

HISTIOSITOSIS SEL LANGERHANS MULTISISTEM: LAPORAN KASUS

Mulat Muliasih^{1*}, Tri Ratnaningsih²

¹Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada

*)Email Korespondensi: mulatmuliasih@gmail.com

Abstract: Case report: Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. Langerhans cell histiocytosis (LHS) can occur at any age, from neonates to adults. More than one-third of cases, especially those under 3 years of age, tend to suffer from multisystem LHS with organ dysfunction. The pathogenesis of LHS is also still unclear. It is suspected to be related to the reaction process to infection or is a genetic disorder that causes damage to the immunoregulatory system. This case report aims to explain the diagnosis of LHS in patients with multiple organ involvement. A 1 year 4 months old boy came with complaints of fever for almost a month, an enlarged abdomen, and reddish spots almost all over his body. Physical examination found pale, yellow, multiple macules & purpuric almost all over his body, especially the neck and head, otitis media, hepatosplenomegaly, hydrocele. Laboratory results showed pancytopenia, increased liver enzymes, increased histiocyte cells in bone marrow, and positive immunohistochemistry results for CD1a and S100.

Keywords: Children, diagnostic, Langerhans cell histiocytosis, Multiple organ

Abstrak: Laporan Kasus: Histiositosis sel Langerhans Multisistem.

Histiositosis sel Langerhans (HSL) dapat terjadi pada segala usia, sejak neonatus sampai usia dewasa. Lebih dari sepertiga kasus, terutama pada usia kurang dari 3 tahun, cenderung menderita HSL multisistem dengan disfungsi organ. Patogenesis HSL juga masih belum jelas. Diduga berhubungan dengan proses reaksi terhadap infeksi atau merupakan suatu kelainan genetik yang menyebabkan kerusakan sistem imunoregulator. Laporan kasus ini bertujuan untuk menjelaskan penegakan diagnosis HSL pada pasien dengan keterlibatan multipel organ. Anak laki-laki berusia 1 tahun 4 bulan datang dengan keluhan demam hampir satu bulan, perut membesar, dan bercak kemerahan hampir di tubuh. Pemeriksaan fisik didapatkan pucat, kuning, makula & purpuric multipel hampir di seluruh tubuh, terutama leher dan kepala, otitis media, hepatosplenomegali, hidrocele. Hasil laboratorium didapatkan pansitopenia, bone marrow punction ditemukan peningkatan sel histiosit, dan hasil imunohistokimia positif pada CD1a dan S100.

Kata Kunci: Anak, Diagnosis, Histiositosis sel Langerhans, Multipel organ.

PENDAHULUAN

Histiositosis adalah sebuah nama yang diberikan untuk sekumpulan gejala yang ditandai oleh proliferasi yang abnormal dari sel-sel histiosit yang berasal dari monosit dan menetap di dalam organ tubuh, seperti makrofag (jaringan ikat, organ limfoid, paru-paru, dan sumsum tulang), sel-sel dendritik (kelenjar limfe), dan sel langerhans (kulit), sel kupffer (hati), makrofag alveoli (paru), mikroglia (sistem saraf pusat), osteoklas (tulang), yang

seluruhnya merupakan sistem fagosit mononuclear (Lusiana et al., 2019).

Histiositosis Sel Langerhans dapat terjadi pada segala usia, sejak neonatus sampai usia dewasa. Angka kejadian tertinggi pada usia 1 sampai 3 tahun. Insidensi berkisar antara 4 – 5,4 per 1000.000 anak per tahun. Anak laki-laki lebih sering terkena dibandingkan anak perempuan dengan perbandingan 2 : 1. Lebih dari sepertiga kasus, terutama pada usia kurang dari 3 tahun, cenderung menderita HSL multisistem

dengan disfungsi organ (Uppuluri et al., 2017).

Sel histiosit normal berasal dari sel stem pluripoten yang dapat ditemukan di sumsum tulang. Sel mononuklear berdiferensiasi dari prekursor myeloid menjadi monosit di sirkulasi atau menjadi makrofag ketika meninggalkan sirkulasi menuju jaringan. Keduanya akan menfagosit debris selular, benda asing, dan partikel kemudian mendegradasi secara enzimatis. Sel histiosit berperan dalam *antigen presenting sel* karena sel T tidak dapat dirangsang oleh antigen bebas, menghasilkan sejumlah sitokin yang dapat mempengaruhi fungsi sel T dan B, dapat melisis tumor dengan mensekresi metabolik toksik dan enzim proteolitik, dan merupakan efektor penting dalam bentuk imuniti diperantarai sel, misalnya pada hipersensitivitas lambat (Emile et al., 2016).

