

Histiocitose de Células de Langerhans em Otorrinolaringologia

Langerhans Cell Histiocytosis in Otorhinolaryngology

Humberto de Barros Fernandes*, Ronaldo Campos Granjeiro, Jacinto de Negreiros Júnior***.**

*Médico. Otorrinolaringologista.

** Mestrado pela Universidade de Brasília. Médico Assistente, Preceptor e Coordenador do Programa de Residência Médica em Otorrinolaringologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

*** Mestrado pela Universidade de Brasília. Médico Assistente e Preceptor do Programa de Residência Médica em Otorrinolaringologia do Hospital de Base do Distrito Federal.

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal.
Brasília / DF – Brasil.

Endereço para correspondência: Humberto de Barros Fernandes - Rua 24 de Janeiro, 2139 – Bloco H – Apto. 301 – Teresina / PI – Brasil – CEP: 64016-903 – Telefones: (+55 86) 9929-1019 / 9947-9844/ 3218-6173 – E-mail: humbertodbf@yahoo.com.br
Artigo recebido em 22 de Julho de 2008. Artigo aprovado em 2 de Agosto de 2009.

RESUMO

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans é um distúrbio proliferativo de células inflamatórias de etiologia desconhecida. É doença rara da faixa pediátrica.

Objetivo: Realizar revisão de literatura sobre a histiocitose de células de Langerhans, focando as manifestações otorrinolaringológicas. Materiais e métodos: A metodologia utilizada foi consulta à base de dados on line MEDLINE, de 1966 a 2008, pesquisando a partir dos termos histiocitose de células de Langerhans, osso temporal e otorrinolaringologia.

Revisão da Literatura: As manifestações em cabeça e pescoço são as mais frequentes e seu diagnóstico torna-se difícil uma vez que mimetiza outras doenças mais comuns vistas pelo otorrinolaringologista, como otite externa, mastoidite aguda e gengivite. A doença no osso temporal expressa-se como otorreia de repetição e granulomas de conduto auditivo externo ou retroauricular. A avaliação radiológica evidencia lesões líticas principalmente em calota craniana, mandíbula, osso temporal e costelas. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia através dos achados histopatológicos e detecção pela imunohistoquímica do antígeno CD1a. A principal forma de tratamento é a quimioterapia e, em menor escala, radioterapia ou cirurgia.

Conclusões: Manifestações otorrinolaringológicas devem ser suspeitadas por sintomas otológicos recorrentes e pela presença de tecido de granulação retroauricular ou de conduto auditivo externo. A biópsia com achados histológicos característicos e imunohistoquímica positiva para CD1a são diagnósticos. A quimioterapia pode ser o tratamento inicial na maioria dos casos ou adjuvante nas formas refratárias ou recorrentes.

Palavras-chave: histiocitose de células de langerhans, otorrinolaringologia, osso temporal.

SUMMARY

Introduction: The Langerhans cell histiocytosis is an inflammatory cells proliferative disorder of unknown etiology. It is uncommon disease in children.

Objective: To proceed with a literature review on Langerhans cell histiocytosis, with focus on the otorhinolaryngological complications. Materials and methods: The methodology used was advised based on online data from MEDLINE, between 1966 and 2008, with research of terms related to Langerhans cell histiocytosis, temporal bones and otorhinolaryngology.

Literature Review: The manifestations in the head and neck are the most common ones and their diagnosis becomes difficult once it mimetizing other more common diseases the otorhinolaryngologist sees as external ear eczema, acute mastoiditis and gingivitis. The temporal bone disease manifests as recurrent otorrhea and external auditory meatus and retroauricular granulomas. The radiological evaluation confirms lytic lesions especially in the cranial cap, jaw, temporal bones and spines. The definitive diagnosis is made by biopsy through the histopathological discoveries and immunohistochemistry detection of the CD1a antigen. The main form of treatment is by chemotherapy and, in a lower scale, radiotherapy or surgery.

