

成人型眼眶黄色肉芽肿病 5 例临床病理特征分析

赵 莹¹, 蔡凤梅¹, 刘 辉¹, 牛 蔓¹, 邳玲然¹, 刘萃红², 王亚楼¹, 王 佳¹, 王卉芳¹

引用: 赵莹, 蔡凤梅, 刘辉, 等. 成人型眼眶黄色肉芽肿病 5 例临床病理特征分析. 国际眼科杂志 2022;22(1):158-162

基金项目: 西安市人民医院(西安市第四医院)科研孵化基金支持项目(No.CX-5)

作者单位: (710004) 中国陕西省西安市人民医院(西安市第四医院)¹病理诊断中心; ²眼整形与眼眶病中心

作者简介: 赵莹, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼科及妇科肿瘤病理诊断。

通讯作者: 王卉芳, 女, 硕士, 主任医师, 病理科主任, 研究方向: 眼科及妇科肿瘤病理. 1248038151@qq.com

收稿日期: 2021-07-03 修回日期: 2021-12-01

摘要

目的: 探讨成人型眼眶黄色肉芽肿病(AOXGD)的临床病理特征。

方法: 收集 2015-01/2021-01 西安市人民医院(西安市第四医院)术后病理确诊 AOXGD, 回顾性分析临床病理资料, 并复习相关文献。

结果: 共收集 AOXGD 5 例, 包括 3 种亚型: 成人起病的黄色肉芽肿(AOX) 3 例, 坏死性黄色肉芽肿(NBX) 1 例, Erdheim-Chester 脂质肉芽肿病(ECD) 1 例。5 例患者均为中老年患者, 以眼眶局部病变就诊, 显微镜下可见眼眶皮肤及皮下组织泡沫样非朗格汉斯组织细胞弥漫或巢状浸润, 免疫组化 CD68、CD163、FX III a、溶菌酶阳性, S100、CD1a、Langerin、HMB-45、MDM2 阴性。1 例 ECD 患者以眼眶病变为首发症状, 合并长骨、心脏、肾脏、腹膜后病变及右心房假性肿瘤。AOXGD 诊断依靠临床表现和病理特征, 治疗根据亚型和临床表现选择相应策略, 主要为糖皮质激素、免疫抑制剂和手术治疗等。

结论: AOXGD 在临床上较为罕见, 不同亚型各有特点, 可表现为眼眶局部发病, 也可表现为眼眶病变合并全身系统性疾病。应加强对这一组疾病的认识和鉴别, 促进正确诊断和规范治疗。

关键词: 成人型眼眶黄色肉芽肿病; 坏死性黄色肉芽肿; Erdheim-Chester 脂质肉芽肿病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.35

Clinicopathological characteristics of 5 cases of adult orbital xanthogranulomatous disease

Ying Zhao¹, Feng-Mei Cai¹, Hui Liu¹, Man Niu¹, Ling-Ran Zhi¹, Cui-Hong Liu², Ya-Lou Wang¹, Jia Wang¹, Hui-Fang Wang¹

Foundation item: Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital) Scientific Research Incubation Fund (No.CX-5)

¹Pathological Diagnosis Center; ²Eye Plastic Surgery and Orbital Disease Center, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hui-Fang Wang. Pathological Diagnosis Center, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. 1248038151@qq.com

Received: 2021-07-03 Accepted: 2021-12-01

Abstract

• AIM: To examine the clinicopathological characteristics of adult orbital xanthogranulomatous disease (AOXGD).

• METHODS: From January 2015 to January 2021, the researchers collected postoperative pathological diagnoses cases of AOXGD from Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), retrospectively analyzed clinical pathological data, and reviewed related literature.

• RESULTS: A total of five AOXGD cases were collected, including three cases of adult-onset xanthogranuloma (AOX), one case of necrobiotic xanthogranuloma (NBX), and one case of Erdheim-Chester disease (ECD). The five patients were composed of middle-aged and elderly patients with local orbital lesions were treated. Microscopic examination revealed that the orbital skin and subcutaneous tissue had foam-like non-Langerhans histiocytes that exhibited diffused or nested infiltration. Immunohistochemistry revealed that the cells were positive for CD68, CD163, FX III a, lysozyme, negative for S100, CD1a, Langerin, HMB-45, MDM2. One ECD patient had orbital lesions as the first symptom and exhibited a combination of retroperitoneal lesions, right atrium pseudotumor, and long bones, heart, kidney lesions. The diagnosis of AOXGD depends on clinical manifestations and pathological features. The treatment was based on subtypes and clinical manifestations to select corresponding strategies, which mainly include the administration of glucocorticoids, immunosuppressants, and surgical treatment.

