologie maligne.

L'aspect typique correspond à la **vertebra plana** décrite par Calvé. Au début, il existe un tassement vertébral antérieur avec un bord antérieur, qui devient convexe.

Au stade de la vertebra plana, le corps vertébral est réduit à une mince bande, aplatie de quelques millimètres de hauteur et de densité accrue. Le bord antérieur dépasse de l'alignement antérieur des corps vertébraux et la partie postérieure du corps garde une certaine hauteur.

Les disques intervertébraux adjacents sont respectés.

L'évolution se fait vers une restauration partielle de la hauteur du corps vertébral, qui prend entre 1 et 4 ans.

D'autres aspects moins typiques peuvent se voir : tassement incomplet, asymétrique, lyse de l'arc postérieur...

Diagnostics différentiels : tumeur d'Ewing, OCRM, lymphome, sarcome granulocyttaire, maladie de Gorham, spondylite....

#### **4. Bassin**

L'os iliaque est l'os le plus souvent atteint avec une localisation très évocatrice au niveau du rebord supra-cotyloïdien.

Les radiographies mettent en évidence une plage d'ostéolyse irrégulière, sans liséré d'ostéo-condensation et dont les bords peuvent être nets ou flous. Une zone d'ostéo-condensation au bord supérieur de l'ostéolyse est assez caractéristique de l'HL.

#### **5. Côtes**

Plage d'ostéolyse à bords nets, sans liséré d'ostéo-condensation, mais avec souvent une réaction cortico-périostée uni ou pluri-lamellaire.

Diagnostics différentiels principaux : OCRM et tumeur d'Ewing

### **X Imagerie des localisations extra-osseuses**

#### **1. La peau**

L'atteinte cutanée est fréquente chez le petit enfant. Le diagnostic est clinique et histologique. Elle consiste le plus souvent en un rash prédominant au niveau du périnée et des plis.

Diagnostics différentiels : gale ; dermatite

#### **2. Foie et voies biliaires**

La réalisation d'une échographie abdomino-pelvienne est systématique dans cette pathologie selon les recommandations internationales (21) et elle est réalisée de façon certaine en cas d'examen clinique abdominal anormal ou de perturbation du bilan hépatique. En fonction de l'atteinte, une IRM hépatique (+/- BILI-IRM) sera nécessaire.

L'atteinte hépatique est fréquente dans les formes systémiques du petit enfant. Elle peut se traduire par :

- une hépatosplénomégalie
- une infiltration des espaces péri-portaux
- une cholangite sclérosante (alternance de sténoses et dilatations segmentaires parfois associées à des calcifications intra-murales des voies biliaires)
- une fibrose hépatique secondaire

### **3. Système lymphatique**

Les localisations ganglionnaires sont possibles, plus fréquentes en cervico-médiastinal.

Dans les formes systémiques, l'atteinte du thymus est possible. Il apparaît alors, augmenté de volume, polylobé, pouvant être compressif.

On peut visualiser des kystes intra-thymiques mais aussi des calcifications (micro ou macro-nodulaires) alors très évocatrices du diagnostic. (33)

Diagnostiques différentiels : lymphome, tumeur germinale

### **4. Poumons**

La réalisation systématique d'une radiographie thoracique fait partie des recommandations internationales. (21)

L'atteinte pulmonaire isolée est classique chez l'adulte.

Chez l'enfant, elle se rencontre préférentiellement dans les formes systémiques du petit enfant.

Un scanner est réalisé en complément en cas de radiographie thoracique anormale, de symptomatologie respiratoire ou en cas de forme systémique.

L'aspect typique est celui d'un syndrome interstitiel avec présence de micronodules centro-lobulaires (qui peuvent s'excaver) et de kystes.

La survenue d'un pneumothorax est possible.

Diagnostiques différentiels : lymphangioliomyomatose, métastases

### **5. Système nerveux central**

La fréquence de l'atteinte cérébrale est de 4% avec une atteinte préférentielle à type d'infiltration de la tige pituitaire, responsable généralement d'un diabète insipide. (34)

Le diagnostic repose sur l'IRM avec de façon isolée, associée ou décalée dans le temps :

- un élargissement de la tige pituitaire, supérieur à 3mm avec parfois un aspect fusiforme
- la disparition de l'hypersignal habituel T1 de la post-hypophyse

Diagnostiques différentiels : tumeurs germinales, lymphomes

En dehors de l'atteinte typique de la tige pituitaire, les lésions rencontrées au niveau cérébral sont ubiquitaires avec :

- atteinte de type tumoral de localisation méningée, intra-ventriculaire, extra-axiale mais rarement intra-parenchymateuse.

- atteinte de type dégénératif, liée à une infiltration histiocytaire, responsable d'une démyélinisation progressive et d'une gliose.

## **XI Prise en charge thérapeutique**

Du fait de l'important polymorphisme de la maladie, la prise en charge va de la simple surveillance à des traitements par thérapie ciblée.

De nos jours, 50 à 60 % des patients relèvent d'un traitement par voie générale. Ce traitement initial est en général prescrit pour 12 mois et selon une stratégie thérapeutique en 2 étapes. Le traitement de première ligne associe : corticoïdes, Vinblastine +/- Purinéol ®. En cas d'échec de ce traitement, il pourra être proposé en seconde ligne, soit une thérapie ciblée soit un traitement associant : 2-Cda et Aracytine.

