

Histiocitosis a células de Langerhans. Características clínico-evolutivas en 29 pacientes

Langerhans cell histiocytosis. Clinical characteristics and evolution in 29 patients

Paula Carolina Luna,^{1,2} María Eugenia Abad,^{1,2} Romina Plafnik,¹ Tamara Limansky,¹ Lorena Hornos,¹ Bruno Ferrari,¹ Macarena López Alcaraz¹ y Margarita Larralde^{1,2}

RESUMEN

Introducción. La histiocitosis a células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara, secundaria a la infiltración de distintos tejidos por células de Langerhans activadas. La piel y los huesos son los órganos más frecuentemente afectados y puede manifestarse a nivel de cualquier órgano. Las manifestaciones clínicas son muy variables, desde lesiones cutáneas aisladas hasta compromiso sistémico grave, que puede llevar al óbito.

Objetivo. Describir las características clínico-evolutivas de los pacientes con HCL.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo, que analiza las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de HCL asistidos en el servicio de Dermatología del Hospital Alemán y en el sector de Dermatología Pediátrica del Hospital Ramos Mejía entre junio de 1999 y mayo de 2012.

Resultados. Se revisaron las historias clínicas de 29 pacientes, 11 mujeres y 18 varones. Catorce pacientes presentaban HCL al momento del nacimiento (congénita), 14 desarrollaron la enfermedad entre el nacimiento y los 3 años de vida, y un paciente inició en la adultez.

El 50% de los pacientes con HCL congénita presentó lesión única. Todas las lesiones remitieron espontáneamente. El 50% restante presentó múltiples lesiones, uno de estos pacientes desarrolló compromiso extracutáneo y falleció por progresión de la enfermedad. El resto involucionó espontáneamente.

De los 15 pacientes de inicio posnatal, uno presentaba sólo lesión mucosa; de los 14 restantes sólo uno se manifestó como una lesión cutánea única, mientras que el resto presentó múltiples lesiones de distintos tipos morfológicos. De los 12 pacientes con HCL posnatal que continuaron en control, 7 (58%) presentaron algún tipo de compromiso extracutáneo que requirió tratamiento sistémico.

Conclusiones. Si bien la HCL tiene dos formas de presentación, la congénita y la posnatal, ambas son variantes de una misma enfermedad, en ocasiones con capacidad de desarrollar compromiso sistémico. Las lesiones cutáneas suelen ser la clave diagnóstica, que permite realizar un diagnóstico temprano, posterior seguimiento y eventual tratamiento en caso de compromiso sistémico. (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(4): 272-278).

Palabras clave:

histiocitosis a células de Langerhans, histiocitosis congénita.

¹ Sección Dermatología Pediátrica, Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

² Servicio de Dermatología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Correspondencia: Paula Carolina Luna. paulacarolinaluna@gmail.com

ABSTRACT

Background. Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an infrequent disease due to the infiltration of activated Langerhans cells in different tissues. The skin and the bones are the most frequently affected organs although any organ can be affected. It may show different clinical manifestations, from sparse cutaneous lesions to severe systemic involvement that may cause death.

Objective. To describe the clinical characteristics and the evolution in patients with LCH.

Methods. It is a retrospective, descriptive study, analyzing clinical charts of all the patients with a definitive diagnosis of LCH in the Dermatology department of the Hospital Alemán and in the Pediatric Dermatology section of the Hospital Ramos Mejía between 1999 and 2012.

Results. Twenty nine charts were available to be evaluated, 11 were women and 18 were male. Fourteen patients showed congenital HCL, 14 developed the disease between birth and 3 years old, and only one patient was an adult. Fifty percent of patients with Congenital LCH showed a solitary cutaneous lesion that involved spontaneously; the rest showed multiple generalized crusted papules, one of them showed progression of the lesions and developed systemic involvement that did not resolve with the treatment and died. Among the 15 patients with postnatal onset 1 patient showed oral involvement, 1 had a solitary lesion, and the rest had different type of lesions. Seven patients developed extra cutaneous involvement that required systemic treatment.