KASUS

Anak laki-laki berusia 1 tahun 4 bulan datang dengan rujukan dari RS Sukoharjo dengan keluhan demam hampir satu bulan, perut membesar, dan bercak kemerahan hampir di tubuh.

Minggu pertama anak mengalami demam, sempat diare 6x/hari dan mulai terlihat pucat. Anak dirawat selama 4 hari dan ditransfusi PRC 100 cc. Anak kemudian pulang dengan kondisi suhu badan masih hangat.

Minggu ke dua, anak masih demam, tapi tidak tiap hari dan mulai muncul kemerahan di kulit kepala. Pasien sempat dibawa ke rumah sakit swasta, mendapat terapi paracetamol dan tidak dirawat. Selanjutnya, keluar cairan dari telinga.

Minggu ketiga, demam anak masih menetap. Anak mulai tampak kuning dan didapatkan perut membesar, skrotum membengkak, serta edema ekstremitas bawah. Bercak kemerahan mulai menyebar di kulit kepala sampai leher. Tidak ditemukan perdarahan lain. Anak dibawa ke RS Sukoharjo dan dirawat selama 1 minggu. Di RS Sukoharjo dilakukan pelacakan thalassemia. Hasil analisis Hb : HbF 1,9; HbA2 10,9. USG Abdomen didapatkan hepatosplenomegali dan cholestitis. Hasil rontgen dada didapatkan pleural efusi pleura kanan.

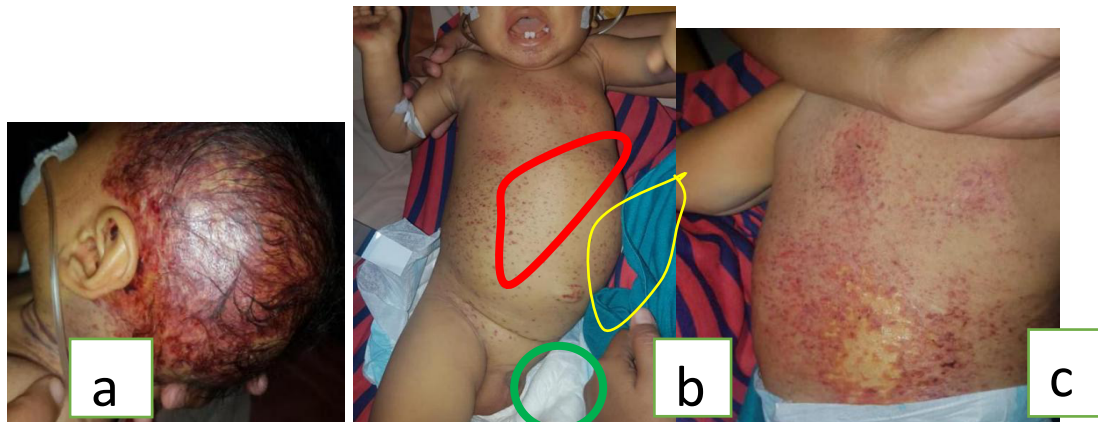
Pasien dirujuk ke RSUP dr Sardjito Yogyakarta, didapatkan pemeriksaan fisik sebagai berikut.

Tabel 1. Pemeriksaan Fisik

ORGAN	HASIL PEMERIKSAAN
Status gizi	
Berat badan	7.6 kg
Panjang badan	70 cm
LILA (Lingkar Lengan Atas)	12 cm
Kesan	<i>Severely stunted, underweight, wasted.</i>
Mata	Konjungtiva anemis +/+, sklera ikterik (+/+)
Telinga	Discharge purulent dari telinga kiri
Leher	JVP tidak meningkat, Ilnn tidak teraba
Dada	Simetris, retraksi (-), jantung dalam batas normal, paru dalam batas normal
Abdomen	<i>Distended</i> , ascites (+), hepatomegali 5cm di bawah arcus costae (<i>liverspan</i> 11cm), spleen schuffner 4
Ekstremitas	Ikterik (+/+/+/+), edeme (-/-/-/-), purpura (+/+/+/+)
Kulit	Kulit kepala & wajah tampak makula & purpuric multiple tersebar sebagian dengan erosi tertutup krusta hemoragik Hampir seluruh tubuh tampak patch purpuric multiple tersebar Kuku jari tangan & kaki tampak splinter hemoragik

