

# IMAGERIE DE L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE CHEZ L'ENFANT

JF. Chateil, A. Benjamin, P. Bessou, M. Havez-Enjolras, N. Aladjidi

Le groupe des histiocytoses rassemble différentes pathologies du système réticulo-endothélial, qui sont caractérisées par la prolifération et/ou l'activation des cellules histiocytaires. Le groupe I correspond à « l'histiocytose X », initialement dénommée ainsi par Lichtenstein, actuellement appelée histiocytose langerhansienne (HL) à la suite des travaux de Nezelof. Le groupe II rassemble les histiocytoses non langerhansiennes, avec d'une part la maladie d'Erdheim-Chester et la maladie de Rosai-Dorfman, d'autre part les syndromes d'hémophagocytose, et le groupe III correspondant aux proliférations histiocytaires malignes. La présence des cellules de Langerhans au sein d'un granulome polymorphe caractérise sur le plan histologique l'HL. Il existe des immuno-marqueurs spécifiques qui permettent d'identifier de façon formelle cette cellule et ainsi de porter le diagnostic.

L'histiocytose langerhansienne se rencontre essentiellement chez l'enfant et l'adulte jeune. Le polymorphisme de la maladie est très varié, allant de la forme locale, dont l'aspect le plus typique correspond au granulome éosinophile de l'os, à des lésions généralisées multi-viscérales mettant en jeu le pronostic vital.

Les différentes formes de la maladie doivent être connues, ainsi que les caractéristiques histopathologiques. En imagerie, les atteintes osseuses sont les plus fréquemment retrouvées, leur sémiologie en radiologie conventionnelle est très bien décrite. Les atteintes viscérales peuvent réaliser de multiples tableaux : le diagnostic fait essentiellement appel à l'imagerie de coupe.

## 1. HISTOPATHOLOGIE et ÉPIDEMIOLOGIE

L'histiocytose langerhansienne est définie par la prolifération de cellules mononuclées de grande taille, comportant un noyau excentré, de type dendritique. Cette cellule de Langerhans est d'origine médullaire, dérivée de cellules souches CD34. Elle migre ensuite vers l'épiderme et les ganglions lymphatiques. Dans l'HL, ces cellules peuvent infiltrer tous les organes, et sont alors rencontrées au sein d'un granulome inflammatoire polymorphe, avec des polynucléaires surtout éosinophiles, des lymphocytes et des plasmocytes. La physiopathologie reste difficile à cerner. La présence d'une mutation sur le gène BRAF : BRAF<sup>V660E</sup>, est retrouvée dans les formes les plus sévères ou résistant au traitement (Heritier 2016). BRAF est un gène humain situé sur le chromosome 7, responsable de la production de la protéine B-Raf : cette protéine est impliquée dans l'envoi des signaux qui déterminent la croissance des cellules, et sa mutation a un pouvoir mitogénique sur les cellules dendritiques, dont fait partie la cellule de Langerhans, alors à l'origine d'une prolifération monoclonale. Ceci permet d'envisager un traitement spécifique par des inhibiteurs de la protéine mutée dans les formes sévères exprimant cette mutation (Mehes 2014). Il faut noter que l'association entre HL et maladie d'Erdheim-Chester est possible, réalisant alors un tableau « d'histiocytose mixte », avec dans ce cas une forte proportion de mutation BRAF<sup>V660E</sup> (Hervier 2014).

L'obtention d'une preuve histologique est nécessaire au diagnostic d'HL. L'étude en microscopie électronique montre la présence de granules de Birbeck intra-cytoplasmiques qui sont très spécifiques de la cellule de Langerhans. Cette recherche n'est plus réalisée en pratique courante, car il existe des marqueurs antigéniques de surface qui permettent par ailleurs de poser le diagnostic, comme la **protéine S100**, et surtout les marqueurs **CD1a<sup>+</sup>** et/ou **CD207<sup>+</sup> (Langerin)** qui sont spécifiques (Donadieu 2012). D'autres marqueurs membranaires sont présents mais de moindre intérêt diagnostique. La mutation BRAF<sup>V660E</sup> peut également être mise en évidence par immuno-marquage au niveau des biopsies (Satpathy 2015) ou recherchée dans le sang et/ou les urines, et peut alors être utilisée comme marqueur d'activité de la maladie (Hyman 2015).

La maladie survient surtout chez l'enfant, avec un pic de fréquence entre 1 et 3 ans. Sa fréquence en France est estimée à 60 nouveaux cas par an, dont 10% de formes graves (Rigaud 2016). Par contre, certaines formes bénignes peuvent passer inaperçues, car certaines lésions osseuses sont asymptomatiques et des atteintes cutanées peuvent donner le change avec une dermatite séborrhéique.

La présentation clinique et, de fait, radiologique, est très variée. Par ordre de fréquence, les localisations siègent au niveau des os, de la peau, des ganglions, des rochers et des mastoïdes, de la moelle osseuse, du foie et de la rate, de la post-hypophyse, du système nerveux central. En fonction de ces atteintes, différents tableaux cliniques ont été historiquement décrits :

\* **La maladie de Letterer-Siwe** constituait la forme aiguë du nourrisson : atteinte systémique aiguë, avec des lésions cutanées étendues et une extension poly-viscérale, de pronostic sombre.

\* La maladie de **Hand-Schuller-Christian** était caractérisée par l'association de lacunes crâniennes, d'une exophtalmie et d'un diabète insipide.

\* **L'histiocytose cutanée auto-involutive de Hashimoto-Pritzker** touche le nouveau-né et guérit le plus souvent spontanément.

\* Le **granulome éosinophile de l'os** est plus souvent isolé que multiple ; il touche surtout le grand enfant et évolue presque toujours vers la guérison.

En pratique, il existe de nombreuses **formes de transition**, pouvant associer deux ou plusieurs lésions : la classification dans l'une des catégories précédentes est alors difficile, sinon inutile. Le pronostic est très variable, selon le nombre de localisations, la topographie des lésions (en particulier la présence d'atteintes viscérales) et l'âge de l'enfant au moment des premières manifestations. La classification suivante, permettant l'évaluation pronostique, est maintenant proposée :

- Groupe 1 : une seule atteinte d'organe (SS), le squelette comptant pour un seul « organe » même s'il existe plusieurs localisations osseuses ; l'atteinte concomitante de la tige pituitaire est possible.

- Groupe 2 : enfant de plus de 2 ans, avec atteinte multifocale (MS) à l'exclusion des 3 organes considérés comme « à risque » (RO-) et qui sont représentés par le foie, la rate, la moelle hématopoïétique. Les poumons, initialement considérés comme faisant partie de ces organes à risque, font actuellement l'objet d'une discussion pour y être maintenus (Haupt 2013).

- Groupe 3 : enfant de moins de 2 ans ou avec atteinte multifocale comportant au moins un des organes à risques (RO+).

Le pronostic s'aggrave du groupe 1 au groupe 3. L'appréciation de l'évolutivité de la maladie fait également appel à un score à risque d'atteinte du système nerveux central : atteinte de la base du crâne et du massif facial, atteinte endocrânienne de contiguïté, atteinte intracrânienne spécifique, atteinte orbitaire (Haupt 2013). A l'inverse, la présence d'une atteinte osseuse, unique ou multiple, dans les formes systémiques (MS.RO+) paraît associée à un meilleur pronostic global (Arico 2015).

L'apparition d'une réactivation de la maladie après une rémission concerne un tiers des cas, le plus souvent dans les 5 premières années. La présence de séquelles est observée dans 21 % des cas, d'ordre endocrinien (15%), neurologique (6%), hépatobiliaire, sensoriel, pulmonaire. Une évolution fatale est observée dans un peu plus de 1% des cas (Rigaud 2016). Le traitement systémique dans les formes évolutives (MS.RO+) fait essentiellement appel à la vinblastine associée à la corticothérapie. Des protocoles plus agressifs sont proposés dans les formes réfractaires, avec la perspective des inhibiteurs b-Raf.