Conclusions: Although LCH can be divided into two groups, congenital and non-congenital disease, they are both variants of the same entity with the potential to cause systemic disease. Cutaneous lesions are usually a clue to diagnosis allowing a correct follow-up and an eventual treatment. (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(4): 272-278).

Keywords:

Langerhans cell histiocytosis, congenital histiocytosis.

Fecha de recepción: 14/08/2013 | **Fecha de aprobación:** 10/10/2013

Introducción

Las histiocitosis son un heterogéneo y raro grupo de enfermedades caracterizadas por la proliferación de histiocitos en distintos tejidos.¹

La histiocitosis a células de Langerhans (HCL) es un subgrupo de estas entidades en las cuales los histiocitos que proliferan son las células de Langerhans. Este cuadro puede iniciar en cualquier momento de la vida, pero es más frecuente su inicio antes de los 5 años.

La piel y el hueso son los órganos más frecuentemente afectados, y también pueden verse comprometidos otros órganos del sistema mononuclear fagocítico, como los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea, el timo, y más raramente otros como los pulmones, el tubo digestivo, la mucosa oral, los riñones, las glándulas endocrinas y el sistema nervioso central.

Si bien en el pasado se dividía a las HCL en granuloma eosinófilo, enfermedad de Letterer-Siwe, síndrome de Hand-Schüller-Christian y síndrome de Hashimoto-Pritzker, en la actualidad se prefiere dividir las según la edad de inicio en congénita y posnatal, y también según la cantidad de órganos afectados (órgano único o múltiple) y la cantidad de lesiones (lesión única o lesiones múltiples).²

Las HCL tienen un comportamiento muy diverso. Pueden presentar desde manifestaciones sutiles y completamente asintomáticas hasta desarrollar compromiso sistémico que lleve al óbito.

Objetivo

Describir las características clínico-evolutivas de los pacientes con diagnóstico de HCL, haciendo especial énfasis en los distintos hallazgos presentes en los pacientes con HCL de inicio congénito y de inicio posnatal.



Foto 1. Paciente adulto con lesiones en región frontotemporal izquierda.



Foto 2. Imágenes de 4 pacientes con HCL congénita que muestran el gran polimorfismo lesional.



Foto 3. Imágenes de 4 pacientes con HCL de inicio posnatal.

Materiales y métodos

Mediante un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, se realizó la evaluación de las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico clínico e histológico de HCL evaluados desde 1999 hasta 2012 en el sector de Dermatología Pediátrica del Hospital Ramos Mejía y en el Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.

Se excluyeron del estudio los pacientes que sólo tenían diagnóstico clínico, los pacientes que sólo presentaban diagnóstico histológico y a aquellos en los cuales la histología no fue concluyente.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad de inicio, edad al momento del diagnóstico, presencia y tipo de lesión cutánea, presencia o no de compromiso sistémico, órganos comprometidos, necesidad y tipo de tratamiento y evolución a largo plazo.

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 29 pacientes, 11 mujeres y 18 varones con diagnóstico definitivo de HCL. Respecto de la edad de inicio, 28 iniciaron su enfermedad en la edad pediátrica y sólo 1 comenzó durante la edad adulta (34 años de edad) (foto 1). De los 28 niños diagnosticados con HCL, el 50% (n: 14) presentaba las lesiones desde el nacimiento (HCL congénita) (foto 2); los 14 niños restantes iniciaron su enfermedad antes de los 2 años de vida (foto 3).

Como es de esperarse, dado que el estudio fue realizado en servicios de Dermatología, todos los pacientes tuvieron algún tipo de lesión cutáneo/mucosa al momento del diagnóstico. Un paciente presentaba sólo compromiso de la mucosa de la encía y dientes natales sin otras lesiones a nivel de piel, mientras que los 28 pacientes restantes mostraban al menos una lesión a nivel cutáneo.