Conclusions: he otorhinolaryngological manifestations must be suspected for recurrent otological symptoms and the presence of retroauricular granulation tissue or and the external auditory meatus. The biopsy with characteristic histological discoveries and immunohistochemistry positive for CD1a were diagnostic. The chemotherapy may be the initial treatment in most cases or secondary in refractory or recurrent forms.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, otorhinolaryngology, temporal bone.

INTRODUÇÃO

A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença do grupo dos distúrbios histiocíticos cujo evento primário é o acúmulo e infiltração de monócitos, macrófagos e células dendríticas nos tecidos afetados. Esta descrição exclui doenças onde a infiltração por estas células ocorre em resposta a uma patologia primária (1). As células de Langerhans, *strictu sensu*, referem-se às células de defesa presentes na pele. O termo é incluso no nome da doença porque as células que se proliferam - histiócitos, também chamados células dendríticas - fenotipicamente são semelhantes às células de Langerhans da pele.

O primeiro relato da doença data de 1865 quando THOMAS SMITH descreveu o caso de uma criança com impetigo e lesões ósseas no crânio (1). Desde então, surgiram vários relatos de crianças com quadro de exoftalmia, lesões ósseas e diabetes insipidus, dentre eles os descritos por HAND, SCHÜLLER e CHRISTIAN, que deram nome a uma das formas da doença (2). Em 1924, LETTERER e SIWE descreveram a forma visceral da doença, mais grave e letal, que consistia de lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e pneumopatia (1, 2). Em 1953, LICHTENSTEIN reuniu as diversas formas clínicas sob o termo de histiocitose X e mais tarde, em 1973, NEZELOF modificou-o para histiocitose de células de Langerhans (1).

Quanto à etiologia, há trabalhos que apontam um distúrbio neoplásico monoclonal (3), não se sabe se resulta de um defeito genético, ou resposta anormal a infecção, trauma ou fenômeno auto-imune. Demonstrou-se que as principais citocinas relacionadas à hematopoese e aos processos inflamatórios são produzidos principalmente pelos histiócitos, linfócitos e macrófagos (4). Isso indica que, uma vez iniciada a ativação destas células, elas fazem uma auto-amplificação do seu estímulo, progredindo com a doença.

REVISÃO DE LITERATURA

Materiais e Métodos

A revisão de literatura foi realizada através da base de dados *on line* Medline, utilizando para pesquisa os termos histiocitose de células de Langerhans, otorrinolaringologia e osso temporal, no período compreendido entre 1966 e 2008.

Epidemiologia

A incidência da HCL é estimada em cerca de 3-5

casos em cada 1 milhão de crianças; é possível que este dado seja subestimado, uma vez que há lesões ósseas e cutâneas não diagnosticadas. Em neonatos esse valor é de 1-2 por milhão. Com relação ao sexo, há discreta predominância do masculino numa proporção geral de 1,5:1. Nos pacientes com acometimento unifocal esta proporção cai para 1,3:1, enquanto nos casos multissistêmicos fica em 1,9:1 (5). A faixa etária da doença é principalmente pediátrica, embora haja relatos na literatura da doença em adultos (6,7). O pico de incidência se dá de 1 a 3 anos de idade e os pacientes com lesões focais são em geral mais velhos (0,1-15,1 anos) que aqueles com doença multissistêmica (0,09-14,8 anos) (5).

Classificação

A classificação das doenças dos histiócitos é difícil, e os sistemas que se propõem a fazê-la abrangem um grande número de doenças. A clássica divisão da doença nas categorias granuloma eosinofílico, doença de Hand-Schüller-Christian e doença de Letterer-Siwe ainda consta da Décima Classificação Internacional de Doenças (CID10), mas em locais diferentes: a última é listada nas doenças malignas e as duas primeiras nas doenças hematológicas benignas. Atualmente, as classificações mais utilizadas são as da Organização Mundial de Saúde (OMS) e a da Sociedade de Histiocitose. Segue a da CID10 (8) (Quadro 1).

A classificação da histiocitose pela Sociedade data de 1997 e baseia-se na linhagem de células presentes nas lesões (9) (Quadro 2).