## 2. IMAGERIE DES LÉSIONS OSSEUSES

Dans ce chapitre, les caractéristiques générales des atteintes osseuses seront tout d'abord précisées, puis les particularités en rapport avec chaque localisation seront détaillées. Une fois le diagnostic évoqué puis confirmé, le point essentiel concerne le pronostic, souvent difficile à évaluer d'emblée, mais qui doit tenir compte des éléments précédemment exposés.

### 2.1. Généralités sur les atteintes osseuses

Le granulome éosinophile représente la lésion osseuse élémentaire caractéristique de la maladie :

#### 2.1.1. **Age :**

Le granulome touche surtout l'enfant entre 3 et 10 ans. Il peut se voir avant 3 ans en connaissant la signification qu'il faut donner à ces localisations précoces. Il est rare après 15 ans, bien que des cas soient décrits chez l'adulte et même chez le sujet âgé.

#### 2.1.2. **Fréquence :**

Dans 80% des HL, il existe une atteinte osseuse (Morimoto 2014). 60 % des HL touchent uniquement les os, et dans les 2/3 des cas, un seul os est atteint : le granulome éosinophile solitaire représente la forme la plus fréquente des HL. La fréquence de l'atteinte osseuse est plus grande chez les enfants de moins de 2 ans (Kamath 2014) et chez les garçons (Wang 2010).

#### 2.1.3. **Signes cliniques :**

Le granulome peut être découvert à l'occasion d'un examen systématique, mais il se manifeste plus souvent par des douleurs peu intenses. Une voussure est possible quand la lésion se développe sur un os superficiel. La fracture pathologique est très rare. Des signes inflammatoires associés : fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation sont possibles.

#### 2.1.4. **Localisation :**

**Tous les segments osseux peuvent être touchés, mais l'atteinte des petits os des pieds et des mains est exceptionnelle.** Le crâne reste la localisation la plus fréquente.

#### 2.1.5. **Aspects en radiologie conventionnelle :**

Les lésions élémentaires sont les mêmes, quelle que soit la présentation de l'HL. Plusieurs stades évolutifs ont été décrits. L'aspect en imagerie d'un granulome éosinophile solitaire peut être exactement le même que celui d'une lésion donnée dans une forme osseuse multifocale ou encore dans une forme systémique. La recherche systématique de ces lésions par des radiographies de l'ensemble du squelette fait partie des recommandations formelles (Minkov 2009, Donadieu 2012, Haupt 2013). Chez les patients en âge de se tenir debout, la réalisation d'un « squelette entier face profil » grâce à la technique EOS a été proposée en remplacement des clichés segmentaires (Khung 2013).

**L'agressivité « radiologique » est très variable d'un patient à l'autre et chez le même sujet, d'une lésion à l'autre.** L'aspect peut aller d'une image très lentement évolutive, manifestation bénigne, jusqu'à une lésion très agressive. Ceci peut donner le change avec les affections malignes survenant au même âge, en particulier le sarcome d'Ewing, ou avec certaines ostéomyélites (Stull 1992).

Différents aspects peuvent être rencontrés :

- la lésion qui correspond au granulome éosinophile se traduit presque toujours par une **plage d'ostéolyse de type géographique, de siège médullaire, sans matrice tumorale individualisable** (Fisher 1995), dont la taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Il peut parfois exister un fragment d'os séquestré à l'intérieur de la lésion destructrice.

- l'agressivité de la lésion s'apprécie en analysant les limites et le type de réaction cortico-périostée : sur les clichés simples, on peut observer :

- Une limite nette avec un liseré d'ostéocondensation périphérique plus ou moins épais (Type 1A de Lodwick) sans réaction cortico-périostée.
- Une limite nette avec un liseré d'ostéocondensation incomplet sans réaction cortico-périostée.

Ces deux aspects traduisent une lésion lentement évolutive.

- Une limite nette sans réaction de sclérose périphérique (Type 1B de Lodwick), sans réaction périostée ou avec une réaction périostée pleine ou uni-lamellaire. Cet aspect traduit une lésion moyennement évolutive.
- Une limite floue (Type 1C de Lodwick) avec :
  - une plage d'ostéolyse géographique isolée (uniloculaire ou multiloculaire ou associée à une ostéolyse périphérique de type moucheté.
  - une réaction cortico-périostée uni ou plurilamellaire en "bulbe d'oignon". Cette réaction cortico-périostée peut être rompue, ce qui est rare. Cet aspect traduit une lésion rapidement évolutive.

Sur le plan évolutif, la même lésion peut passer par plusieurs stades : l'apparition d'une trabéculatation, le développement d'une condensation périphérique ou la disparition des contours nets de la lésions se rencontrent dans les lésions en voie de guérison. Celle-ci est en général effective au bout de un an (Meyer 1995).

### **2.1.6. Imagerie en coupe :**

La tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de mieux analyser les lésions osseuses élémentaires : leur indication respective dépend de la localisation des lésions, comme cela sera détaillé dans les paragraphes suivants. La TDM confirme la présence d'une ostéolyse, permet de mieux analyser la réaction cortico périostée et l'extension des lésions, en particulier au niveau de la base du crâne et des ceintures. En IRM, il existe le plus souvent, au niveau médullaire, en regard de la lésion, un hyposignal ou un signal intermédiaire en T1, un hypersignal en T2, un rehaussement assez intense voire très marqué après injection de produit de contraste. L'IRM permet également de mieux préciser l'atteinte des parties molles adjacentes à l'os, souvent méconnue ou sous-estimée sur les clichés simples ; il peut s'agir soit d'un simple œdème des parties molles, soit d'une véritable extension à ce niveau, en particulier dans les lésions en phase d'évolutivité (Beltran 1993, George 1994, Monroc 1994, Jeh 2012). L'utilisation de séquences avec suppression du signal graisseux peut aider à délimiter l'extension. L'imagerie de diffusion montre des aspects variables en fonction du stade évolutif. L'IRM est utile lorsque le diagnostic avec une lésion maligne est incertain et qu'un bilan locorégional est nécessaire, ou encore dans les lésions vertébrales. Enfin, elle permet de mettre en évidence les exceptionnelles localisations siégeant uniquement au niveau des masses musculaires (Meyer 1995).

La place de l'IRM « corps entier » reste à affirmer dans le bilan d'extension de la maladie. Actuellement, la réalisation de radiographies de l'ensemble du squelette reste « protocolaire » quel que soit l'âge de l'enfant (Donadieu 2012, Haupt 2013). Plusieurs études soulignent toutefois l'intérêt de l'IRM corps entier dans la recherche des localisations osseuses, mais également extra-osseuses. L'examen comporte au minimum des acquisitions coronales T2 avec suppression du signal graisseux, idéalement en 3D pour permettre des reconstructions en particulier dans le plan sagittal pour le rachis. On peut y adjoindre des séquences en imagerie de diffusion, en T1 sans et avec injection de produit de contraste. Ceci peut être complété par des coupes plus localisées en cas de découverte d'anomalies focales. (Goo 2006, Chavhan 2011, Atkin 2014, Korchi 2014). Les principales limites sont la durée d'acquisition de ces différentes séquences, nécessitant une sédation ou une anesthésie chez le petit.

### **2.1.7. Scintigraphie osseuse, tomographie par émission de positons**

:

La scintigraphie osseuse « classique » (SPECT 99m Tc) est moins sensible que la radiographie dans le diagnostic du granulome éosinophile (Van Nieuwenhuysse 1996). La proportion des lésions dépistées par les radiographies, dans le cadre des HL et non visibles à la scintigraphie osseuse est variable selon les séries : la sensibilité va de 35 à 100%. La présence d'une hyper fixation est en principe en rapport avec une activité ostéoblastique ; à l'inverse, des hypo fixations peuvent également être notées. Devant l'inconstance du résultat de la scintigraphie osseuse, l'exploration radiologique reste, dans le cadre des histiocytoses, l'examen de première ligne (Meyer 1998). L'intérêt de la scintigraphie à la phase initiale ou lors de la surveillance d'une HL reste très discuté.