Respecto de las características clínicas de las lesiones cutáneo/mucosas, se evidenció una gran heterogeneidad de las mismas entre los distintos pacientes (tabla 1).

Nueve pacientes se presentaron con una única lesión, que correspondió al 31% del total de los pacientes, 7 de los cuales fueron congénitas, por lo que el 50% de los pacientes con HCL congénita se presentó con una lesión solitaria. Sólo 2 pacientes con HCL posnatal se presentaron con lesiones únicas, lo que correspondió al 11% del total de este grupo. En todos los casos se confirmó el diagnóstico a través de la histología convencional con hematoxilina y eosina, y con inmunohistoquímica con CD1a y S100 (foto 5).

Al subdividir a los pacientes en HCL congénita e HCL de inicio posnatal, se evidenció que 7 pacientes (50%) con HCL congénita presentaban lesión única y 7 múltiples lesiones. De todos los casos de HCL congénita que continuaron

TABLA 1.

Paciente	Inicio	Sexo	Tipo de lesión	Número de lesiones	Distribución
1	Cong	F	Úlcera costrosa	Única	Pie izquierdo
2	Cong	F	Nódulo costroso	Única	Brazo derecho
3	Cong	F	Lesión de aspecto cicatrizal	Única	Hombro derecho
4	Cong	M	Lesión de aspecto cicatrizal	Única	Espalda
5	Cong	M	Úlcera de bordes sobreelevados	Única	Espalda
6	Cong	M	Nódulo costroso	Única	Antebrazo derecho
7	Cong	M	Lesión de aspecto cicatrizal	Única	Antebrazo izquierdo
8	Cong	F	Pápulas y costras	Escasas	Cuero cabelludo y tronco
9	Cong	F	Pápulas umbilicadas, petequias y dtis seb símil	Múltiples	Cuero cabelludo, tronco, área del pañal
10	Cong	F	Pápulas y costras	Escasas	Cuero cabelludo, muslo, tronco
11	Cong	M	Pápulas y costras	Escasas	Cuero cabelludo y tronco
12	Cong	M	Pápulas y costras	Escasas	Pie, rodilla, retroauricular
13	Cong	M	Pápulas y costras	Múltiples	Todo el tegumento
14	Cong	M	Pápulas umbilicadas, petequias, dtis seb símil	Múltiples	Cuero cabelludo, tronco, área del pañal y palmas y plantas
15	1 m	M	Pápulas y costras, petequias, dtis seb símil	Múltiples	Cuero cabelludo, tronco, abdomen, área del pañal
16	1 m	M	Pápulas umbilicadas y máculas hipopigmentadas	Múltiples	Cuero cabelludo, retroauricular, área del pañal, tronco
17	1 m	M	Pápulas eritemato- amarronadas y costras amarronadas	Múltiples	Cuello, área del pañal, abdomen, MMII, dorso
18	2 m	M	Pápulas liquenoides y nódulos eritematosos	Múltiples	Todo el tegumento
19	3 m	F	Pápulas purpúricas, pápulas liquenoides, dtis seb símil, dtis del pañal	Múltiples	Cuero cabelludo, dorso, área del pañal
20	3 m	F	Pápulas liquenoides, dtis seb símil	Múltiples	Cuero cabelludo, tronco, área del pañal
21	3 m	F	Pápulas, pústulas y costras	Múltiples	Cuero cabelludo y tronco
22	3 m	M	Pápulas eritemato- purpúricas	Múltiples	Tronco e ingles
23	4 m	M	Pápula erosiva única	Única	Espalda
24	4 m	F	Pápulas purpúricas, dtis del pañal símil	Múltiples	Área del pañal, popliteas, cuero cabelludo, palmas y plantas
25	6 m	M	Dientes neonatales y úlcera oral	Única	Encía, maxilar inferior
26	12 m	F	Pápulocostras	Múltiples	Todo el tegumento
27	18 m	M	Pápulas y costras amarronadas, dtis seb símil	Múltiples	Cuero cabelludo, tronco, miembros y retroauricular
28	18 m	M	Petequias, dtis seb símil	Múltiples	Cuero cabelludo, ingles y pubis
29	36 a	M	Dtis seb símil	Múltiples	Cuero cabelludo, dorso y tronco

Abreviaturas

Dtis seb símil: dermatitis seborreica símil.