Kulit kesan xerotic
Hydrocele (+)

KELAMIN



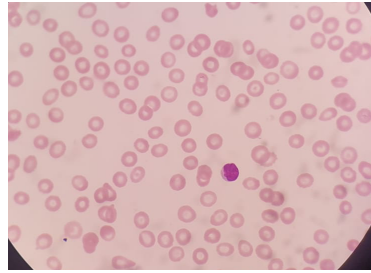
Gambar 1. Purpura pada a. kepala dan leher, b. dada dan perut disertai hepatosplenomegali dan hidrocele, c. punggung

Laboratorium

Tabel 2. Hasil laboratorium

Parameter	Hasil	Nilai rujukan
Hematologi		
Hemoglobin	7,3	9.6-15.6 g/dL
Eritrosit	$2,73 \times 10^6$	$3.4-5.2 \times 10^6/\mu\text{L}$
Hematokrit	21	34-48%
MCV	76,9	76-92 fL
MCH	26,7	23-31 pg
MCHC	34,8	32-36 g/dL
RDW CV	17%	11.5-14.5%
Leukosit	$5,98 \times 10^3$	$5.5-17.5 \times 10^3/\mu\text{L}$
Neutrofil	$1,56 \times 10^3$ (26,1%)	$1.2-8.9 \times 10^3/\mu\text{L}$
Limfosit	$4,13 \times 10^3$ (69,1%)	$3.8-5,2 \times 10^3/\mu\text{L}$
Monosit	$0,27 \times 10^3$ (4,5%)]	$0.16-1.0 \times 10^3/\mu\text{L}$
Trombosit	10×10^3	$150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$
Kimia		
Bilirubin total	16,66	< 1.0 mg/dL
Bilirubin direk	15,16	0-0.2 mg/dL
Albumin	2,62	3.4-5.0 g/dL
SGOT	45	< 56 U/L
SGPT	45	< 39 U/L
GGT	160	< 18 U/L
Fosfatase alkali	100	< 409 U/L
Gula darah sewaktu	94 mg/dL	80-140 mg/dL
LDH	954	85-227 U/L

Morfologi darah tepi :



Gambar 2. Morfologi darah tepi

Kesan :

- Anemia dengan kelainan morfologi eritrosit dan peningkatan respon eritropoietik
- Leukopenia, shift to the left, reaktifitas neutrofil dan limfosit
- Trombositopenia berat dengan reaktifitas trombosit

Kesimpulan : Observasi pansitopenia dengan gambaran anemia ec suspek

proses hemolitik (*curiga liver disease*) disertai reaksi inflamasi/infeksi (tidak ditemukan sel histiosit)

USG abdomen upper & lower

- Hepatosplenomegaly disertai liver parenchymal disease
- Tak tampak kelainan pada vesica felea, kedua ren maupun vesica urinaria

Rontgen

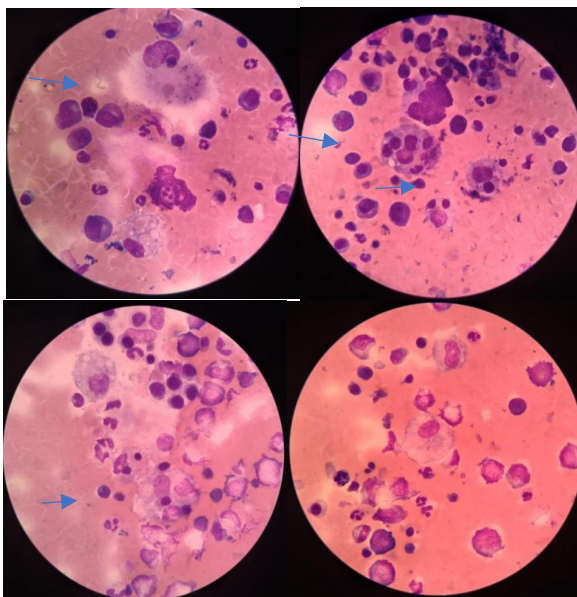


Gambar 3. Rontgen kepala. Tak tampak lesi litik maupun sklerotik pada sistema tulang cranium