La tomographie par émission de positons : PET (marqueur : 18 FDG), qui permet de déceler un hypermétabolisme, est maintenant proposée par certains auteurs d'une part pour réaliser le bilan d'extension de la maladie, d'autre part pour suivre son évolution (Kaste 2007, Phillips 2009, Kaste 2011, Lee 2012, Mueller 2013, Zhou 2014). Elle est le plus souvent couplée à un examen tomodensitométrique (PET-CT) pour permettre une étude anatomique plus précise ; ce scanner peut être réalisé à basse dose tout en étant de qualité diagnostique et ainsi diminuer l'exposition aux rayonnements ionisants (Gelfand 2015).

### **2.1.8. Diagnostic :**

L'orientation diagnostique est radiologique, mais sa confirmation est anatomo-pathologique. En fonction du caractère unique ou multiple des lésions, plusieurs situations sont possibles :

- les localisations sont multiples et il faut systématiquement évoquer l'HL.
- la localisation est unique et la discussion se fait en fonction de l'âge, de la localisation et de l'aspect radiologique :
  - une lésion lentement ou moyennement évolutive fait discuter les processus bénins, tumeurs bénignes ou ostéomyélites circonscrites.
  - une lésion agressive, qui n'est pas synonyme de malignité, fait discuter les tumeurs malignes, sarcome d'Ewing surtout, et les ostéomyélites.

Quelle que soit la présentation, l'association d'une ou de plusieurs lésions osseuses avec un diabète insipide (polyurie, polydipsie) doit systématiquement faire évoquer le diagnostic, mais la biopsie ou le curetage-biopsie doit le confirmer. L'examen anatomo-pathologique est le seul élément formel du diagnostic positif. Le diagnostic histologique initial peut cependant être difficile entre un granulome éosinophile et une ostéomyélite circonscrite, car dans les deux cas, le tissu peut avoir les mêmes

caractéristiques histologiques : l'utilisation des immuno-marqueurs est alors fondamentale, surtout si la bactériologie est négative.

### **2.1.9. Pronostic :**

Le pronostic d'un granulome éosinophile est le plus souvent favorable. La lésion évolue vers la guérison, soit sous l'effet du traitement, soit spontanément.

Un granulome éosinophile osseux unique, surtout chez un jeune enfant, peut être le prélude à l'apparition d'une multitude de lésions systémiques cutanées, viscérales, osseuses, évoluant par poussées capricieuses, avec des phases inactives inexplicables. A l'inverse, des granulomes éosinophiles osseux multiples peuvent évoluer sans aucune atteinte viscérale, et guérir sans traitement. Enfin, des granulomes éosinophiles osseux peuvent se succéder dans des localisations différentes chez un même sujet sans que rien ne prédise leur évolution, certains guérissant pendant que d'autres apparaissent.

Les éléments qui permettent d'établir un pronostic devant une localisation unique osseuse de granulome éosinophile qui peuvent donner une orientation pronostique sont :

- **L'âge**, qui apparaît être une notion essentielle : plus l'enfant est petit, plus l'évolution a des chances d'être compliquée et il faut être extrêmement prudent devant une lésion isolée avant l'âge de 3 ans, et spécialement chez le nourrisson. Au-delà de 2-3 ans, la possibilité d'évolution compliquée diminue avec l'âge.

- **La localisation crânienne unique, l'atteinte de la base du crâne** surtout chez un enfant jeune est un élément moins favorable que les autres localisations.

## **2.2. Formes particulières en fonction de la localisation :**

Tous les os peuvent être touchés en dehors des mains et des pieds, où l'atteinte est tout à fait exceptionnelle (Hindman 1998). Les plus fréquemment atteints sont, par ordre de fréquence décroissante, le crâne, les os longs, les vertèbres, le bassin et les côtes (D'Ambrosio 2008, Lewoczko 2014, Zaveri 2014).

### **2.2.1. Crâne et face**

*\* Au niveau de la voûte :*

La lésion se manifeste par l'apparition d'une tuméfaction rénitente ou molle. La palpation montre souvent une dépression osseuse sous-jacente.

Les radiographies montrent une plage d'ostéolyse plus ou moins grande, de diamètre généralement compris entre 1 et 4 cm, à bords nets, polycycliques, sans liseré d'ostéo-condensation, ce qui traduit une évolutivité moyenne. Sur le cliché tangentiel, la table externe est lysée, la table interne l'est plus rarement. Il n'y a pas de réaction cortico-périostée. Dans le cadre des histiocytoses systémiques, les plages d'ostéolyse peuvent être multiples et confluentes aboutissant à des destructions importantes de la voûte. L'atteinte des parties molles est visible en regard de la lésion. Un petit séquestre osseux central est parfois visible. En TDM, la lésion est spontanément relativement dense, avec un net rehaussement après injection. L'atteinte des parties molles du scalp, la présence d'une prise de contraste méningée adjacente à la lésion peuvent être notées en IRM (Okamoto 1999). De rares cas d'hématome extradural en regard d'un granulome éosinophile ont été rapportés, survenant soit spontanément sur une lésion hémorragique, soit après un traumatisme mineur (Chen 2002, Lee 2003, Bakhaidar 2016). Exceptionnellement, la présence de niveaux liquide-liquide peut être observée en TDM ou IRM (Hindman 1998, Nabavizadeh 2014).

Le principal diagnostic différentiel d'une lésion unique chez l'enfant est le kyste dermoïde ou épidermoïde du diploé, qui est entouré d'un liseré de condensation osseux, de topographie souvent proche d'une suture, et qui peut présenter une calcification centrale.

*\* Au niveau de la base :*

L'atteinte isolée et la destruction de la selle turcique, associée à un diabète insipide sont rares, et se voient presque exclusivement dans le cadre de la maladie de Hand-Schuller-Christian ou de formes généralisées.

*\* Au niveau de l'orbite :*

L'atteinte orbitaire isolée n'est pas prédictive d'une forme systémique ou d'une atteinte du système nerveux central (Esmaili 2016). Plusieurs types de lésions peuvent être observées :

- L'atteinte isolée du rebord orbitaire externe et supérieur se traduit sur la radiographie par une plage d'ostéolyse géographique à bord net de la portion supra-orbitaire du frontal, sans liseré de condensation, qui peut se poursuivre sur le toit de l'orbite. Cette lésion est très évocatrice du granulome éosinophile (Herwig 2013). Sa guérison s'accompagne habituellement d'une ostéosclérose du toit de l'orbite, qui peut ensuite donner le change avec une localisation d'une dysplasie fibreuse.
- L'atteinte orbitaire proprement dite se manifeste par une exophtalmie ; c'est une localisation plus rare du granulome isolé. Il existe une destruction de la grande aile du sphénoïde, avec un refoulement des muscles et une extension de voisinage dans la fosse temporale adjacente (Erly 1995). Elle est plus fréquente, et alors bilatérale, dans la forme dite de Hand-Schuller-Christian.
- L'atteinte isolée de l'apex orbitaire et de la fente sphénoïdale a également été rapportée (Stromberg 1995).

*\* Au niveau temporal :*

L'atteinte de l'os temporal peut être isolée ou plus souvent associée à d'autres localisations, mais alors volontiers révélatrice. Cliniquement, il existe des « otites » répétées, unilatérales et toujours du même côté, ou bilatérales. Une otite chronique est souvent évoquée et, dans ce cas il faut toujours rechercher devant cette présentation une HL. Le diagnostic différentiel est celui, exceptionnellement, d'un rhabdomyosarcome botryoïde du conduit auditif externe, qui atteint plus fréquemment l'apex pétreux et épargne classiquement la mastoïde (Radhakrishnan 2014, Chevallier 2016). Le diagnostic d'HL est souvent retardé car les lésions sont difficiles à voir sur des radiographies simples. Elles sont beaucoup mieux évaluées en TDM : il existe une ostéolyse extensive de la mastoïde, un comblement de la caisse du tympan mais qui respecte le plus souvent les osselets. L'atteinte de l'apex pétreux est plus rare, une extension vers le sphénoïde est possible. La TDM et l'IRM montrent également l'atteinte associée des parties molles adjacentes, ainsi qu'un rehaussement après injection. Une surdité séquellaire peut persister, malgré une ré-ossification progressive du rocher (Castel 1988, Fernandez-Latorre 2000, Nanduri 2010).