Dtis del pañal símil: dermatitis del pañal símil.



Foto 4. Úlcera de bordes sobreelevados, única, en dorso de un paciente con HCL congénita.

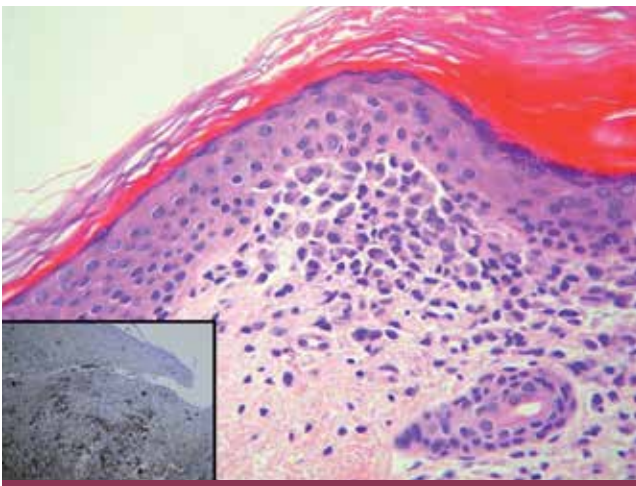


Foto 5. Histología (HyE) que muestra en dermis papilar acúmulos de células grandes con abundante citoplasma eosinófilo, núcleo excéntrico y marcado epidermotropismo. Imagen pequeña: IHQ S100 positivo.

en seguimiento más allá del mes de vida (n:12), sólo un paciente mostró persistencia de las lesiones, y cabe destacar que fue el único con HCL congénita que presentó compromiso sistémico y falleció. Además, uno de los pacientes con HCL congénita falleció antes del mes de vida por causas no relacionadas a su histiocitosis (cardiopatía congénita).

De los 14 pacientes con HCL de inicio posnatal, sólo uno presentó una lesión cutánea única, el resto se manifestó como pápulas, erosiones, lesiones petequiales y costras untuosas (dermatitis seborreica like). Dos pacientes se perdieron en el seguimiento; de los 12 restantes, 7 (58,3%) presentaron algún grado de compromiso sistémico que requirió tratamiento (tabla 2).

Discusión

Las HCL son un grupo de enfermedades que por su escasa frecuencia de presentación pertenecen a las llamadas “enfermedades raras”, con una incidencia anual de al menos 5 niños por 1.000.000 y de 0,5 a 1,5 por millón de adultos.³ Esta mayor incidencia en la edad pediátrica también fue evidenciada en nuestro trabajo, donde 28 de los 29 pacientes eran niños. Se postula, igualmente, que su incidencia en la edad pediátrica estaría subvalorada, ya que una de las variantes, la HCL congénita, puede pasar fácilmente desapercibida. Esto se debe a que es posible que tenga escasas manifestaciones clínicas o confundirse con otras entidades, lo que puede ocasionar que no se efectúe su diagnóstico si no se tiene una sospecha clínica fuerte que indique la realización de biopsia, ya que en muchos casos involucre espontáneamente.⁴

Similar a lo visto en nuestro trabajo, donde el 62% fueron varones y el 38%, mujeres, la literatura refiere una relación hombre-mujer de 1,5-2:1.

La HCL puede afectar varios órganos o sólo uno, y a su vez, cuando afecta sólo un órgano, puede manifestarse como una lesión única o como múltiples lesiones.⁵ Los reportes de lesiones únicas, tanto en piel como en otros órganos, son excepcionales,^{2,6} por lo que destacamos en nuestro estudio que el 27% del total de los pacientes se manifestó con una lesión única, y este porcentaje asciende al 50% si consideramos sólo a aquellos que tuvieron una HCL congénita.