Les lésions osseuses relèvent en général d'une prise en charge orthopédique par immobilisation (corset ou plâtre en fonction du site anatomique) associée à un traitement symptomatique de la douleur, si besoin par antalgiques de pallier 2 ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens per os.

## **XII Stratégie de surveillance en imagerie**

Il est recommandé de faire une surveillance en imagerie des lésions présentes au diagnostic, selon la modalité d'imagerie la plus adaptée.

La durée totale de suivi systématique recommandée est de 5 ans depuis le diagnostic.

## REFERENCES

1. Donadieu J, Guyot-Goubin A, Clavel J, Thomas C. Présentation clinique et épidémiologie de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant. *Arch.Pediatr* 2008;15:520-522.
2. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:71-75.
3. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br.J Haematol*. 2016;174:887-898.
4. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000;55:405-416.
5. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J Med*. 2000;342:1969-1978.
6. Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, De Prost Y, Brousse N. Langerhans' cell histiocytosis cells are activated Langerhans' cells. *J Pathol*. 1994;174:71-76.
7. Emile JF, Tartour E, Brugieres L et al. Detection of GM-CSF in the sera of children with Langerhans' cell histiocytosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5:162-163.
8. Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, De Prost Y, Brousse N. In situ expression of activation markers by Langerhans' cells containing GM-CSF. *Adv.Exp.Med.Biol*. 1995;378:101-3.:101-103.
9. Emile JF, Fraitag S, Andry P et al. Expression of GM-CSF receptor by Langerhans' cell histiocytosis cells. *Virchows Arch*. 1995;427:125-129.
10. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001;97:1241-1248.
11. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919-1923.
12. Satoh T, Smith A, Sarde A et al. B-RAF mutant alleles associated with Langerhans cell histiocytosis, a granulomatous pediatric disease. *PLoS.One*. 2012;7:e33891.
13. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120:2700-2703.
14. Heritier S, Emile JF, Barkaoui MA et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:3023-3030.
15. Heritier S, Barkaoui MA, Miron J et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br.J Haematol*. 2018;183:608-617.
16. Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Lapillonne H et al. Circulating cell-free BRAF (V600E) as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br.J.Haematol*. 2017;178:457-467.
17. Protocole National de Diagnostic et de Soins de l' Histiocytose langerhansienne (enfant de moins de 18 ans). PNDS coordonné par le Dr Jean DONADIEU du Centre de référence des Histiocytoses de l'hôpital Trousseau APHP, sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques) et édité le 15/11/2021.
18. Donadieu J, Egeler M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler M, eds. *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. 2005:95-129.
19. Histiocyte society. Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society. *Lancet* 1987;1:208-209.
20. Emile JF, Abla O, Fraitag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2672-2681.
21. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr. Blood Cancer* 2013;60:175-184.
22. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471-2484.
23. Phillips M, Allen C, Gerson P, Mc Clain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:97-101.

24. Goo HW, Yang DH, Ra YS et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol*. 2006;36:1019-1031.
25. Hindman BW., Thomas L., Young and YU.L. (1998) Langerhans cell histiocytosis : unusual skeletal manifestation observed in thirty-four cases. *Skeletal Radiol* 27(4):177-181.
- 26 D'ambrosio N., Soohoo S., Warshall C., Johnson A., Karimi S. Craniofacial and intracranial manifestations of langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008. 191(2):589-597.
- 27 Lewoczko KB.,Rohman GT., Lesueur JR., Stocks RM. , Thompson JW. Head and neck manifestations of langerhans's cell histiocytosis in children: a 46-year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014. 78(11):1874-1876.
- 28 Zaveri J., La Q., Yarmish G. and Neuman J. More than just Langerhans cell histiocytosis: a radiologic review of histiocytocytic disorders. *Radiographics* 2014. 34(7):2008-2024.
29. Fisher AJ., Reinus WR., Friedland JA. And Wilson AJ. Quantitative analysis of the plain radiographic appearance of eosinophilic granuloma. *Invest Radiol* 1995. 30(8): 466-473.
30. Esmaili N., HARRIS GJ. Langerhans Cell Histiocytosis of the Orbit : Spectrum of Disease and Risk of Central Nervous System Sequelae in Unifocal cases. *Ophtalmic Plast Reconstr Surg* 2016; 32(1):28-34.
31. Herwig MC., Wojno T., Zhang Q., Grossniklaus HE. Langerhans cell histiocytosis of the orbit: five clinicopathologic cases and review of the literature. *Surv Ophtalmol*. 2013; 58(4):330-340.
32. Huang WD., Yang XH., Wu ZP., Huang Q., Xiao JR .et al. Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents and adults. *Spine J* 2013; 13(9): 1108-1117.
33. Lakatos K., Herbrüggen H., Pötschger U., Prosch H. and Minkov M. Radiological features of thymic langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(11):E143-5.
34. Grois N., Tsunematsu Y., Barkovich AJ and Favara BE. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer Suppl*. 1994. 23: S24-8.