*\* Au niveau du maxillaire inférieur :*

Cette localisation fréquente peut être découverte à la faveur d'une ulcération ou d'une tuméfaction gingivale. Plus fréquemment, une ou plusieurs dents deviennent mobiles et tombent. Les radiographies en maxillaire défilé, les films panoramiques dentaires ou en cone beam (CBCT) montrent une destruction du parodonte, puis une vaste plage d'ostéolyse géographique détruisant la mandibule avec un aspect de dents flottantes, comme « suspendues dans l'espace ». Cette lésion

entraîne habituellement la chute des dents de lait, mais peut aussi provoquer l'expulsion des bourgeons définitifs.

Dans toutes les atteintes de la base du crâne et du massif facial, il faut insister sur la dissociation anatomo-clinique avec une symptomatologie qui peut être fruste ou absente et des lésions anatomiques très étendues. Les clichés simples sont insuffisants pour préciser ces lésions. L'examen tomodensitométrique permet de mieux analyser les ostéolyses, mais surtout l'envahissement des parties molles (Hermans 1994). Le tissu histiocytaire déborde largement la zone ostéolytique avec une extension extra-crânienne qui est habituellement plus importante que l'extension intracrânienne épidurale. La densité est homogène de 40 à 50 U.H. avec un rehaussement très caractéristique après injection entre 110 et 130 U.H. L'association avec des localisations intracrâniennes en particulier au niveau de la tige pituitaire sera détaillée dans le chapitre spécifique.

### **2.2.2. Rachis**

L'atteinte vertébrale représente 15 à 30 % des localisations diffuses et environ 10 à 15 % des granulomes éosinophiles isolés. Les atteintes cervicales et dorsales sont plus fréquentes que les lombaires, les lésions du sacrum sont rares (Huang 2013). La douleur locale est le plus souvent présente, presque toujours associée à une contracture para rachidienne avec une raideur. Douleur et raideur peuvent induire un torticolis, une scoliose ou une cyphose douloureuse, en fonction de la topographie de la lésion. L'absence de signe neurologique est le plus souvent la règle chez l'enfant (Huang 2013). La présence d'une radiculaire, ou d'une compression médullaire doit toujours faire discuter un autre diagnostic et en particulier les atteintes malignes (lymphomes, Ewing).

L'aspect radiologique peut être typique ou atypique, l'atteinte prédominant nettement au niveau du corps vertébral.

#### *\* Aspect typique :*

Il correspond à la **vertebra plana** décrite par Calvé : au début, il existe un tassement vertébral antérieur sur une vertèbre légèrement déminéralisée avec un bord antérieur qui devient convexe et qui déborde l'alignement antérieur des autres vertèbres. Si le tassement s'aggrave, cet aspect se complète par une condensation linéaire horizontale centrale.

Au stade de vertebra plana, le corps vertébral est réduit à une mince bande aplatie de 2 ou 3 mm de hauteur et de densité accrue. Cette languette dépasse l'alignement antérieur des corps vertébraux. La partie postérieure du corps garde une certaine hauteur et dessine une image postérieure à base triangulaire en regard des pédicules.

Classiquement, à ce stade, il n'y a pas d'atteinte du mur postérieur, les disques intervertébraux adjacents sont respectés, il n'y a pas de fuseau para-vertébral : en fait, une extension aux tissus mous de voisinage est retrouvée dans près d'un tiers des cas (Huang 2013).

Plusieurs vertèbres peuvent être atteintes, même en dehors des histiocytoses diffuses (MS), de façon synchrone ou asynchrone, il s'agit en général de l'atteinte de vertèbres adjacentes. Le respect des disques intervertébraux en cas d'atteinte pluri vertébrale reste un élément important du diagnostic (Hirji 2014).

L'évolution se fait vers une restauration partielle de la hauteur du corps vertébral mais celle-ci n'est jamais tout à fait complète (Floman 1997, Raab 1998) ; une cyphose résiduelle peut être observée. Le traitement par corset est le plus souvent suffisant, en l'absence de signe de compression nerveuse



aiguë (Yeom 1999, Kamimura 2000). Cette évolution vers la reconstruction dure de 1 à 4 ans. Un bloc séquellaire peut se voir en cas d'atteinte de deux vertèbres contiguës.

*\* Aspects atypiques :*

Le tassement peut être incomplet avec une déformation asymétrique du corps vertébral, responsable d'une scoliose plus marquée. L'atteinte de l'arc postérieur, également réputée rare, est en fait présente dans près d'un tiers des cas (Huang 2013).

L'atteinte des tissus mous adjacents au rachis est plus fréquente qu'initialement proposée : cette notion a évolué avec la pratique du TDM et de l'IRM qui montrent souvent un épaissement des parties molles péri-vertébrales (George 1994, Peng 2009, Huang 2013). L'IRM peut montrer un refoulement du ligament commun vertébral postérieur, réduisant les espaces sous arachnoïdiens péri-médullaires ; une compression médullaire, en particulier au niveau cervical, est possible (Jiang 2010).

La difficulté du diagnostic est donc variable : celui-ci est évident, quel que soit l'aspect, quand il existe d'autres localisations osseuses ou viscérales, un diabète insipide. Il est plus difficile en cas de lésion isolée et seule la vertebra plana typique pourrait autoriser à se passer de la biopsie, sous réserve d'une surveillance stricte au cours des premiers mois d'évolution. Dans les autres cas, lorsque la lésion est révélatrice, la biopsie, éventuellement guidée par scanner, est nécessaire (Ballah 2013, Huang 2013, Hirji 2014).

### **2.2.3. Gril costal et ceinture scapulaire :**

*\* Au niveau des côtes :*

L'atteinte costale est souvent asymptomatique, mais la lésion peut être révélée par une tuméfaction des parties molles ou des douleurs thoraciques. La lésion costale se manifeste sous forme d'une plage d'ostéolyse à bords nets, sans liseré d'ostéo-condensation, parfois expansive, avec souvent une réaction cortico-périostée uni ou plurilamellaire. Des fractures pathologiques sont possibles. Quand il existe un envahissement des parties molles, celui-ci peut se faire vers l'extérieur avec une tuméfaction visible et palpable, ou vers l'espace endothoracique avec apparition d'une opacité extra-pleurale qui peut être l'élément de découverte de la lésion costale.

*\* Au niveau de l'omoplate, des clavicules et du sternum :*

Ces localisations sont possibles, mais peu fréquentes et n'ont pas de particularité propre (Tsuchie 2009, Park 2012). L'atteinte des tissus mous peut être conséquente, en particulier au niveau de l'omoplate (Libicher 1995).

### **2.2.4. Bassin**

L'os iliaque est le plus souvent atteint avec une localisation très évocatrice au niveau du rebord **supra-cotyloïdien**. Elle peut être peu symptomatique ou se révéler par des douleurs avec boiterie. Les radiographies montrent une vaste plage d'ostéolyse supra-cotyloïdienne irrégulière, à bords nets, sans liseré de condensation, ou à bords plus flous témoignant d'une agressivité importante. La réaction cortico-périostée est variable, il peut exister une masse des tissus mous. Certains auteurs décrivent une zone d'ostéo-condensation localisée au bord supérieur de la plage d'ostéolyse comme assez caractéristique du granulome éosinophile.

### 2.2.5. Membres

Le granulome peut intéresser n'importe quelle partie de l'os, il peut être diaphysaire, métaphysaire ou épiphysaire, siéger dans la corticale ou dans l'os spongieux. Les localisations diaphyso-métaphysaires et spongieuses sont les plus fréquentes.

*\* Les granulomes éosinophiles corticaux purs sont rares :*

- un granulome très lentement évolutif peut rester très petit, provoquer une hyperostose corticale importante et simuler un ostéome ostéoïde cortical, ou au contraire croître lentement et donner une lésion expansive corticale.

- un granulome très évolutif peut provoquer une destruction corticale étendue avec des érosions festonnées et une masse des parties molles simulant une tumeur maligne naissant de l'os ou des parties molles.