A nivel de piel, en la literatura se describen múltiples formas de presentación que se caracterizan principalmente por el polimorfismo lesional.¹ Las lesiones cutáneas pueden estar presentes desde el nacimiento, denominándose entonces HCL congénita, anteriormente conocida como enfermedad de Hashimoto-Pritzker o histiocitosis congénita autorresolutiva.⁵ En la actualidad se sabe que no es más que una variante dentro del espectro de las HCL, y que si bien en la mayoría de los casos tiene un curso benigno, con compromiso limitado a piel e involución espontánea en menos de 12 meses, existen reportes de casos que desarrollaron compromiso sistémico, por lo cual es necesario el seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con este cuadro más allá de la desaparición de las lesiones cutáneas.^{7,8}

Los pacientes con HCL congénita pueden manifestarse con cualquier tipo de lesión elemental: pápulas (molusco contagioso-símil), costras, pápulas erosivas, pápulo-vesículas, pápulas hipopigmentadas,⁹ nódulos, úlceras y/o erosiones;¹⁰ es más rara la presencia en estos pacientes de lesiones tipo dermatitis seborreica con compromiso erosivo de los pliegues inguinales y petequias, que es la forma más habitual de presentación en los pacientes con HCL no congénita.¹¹ En nuestros pacientes con HCL congénita evidenciamos un polimorfismo lesional similar al descrito en la literatura, con sólo un paciente que en este grupo tenía lesiones tipo

TABLA 2. Compromiso sistémico

Paciente	Inicio	Sexo	Lesiones	Compromiso extracutáneo
14	Cong	M	Múltiples	Hepato-esplénico y pulmonar
15	1 m	M	Múltiples	Hepato-esplénico
17	1 m	M	Múltiples	Hepático y DBT insípida
24	4 m	F	Múltiples	Óseo y gastrointestinal
25	6 m	M	Única	Óseo
26	12 m	F	Múltiples	Hepato-esplénico
28	18 m	M	Múltiples	Óseo
29	36 a	M	Múltiples	DBT insípida

dermatitis seborreica con costras untuosas en cuero cabelludo, retroauriculares y dentro del conducto auditivo externo, además de la presencia de una dermatitis del pañal erosiva y petequias. Es de destacar que este paciente fue el único del grupo de las HCL congénitas que presentó compromiso multisistémico y falleció a pesar del tratamiento instaurado. El resto de los pacientes tuvo una involución espontánea de las lesiones.

En aquellos niños que iniciaron su enfermedad durante el período posnatal, una de las manifestaciones cutáneas más clásicamente descritas es la dermatitis seborreica-símil con costras amarronadas, petequias, úlceras, pápulo-vesículas, que compromete cuero cabelludo, región auricular posterior, conducto auditivo externo, axilas y región genital.¹² Las palmas y las plantas pueden estar comprometidas, por lo general con pápulas, pústulas o erosiones.

Trece de los 15 pacientes con HCL de inicio posnatal tuvieron lesiones dermatitis seborreica símil, con distintos grados de compromiso del área del pañal y cuero cabelludo, con costras untuosas, erosiones y/o petequias con o sin otras lesiones acompañantes. Los otros 2 pacientes con HCL de inicio posnatal presentaron en un caso una lesión pápulo-costrosa única en dorso y en el otro una úlcera en la mucosa oral secundaria a la infiltración del hueso subyacente y dientes natales. Este último hallazgo ha sido descrito como marcador de HCL por algunos autores.¹³

Para arribar al diagnóstico de HCL se requiere la realización de una biopsia para estudio histopatológico e inmunohistoquímica (IHQ). Los hallazgos histológicos pueden variar según la localización y la evolución de las lesiones. La piel muestra acúmulos o bandas de células grandes, ovoides, con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo excéntrico (en

grano de café) de histiocitos sin atipias en dermis papilar con marcado epidermotropismo. Acompañan además otras células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos y linfocitos.¹⁴ La realización de técnicas de IHQ que muestran células S100 y CD1a positivas complementa la histología convencional. Cuando el diagnóstico es dudoso, puede realizarse además la tinción para Langerina (anticuerpo monoclonal contra la proteína tipo II de membrana de los gránulos de Birbeck).