Manifestações Clínicas

A HCL pode ter um quadro clínico bastante diverso, desde assintomático - como em algumas lesões ósseas isoladas - até manifestações graves com êxito letal. A grande maioria inicia a doença com sinais e sintomas em cabeça e pescoço em até 82% dos casos, e ao longo da doença aumentam a frequência desses sintomas. O mais frequente é o acometimento ósseo (78% dos pacientes), mais comum na calota craniana, seguido do fêmur, órbita e costelas (2). O diabetes insipidus é a endocrinopatia mais frequente na HCL, com relatos de até 50% dos casos. Pode haver acometimento maxilomandibular e doença gengival levando a perda de elementos dentários, ulceração ou sangramento mucoso ou erupção dentária precoce em crianças muito jovens (2).

O acometimento do osso temporal pela histiocitose ocorre em 15 a 60% dos casos, sendo ainda maior se inclusos achados radiológicos em pacientes assintomáticos; sua ocorrência bilateral é descrita em até 30% dos casos (9).

Quadro 1. Classificação Internacional de Doenças para distúrbios histiocíticos.

CID 10	Síndromes
D76.0 - Histiocitose de Células de Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> • Granuloma eosinofílico • Doença de Hand-Schüller-Christian
D76.1 - Linfocitose hemofagocítica	<ul style="list-style-type: none"> • Reticulose hemofagocítica familiar • Histiocitose de fagócitos mononucleares não-células de Langerhans
D76.2	<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes Hemofagocíticas associadas a infecções
D76.3 - Outras síndromes histiocíticas	<ul style="list-style-type: none"> • Reticulohistiocitoma • Histiocitose sinusal com linfadenopatia (Doença de Rosai-Dorfman) • Xantogranuloma juvenil
C96	<ul style="list-style-type: none"> • Outras doenças malignas e não especificadas dos tecidos linfoides e hematopoiéticos
C96.0	<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Letterer-Siwe
C96.1	<ul style="list-style-type: none"> • Histiocitose maligna
C96.2	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia maligna de mastócitos
C96.3	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma histiocítico verdadeiro

Fonte: Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão.

Quadro 2. Classificação da Sociedade de Histiocitose para os distúrbios histiocíticos conforme o padrão celular.

Tipo	Síndrome
Células dendríticas	<ul style="list-style-type: none"> • Histiocitose de células de Langerhans • Xantogranuloma
Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitose hemofagocítica familiar e reativa • Histiocitose sinusal com linfadenopatia (Doença de Rosai-Dorfman)
Distúrbios malignos	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia monocítica • Relacionado a células dendríticas • Localizado ou relacionado a macrófagos • Disseminado (Histiocitose maligna)

Fonte: Favara et al.⁹

10) e é mais frequente na doença multissistêmica (2, 11); em 5 a 25% dos casos os sinais e sintomas otológicos podem ser a apresentação clínica inicial (12). Estas manifestações confundem e retardam o diagnóstico, pois estes pacientes procuram inicialmente um otorrinolaringologista e a primeira hipótese são as etiologias infecciosas - causa importante de otorreia na infância. Os sintomas mais frequentes são otorreia purulenta de repetição e edema retroauricular na mastoide. Os pólipos de conduto também são achados frequentes e sua disseminação ocorre pela parede posterior do conduto. Como a doença é predominante em crianças, a deficiência auditiva é um sintoma pouco relatado, mas quando testados observam-se graus variados de perda condutiva. Raramente surgem lesões de orelha interna, mostrando que a cápsula ótica é altamente resistente a invasão por tecido granulomatoso (13).

Lesões cutâneas são observadas em até 50% dos

pacientes, podendo ser o único sinal da doença ou evidência de comprometimento multissistêmico. Uma das formas mais comuns é o rash, além dos infiltrados cutâneos, de forma maculoeritematosa, petéquias xantomatosas, nódulos ou pápulas. A localização preferencial é a linha média do tronco e áreas flexoras dos membros. O couro cabeludo tem lesões de padrão eritematoso que podem evoluir para petéquias que ulceram e formam crostas; não são lesões pruriginosas e pode ocorrer alopecia. Em crianças de até um ano há uma forma nodular da doença marcada pela erupção de lesões semelhante à varicela, recebendo o nome de histiocitose autolimitante, por ter remissão espontânea (14).

