

# 儿童肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症诊治进展

蒲国容, 罗蓉\*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年1月18日; 录用日期: 2024年2月11日; 发布日期: 2024年2月18日

## 摘要

儿童肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis, pPLCH)是一种罕见的弥漫性囊性肺病。作为LCH常见的受累器官之一, 肺可以作为一个孤立受累器官, 也可作为多系统LCH的一部分参与。在儿童, 孤立型罕见, 多为多系统受累。对该疾病生物学理解的最新进展支持将LCH分类为炎性髓系肿瘤。诊断应基于组织学和免疫表型以及临床和放射学特征。化疗和呼吸道并发症的处理是治疗重点。pPLCH预后可能很好, 但受多系统受累的不利影响, 而且气胸和呼吸衰竭等并发症可能危及生命。本文旨在总结pPLCH的最新研究进展, 提高临床医师的认识。

## 关键词

儿童, 肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症, 诊治

# Progress in the Diagnosis and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis in Children's Lungs

Guorong Pu, Rong Luo\*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Jan. 18<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Feb. 18<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

## Abstract

Pediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis (pPLCH) is a rare diffuse cystic lung disease. As one of the common affected organs in LCH, the lung can act as an isolated affected organ or participate as part of a multisystem LCH. In children, isolated type is rare and often involves multiple systems. The latest advances in understanding the biology of this disease support the classification of LCH as inflammatory myeloid tumors. Diagnosis should be based on histological and immunophenotypic features as well as clinical and radiological features. Chemotherapy and management of respiratory complications are the focus of treatment. The prognosis of pPLCH may be good, but it is adversely affected by multiple system involvement, and complications such as pneumothorax and respiratory failure may be life-threatening. This article aims to summarize the latest research progress of pPLCH and enhance the understanding of clinical physicians.

## Keywords

Children, Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis, Diagnosis and Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

LCH 是一种罕见的以 CD1a/CD207 阳性的未成熟树突状细胞异常增殖浸润各个组织器官并伴有相关炎症浸润的组织细胞疾病[1], 病因不清。病理性朗格汉斯样树突状细胞在 MAPK 途径中总是携带突变, 最常见的是 BRAF V600E [2]。该病生物学的最新进展支持将 LCH 分类为炎性髓系肿瘤[1] [3]。最常见的受累部位为皮肤、骨骼、淋巴结、胸腺、肺、脑垂体、肝脏、脾脏、骨髓和中枢神经系统。肝、脾或骨髓为“危险器官”, 其受累与高死亡率相关。肺以前被认为是“危险器官”, 但多系统 LCH 多变量分析表明, 肺受累不是一个独立的预后变量[4]后, 已被排除。关于儿科 LCH 的流行病学研究很少。Salotti J.A.等发现, 0~14 岁儿童的 LCH 发病率为每年百万分之 4.1, 诊断时的中位年龄为 5.9 岁, 1 岁以下的发病率为每年 9.9% [5]。儿童 LCH 的大型病例系列(包括单系统和多系统疾病)显示, 7%~16%有肺受累[6] [7]。Odame 等[7]发现, 他们队列中的 PLCH 病例都在多系统 LCH 的背景下。孤立 PLCH 在儿童中罕见。有研究发现青少年 LCH 患儿肺部受累发生率较儿童(<14 岁)高, 且有更高的孤立性肺受累趋势[8]。对成年患者肺是最常见且常是唯一受影响的器官, 与吸烟有明显的关联[9]。

## 2. 临床表现

pPLCH 临床表现各异, 极易误诊、漏诊。皋岚湘等报道误诊率高达 42% [10]。以呼吸道为首发症状时, 常被误诊为肺炎、哮喘、先天性囊性肺病等[11] [12]。PLCH 常见的呼吸道症状为气促、胸痛、呼吸困难、发绀、慢性咳嗽等。有研究显示, 117 例 PLCH 患儿中仅有 11 例(9.4%)有呼吸道症状[13], Odame 等也发现, 尽管放射学显示弥漫性肺部受累, 但只有一半的 PLCH 患者表现出显著的呼吸道症状[7], 故大量病例可能无呼吸道症状, 隐匿进展。故对 PLCH 患儿, 在诊断及随访时, 对呼吸系统症状的仔细询问及查体都很重要。无论呼吸系统查体及症状如何, 所有病人在诊断及随访中胸部影像学尤其是 CT 是