*\* Les granulomes éosinophiles de l'os spongieux :*

Au niveau de la diaphyse, tous les aspects décrits dans les caractères généraux peuvent être rencontrés. C'est à ce niveau que l'on rencontre avec le plus de fréquence les aspects de tumeurs agressives avec une plage d'ostéolyse parfois extensive, à bords flous, souvent entourée de petites images lacunaires d'ostéolyse périphérique mouchetée : la réaction cortico-périostée est alors constante et son analyse est très importante pour orienter la discussion diagnostique en fonction de son évolutivité. Plus rarement, l'aspect radiologique peut être très discret et ce sont les autres méthodes d'imagerie qui vont permettre de faire la preuve d'une lésion.

Au niveau de la métaphyse, tous les aspects peuvent se rencontrer et, en fonction de l'agressivité de la lésion, il faut discuter une tumeur bénigne, maligne ou une infection. Un cas particulier est représenté par **la lyse métaphysaire juxta-conjugale**. Il existe une destruction de la plaque métaphysaire sur toute l'étendue du cartilage de conjugaison qui s'élargit. La plaque métaphysaire prend un aspect hétérogène, irrégulier, festonné, alors que le versant épiphysaire reste normal, car la lésion ne franchit pas le cartilage de conjugaison. Une très discrète apposition périostée métaphysaire peut être présente. L'image est similaire à celle d'un rachitisme vitamino-résistant, mais la lésion ne touche qu'une seule plaque métaphysaire. Le principal diagnostic différentiel est en fait celui d'une ostéomyélite récurrente multifocale.

La localisation épiphysaire du granulome éosinophile est rare (Hindman 1998, Goto 2011). L'image réalisée est en général celle d'une plage d'ostéolyse arrondie, bordée d'un liseré de condensation, qui peut atteindre l'os sous chondral. Les deux diagnostics habituellement évoqués devant une telle lésion sont le chondroblastome bénin et l'ostéomyélite circonscrite. Le diagnostic de granulome éosinophile n'est en général pas évoqué à cause de sa rareté à ce niveau et c'est la biopsie qui le permet.

## 3. IMAGERIE DES LOCALISATIONS EXTRA-OSSEUSES

### 3.1. Peau

L'atteinte cutanée est fréquente chez le petit enfant. Elle est responsable d'un rash prédominant au niveau du périnée, des plis inguinaux et axillaires, du cou, de la région lombo-sacrée. Le diagnostic avec une dermatite atopique peut être difficile cliniquement. Il peut exister également des lésions papulaires plus discrètes, une atteinte du cuir chevelu. Dans les formes diffuses, il existe des lésions érythémateuses confluentes, parfois surinfectées (Velez-Yanguas 1996). Les formes uniquement

cutanées, sans atteinte systémique ni détection de la mutation BRAF<sup>V660E</sup> sont de meilleur pronostic (Simko 2014).

### **3.2. Foie, voies biliaires et tube digestif**

La réalisation d'une échographie abdominale chez tout patient atteint d'une HL fait partie des recommandations formelles (Haupt 2013).

L'atteinte hépatique est fréquente dans les formes systémiques du petit enfant, responsable d'une hépatosplénomégalie. Il existe une infiltration des espaces porte, avec parfois une fibrose secondaire. Un aspect hyperéchogène des espaces porte peut être observé en échographie, ou, à l'inverse, un halo hypoéchogène ; la présence de ganglions hilaires est plus rare (Braier 2002, Wong 2006). La TDM ou l'IRM peuvent également confirmer l'atteinte hépatique, prédominant autour des espaces porte, avec un aspect hétérogène, de signal variable en T1 et en T2, parfois également un rehaussement modéré après injection (Shi 2014). Des calcifications peuvent être observées (Arakawa 1994). Des lésions focales, avec une infiltration de type graisseux, voire des kystes, sont également décrites (Radin 1992, Shi 2014).

L'existence d'une cholestase associée peut traduire l'existence d'une cholangite sclérosante ; cette atteinte spécifique est proportionnellement plus fréquente chez l'adulte (Abdallah 2011). En échographie, la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques est inconstante ; la présence de "lacs biliaires" est possible, de même qu'un épaissement de la paroi vésiculaire (Braier 2002). L'opacification des voies biliaires montre une dilatation irrégulière des voies biliaires intra-hépatiques, une raréfaction des branches périphériques, respectant le plus souvent les voies biliaires extra-hépatiques (Pariante 1986). La cholangiographie par résonance magnétique permet de faire la preuve de cette atteinte, avec présence de sténoses et de dilatations segmentaires (Konig 2001, Shi 2014). Des calcifications intramurales au niveau de l'arbre biliaire ont également été observées (Caruso 2008).

Les lésions du tube digestif sont rares. L'existence d'une entéropathie exsudative peut constituer le signe d'appel ; l'infiltration de la paroi digestive peut être mise en évidence en échographie ou en tomodensitométrie (Schmidt 2008).

### **3.3. Système lymphatique**

Des localisations ganglionnaires isolées peuvent être observées, en particulier en région cervicale ou médiastinale (Edelweiss 2007). Cette atteinte est également présente dans les ganglions satellites des lésions osseuses dans un tiers des cas, permettant le cas échéant le diagnostic par ponction-cytologie à l'aiguille fine (Patne 2015). De même, une atteinte des formations lymphoïdes du cavum est possible (Arico 1998).

L'infiltration du thymus, dans les formes systémiques, peut être responsable d'un élargissement du médiastin (Smets 1997, Junewick 1999), voire d'une compression des organes de voisinage : trachée, veine cave supérieure (Ducassou 2013). Un aspect polylobé du thymus est possible, de même que l'existence de kystes intra-thymiques. La présence de calcifications nodulaires ou micronodulaires donnant un aspect ponctué en TDM a également été rapporté dans plusieurs observations, paraissant très évocateur d'une HL, lorsqu'il existe une atteinte cutanée ou pulmonaire concomitante (Heller 1999, Schmidt 2008, Crawley 2010, Ducassou 2013, Lakatos 2013). Une hyperactivité métabolique peut être visible en TEP au 18 FDG (Turpin 2015).

### **3.4. Poumons**

La réalisation d'une radiographie thoracique chez tout patient atteint d'une HL fait partie des recommandations formelles (Haupt 2013).

L'atteinte pulmonaire se rencontre habituellement dans les formes systémiques, mais peut être également isolée ; elle est classiquement plus fréquente chez l'adulte, mais l'étude systématique chez les enfants montre que les lésions pulmonaires ne sont pas exceptionnelles (Bano 2014). Les signes cliniques se résument le plus souvent à une polypnée, une toux ; ils peuvent être absents, et les lésions sont alors découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou surtout sur un examen tomodensitométrique. Il existe une atteinte interstitielle avec présence de micronodules centrolobulaires (Schmidt 2008). Certains peuvent devenir coalescents, et une excavation peut être mise en évidence, ce qui est un élément important pour suspecter le diagnostic (Castoldi 2014). Les formes plus évoluées sont responsables d'un aspect en rayon de miel (Velez-Yanguas 1996, Smets 1997). La TDM en haute résolution des poumons est l'examen le plus sensible pour mettre en évidence cette atteinte ; les lésions élémentaires observées sont la présence de micronodules, de kystes simples, un épaississement interstitiel, puis des lésions d'emphysème (Bernstrand 2001, Ahuja 2015). Nodules et kystes prédominent classiquement dans les lobes supérieurs chez l'adulte, mais l'atteinte basale costo-phrénique est plus fréquente dans les séries pédiatriques, de même que la présence de condensations alvéolaires (Seely 2012, Suri 2012, Zaveri 2014, Della Valle 2016). En TEP, les macronodules montrent classiquement un hypermétabolisme (Suri 2012). La survenue d'un pneumothorax est possible : 10 à 20 % (Meyer 1995, Bano 2014) ; elle est corrélée au nombre de nodules et de kystes (Della Valle 2016). L'association au tabagisme chez l'adolescent constitue un élément de mauvais pronostic.