Una vez arribado al diagnóstico, se requieren estudios de extensión para descartar la presencia de compromiso sistémico, que incluyen hemograma completo, estudios de coagulación, función hepática y renal, osmolalidad urinaria, radiografías de huesos largos, tórax y calota y ecografía abdominal.¹⁵ En función de estos primeros estudios se solicitarán luego otras evaluaciones como punción aspiración de médula ósea, RNM de cerebro con especial atención en el eje hipotálamo-hipofisario, PET, examen funcional respiratorio, evaluación endocrinológica, examen otorrinolaringológico, radiografía panorámica dental y biopsia hepática, entre otros.

A todos nuestros pacientes, incluso a aquellos que presentaban HCL congénita con resolución completa de las lesiones, se les solicitó laboratorio inicial y radiografía de calota, huesos largos y tórax. Como se mencionó previamente, 3 pacientes no volvieron al control con los estudios. De esta manera se halló compromiso extracutáneo en 8 pacientes. Uno de éstos pertenecía al grupo de HCL congénita (correspondiendo al 7% de este grupo) y 7 al grupo de la HCL de inicio posnatal (el 58,3% de los 12 pacientes que continuaron en seguimiento). De éstos, 2 presentaban diabetes insípida, 3 compromiso óseo y 3 con compromiso hepato-esplénico. A su vez, uno de los pacientes con compromiso hepato-esplénico desarrolló luego compromiso pulmonar que lo llevó al óbito y uno de los pacientes con compromiso óseo desarrolló también compromiso pulmonar.

El seguimiento debe ser individualizado en cada caso, incluyendo la evaluación inicial, y luego cada 6 meses deben realizarse estudios de laboratorio y radiológicos inclusive en los pacientes con HCL autorresolutivas.¹⁶ Posteriormente, los controles pueden ir espaciándose según el criterio médico, pero recordando siempre que el mismo debe ser a largo plazo, durante toda la infancia.

El tratamiento de los pacientes con HCL depende del grado de afectación. Cuando el compromiso es cutáneo exclusivamente los pacientes no suelen requerir tratamiento. De ser necesario pueden utilizarse corticoides tópicos, mostaza nitrogenada o PUVA. Para el tratamiento de los pacientes con compromiso multisistémico se realizan distintos protocolos quimioterápicos como etopósido, metotrexate o vinblastina,¹⁷ posterior a una inducción con altas dosis de prednisona o metilprednisona. Todos nuestros pacientes con compromiso extracutáneo realizaron tratamiento quimioterápico con

vinblastina y corticoides sistémicos. Los pacientes fueron derivados a otras instituciones para realizarlo, y no regresaron a los controles a nuestro hospital, por lo que se desconoce su evolución posterior.

Otros tratamientos utilizados son la ciclosporina, el interferón, el trasplante de médula ósea y de sangre de cordón o el agregado de mercaptopurina o cladribine a la vinblastina y los esteroides.¹⁸

El uso de anticuerpos monoclonales anti-CD1a o CD207, inhibidores específicos de citoquinas y el 2-clorodeoxiadenoquina, se encuentra todavía en fases preliminares de estudio.

Conclusiones

Si bien la HCL muestra dos formas de presentación, la congénita y la de inicio posnatal, ambas son variantes de una misma enfermedad, en ocasiones con capacidad de desarrollar compromiso sistémico. Las lesiones cutáneas suelen ser la clave diagnóstica, lo que posibilita realizar un diagnóstico temprano, posterior seguimiento y eventual tratamiento en casos de compromiso sistémico.