Hasil Bone Marrow Punction

Preparat BMP saat ini pada pasien dengan Histiocytosis ditemukan 23

histiosit dalam 100 leukosit disertai multilineage dysplasia



Gambar 4. Peningkatan sel histiosit di sumsum tulang. Fagositosis sel darah lain oleh sel histiosit (tanda panah)

Histopatologi jaringan sedang

Secara histopatologi sesuai untuk diagnosis klinis Langerhans Cell Histiocytosis

Imunohistokimia per jenis antibodi

CD1a: terpulas positif pada membran sitoplasma pada fokus sel histiosit di dermis bagian atas.

S100: terpulas positif pada membran sitoplasma pada fokus sel histiosit di dermis bagian atas.

Kesimpulan: Profil imunohistokimia sesuai untuk diagnosis klinis Langerhans Cell Histiocytosis

PEMBAHASAN

Patogenesis HSL masih belum jelas. Diduga berhubungan dengan proses reaksi terhadap infeksi atau merupakan suatu kelainan genetik yang menyebabkan kerusakan sistem imunoregulator. Hipotesis yang sering dihubungkan dengan perkembangan HSL adalah aktivitas sitokin proinflamasi. *Granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin-1, interferon γ (IFN γ), *matrix metalloproteinases* (MMPs), serta interleukin-17A berperan pada

perkembangan HSL, mempengaruhi sel prekursor berdiferensiasi menjadi grup spesifik. Dicurigai akibat stimulasi imunologi dari *antigen presenting cell*, sel Langerhans yang normal berproliferasi tidak terkendali mengakibatkan akumulasi sel-sel tersebut di jaringan. Bukti yang mendukung HSL merupakan respon imunogenik adalah stimulus dari inflamasi eksternal dan secara patologi berhubungan dengan sel imunomodulator dan menyebabkan inflamasi infiltrat (Krüger et al., 2007).

Beberapa teori yang dilaporkan lebih dari 20 tahun yang lalu menyebutkan bahwa klonal alami dari sel Langerhans ditunjukkan melalui mutasi gen BRAF (proto-onkogen yang mengkode sinyal dari pertumbuhan sel) pada lebih dari 50% HSL dan menunjukkan suatu proses neoplastic (Sahm et al., 2012). Beberapa virus dikaitkan dengan penyebab terjadinya HSL. Epstein- Barr virus (EBV), *human herpes virus* 6 dan 8 (HHV 6 dan HHV8), *cytomegalovirus*, adenovirus, papovirus, *human T-cell leukemia type 1 and 2 virus* dan infeksi HIV diduga berperan pada HSL. Iklim dan lingkungan juga diduga berperan

dalam patogenesis HSL (Herwiq et al., 2013).

Diagnosis pasti HSL didapatkan melalui pemeriksaan biopsi atau *fine-needle aspiration* (FNA) dengan menemukan morfologi sel Langerhans dan pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria diagnosis absolut HSL adalah ditemukannya CD1a antigen atau S-100 protein (pemeriksaan imunohistokimia) yang merupakan petanda spesifik untuk sel Langerhans atau granula Birbeck dengan menggunakan mikroskop elektron. Pada awalnya, lesi akan menyebar dan merusak, namun kemudian menjadi jaringan mati yang kemudian dibersihkan oleh makrofag. Hal tersebut dapat menyebabkan pada pemeriksaan histopatologis tidak ditemukan lagi sel Langerhans (Abla et al., 2010).

Penyakit HSL memiliki manifestasi klinis yang bervariasi, dari lesi tunggal hingga melibatkan multisistem organ (Ning Xia et al., 2014). Gejala pada tulang yang paling sering terlihat pada penyakit unifokal dan multifokal adalah pembengkakan tulang. Tengkorak yang paling sering terkena, diikuti oleh tulang panjang ekstremitas atas dan tulang pipih. Infiltrasi pada tangan dan kaki jarang terjadi. Lesi osteolitik dapat