Les localisations laryngées sont exceptionnelles (Arakawa 1994, Grois 1994).

### **3.5. Système nerveux central**

La fréquence globale de l'atteinte cérébrale est de 4 %, les lésions pouvant être ubiquitaires mais avec une prépondérance de l'infiltration spécifique de la tige pituitaire, responsable d'un diabète insipide (Grois 1994). EN dehors de ce tableau, l'atteinte du SNC, sur le plan clinique, peut se manifester par des convulsions, un syndrome cérébelleux avec ataxie et spasticité, une hypertension intracrânienne ou un tableau de détérioration neurologique progressive (Birnbau 1989). Ces signes peuvent traduire soit une atteinte de type tumoral, soit l'existence de lésions dégénératives.

#### **3.5.1. *Atteinte de la tige pituitaire***

La localisation histiocytaire au niveau de la tige hypothalamo-hypophysaire représente la lésion intracrânienne la plus fréquente. Elle est généralement responsable d'un diabète insipide, soit associé à d'autres manifestations, réalisant parfois le syndrome de Hand-Schuller-Christian, soit isolé : dans ce cas, le diabète insipide peut largement précéder l'apparition des autres signes (Marchand 2011). L'existence d'un retard de croissance peut également être noté. En imagerie, il existe un élargissement du diamètre de la tige pituitaire, supérieur à 3 mm, avec parfois un aspect renflé, fusiforme. Le rehaussement après injection est plus ou moins intense, en général franc et homogène (Rosenfield 1990). En TDM, ceci est visible sur la coupe axiale passant par la citerne supra-sellaire, et doit être recherché lors du diagnostic de toute lésion ostéolytique de la base ou de la voûte du crâne. En IRM, le diagnostic de l'atteinte de la tige est plus facile, cet aspect étant bien visible dans les plans sagittal et coronal. Le second signe visible en IRM est la disparition, en coupes pondérées T1, de l'hypersignal habituel visible au niveau de la post-hypophyse, en rapport avec le stockage de l'ADH. Ce second signe peut être d'apparition décalée dans le temps par rapport au diabète insipide (Maghnie 1997), ou être à l'inverse le seul signe présent, sans anomalie visible au niveau de la tige pituitaire (Saatci 1999). Le diagnostic différentiel est principalement représenté par les tumeurs germinales et les lymphomes (Robison 2013), plus rarement les autres atteintes granulomateuses. La persistance d'un diabète insipide séquellaire est souvent la règle (Shioda 2011, Fahrner 2012).

### **3.5.2. Atteinte histiocytaire de type tumoral**

Les localisations tumorales intra-parenchymateuses sont rares (Grois 2010). La lésion peut également être extra-axiale, intra ventriculaire (Kim 1995, Cissé 1999) ou méningée. En imagerie, elle peut être spontanément hyperdense en TDM, ce qui peut traduire une cellularité importante. En IRM, le signal est variable : hypointense en T1, hyper ou très hypointense en T2. Cette hypointensité marquée n'est pas en rapport avec l'existence de calcifications, mais traduit le fort contingent fibreux cellulaire de type granulomateux (George 1994, Grois 1994). Après injection de produit de contraste, aussi bien en TDM qu'en IRM, il existe un rehaussement intense (George 1994, Hirose 1994).

La mise en évidence d'une image de ce type doit faire discuter, comme diagnostic différentiel, une lésion lymphomateuse, un tuberculome ou une tumeur radio-induite si une radiothérapie a été réalisée sur d'autres localisations crâniennes (méningiome, gliome).

La biopsie avec examen anatomo-pathologique et étude immuno-histochimique est le seul examen qui permette un diagnostic formel : les cellules histiocyaires expriment les caractéristiques habituelles de la maladie, avec expression de la protéine S100 et CD1a.

Ces localisations tumorales peuvent être traitées par chirurgie si elles sont localisées, ou par chimiothérapie dans le cas contraire. L'apport de la radiothérapie est discuté. D'autres lésions peuvent être simplement surveillées si elles ne s'accompagnent pas de retentissement sur les structures adjacentes.

### **3.5.3. Atteinte dégénérative**

Elle peut être symptomatique ou dépistée par une surveillance systématique à long terme (Grois 2010). L'atteinte de type dégénératif est plus fréquente en cas de diabète insipide (Shioda 2011), d'atteinte de la base du crâne (Sieni 2015). Elle touche le cervelet, les noyaux gris centraux, la substance blanche. Sur le plan histologique, il existe une infiltration histiocytaire variable, avec présence de lymphocytes, de cellules plasmiques et secondairement, d'une gliose (Grois 1994, Poe 1994). Cette infiltration est responsable d'une démyélinisation progressive, accompagnée ou non de calcifications des noyaux dentelés, visibles en TDM (Birnbbaum 1989, Fukazawa 1994, Poe 1994, Wnorowski 2008, Laurencikas 2011), puis d'une atrophie cérébelleuse secondaire. Ces zones de démyélinisation sont hypodenses en TDM, et, en IRM, hypointenses en T1, hyperintenses en T2 (Rosenfield 1990, Martin-Duverneuil 2006, Porto 2015). L'existence d'un rehaussement après injection de produit de contraste est inconstante. Elle est présente dans certaines observations rapportées, et peut prendre un aspect multinodulaire, en particulier au niveau du tronc cérébral (Smith 1993, Fukazawa 1994, Strottman 1995).

Cette atteinte dégénérative peut également exister à l'étage sus-tentorial, avec une atteinte des noyaux gris centraux ou de la substance blanche : elle réalise alors un aspect de leucoencéphalopathie progressive diffuse (Saatci 1999, Laurencikas 2011, Imashuku 2015). Sa mise en évidence en imagerie, en particulier en IRM, peut précéder de plusieurs années les manifestations cliniques : syndrome cérébelleux, dégradation neurologique progressive. La spectroscopie, montrant une baisse du rapport NAA/Cr peut être prédictive de cette atteinte, au même titre que l'étude des potentiels évoqués somesthésiques (Sieni 2015). Cette atteinte dégénérative fait par ailleurs discuter la possibilité de lésions iatrogènes en rapport avec la chimiothérapie ou la radiothérapie, lorsque celles-ci ont été utilisées auparavant.

Une atteinte médullaire est également possible, visible en IRM sous la forme d'un hypersignal sur les séquences pondérées T2.

Le pronostic en rapport avec ces lésions doit être réservé : l'atteinte dégénérative évolue défavorablement sur un mode lentement progressif, sans traitement spécifique actuellement

individualisé, bien que des différents soient proposés (injections d'immunoglobulines (Imashuku 2015)).

#### **4. TRAITEMENT - EVOLUTION :**

Le traitement de l'histiocytose langerhansienne reste très discuté, car le pronostic est très variable. Rappelons que celui-ci dépend de l'âge du patient, du caractère focal ou diffus des localisations, de la présence d'une atteinte viscérale.

En présence d'un granulome éosinophile unique, la chirurgie est à la fois un moyen de diagnostic et de traitement. L'évolution est presque toujours favorable. La récurrence est possible. D'autres auteurs ont préconisé l'injection de corticoïdes (méthylprednisolone) dans le granulome ce qui accélérerait le phénomène de guérison spontanée du granulome (Libicher 1995). Certains auteurs, au contraire, constatent que l'évolution spontanée du granulome éosinophile se fait vers la guérison avec une ré-ossification et ce d'autant plus que l'enfant est jeune. Il semble donc logique de commencer par surveiller ces malades, sans aucun traitement et de n'intervenir par chirurgie que sur des lésions qui semblent dangereuses. La radiothérapie n'est actuellement plus préconisée. En cas d'aggravation sous surveillance, au bout de quelques mois, une chimiothérapie peut être discutée.

En cas de granulomes éosinophiles multiples, l'approche thérapeutique est plus difficile car il n'est pas possible de cureter toutes les lésions : une chimiothérapie peut alors être proposée ; par ailleurs, il existe des régressions spontanées en 1 à 2 ans, sans traitement, avec ré-ossification des os atteints.