非常必要的。相反, 对于肺部为第一个受累器官的病人, 其他部位的筛查也尤为重要。PLCH 囊肿可导致大疱形成, 随后由于继发气胸的急性疼痛、呼吸困难和呼吸衰竭可能是 pPLCH 的首次表现[14] [15], 这类病例非常罕见。

### 3. 诊断

#### 3.1. 影像学

pPLCH 的诊断以影像学表现为基础, 其特征性影像学有助于诊断。胸片对显示早期和隐匿征象的敏感度和特异度均较低。胸部 CT 尤其是胸部高分辨率 CT 的最大优势在于显示胸片中无法显示的肺部间质改变、结节和囊变, 是证实 PLCH 的影像检查中最有价值 and 敏感度最高的方法。pPLCH 与成人 PLCH 胸部影像学 CT 表现相似, 而儿童多有肋膈角累及[4] [16]。pPLCH 的胸部 CT 主要征象为囊腔和结节影, 常累及上叶及中叶。根据疾病的分期, 可以看到不同的影像学表现, 与病理过程有关, 结节影、囊腔影等不同时期的病变可同时存在。早期朗格汉斯细胞浸润 CT 表现为肺内结节, 结节分布于小叶中心及细支气管周围, 被正常肺组织包围。朗格汉斯细胞形成肉芽肿后演变形成空洞, 周围纤维组织牵拉中央的细支气管形成囊腔, 囊腔也可能是细支气管受累阻塞并继发性扩张的结果。LCH 晚期, 病变进展累及肺泡壁, 致双肺广泛纤维化呈蜂窝样改变[17]。部分病例 CT 表现不典型, 仅表现为斑片影、片絮影、磨玻璃影、小叶间隔增厚等间质改变特征, 部分病例间质性改变呈弥漫性[12] [16] [18] [19], 不典型的影像学改变进一步增加临床诊断的难度。

#### 3.2. 免疫组织学结果

pPLCH 的确诊以组织病理学及免疫学特征为“金标准”。如果临床和放射学结果表明肺部受累, 并且另一部位(例如皮肤)的活检证实 LCH, 亦可诊断 pPLCH。在这种情况下, 可以在多系统 LCH 的背景下对 pPLCH 进行诊断, 以避免肺活检的需要。如果怀疑孤立型 PLCH, BAL 和肺活检对确认 pPLCH 和排除其他以及指导治疗非常重要[6]。

#### 3.3. 支气管肺泡灌洗

BAL 可在影像学发现异常区域使用柔性支气管镜进行。将 BAL 液样本进行免疫染色细胞学检查, >5% CD1a+和 CD207+细胞的存在有力地支持非吸烟者中 pPLCH 的诊断[9] [20]。BAL 还可提供呼吸道病原感染的检测机会。这种诊断方式特异性高, 但灵敏度低, 对无法承受手术肺活检的虚弱患者适用[21]。

#### 3.4. 肺活检

经支气管镜肺活检具有不同的诊断率, 由于病变局限性, 其阳性率 15%~40%不等[22]。因此, 手术肺活检可能更可取, 通常在 HRCT 指导下行胸腔镜肺活检术[9] [22]。法国的研究对 pPLCH 患者的 17 个肺活检样本进行分析, 发现其组织学特征与先前在成人 PLCH 患者中描述相似, 病理变化包括: 结节伴空化、囊肿、纤维瘢痕、病变细支气管周围地形分布和其附属变化, 如拉伸性肺气肿等[16]。病理诊断需要对特征性病理性 LCH 细胞进行形态学鉴定, 并用 CD1a 和/或 CD207 进行阳性免疫组化染色, 以明确诊断[23] [24] [25]。需注意的是肺活检具有侵入性, 可能有气胸、出血和呼吸衰竭等风险。