El presente trabajo refuerza el concepto de que la mayoría de los casos de HCL congénita es autorresolutiva, pero que la remota posibilidad de desarrollar lesiones a posteriori hace obligatorio el seguimiento, así como también que la HCL congénita presenta hallazgos dermatológicos muy diversos y requiere un alto índice de sospecha para arribar al diagnóstico.

Bibliografía

1. Larralde M., Luna P.C. Histiocitosis, *Monografías de Dermatología*, 2010, 23: 157-172.
2. Zwerdling T., Konia T., Silverstein M. Congenital, single system, single site, Langerhans cell histiocytosis: a new case, observations from the literature, and management considerations, *Pediatr. Dermatol.*, 2009, 26: 121-126.
3. Goodman W.T., Barrett T.L. Histiocitosis, en Bologna J., Jorizzo J.L., Rapini R.P. editores, *Dermatología*, Madrid, Elsevier, primera edición, 2004, 1429-1445.
4. Stalemark H., Laurencikas E., Karis J., Gavhed D. et al. Incidence of Langerhans Cell Histiocytosis in children: A population-based study, *Pediatric Blood Cancer*, 2008, 51: 76-81.
5. Favara B.E., Feller A.C., Pauli M., Jaffe E.S. 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.
6. Zunino-Goutorbe C., Eschard C., Durlach A., Bernard P. Congenital solitary histiocytoma: a variant of Hashimoto-Pritzker histiocytosis. A retrospective study of 8 cases, *Dermatology*, 2008, 216: 118-124.
7. Larralde M., Abad E., Gomar B. Histiocitosis de células de Langerhans en menores de un año, *Arch. Argent. Pediatr.*, 2008, 106: 269-272.
8. Larralde M., Rositto A., Giardelli M., Gatti C. et al. Congenital self-healing histiocytosis (Hashimoto-Pritzker), *Int. J. Dermatol.*, 1999, 38: 693-696.
9. Mehta B., Amladi S. Langerhans cell histiocytosis presenting as hypopigmented papules, *Pediatr. Dermatol.*, 2010, 27: 215-217.
10. Stein S.L., Paller A., Haut P.R., Mancini A. Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2001, 155: 778-783.
11. Hu S., Wang W., Wang C., Ma R. et al. Langerhans cell histiocytosis presenting as a multi-system disorder in an infant, *Int. J. Dermatol.*, 2012, 51: 709-712.
12. Paller A., Mancini A. Histiocytoses and malignant skin diseases, en Paller A., Mancini A. editores, *Hurwitz clinical pediatric dermatology*, USA, Elsevier Saunders, tercera edición, 2006, 245-263.
13. Madrigal-Martínez-Pereda C., Guerrero-Rodríguez V., Guisado-Moya B., Meniz-García B. Langerhans cell histiocytosis: Literature review and descriptive analysis of oral manifestations, *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 2009, 1;14: E 222-228.
14. Weedon D. Cutaneous infiltrates- non lymphoid (chapter 40) in *Weedon's skin pathology* 3º edition, China, 2010, 966-970.
15. Satter E.K., High W.A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society, *Pediatr. Dermatol.*, 2008, 25: 291-295.
16. Gomar B. Histiocitosis en *Dermatología Pediátrica*, segunda edición, Larralde M., Abad E., Luna P.C. editores, Ediciones Journal, Buenos Aires, 2010.
17. Durán McKinster C., Leal Leal C. Lesiones infiltrativas en Pueyo de Casabé S., Valverde R. editores, *Dermatología neonatal*, Buenos Aires, Artes Gráficas Buschi S.A., primera edición, 2005, 315-326.
18. Ng-Cheng-Hin B., O'Hanlon-Brown C., Alifrangis C., Waxman J. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment, *Q.J.M.*, 2011, 104: 89-96.