• CONCLUSION: AOXGD is relatively rare in clinical practice. AOXGD can manifest as a local orbital disease or an orbital disease combined with a systemic disease. In the clinical and pathological work of ophthalmology, the understanding and identification of this group of diseases should be strengthened, and correct diagnosis and standard treatment should be promoted.

• KEYWORDS: adult orbital xanthogranulomatous disease; necrobiotic xanthogranuloma; Erdheim-Chester disease

Citation: Zhao Y, Cai FM, Liu H, et al. Clinicopathological characteristics of 5 cases of adult orbital xanthogranulomatous disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(1):158-162

0 引言

成人型眼眶黄色肉芽肿病 (adult orbital xanthogranulomatous disease, AOXGD) 较少见, 病因和发病机制不明。AOXGD 包括 4 种亚型, 分别是成人起病的黄色肉芽肿 (adult-onset xanthogranuloma, AOX)、成人起病的眶周黄色肉芽肿合并哮喘型 (adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma, AAPOX)、坏死性黄色肉芽肿 (necrobiotic xanthogranuloma, NBX) 和 Erdheim-Chester 脂质肉芽肿病 (Erdheim-Chester disease, ECD)^[1]。AOXGD 可表现为眼眶局部发病, 也可表现为眼眶疾病合并全身系统性疾病。我们在连续 6a 时间收集了西安市人民医院 (西安市第四医院) 病理确诊的成人型眼眶黄色肉芽肿病 5 例, 包括 AOX 3 例, NBX 1 例, ECD 1 例, 回顾分析患者的临床病理资料, 并复习相关文献, 探讨这一系列疾病的临床病理特征、诊断和鉴别诊断要点, 为眼科医师及病理医师的诊治提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。连续收集 2015-01/2021-01 西安市人民医院 (西安市第四医院) 术后病理确诊 AOXGD 患者 5 例。收集 5 例患者的人口统计学资料、临床病理资料。本研究获得本院伦理审查委员会的批准, 所有患者知情同意。

1.2 方法 手术切除标本经 10% 中性缓冲福尔马林固定后, 常规脱水, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光镜观察。免疫组化采用 EnVision 两步法染色, DAB 显色, 苏木精复染, 一抗包括 CD68、CD163、FX III a、溶菌酶、CD1a、S100、Langerin、HMB-45、MDM2、Ki67。随访截止日期为 2021-01-01。

2 结果

2.1 收集的 5 例 AOXGD 患者情况 患者的亚型分布情况: 包括 3 种亚型: AOX 3 例, NBX 1 例, ECD 1 例。

2.2 不同亚型 AOXGD 患者的临床病理特征

2.2.1 AOX 亚型 AOXGD 患者的临床病理特征 AOX 亚型 AOXGD 患者共 3 例。病例 1: 58 岁, 男, 汉族, 右眼球突出 5a, 加重伴左眼球突出 1a。专科检查: 双眼上下睑肿胀, 可触及硬结, 双眼屈光不正。眼眶 MRI: 双眼眶球后肌锥内异常信号影 (图 1)。病例 2: 63 岁, 女, 汉族, 双眼睁眼困难 10mo。专科检查: 双眼上、下睑弥漫肿胀, 触及硬结, 边界欠清 (图 2)。眼眶 MRI: 双眼睑软组织增厚。病例 3: 52 岁, 女, 汉族, 双眼眶肿胀伴疼痛 5mo。眼眶 MRI: 双眼睑软组织增厚。以上 3 例患者均无全身系统性疾病, 行眼眶病变手术切除, 切除组织灰褐、灰黄色, 质硬。显微镜下组织学形态较一致: 皮肤真皮内多量组织细胞浸润, 胞浆嗜酸性, 核小, 深染, 核偏位。弥漫呈片或呈巢状, 围绕血管和神经, 累及并破坏横纹肌。背景伴有淋巴细胞、浆细胞、散在嗜酸粒细胞及多核巨细胞 (杜顿细胞) 浸润, 可有淋巴滤泡形成。局部区组织细胞胞浆泡沫状, 似脂肪细胞。免疫组化: 组织细胞 CD68、CD163、FX III a、溶菌酶阳性, CD1a、S100、Langerin、HMB-45、MDM2 阴性, Ki67 增殖指数 < 1% (图 3~6)。BRAF v600e 基因: 均为野生型。病理诊断: AOXGD (AOX 亚型)。治疗均为手术治疗 + 糖皮质激素治疗。术后分别随访 24、12、60mo 疾病无进展。