#### 3.5. 肺功能测试

肺功能测试有助于评估基线损伤程度, 并监测其进展。但对于年龄较小的患者并不适用。Ha SY 等发现少数患者肺功能异常先于胸部影像学改变和临床异常[26]。Bernstrand 等[27]发现高分辨 CT 结果与

肺功能测试之间存在相关性, 在 CT 广泛异常的 PLCH 患者中, 校正肺泡容积和总肺容量(TLC)的弥散容量显著降低, 他们提出, 肺功能测试可以作为长期监测 PLCH 的影像学的一个有价值的补充, 但他们的研究对象大多是成人[27]。对成人的进一步研究表明, 肺功能受损的生理证据, 如 1 秒内用力呼气量(FEV1)较低、FEV1/用力肺活量(FVC)比值较低和残余体积/TLC 比值较高(表明空气潴留), 这些都是预后较差的预测[28]。目前尚未从儿科患者中收集到类似的数据, 但这些研究表明在适当情况下对 PLCH 儿童进行肺功能测试, 不仅可将其作为预后指标, 在某些情况下还可作为成年期的长期随访指标。

## 4. 治疗

### 4.1. 一般治疗

成人 PLCH 通常是孤立的, 与吸烟密切相关。因此, 最重要的管理步骤之一是戒烟, 可显著改善临床症状, 甚至可以完全消除疾病, 可能不需全身治疗[9] [23]。如果患有 PLCH 的青少年是吸烟者, 那么在系统治疗之前评估戒烟反应是必要的。pPLCH 通常是一种多系统疾病, 被认为是一种不同的疾病, 然而, 避免二手烟接触也是保持儿童呼吸健康的明智策略, 应予建议。同时预防及治疗感染是关键, 多项研究统计 pPLCH 的 ICU 住院原因 26% 与已确定的病毒感染有关, 这可能是诱发 PLCH 呼吸衰竭的常见原因。建议肺功能受损的 PLCH 患儿每年接种一次流感疫苗和肺炎球菌疫苗。此外, 帕利珠单抗预防呼吸道合胞病毒应在 PLCH 诊断后的第一年内考虑[29]。

### 4.2. 化疗

长春碱和类固醇的组合是儿科多系统 LCH 公认的一线治疗方法, 有效率为 38.9% [23] [30]。部分儿童对长春碱、泼尼松和依托泊苷的化疗反应不佳, 但对其他药物如环孢霉素、口服甲氨蝶呤和 6-巯基嘌呤的疗效有所改善[31]。以阿糖胞苷为基础的方案可能会阻止肺部受累的 LCH 患者的肺功能下降[32]。克拉屈滨是另一种治疗选择, 研究发现其能改善呼吸功能、缩小囊肿的体积、减少囊肿数, 因此被提议作为进行性、难治性 PLCH 的抢救疗法, 但克拉屈滨已被发现会导致免疫抑制和全血细胞减少[22], 因此需进一步试验。在治疗中, 考虑机会性感染的防护是很重要的。目前很难判断哪种治疗策略最有效, 因为儿童经常使用各种不同的药物[33]。

### 4.3. 其他治疗方法

pPLCH 中基因突变的发现为靶向治疗开辟了道路, 靶向药物如 vemurafenib 等对于复发或难治性的患者可能有效, 但目前靶向药物对于 pPLCH 的治疗方案及效果缺乏相关临床研究及指南。靶向药物的适当维持治疗是一个关键问题, 因为对 MAPK 抑制剂可能发生获得性耐药。无论何时考虑 MAPK 途径抑制剂, 都应仔细评估 MAPK 途径突变类型, 以确定哪些特定类别的 MAPK 途径抑制物最适合患者[34] [35]。目前已尝试在难治性 LCH 和危险器官受累的儿童中进行造血干细胞移植, 然而, 适应症和预后因素仍不清楚[36]。衰老控制的丧失可能与 LCH 的临床侵袭性有关, 与衰老分泌表型(SASP)相关的信号紊乱可能是新治疗方案的潜在靶点, 旨在最大限度地减少 PLCH 中发生的肺重塑和功能损伤[35]。