Envolvimento pulmonar é observado em 20-40% dos pacientes e clinicamente se manifesta como tosse, taquipneia, dispneia ou mesmo pneumotórax. Além deste, as imagens radiológicas mostram infiltrado micronodular ou

cístico. As provas de função pulmonar revelam doença pulmonar restritiva e volume pulmonar reduzido (15). Lesões gastrointestinais têm como principal manifestação sangramento; no envolvimento hepático as aminotransferases aumentam e, menos comumente, as bilirrubinas. Já as alterações hematológicas podem significar lesão em medula óssea ou do baço. Infartamento linfonodal é observado em cerca de 30% dos casos. Raramente são sintomáticos. Quando o são, podem obstruir ou lesar estruturas adjacentes, como quando acometem trato respiratório, levando a tosse, dispneia ou cianose e se são superficiais podem levar a supuração (15).

Diagnóstico Diferencial

Diagnosticar a HCL depende de um grau elevado de suspeição, uma vez que sua apresentação clínica é bastante variada. Com relação às lesões ósseas, clinicamente devem ser interrogadas as doenças malignas (metástases), neuroblastomas, sarcomas ósseos primários e até mesmo leucemias. Acrescentando-se os achados radiológicos, outras doenças passam a ser inclusas tais como meningioma, hemangioma, rabdomiossarcoma, colesteatoma congênito, cistos dermóides ou aracnóides, meningoencefalocelos, malformações arteriovenosas, displasia fibrosa, hipertireoidismo e osteoradionecrose. Como esses pacientes podem apresentar sinais inflamatórios crônicos, também deve-se pensar em osteomielite e tuberculose (16). As lesões cutâneas devem ser diferenciadas de outras lesões dermatológicas como dermatite das fraldas, dermatite seborreica, xantogranuloma juvenil e xantomas disseminados. Em pacientes com doença manifestada como infartamento ganglionar deve-se descartar linfomas, histiocitose maligna, metástases, nevus de Spitz, mastocitose, doenças infecciosas e granulomatosas. A otorreia deve ampliar o diagnóstico para otite média aguda supurativa, otomastoidites e as otites crônicas (13,17). Uma doença otológica crônica de suspeita importante seria o colesteatoma congênito, principalmente na presença de disacusia. Visto que clinicamente estas duas entidades são muito semelhantes, um parâmetro citado com frequência para diferenciá-las é a velocidade de hemossedimentação aumentada na histiocitose (18). Lesões orais devem ser diferenciadas das gengivoestomatites. Nos pacientes com envolvimento pulmonar, hepático e gastrointestinal devem ser investigados imunodeficiências, leucemias e metástases de tumores sólidos (15). O diabetes insipidus deve ter sua causa investigada, pois além da HCL há acometimento hipotalâmico-hipofisário nos adenomas, craniofaringiomas, condromas selares, meningiomas, gangliocitomas, gliomas ópticos e hipotalâmicos e tumores de células germinativas. Síndromes genéticas com distúrbios cromossômicos tais como neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-I), acromegalia familiar, síndrome de McCune-Albright e a de Carney também podem associar-se a tumores hipofisários (19).

Diagnóstico

Baseado na suspeição clínica, a partir da biópsia é feito o estudo anatomopatológico e definido o diagnóstico. Apesar das variações clínicas, a histologia da HCL geralmente é uniforme e parece não estar relacionada com o prognóstico da doença. Os achados podem ter algumas diferenças de acordo com o tempo da doença e sua localização. Em lesões precoces há células de Langerhans patológicas, macrófagos, células interdigitais, linfócitos T e histiócitos gigantes; também pode haver eosinófilos e células necróticas. Com o passar do tempo, a celularidade diminui e os macrófagos aumentam, bem como a fibrose (20). Do ponto de vista morfológico, as células de Langerhans medem cerca de 12 µm de diâmetro com citoplasma em moderada quantidade e um núcleo lobulado ou denteado com um a três nucléolos e apresenta uma fenda central alongada que lhe confere a aparência de um feijão. Na HCL, o citoplasma e, raramente, o núcleo contêm as estruturas características denominadas grânulos de Birbeck, que embora auxiliem no diagnóstico não são exclusivos da doença, uma vez que já foram identificados em outras condições inflamatórias dos linfonodos. A imunohistoquímica revela positividade para os antígenos CD1a, S-100 e CD4, mas apenas o primeiro é exclusivo da HCL e, portanto, diagnóstico (21).