图 1 AOX 亚型 AOXGD 患者病例 1 眼眶 MRI 双眼睑软组织弥漫增厚, 双眼眶球后肌锥内异常信号影。

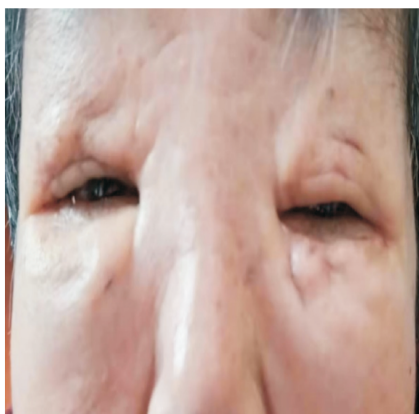


图 2 AOX 亚型 AOXGD 患者病例 2 双眼上、下睑弥漫肿胀, 触及硬结, 边界欠清。

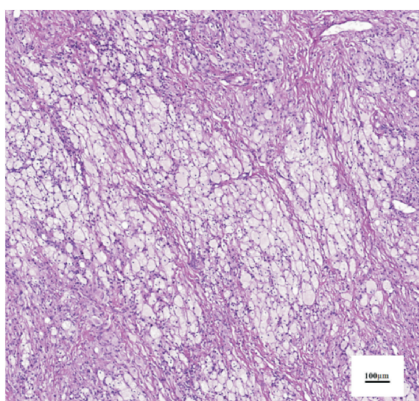


图 3 AOXGD 患者, HE 染色, 眼睑皮肤组织真皮内多量组织细胞浸润。

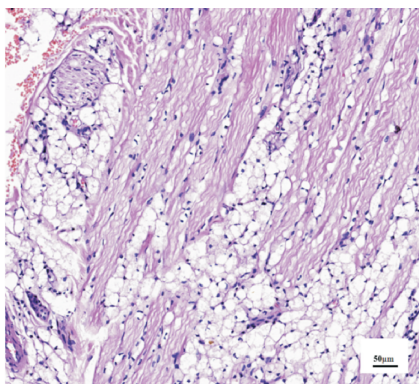


图 4 AOXGD 患者, HE 染色, 组织细胞围绕血管和神经, 破坏骨骼肌。

2.2.2 NBX 亚型 AOXGD 患者的临床病理特征 病例 4, 女性,汉族,58 岁,双眼眶疼痛伴流泪 1mo。专科检查:双眼上下睑肿胀,溃疡形成,可触及硬结。手术局部切除少许病变组织,显微镜下见眼睑皮肤组织真皮内有多量组织细胞浸润,累及并破坏横纹肌,组织伴有大片坏死(图 7)。免疫组化同 AOX。BRAF v600e 基因:野生型。患者患轻度缺铁性贫血,双眼及全身无其他特殊病变。病理诊断:AOXGD(NBX 亚型)。行糖皮质激素和免疫抑制剂治疗,随访 10mo,双侧眼睑肿胀逐渐缓解,溃疡逐渐愈合。

2.2.3 ECD 亚型 AOXGD 患者的临床病理特征 病例 5, 男性,汉族,55 岁,双眼眶反复肿胀,眼球突出伴流泪 1a。1a 内患者眼眶症状逐渐加重,并出现全身症状。眼眶 MRI:双眼眶球后多发占位性病变,邻近眼外肌受压,眼球受压向前突出。双下肢 X 线:双侧股骨中下段及胫腓骨全段骨髓质异常。胸部 CT:心影增大,心包积液,中动脉及冠脉壁钙化。腹部 CT:双肾水肿,肾盂肾盏积水,双肾周渗出,积液,腹膜后渗出,散在增大淋巴结。心脏彩超:动脉硬化,双房增大,心包少量积液,彩色血流显示二三尖瓣少量返流,主、肺动脉瓣少量返流。半年前因右心房占位行手术治疗,术后病理结果为炎性纤维组织增生。行眼眶侧路开眶病变切除,术中发现病变组织与外直肌、提上睑肌、腱膜外角及泪腺黏连,包绕视神经。手术切除组织显微镜下观察:组织形态及免疫组化特征同 AOX。BRAF v600e 基因检测:突变型。病理诊断:Erdheim - Chester 脂质肉芽肿病(ECD)。行免疫抑制剂结合靶向治疗,规律服用威罗菲尼片,随访期间眼眶及全身系统症状缓解,疾病无进展。