### 4.4. 并发症处理

PLCH 的并发症可能有危及生命的风险, 故并发症诊断、监测与管理十分重要。

高达 10% 的 pPLCH 会发生自发性气胸, 且在随访过程中极易复发[14]。严重 PLCH 患者气胸的外科治疗目标是在危重症初期保持足够的肺功能, 并最大限度地减少对肺部和胸膜间隙的长期损伤。可用的治疗方式包括胸腔闭式引流、胸膜固定术、胸腔镜或开胸切除术等。首选方法是胸腔闭式引流, 胸膜固



定术适用于那些尽管胸膜引流管位置合适但仍有持续漏气的患者[29]。如果有肺移植的可能性, 则不建议使用化学胸膜固定术。对于复发性气胸, 胸膜全切除术是一种积极的手术选择, 但它应该考虑为儿童手术治疗的最后手段。有研究建议在首次气胸后进行胸膜固定术, 以降低复发率。亦有认为复发性气胸的发生与疾病活动相关, 第一次同侧复发的发生时间和复发的总次数相似, 目前需进一步的研究来确定降低 PLCH 患者复发性气胸风险的最佳治疗方法。

对于严重 pPLCH, 机械通气具有挑战性, 不仅增加感染风险, 还可能因气压创伤而恶化疾病。pPLCH 患儿合并呼吸衰竭时可考虑体外膜肺氧合(ECMO), 但需考虑 ECMO 的运行时间, 在最严重的情况下使用短期 ECMO 可能是合理的, 而无需进行肺移植。对于双肺实质广泛受累, 进展到广泛纤维化、蜂窝肺阶段的患儿, 可考虑肺移植。

目前 PLCH 继发肺动脉高压主要在成人被报道, 且与不良预后相关。目前儿童暂无相关报告。肺动脉高压的形成是一个长期慢性过程, 肺动脉高压对 PLCH 患儿成年期的影响仍需长期随访研究。

## 5. 预后

即使严重 PLCH 患儿, 早期诊断、适当治疗, 其预后通常是好的。一项严重 pPLCH 病例系列描述了在治疗后, 七分五的患者存活下来, 随访时发现这些患儿的肺功能有改善[33]。对 PLCH 患儿的长期随访显示, 儿童期广泛的囊性病变在成年后可以显著改善, 但研究的随访病例数较少, 只有 2 例, 未来期待有更大样本 pPLCH 的长期随访研究, 进一步验证[37]。pPLCH 的预后受是否累及危险器官的影响, 尽管肺不再被视为危险器官, 但其呼吸道并发症可能危及生命, 导致需要重症监护支持。