menyebabkan fraktur patologis. Gejala yang terlihat pada kulit umumnya ruam yang bervariasi dari lesi eritematosa bersisik hingga papula merah yang menonjol di area intertriginosa. Hingga 80% pasien LCH memiliki erupsi yang luas di kulit kepala. Gangguan organ pada sumsum tulang berupa pansitopenia dengan infeksi tambahan biasanya menunjukkan prognosis yang buruk. Anemia dapat disebabkan oleh sejumlah faktor dan tidak selalu menunjukkan infiltrasi sumsum tulang. Pembesaran hati pada 20%, limpa pada 30% dan kelenjar getah bening pada 50% kasus histiositosis. Sumbu hipotalamus-hipofisis umumnya terlibat. Diabetes insipidus sentral dapat menjadi manifestasi pertama HSL. Defisiensi hormon hipofisis anterior biasanya bersifat permanen. Kelainan paru pada beberapa pasien tidak bergejala, didiagnosis secara tidak sengaja karena adanya nodul paru pada radiografi, pada pasien lain dapat mengalami batuk kronis dan sesak napas. Saluran pencernaan, sistem saraf pusat, dan rongga mulut lebih jarang mengalami kelainan.

HSL dibagi menjadi 2 kelompok besar berdasarkan jumlah organ yang terlibat (Gardner et al., 2012).

Tabel 3. HSL berdasarkan jumlah organ yang terlibat

HSL sistem tunggal	Satu tempat (satu limfonodi, tulang, paru, kelenjar pituari atau tulang Penyakit multifocal (multifocal pada tulang atau limfonodi multiple)
HSL multisistem	Dua atau lebih organ yang terlibat pada saat diagnosis tanpa disertai disfungsi organ Dua atau lebih organ yang terlibat pada saat diagnosis disertai disfungsi organ High risk: angka kejadian mortalitas yang tinggi dengan keterlibatan satu atau lebih "risk organ" (hati, paru, lien atau sistem hemopoietic) Low risk: prognosnya baik, keterlibatan pada organ-organ lain

Pada pasien ini beberapa organ atau sistem yang terlibat antara lain telinga, kulit, hepar (hepatomegali), limpa (splenomegali), dan sumsum

tulang (terdapat infiltrasi sel Langerhans di sumsum tulang pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang). Pasien ini

termasuk dalam HSL multisistem tipe *high risk*.

Manifestasi kulit pada HSL dapat berupa penyakit yang terbatas pada kulit atau bagian dari HSL multisistem. Dilaporkan bahwa 53% pasien dengan HSL multisistem menunjukkan manifestasi kulit (Simco et al., 2014). Pada pasien di bawah usia dua tahun, lesi kulit merupakan manifestasi yang paling umum. Lesi khasnya adalah papula kecil berwarna kuning kemerahan yang disertai sisik, krusta, dan ulkus, yang terletak di area batang tubuh dan kulit kepala. Lesi cenderung menyatu di kulit kepala sehingga menyerupai dermatitis seboroik, sedangkan di lipatan kulit (kulit retroaurikular, aksila, dan genital) menyerupai intertrigo (Reddy et al., 2014).

Pada pemeriksaan palpasi abdomen pasien teraba pembesaran hepar dan lien. Keadaan ini merupakan bukti terjadinya organomegali masif akibat infiltrasi pada hepar dan lien yang menyebabkan disfungsi hepar akibat kerusakan hepatosit. HSL juga dapat ditemukan di dalam saluran empedu (terjadi infiltrasi sel Langerhans di periportal), yang dapat menyebabkan kolestasis, sklerosis kolangitis (15-25% anak-anak HSL), sirosis bilier dan kerusakan organ yang membutuhkan transplantasi (Navaneethan dan Parsi, 2012). Pada pasien didapatkan klinis ikterik dan peningkatan bilirubin, enzim transaminase, dan ALP, sehingga dicurigai didapatkan kolestasis intrahepatik.