3 讨论

眼科病理工作中, AOXGD 是较常见到的发生、累及眼眶的组织细胞增生性疾病。组织细胞增生性疾病是一组来源于单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞细胞系的组织细胞病理性聚集性疾病,相对罕见^[2]。

组织细胞增生性疾病包括两大类:朗格汉斯细胞组织细胞增生症(langerhans cell histocytosis, LCH)和非朗格汉斯组织细胞增生症(non - langerhans cell histocytosis, NLCH)^[3]。NLCH 包括一大类系统性或局限性的疾病^[4]。

AOXGD 属于 NLCH, 病因和发病机制不明, 以脂质丰富的非朗格汉斯组织细胞增生浸润为特征。多见于中老年, 发病率无性别差异^[5]。AOXGD 虽然少见, 但若不能及时识别和正确治疗, 严重时威胁到患者的视力和生命。临床表现可为眼眶局部受累和全身系统受累。眼眶受累表现为双侧眼睑皮肤局限或弥漫的病变, 通常高出皮面, 导致患者睁眼困难。可累及泪囊、角膜、巩膜、角巩膜缘、虹膜睫状体、视网膜和脉络膜, 造成眼前房出血、青光眼、白内障或视网膜脱离等眼的继发疾病。系统受累表现为心、肺、骨、肾等其他组织器官的相应病变。显微镜下组织形态及免疫组化特征较一致。AOXGD 根据累及范围和临床特征可分为以下四个亚型: AOX、NBX、ECD 和 AAPOX^[6]。

AOX 主要累及眼睑、眼眶前段, 相当于 AOXGD 的普通型。通常表现为眼眶不规则肿块, 可伴眼睑浮肿, 没有其他组织器官的病变。AOX 很少发生自身消退, 治疗方式是手术单纯切除。Maeng 等^[7]曾报道 1 例罕见 AOX,

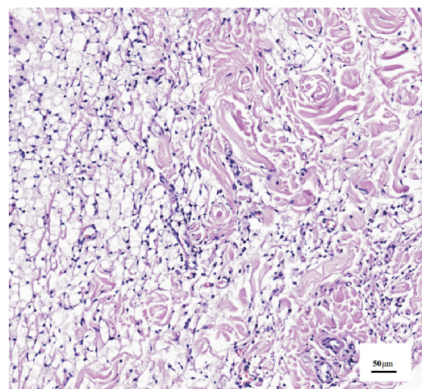


图 5 AOXGD 患者, HE 染色, 背景伴有淋巴细胞、浆细胞、散在嗜酸粒细胞浸润。

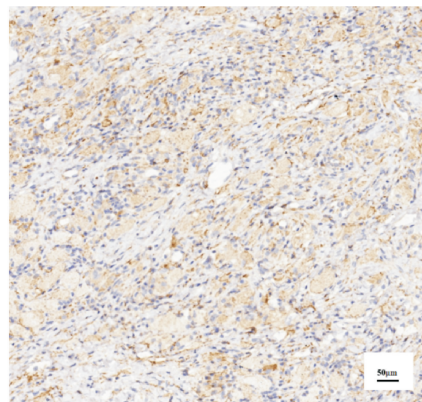


图 6 AOXGD 患者, 免疫组化, 组织细胞 CD68 阳性。

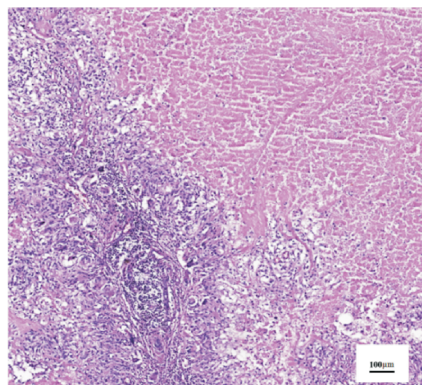


图 7 NBX 亚型 AOXGD 患者, HE 染色, 组织细胞浸润, 肉芽肿形成伴坏死, 可见多核巨细胞(杜顿细胞)。

确诊后未经特殊治疗, 20a 观察期间发生自身消退, 因此支持对不损害眼功能的局限性 AOX 试行长期观察。本组 3 例患者均行眼眶病变局部手术切除, 随访期间无复发。