## 参考文献

- [1] Allen, C., Merad, M. and McClain, K. (2018) Langerhans-Cell Histiocytosis. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 856-868. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1607548>
- [2] Berres, M.L., Lim, K.P.H., Peters, T., et al. (2014) BRAF-V600E Expression in Precursor versus Differentiated Dendritic Cells Defines Clinically Distinct LCH Risk Groups. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 669-683. <https://doi.org/10.1084/jem.20130977>
- [3] Berres, M.L., Merad, M. and Allen, C.E. (2015) Progress in Understanding the Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis: Back to Histiocytosis X? *British Journal of Haematology*, **169**, 3-13. <https://doi.org/10.1111/bjh.13247>
- [4] Ronceray, L., Pötschger, U., Janka, G., et al. (2012) Pulmonary Involvement in Pediatric-Onset Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Effect on Course and Outcome. *The Journal of Pediatrics*, **161**, 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.035>
- [5] Salotti, J.A., Nanduri, V., Pearce, M.S., et al. (2009) Incidence and Clinical Features of Langerhans Cell Histiocytosis in the UK and Ireland. *Archives of Disease in Childhood*, **94**, 376-380. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.144527>
- [6] Braier, J., Latella, A., Balancini, B., et al. (2004) Outcome in Children with Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **43**, 765-769. <https://doi.org/10.1002/pbc.20112>
- [7] Odame, I., Li, P., Lau, L., et al. (2006) Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Variable Disease in Childhood. *Pediatric Blood & Cancer*, **47**, 889-893. <https://doi.org/10.1002/pbc.20676>
- [8] Cai, H.C., Chen, J., Liu, T., Cai, H., Duan, M.H., Li, J., Zhou, D.B. and Cao, X.X. (2022) Langerhans Cell Histiocytosis in Adolescent Patients: A Single-Centre Retrospective Study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **17**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02436-0>
- [9] Vassallo, R., Ryu, J.H., Colby, T.V., et al. (2000) Pulmonary Langerhans'-Cell Histiocytosis. *The New England Journal of Medicine*, **342**, 1969-1978. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422607>
- [10] 皋岚湘, 丁华野, 李琳, 等. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症免疫表型及鉴别诊断[J]. 诊断病理学杂志, 2007, 14(4): 262-266.
- [11] 常洁, 刘丽平, 韩志英, 等. 单独肺受累的儿童肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例并文献复习[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(6): 956-958.
- [12] 黄霞, 李丹, 赵德育. 儿童肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症 4 例误诊分析[J]. 江苏医药, 2014, 40(8): 960-961.