Tratamento

A terapêutica ideal para a HCL ainda não foi estabelecida. A variedade de apresentação clínica da doença e o fato de 10 a 20% dos pacientes apresentarem regressão espontânea da doença dificultam estudos comparativos entre terapias diferentes (22). Alguns sugerem que o tratamento deva ser conservador e limitado aos pacientes com sintomas constitucionais, como febre, dor ou disfunção de órgãos-alvo (pulmões, fígado, baço e sistema hematopoético) ou então baseado nos fatores prognósticos tais como idade, extensão da doença, locais comprometidos e complicações. Os objetivos do tratamento são melhorar dos sintomas clínicos e a prevenção de complicações (21).

Para doença unifocal, como lesões de pele ou osso, a conduta é expectante ou é instituído tratamento tópico. Especialmente em crianças menores de 1 ano, as lesões cutâneas podem regredir espontaneamente. Se é necessário tratamento, podem ser utilizados corticosteróides tópicos ou em alguns casos mostarda nitrogenada a 0,02%. A radioterapia local em baixas doses em geral é efetiva, mas pelo risco de indução de malignidades seu uso é evitado na faixa pediátrica (23). Nas lesões cutâneas resistentes a estas modalidades uma boa opção é a corticoterapia sistêmica em baixas doses (24).

Na doença multifocal, as medicações sistêmicas são a principal opção terapêutica, isoladamente ou em associações. Dentre elas, há os corticosteroides sistêmicos, citostáticos, a 2-clorodesoxiadenosina (2CdA - cladribina) (25), ciclosporina (26), e, mais recentemente em estudos, a talidomida (27), e terapias mieloablativas. Os índices de resposta, recidiva e complicações variam conforme os diferentes esquemas, mas de modo geral observa-se que os pacientes com lesões de órgãos-alvo apresentam piores resultados, maior incidência de complicações e óbito. Nos casos recorrentes, a gravidade da doença em geral determina a terapia com maior probabilidade de resposta (21).