De même, dans les formes poly-viscérales, l'utilisation d'une chimiothérapie est nécessaire ; celle-ci fait le plus souvent appel à la corticothérapie, au VP 16, et à la vinblastine. La cytarabine et la cladribine sont utilisées dans les formes systémiques réfractaires au prix d'une toxicité plus lourde (Donadieu 2015).

## REFERENCES

- Abdallah, M., T. Genereau, J. Donadieu, J. F. Emile, O. Chazouilleres, C. Gaujoux-Viala and J. Cabane (2011). "Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults." Clin Res Hepatol Gastroenterol **35**(6-7): 475-481.
- Ahuja, J., J. P. Kanne, C. A. Meyer, S. N. Pipavath, R. A. Schmidt, J. O. Swanson and J. D. Godwin (2015). "Histiocytic disorders of the chest: imaging findings." Radiographics **35**(2): 357-370.
- Arakawa, A., T. Matsukawa, Y. Yamashita, S. Yoshimatsu, N. Ohtsuka, T. Miyazaki, H. Yamamoto, M. Harada, Y. Ishimaru and M. Takahashi (1994). "Periportal fibrosis in Langerhans' cell histiocytosis mimicking multiple liver tumors: US, CT, and MR findings." J Comput Assist Tomogr **18**(1): 157-159.
- Arico, M., I. Astigarraga, J. Braier, J. Donadieu, H. Gadner, E. Glogova, N. Grois, J. I. Henter, G. Janka, K. L. McClain, S. Ladisch, U. Potschger, D. Rosso, E. Thiem, S. Weitzman, K. Windebank and M. Minkov (2015). "Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem langerhans cell histiocytosis of childhood." Br J Haematol **169**(2): 241-248.
- Arico, M. and R. M. Egeler (1998). "Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis." Hematol Oncol Clin North Am **12**(2): 247-258.
- Atkin, K. L. and M. R. Ditchfield (2014). "The role of whole-body MRI in pediatric oncology." J Pediatr Hematol Oncol **36**(5): 342-352.
- Bakhaidar, M. G., F. A. Alghamdi and S. S. Baeesa (2016). "Spontaneous extradural hemorrhage due to Langerhans cell histiocytosis of the skull in a child: A rare presentation." J Pediatr Neurosci **11**(1): 52-55.
- Ballah, D., E. Nijs, M. S. Keller, X. Zhu, G. Krishnamurthy and A. M. Cahill (2013). "Percutaneous CT-guided vertebral bone biopsy in children." Pediatr Radiol **43**(5): 582-588.
- Bano, S., V. Chaudhary, M. K. Narula, R. Anand, B. Venkatesan, S. Mandal and K. Majumdar (2014). "Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in children: a spectrum of radiologic findings." Eur J Radiol **83**(1): 47-56.
- Beltran, J., F. Aparisi, L. M. Bonmati, Z. S. Rosenberg, D. Present and G. C. Steiner (1993). "Eosinophilic granuloma: MRI manifestations." Skeletal Radiol **22**(3): 157-161.
- Bernstrand, C., K. Cederlund, B. Sandstedt, L. Ahstrom, M. Lundell, G. Dahlquist and J. I. Henter (2001). "Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis." Med Pediatr Oncol **36**(4): 459-468.
- Birnbaum, D. C., W. D. Shields, B. Lippe, S. Perlman and M. Philippart (1989). "Idiopathic central diabetes insipidus followed by progressive spastic cerebral ataxia." Archives of Neurology **46**: 1001-1003.
- Braier, J., M. Ciocca, A. Latella, M. G. de Davila, M. Drajer and O. Imventarza (2002). "Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell Histiocytosis." Med Pediatr Oncol **38**(3): 178-182.
- Caruso, S., R. Miraglia, L. Maruzzelli, A. Luca and B. Gridelli (2008). "Biliary wall calcification in Langerhans cell histiocytosis: report of two cases." Pediatr Radiol **38**(7): 791-794.
- Castel, J. C., F. Diard, J. F. Chateil, P. Tortey and J. C. Brichaux (1988). "Intérêt de la tomodensitométrie dans les atteintes histiocytaires de la base du crâne chez l'enfant." Annales de Pédiatrie **35**: 586-591.
- Castoldi, M. C., A. Verrioli, E. De Juli and A. Vanzulli (2014). "Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: the many faces of presentation at initial CT scan." Insights Imaging **5**(4): 483-492.
- Chavhan, G. B. and P. S. Babyn (2011). "Whole-Body MR Imaging in Children: Principles, Technique, Current Applications, and Future Directions." Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc **31**(6): 1757-1772.
- Chen, H. C., W. C. Shen, D. Y. Chou and I. P. Chiang (2002). "Langerhans cell histiocytosis of the skull complicated with an epidural hematoma." AJNR Am J Neuroradiol **23**(3): 493-495.
- Chevallier, K. M., R. H. Wiggins, N. A. Quinn and R. K. Gurgel (2016). "Differentiating Pediatric Rhabdomyosarcoma and Langerhans Cell Histiocytosis of the Temporal Bone by Imaging Appearance." AJNR Am J Neuroradiol **37**(6): 1185-1189.

Cissé, R., J. F. Chateil, P. Pillet, Y. Pérel, M. Brun and F. Diard (1999). "Localisation cérébrale spécifique d'une hystiocytose X." Journal de Radiologie **80**: 157-159.

Crawley, A. J. and R. P. Guillerman (2010). "Langerhans cell histiocytosis with intrathymic calcifications and cavitation." Pediatr Radiol **40 Suppl 1**: S62.

D'Ambrosio, N., S. Soohoo, C. Warshall, A. Johnson and S. Karimi (2008). "Craniofacial and intracranial manifestations of langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients." AJR Am J Roentgenol **191**(2): 589-597.

Della Valle, V., C. Sileo, M. Lenoir, J. Donadieu and H. Ducou Le Pointe (2016). Imagerie scanographique de l'hystiocytose langerhansienne pulmonaire de l'enfant Congrès de la SFIPP. Toulouse (<http://www.sfip-radiopediatrie.org/index.php/congres/resumes-congres-sfipp-2/sfipp-toulouse-16/730-c20-imagerie-scanographique-de-lhystiocytose-langerhansienne-pulmonaire-de-lenfant>).

Donadieu, J., F. Bernard, M. van Noesel, M. Barkaoui, O. Bardet, R. Mura, M. Arico, C. Pigué, V. Gandemer, C. Armari Alla, N. Clausen, E. Jeziorski, A. Lambilliotte, S. Weitzman, J. I. Henter, C. Van Den Bos and S. Salvage Group of the Histiocyte (2015). "Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study." Blood **126**(12): 1415-1423.

Donadieu, J., F. Chalard and E. Jeziorski (2012). "Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment." Expert Opin Pharmacother **13**(9): 1309-1322.

Ducassou, S., F. Seyrig, C. Thomas, A. Lambilliotte, P. Marec-Berard, C. Berger, G. Plat, L. Brugiere, M. Ouache, M. Barkaoui, C. Armari-Alla, P. Lutz, G. Leverger, X. Riailand, L. Mansuy, H. Pacquement, E. Jeziorski, V. Gandemer, F. Chalard, J. F. Chateil, A. Tazi, J. F. Emile, J. Donadieu and L. C. H. S. G. Investigators of the French (2013). "Thymus and mediastinal node involvement in childhood Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up from the French national cohort." Pediatr Blood Cancer **60**(11): 1759-1765.

Edelweiss, M., L. J. Medeiros, S. Suster and C. A. Moran (2007). "Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases." Hum Pathol **38**(10): 1463-1469.

Erly, W. K., R. F. Carmody and R. M. Dryden (1995). "Orbital histiocytosis X." AJNR Am J Neuroradiol **16**(6): 1258-1261.

Esmaili, N. and G. J. Harris (2016). "Langerhans Cell Histiocytosis of the Orbit: Spectrum of Disease and Risk of Central Nervous System Sequelae in Unifocal Cases." Ophthal Plast Reconstr Surg **32**(1): 28-34.