- [13] Asilsoy, S., Yazici, N., Demir, S., Erbay, A., Koçer, E. and Sarılioğlu, F. (2017) A Different Cause for Respiratory Disorder in Children: Cases with Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *The Clinical Respiratory Journal*, **11**, 193-199. <https://doi.org/10.1111/crj.12324>
- [14] Juergens II, A.L., Reddy, A.K., Fannell, M.W. and Grayson, G.H. (2020) Pediatric Spontaneous Tension Pneumothorax in Langerhans Cell Histiocytosis. *Baylor University Medical Center Proceedings*, **34**, 126-127. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1826215>
- [15] 韩锋, 刘辉, 赵顺英. 以反复自发性气胸为首发症状的儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症 2 例报道并文献复习[J]. 重庆医学, 2020, 49(1): 83-87.
- [16] Kambouchner, M., Emile, J.F., Copin, M.C., et al. (2019) Childhood Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Comprehensive Clinical-Histopathological and BRAFV600E Mutation Study from the French National Cohort. *Human Pathology*, **89**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.04.005>
- [17] 张黎. 儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床与肺部影像学表现分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [18] 康乐乐, 陈志平, 时胜利. 小儿肺朗格汉斯细胞增生症 CT 表现及其诊断价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(1): 79-81.
- [19] 刘娇静, 侯燕莉, 荆长有, 等. 儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症肺部病变的 CT 表现分析[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(2): F0003-F0004.
- [20] Harari, S., Torre, O., Cassandro, R., et al. (2012) Bronchoscopic Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis and Lymphangiomyomatosis. *Respiratory Medicine*, **106**, 1286-1292. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.06.012>
- [21] Fira-Mladinescu, O., Suppini, N., Olteanu, G.E., Fira-Mladinescu, C. and Traila, D. (2022) Bronchoalveolar Lavage as a Diagnostic Tool in an Atypical Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Diagnostics*, **12**, Article 1394. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061394>
- [22] Lorillon, G. and Tazi, A. (2017) How I Manage Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *European Respiratory Review*, **26**, Article ID: 170070. <https://doi.org/10.1183/16000617.0070-2017>
- [23] Haupt, R., Minkov, M., Astigarraga, I., 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**, 175-184. <https://doi.org/10.1002/pbc.24367>
- [24] Leung, A.K.C., Lam, J.M. and Leong, K.F. (2019) Childhood Langerhans Cell Histiocytosis: A Disease with Many Faces. *World Journal of Pediatrics*, **15**, 536-545. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00304-9>
- [25] Emile, J.F., Abba, O., Fraïtag, S., et al. (2016) Revised Classification of Histiocytoses and Neoplasms of the Macrophage-Dendritic Cell Lineages. *Blood*, **127**, 2672-2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>
- [26] Ha, S.Y., Helms, P., Fletcher, M., et al. (1992) Lung Involvement in Langerhans' Cell Histiocytosis: Prevalence, Clinical Features and Outcome. *Pediatrics*, **89**, 466-469. <https://doi.org/10.1542/peds.89.3.466>
- [27] Bernstrand, C., Cedurlund, K. and Henter, J. (2007) Pulmonary Function Testing and Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **49**, 323-362. <https://doi.org/10.1002/pbc.20707>
- [28] Vassallo, R., Ryu, J., Schroeder, D., et al. (2002) Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans'-Cell Histiocytosis in Adults. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 484-490. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012087>
- [29] Le Louet, S., Barkaoui, M.A., Miron, J., Galambrun, C., Aladjidi, N., Chastagner, P., Kebaili, K., Armari-Alla, C., Lambilliotte, A., Lejeune, J., Moshous, D., Della Valle, V., Sileo, C., Ducou Le Pointe, H., Chateil, J.F., Renolleau, S., Piloquet, J.E., Portefaix, A., Epaud, R., Chiron, R., Bugnet, E., Lorillon, G., Tazi, A., Emile, J.F., Donadieu, J. and Héritier, S. (2020) Childhood Langerhans Cell Histiocytosis with Severe Lung Involvement: A Nationwide Cohort Study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **15**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01495-5>
- [30] Cui, L., Wang, C.J., Lian, H.Y., Zhang, L., Ma, H.H., Wang, D., Chen, F.F., Zhang, Q., Yang, Y., Wei, A., Huang, X.T., Zhu, T., Wang, T.Y., Li, Z.G. and Zhang, R.(2023) Clinical Outcomes and Prognostic Risk Factors of Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Results from the BCH-LCH 2014 Protocol Study. *American Journal of Hematology*, **98**, 598-607. <https://doi.org/10.1002/ajh.26829>
- [31] Zeller, B., Storm-Mathisen, I., Smevik, B. and Lie, S.O. (2000) Multisystem Langerhans-Cell Histiocytosis with Life-Threatening Pulmonary Involvement—Good Response to Cyclosporine A. *Medical and Pediatric Oncology*, **35**, 438-442. [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(20001001\)35:4<438::AID-MPO12>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1096-911X(20001001)35:4<438::AID-MPO12>3.0.CO;2-4)
- [32] LangeMiao, H.L., Zhao, A.L., Duan, M.H., Zhou, D.B., Cao, X.X. and Li, J. (2020) Clinical Presentation and Prognostic Analysis of Adult Patients with Langerhans Cell Histiocytosis with Pulmonary Involvement. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07421-z>
- [33] Eckstein, O.S., Nuchtern, J.G. and Mallory, G.B. (2020) Management of Severe Pulmonary Langerhans Histiocytosis in Children. *Pediatric Pulmonology*, **55**, 2074-2081. <https://doi.org/10.1002/ppul.24822>

- [34] Thacker, N.H. and Abla, O. (2019) Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis: State of the Science and Future Directions. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, **17**, 122-131.
- [35] Chilosi, M., Facchetti, F., Caliò, A., Zamò, A., Brunelli, M., Martignoni, G., Rossi, A., Montagna, L., Piccoli, P., Dubini, A., Tironi, A., Tomassetti, S., Poletti, V. and Doglioni, C. (2014) Oncogene-Induced Senescence Distinguishes Indolent from Aggressive Forms of Pulmonary and Non-Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 2620-2626. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.887713>
- [36] Kudo, K., Maeda, M., Suzuki, N., *et al.* (2020) Nationwide Retrospective Review of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. *International Journal of Hematology*, **111**, 137-148. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02760-5>
- [37] Benattia, A., Delestrain, C., Donadieu, J. and Tazi, A.(2021) Long-Term Outcome of Severe Paediatric Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: Do Not Underestimate Lung Plasticity. *BMJ Case Reports*, **14**, e241860. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-241860>