NBX 最常累及双侧眼睑、眼眶前段及眶周组织, 病灶起初为局限的黄色瘤样肿块, 随着病程进展, 超过 40% 的患者皮肤病灶出现溃疡^[8]。常合并副蛋白血症、多发性骨髓瘤、淋巴瘤等, 发病机制不明^[9]。治疗方式为糖皮质激素+免疫抑制剂。本组 1 例 NBX 亚型 AOXGD 患者无副蛋白血症、哮喘以及内脏器官受累, 但患者患有轻度缺铁性贫血, 与 Tang 等^[10]报道 1 例 NBX 类似。本例未来是否合并其他器官系统疾病, 仍需要长期观察。

AAPOX 非常罕见, 发病机制未知, 文献报道较少。患者年龄 22 ~ 74 岁, 男性发病率约为女性的 2 倍^[11]。AAPOX 累及眼眶前段, 表现为双眼眼睑皮肤局部凸起至硬化的黄色斑块, 可侵犯周围脂肪、泪腺和眼外肌, 累及泪腺的患者可出现干眼症状。大多数患者合并哮喘及伴有

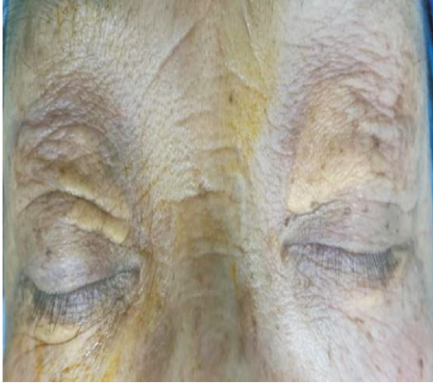


图8 眼睑皮肤黄色瘤患者,双眼上下睑皮肤黄色斑块,边界清楚,扁平状,触之柔软,与 AOX 明显不同。

慢性鼻窦炎,血清嗜酸性中性粒细胞及 IgE 蛋白水平升高^[12]。AAPOX 主要是糖皮质激素+手术治疗。有学者研究指出 AAPOX 可能与 IgG4 相关性疾病有关^[13],也有学者提出猜想,AAPOX 和 NBX 可能是同一个亚型的两段病程^[14]。

ECD 是一种罕见的具有独特临床病理特征的疾病,常单独进行研究。由 Jakob Erdheim 和 William Chester 于 1930 年首次报道,故称为 Erdheim-Chester 病。免疫组化与 LCH 明显不同,属于 NLCH。自 1930 年首次报道以来,目前已知病例约 1500 例^[15]。ECD 发病年龄 40~70 岁,男性稍多见。发病机制不明,80%以上存在 MAPK 通路的激活突变,主要是 BRAFv600e 突变^[16]。眼眶受累的主要表现为眼睑肿胀、眼球突出、疼痛流泪及视神经水肿等。病变组织浸润性生长,可累及骨骼肌,侵犯眼球内结构。ECD 最显著的特征是全身多系统多脏器受累。长骨受累最常见,约 80%~95%,其次是肾脏及腹膜后、主动脉被膜及中枢神经系统受累,也可表现为右心房假性肿瘤^[17]。本例 ECD 患者存在长骨、心脏、肾脏、腹膜后病变,病程中因右心房占位行手术治疗,术后病理结果为炎性纤维组织增生。ECD 组织病理表现与 AOX 类似,总死亡率为 24.8%,5a 生存率为 82.7%^[18]。具有靶基因突变的 ECD 患者可在靶向治疗中获益,尤其是针对 BRAFv600e 突变的药物威罗菲尼对系统受累的患者具有良好效果^[15, 19]。本例 ECD 患者术后规律服用威罗菲尼片,随访过程中眼眶及全身系统症状缓解,疾病无进展。ECD 最显著的特征是相较于其他亚型更常累及全身器官,并可检测到特异基因突变。由于 ECD 累及全身系统且预后较其他 AOXGD 较差,在诊断 AOXGD 时,当发现双眼眶区弥漫性病变时,应对患者仔细检查,警惕 ECD。

AOXGD 4 种亚型根据临床表现不难鉴别。AOX 一般仅累及眼睑和眼眶前段,预后较好。AAPOX 除了累及眼眶前段,还合并成人起病的哮喘,预后尚可。NBX 表现为眼眶前段病变伴溃疡形成,合并多发性骨髓瘤、淋巴瘤等,预后较差。ECD 除了累及眼眶前段,还累及全身系统如长骨、心肺、肾脏、后腹膜等,预后差。