Keterlibatan limpa mungkin merupakan konsekuensi dari proses primer atau sekunder (hipertensi portal akibat fibrosis periportal). Kriteria diagnosis untuk splenomegali adalah gambar limpa pada ultrasonografi (> 2 cm di bawah batas kosta di garis midclavicular). Splenomegali dapat disertai dengan hipersplenisme (Navaneethan dan Parsi, 2012). Pembesaran limpa pada penyakit multisistem dapat menyebabkan pansitopenia seperti yang ditemukan pada pasien ini. Terjadinya infiltrat histiosit dalam sumsum tulang

menyebabkan kegagalan hematopoietik yang secara klinis bermanifestasi sebagai anemia, leukopenia, atau trombositopenia. Pada keadaan normal sel histiosit tidak ada pada sumsum tulang. Pada penyakit multisistem infiltrasi difus dan kelompokan sel Langerhans dapat ditemukan pada sumsum tulang sehingga menyebabkan pansitopenia. Patofisiologi terjadinya sitopenia masih belum jelas. Perubahan *myelodysplastic*, myelofibrosis, dan *secondary macrophage activation syndrome* pernah dilaporkan sebagai penyebab sitopenia pada HSL. Analisis statistik menunjukkan hemofagositosis secara signifikan ditemukan pada pasien dengan sitopenia *bilineage* and *trilineage* (Kumar et al., 2015). Pada hasil BMP pasien ini didapatkan peningkatan jumlah sel histiosit yang menfagositosis sel lain serta *multilineage dysplasia*.

Pasien sempat mengalami otitis media pada minggu ke dua. Cairan yang keluar dari telinga juga merupakan gejala dari LCH. Telinga merupakan organ yang sering terlibat pada LCH multisistem dan biasanya terkait dengan prognosis yang buruk. Sebuah studi menyatakan sekitar 13,5% pasien anak dengan LCH multisistem mengalami keterlibatan di telinga dengan gejala otorea kronis atau infiltrasi pada tulang mastoid (Surico et al., 2000).

Tata laksana terapi diharapkan dapat menghentikan proliferasi atau memodifikasi ekspresi sitokin yang mengendalikan proliferasi sel Langerhans, makrofag dan limfosit. Bersamaan dengan berhentinya proliferasi dari sel-sel tersebut, lesi biasanya akan sembuh sempurna dan pembesaran organ akan menyusut. Lama pengobatan bervariasi dari 6 bulan hingga 1 tahun sesuai dengan protokol terapi HSL (Haupt et al., 2013).

Faktor yang menentukan prognosis penyakit ini adalah jumlah organ yang terlibat, serta gangguan fungsi pada '*risk organ*' (hematopoetik, paru, hati, limpa dan sumsum tulang), respons terhadap terapi inisial, dan umur saat diagnosis. *Risk organs involvement* berhubungan dengan

kenaikan tingkat mortalitas. Pasien dengan *risk organs involvement* yang tidak mencapai respon yang baik pada terapi inisial mempunyai risiko fatal sebesar 75%. Sebaliknya, pasien dengan *risk organs involvement* yang responsif terhadap kemoterapi inisial mempunyai 88%-91% *survival rate*. Anak yang terdiagnosis HSL pada usia <2 tahun berhubungan dengan

prognosis yang buruk, meskipun pada penelitian lain dikatakan bahwa prognosis yang buruk hanya berhubungan pada anak (*young children*) dengan HSL multisystem (Ottink et al., 2013). Pada kasus ini didapatkan anak masih berusia 1 tahun 4 bulan dan terdapat beberapa organ dan sistem yang terlibat, sehingga diduga prognosis pasien ini buruk.

Tabel 4. Prognosis berdasarkan jumlah organ yang terlibat dan disfungsi organ

Jumlah organ	Mortalitas
1-2	0
3-4	35
5-6	60
7-8	100
Disfungsi organ	
Ada	66
Tidak ada	4

Tabel 5. Prognosis berdasarkan perjalanan penyakit

Grup	Deskripsi	Mortalitas
A	Tidak ada progresivitas penyakit dalam 6-12 bulan	0
B	Kelainan yang progresif tanpa disfungsi organ	20
C	Timbulnya disfungsi organ dalam perjalanan penyakit	100

Perhatian utama dalam penatalaksanaan pasien HSL adalah mortalitas dan kemungkinan reaktivasi yang berakibat eksaserbasi akut dan *sequele* yang menetap (defisit ortopedi, diabetes insipidus, *anterior pituitary disfunction* dan *neurodegeneration*). HSL dikatakan relaps apabila gejala kembali muncul setelah dinyatakan remisi. Kemungkinan relaps terjadi pada 7-10% dari seluruh kejadian. Untuk itu, pasien yang dinyatakan remisi harus diikuti dan diawasi selama minimal 5 tahun setelahnya (Lusiana et al., 2019). Pada awal diagnosis, pasien kami mempunyai prognosis yang buruk karena terdapat keterlibatan 6 organ disertai gangguan fungsi hematopoetik. Setelah pengobatan kami harapkan pasien bisa remisi total.