COMENTÁRIOS FINAIS

A histiocitose de células de Langerhans é doença rara da faixa pediátrica e suas manifestações iniciais ocorrem principalmente em cabeça e pescoço; suas manifestações otorrinolaringológicas devem ser suspeitadas por sintomas otológicos recorrentes e pela presença de tecido de granulação retroauricular ou de conduto auditivo externo. A biópsia com achados histológicos característicos e imunohistoquímica positiva para CD1a são diagnósticos. A quimioterapia é a principal forma de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Egeler RM. Historical Review - The Langerhans Cell Histiocytosis X Files Revealed. *British Journal of Haematology*. 2002, 116:3-9.
- DiNardo LJ, Wetmore RF. Head and Neck Manifestations of Histiocytosis-X in Children. *Laryngoscope*. 1989, 99:721-724.
- Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, et al. Langerhans-cell histiocytosis (histiocytosis X) - a clonal proliferative disease. *N Engl J Med*. 1994, 331(3):154-60.
- Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, Laman JD, Claassen E. Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T Cells in Langerhans Cell Histiocytosis: Abundant Expression of Cytokines Relevant to Disease and Treatment. *Blood*. 1999, 94(12):4195-4201.
- Minkov M, Prosch H, Steiner M, Grois N, Pötschger U, Kaatsch P, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates. *Pediatr Blood Cancer*. 2005, 45(6):802-807.
- Fuertes Cabero S, Fuster Pelfort D, Setoain Perego X, González Berenguer J, Mateos Fernandes JJ, Paredes Barranco P, et al. Usefulness of bone scintigraphy for staging in a case of histiocytosis of the temporal bone. *Rev Esp Med Nucl*. 2005, 24(1):45-7.
- Cajade Frías JM, Cajade Bao D, Lozano Ramírez A, Castro Vilas C, Vaamonde Lago P, Labella Caballero T. Unifocal eosinophilic granuloma of the temporal bone (Langerhans cell histiocytosis). *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2000, 51(6):525-9.
- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Décima Revisão. Organização Mundial de Saúde. 1997, Volume 1, 219;260-261.
- Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997, 29:157-166.
- Cochrane LA, Prince M, Clarke K. Langerhans' cell histiocytosis in the pediatric population: presentation and treatment of head and neck manifestations. *J Otolaryngol*. 2003, 32(1):33-7.
- Irving RM, Broadbent V, Jones NS. Langerhans' Cell Histiocytosis in Childhood: Management of Head and Neck Manifestations. *Laryngoscope*. 1994, 104:64-70.
- Fernández-Latorre F, Menor-Serrano F, Alonso-Charterina S, Arenas-Jiménez J. Langerhans' Cell Histiocytosis of the Temporal Bone in Pediatric Patients: Imaging and Follow-up. *Am J Radiol*. 2000, 174:217-221.
- Hudson WR, Kenan PD. Otologic Manifestations of Histiocytosis X. *Laryngoscope*. 1969, 25:678-693.
- Hashimoto K, Schachner LA, Huneiti A, Tanaka K. Pagetoid self-healing Langerhans cell histiocytosis in an infant. *Pediatr Dermatol*. 1999, 16(2):121-7.
- Ha SY, Helms P, Fletcher M, Broadbent V, Pritchard J. Lung involvement in Langerhans cell histiocytosis: prevalence, clinical features, and outcome. *Pediatrics*. 1992, 89(3):466-9.
- Brown CW, Jarvis JG, Letts M, Carpenter B. Treatment and outcome of vertebral Langerhans cell histiocytosis at the Childrens Hospital of Eastern Ontario. *Can J Surg*. 2005, 48(3):230-236.
- McCaffrey TV, McDonald TJ. Histiocytosis X of the Ear and Temporal Bone: Review of 22 cases. *Laryngoscope*. 1979, 89:1735-1742.

18. Anonsen CK, Donaldson SS. Langerhans' Cell Histiocytosis of the Head and Neck. *Laryngoscope*. 1987, 97:537-542.
19. Rosenzweig KE, Arceci RJ, Tarbell NJ. Diabetes insipidus secondary to Langerhans cell histiocytosis: is radiation therapy indicated? *Med Pediatr Oncol*. 1997, 29(1):36-40.
20. Risdall RJ, Dehner LP, Duray P, Kobrinsky N, Robison L, Nesbit ME. Histiocytosis X (Langerhans' cell histiocytosis). Prognostic role of histopathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1983, 107:59-63.
21. Tebbi CK, Arceci RJ, Loew TW. Histiocytosis. *Emedicine*, 2002. Disponível em: <http://www.emedicine.com/ped/topic1997.htm>
22. Muscolo DL, Slullitel G, Ranalletta M, Aponte-Tinao LA, Ayerza MA. Spontaneous remission of massive solitary eosinophilic granuloma of the femur. *J Pediatr Orthop*. 2003, 23(6):763-765.
23. Kleijung T, Woenckhaus M, Bachthaler M, Wolff JEA, Wolf SR. Langerhans' Cell Histiocytosis with Bilateral Temporal Bone Involvement. *Am J Otolaryngol*. 2003, 24(4):265-270.
24. Yamaguchi S, Oki S, Kurisu K. Spontaneous regression of Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Surg Neurol*. 2004, 62(2):136-140.
25. Saven A, Burian C. Cladribine Activity in Adult Langerhans-cell Histiocytosis. *Blood*. 1999, 93(12):4125-4130.
26. Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB. Cyclosporine therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 1991, 77(4):721-725.
27. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tyring SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol*. 2005, 153(2):254-273.