AOXGD 的鉴别诊断主要是 LCH 和眼睑皮肤黄色瘤(图 8)。LCH 由骨髓树突状细胞细胞系的病理性增生引起,多见于儿童。临床表现多样,最初可仅表现为皮疹,常累及皮肤、肺、肝、脾、淋巴结、骨、肠黏膜、骨髓、口腔黏膜、胸腺、垂体、耳鼻,较少累及大脑、骨骼肌、眼睛、肾脏、胰腺

和心脏^[20]。预后取决于临床表现和器官受累情况^[21]。一半以上 LCH 可检测到 BRAFv600e 突变^[22]。眼睑皮肤黄色瘤多见于中老年女性,大多存在高脂血症。易与 AOXGD 混淆,显微镜下都表现为组织细胞异常积聚,但临床表现与 AOXGD 明显不同。多呈对称性分布于双眼上眼睑,亦可波及下眼睑,皮肤常呈椭圆形隆起的黄色斑块,柔软,边缘明显,进展缓慢,但不能自行消失。常采用手术切除治疗,预后良好。此外,组织细胞形态多样,变异较大,可呈多核巨细胞,有时胞浆呈泡沫状,似脂肪细胞,应引起注意。

AOXGD 在临床上较为罕见,四种亚型各有特点,可表现为眼眶局部发病,也可表现为眼眶病变合并全身系统性疾病,诊断与治疗都存在一定的挑战。诊断主要根据眼睑皮肤、眼眶的临床表现。辅助检查包括眼眶 CT 或 MRI、血清蛋白水平检测,疑似合并全身系统疾病时行 PET-CT、骨髓细胞学、骨扫描检查。成人眼眶黄色肉芽肿病的确诊依赖于病理学检查,组织形态学上表现为特异的单核泡沫细胞、淋巴细胞、浆细胞和 Touton 巨细胞。治疗上首选糖皮质激素,对于疗效较差或激素不耐受的患者使用免疫抑制剂,对于基因突变的患者使用靶向治疗。手术治疗可用于 AOX 和局限的 APPOX,但对于有系统累及的 NBX 和 ECD,不推荐手术治疗。眼科临床病理工作中,应加强对这一组疾病的认识和鉴别,促进正确诊断和规范治疗。

参考文献

- 1 Ortiz Salvador JM, Subiabre Ferrer D, Pérez Ferriols A. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit: clinical presentations, evaluation, and management. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108 (5): 400-406
- 2 Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim - Chester disease and Langerhans cell Histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013;121(9):1495-1500
- 3 Kerstetter J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: a review with emphasis on etiology, systemic associations, diagnostic tools, and treatment. *Dermatol Clin* 2015;33(3):457-463
- 4 Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S82-S89
- 5 Broadbent V, Gadner H, Komp DM, et al. Histiocytosis syndromes in children: II. Approach to the clinical and laboratory evaluation of children with Langerhans cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1989;17(5-6):492-495
- 6 Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127(22):2672-2681
- 7 Maeng MM, Godfrey KJ, Jalaj S, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit: case report of spontaneous regression and review of treatment modalities. *Orbit* 2020;39(1):31-37
- 8 Balagula Y, Straus DJ, Pulitzer MP, et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with immunoglobulin m paraproteinemia in a patient with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(11):e305-e307
- 9 Davies MJ, Whitehead K, Quagliotto G, et al. Adult orbital and adnexal xanthogranulomatous disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(5):435-443
- 10 Tang WK, Lee KC, Chong LY. Three patients with orbital xanthogranuloma and non - progressive haematological abnormalities.

Australas J Dermatol 2003;44(3):185-189

11 Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(12):1994-1997

12 Cavallazzi R, Hirani A, Vasu TS, et al. Clinical manifestations and treatment of adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. *Can Respir J* 2009;16(5):159-162

13 London J, Martin A, Soussan M, et al. Adult onset asthma and periocular xanthogranuloma (AAPOX), a rare entity with a strong link to IgG4-related disease: an observational case report study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1916

14Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA, et al. Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91:99-125

15 Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood* 2020;135(16):1311-1318

16 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(13):2700-2703

17 Mazar RD, Manevich-Mazar M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):1-13

18 Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018;93(5):E114-E117

19 Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAFV600E-mutated erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2015;33(5):411-418

20 Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell Histiocytosis. *N Engl J Med* 2018;379(9):856-868

21 Tillotson CV, Anjum F, Patel BC. Langerhans Cell Histiocytosis. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing 2021

22 Abla O, Rollins B, Ladisch S. Langerhans cell Histiocytosis: progress and controversies. *Br J Haematol* 2019;187(5):559-562