KESIMPULAN

HSL merupakan suatu kelainan yang ditandai adanya infiltrasi histiosit pada beberapa organ tubuh dan bermanifestasi dalam berbagai gejala klinis, yang dapat menyerupai penyakit lain. Penegakan diagnosis sesegera mungkin penting untuk mencegah keterlambatan terapi. Pemeriksaan laboratorium berupa darah lengkap, kimia darah, dan faktor pembekuan darah dilakukan untuk mengevaluasi kondisi umum. Pemeriksaan darah lengkap diperlukan untuk mengevaluasi sitopenia, sedangkan tes fungsi hati penting untuk mengevaluasi keterlibatan hati yang ditandai dengan peningkatan transaminase, hiperbilirubinemia, dan hipoalbuminemia. Pemeriksaan radiologi meliputi survei kerangka atau pemindaian tomografi emisi positron

untuk mengevaluasi keterlibatan tulang. Diagnosis pasti HSL ditetapkan dengan mendeteksi ekspresi CD1a, S100, dan CD 207 (langerin) dalam pemeriksaan histopatologi imunohistokimia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abla O, Egeler RM, and Weitzman S. (2010). Langerhans Cell Histiocytosis: Current Concepts and Treatments. *Cancer Treatment Reviews*, 36(4): 354-359.
- Emile, J.F. *et al.* (2016). Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*, Jun 2;127(22):2672-81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Gadner H. *et al.* (2013). Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 20;121(25):5006-14. doi: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- Haupt R. *et al.* (2013). Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatric blood & cancer*, 60(2):175-84.
- Herwiq M.C. *et al.* (2008). Histiocytosis: Update for the Pediatrician. Current Langerhans Cell Histiocytosis of the Orbit: Five Opinion in Pediatrics. *Clinicopathologic Cases and Review of the Literature*, 20(1): 23-29.
- Kumar M. *et al.* (2015). Bone marrow infiltration in Langerhan's cell histiocytosis - An unusual but important determinant for staging and treatment. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 1;9(4):193-7.
- Krüger C. *et al.* (2007). The hematopoietic factor GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) promotes neuronal differentiation of adult neural stem cells in vitro. *BMC Neurosci*, 22;8:88. doi: 10.1186/1471-2202-8-88.
- Lusiana. *et al.* (2019). Langerhans cell histiocytosis: Diagnosis and Management. *Journal of General – Procedural Dermatology & Venereology Indonesia*, Vol. 4: Iss. 1, Article 4. doi: 10.19100/jdvi.v4i1.161.
- Navaneethan, U., Parsi, M.A. (2012). Langerhans cell histiocytosis and choledocholithiasis: is there an association? *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 8(11):768-9.
- Ning-Xia, S., Dan, C., Qian, Z., and Wen LI. (2014). Langerhans Cell Histiocytosis on the Vulva: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Reproduction & Contraception*, 25(2): 123-128.
- Ottink, M., Feijen, S., Rosias, P., *et al.* (2013). Langerhans Cell Histiocytosis Presenting with Complicated Pneumonia, a Case Report. *Respiratory Medicine Case Reports*, 8: 28-31.
- Reddy I.S., Gowrishankar S., Somani V.K., Murthy D.B, (2014). Adult onset Langerhans cell histiocytosis: Report of two patients. *IJDVL*, 1;80(6):560.
- Sahm, F., Capper, D., Preusser, M., Meyer, J., Stenzinger, A., *et al.* (2012). BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 20;120(12):e28-34. doi: 10.1182/blood-2012-06-429597.
- Simko, S.J. *et al.* (2014). Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J. Pediatr*, 165(5):990-6.
- Surico, G., Muggeo, P., Muggeo, V., *et al.* (2000). Ear Involvement in Childhood Langerhans' Cell Histiocytosis. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 22(1):42-7.
- Uppuluri R. *et al.* (2017). Excellent remission rates with limited toxicity in relapsed/refractory Langerhans cell histiocytosis with pulse dexamethasone and lenalidomide in children. *Pediatric Blood Cancer*, 64(1):110-2.