Fahrner, B., H. Prosch, M. Minkov, M. Krischmann, H. Gadner, D. Prayer and N. Grois (2012). "Long-term outcome of hypothalamic pituitary tumors in Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Blood Cancer **58**(4): 606-610.

Fernandez-Latorre, F., F. Menor-Serrano, S. Alonso-Charterina and J. Arenas-Jimenez (2000). "Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone in pediatric patients: imaging and follow-up." AJR Am J Roentgenol **174**(1): 217-221.

Fisher, A. J., W. R. Reinus, J. A. Friedland and A. J. Wilson (1995). "Quantitative analysis of the plain radiographic appearance of eosinophilic granuloma." Invest Radiol **30**(8): 466-473.

Floman, Y., E. Bar-On, R. Mosheiff, Y. Mirovsky, G. C. Robin and N. Ramu (1997). "Eosinophilic granuloma of the spine." J Pediatr Orthop B **6**(4): 260-265.

Fukazawa, T., T. Yanagihara, K. Hamada and T. Hamada (1994). "Multifocal eosinophilic granuloma presenting as progressive brainstem and cerebellar dysfunction." Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry **57**: 980-982.

Gelfand, M. J., S. E. Sharp and J. S. Palumbo (2015). "Selective CT for PET/CT: dose reduction in Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Radiol **45**(1): 81-85.

George, J. C., K. A. Buckwalter, M. D. Cohen, M. K. Edwards and R. R. Smith (1994). "Langerhans cell histiocytosis of bone: MR imaging." Pediatr Radiol **24**(1): 29-32.

George, J. C., M. K. Edwards, R. R. Smith and A. J. Provisor (1994). "MR of intracranial Langerhans cell histiocytosis." J Comput Assist Tomogr **18**(2): 295-297.

Goo, H. W., D. H. Yang, Y. S. Ra, J. S. Song, H. J. Im, J. J. Seo, T. Ghim and H. N. Moon (2006). "Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy." Pediatr Radiol **36**(10): 1019-1031.



Goto, T., T. Nemoto, K. Ogura, J. Imanishi, T. Hozumi and N. Funata (2011). "Eosinophilic granuloma of the capital femoral epiphysis." J Pediatr Orthop B **20**(3): 157-161.

Grois, N., B. Fahrner, R. J. Arceci, J. I. Henter, K. McClain, H. Lassmann, V. Nanduri, H. Prosch and D. Prayer (2010). "Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis." J Pediatr **156**(6): 873-881, 881.e871.

Grois, N., Y. Tsunematsu, A. J. Barkovich and B. E. Favara (1994). "Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis." British Journal of Cancer **70**: S24-S28.

Haupt, R., M. Minkov, I. Astigarraga, E. Schafer, V. Nanduri, R. Jubran, R. M. Egeler, G. Janka, D. Micic, C. Rodriguez-Galindo, S. Van Gool, J. Visser, S. Weitzman, J. Donadieu and N. Euro Histo (2013). "Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years." Pediatr Blood Cancer **60**(2): 175-184.

Heller, G. D., J. O. Haller, W. E. Berdon, S. Sane and P. K. Kleinman (1999). "Punctate thymic calcification in infants with untreated Langerhans' cell histiocytosis: report of four new cases." Pediatr Radiol **29**(11): 813-815.

Heritier, S., J. F. Emile, M. A. Barkaoui, C. Thomas, S. Fraitag, S. Boudjemaa, F. Renaud, A. Moreau, M. Peuchmaur, C. Chassagne-Clement, F. Dijoud, V. Rigau, D. Moshous, A. Lambilliotte, F. Mazingue, K. Kebaili, J. Miron, E. Jeziorski, G. Plat, N. Aladjidi, A. Ferster, H. Pacquement, C. Galambun, L. Brugieres, G. Leverger, L. Mansuy, C. Paillard, A. Deville, C. Armari-Alla, A. Lutun, M. Gillibert-Yvert, J. L. Stephan, F. Cohen-Aubart, J. Haroche, I. Pellier, F. Millot, B. Lescoeur, V. Gandemer, C. Bodemer, R. Lacave, Z. Helias-Rodzewicz, V. Taly, F. Geissmann and J. Donadieu (2016). "BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy." J Clin Oncol **34**(25): 3023-3030.

Hermans, R., B. De Foer, M. H. Smet, J. Leysen, L. Feenstra, E. Fossion and A. L. Baert (1994). "Eosinophilic granuloma of the head and neck: CT and MRI features in three cases." Pediatr Radiol **24**(1): 33-36.

Hervier, B., J. Haroche, L. Arnaud, F. Charlotte, J. Donadieu, A. Neel, F. Lifermann, C. Villabona, B. Graffin, O. Hermine, A. Rigolet, C. Roubille, E. Hachulla, T. Carmoi, M. Bezier, V. Meignin, M. Conrad, L. Marie, E. Kostrzewa, J. M. Michot, S. Barete, V. Taly, K. Cury, J. F. Emile and Z. Amoura (2014). "Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation." Blood **124**(7): 1119-1126.

Herwig, M. C., T. Wojno, Q. Zhang and H. E. Grossniklaus (2013). "Langerhans cell histiocytosis of the orbit: five clinicopathologic cases and review of the literature." Surv Ophthalmol **58**(4): 330-340.

Hindman, B. W., R. D. Thomas, L. W. Young and L. Yu (1998). "Langerhans cell histiocytosis: unusual skeletal manifestations observed in thirty-four cases." Skeletal Radiol **27**(4): 177-181.

Hirji, H. and A. Saifuddin (2014). "Paediatric acquired pathological vertebral collapse." Skeletal Radiol **43**(4): 423-436.

Hirose, S., S. Shimada, Y. Takebe, Y. Tokuriki, H. Kawano and T. Kubota (1994). "Recurrent malignant histiocytosis with cerebrospinal involvement. Case report." Neurologia Medico-Chirurgica **34**: 233-236.

Huang, W. D., X. H. Yang, Z. P. Wu, Q. Huang, J. R. Xiao, M. S. Yang, Z. H. Zhou, W. J. Yan, D. W. Song, T. L. Liu and N. Y. Jia (2013). "Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults." Spine J **13**(9): 1108-1117.

Hyman, D. M., E. L. Diamond, C. R. Vibat, L. Hassaine, J. C. Poole, M. Patel, V. R. Holley, G. Cabrilo, T. T. Lu, M. E. Arcila, Y. R. Chung, R. Rampal, M. E. Lacouture, N. Rosen, F. Meric-Bernstam, J. Baselga, R. Kurzrock, M. G. Erlander, F. Janku and O. Abdel-Wahab (2015). "Prospective blinded study of BRAFV600E mutation detection in cell-free DNA of patients with systemic histiocytic disorders." Cancer Discov **5**(1): 64-71.

Imashuku, S., N. Fujita, Y. Shioda, H. Noma, S. Seto, T. Minato, K. Sakashita, N. Ito, R. Kobayashi and A. Morimoto (2015). "Follow-up of pediatric patients treated by IVIG for Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative CNS disease." Int J Hematol **101**(2): 191-197.

Jeh, S. K., W. H. Jee, S. J. Hong, J. Y. Kim, M. S. Sung, K. N. Ryu, S. A. Im, K. A. Chun, Y. S. Lee and J. H. Cho (2012). "Extracranial skeletal Langerhans cell histiocytosis: MR imaging features according to the radiologic evolutionary phases." Clin Imaging **36**(5): 466-471.

- Jiang, L., Z. J. Liu, X. G. Liu, W. Q. Zhong, Q. J. Ma, F. Wei, G. T. Dang and H. S. Yuan (2010). "Langerhans cell histiocytosis of the cervical spine: a single Chinese institution experience with thirty cases." Spine (Phila Pa 1976) **35**(1): E8-15.
- Junewick, J. J. and N. E. Fitzgerald (1999). "The thymus in Langerhans' cell histiocytosis." Pediatr Radiol **29**(12): 904-907.
- Kamath, S., A. Arkader and R. F. Jubran (2014). "Outcomes of children younger than 24 months with langerhans cell histiocytosis and bone involvement: a report from a single institution." J Pediatr Orthop **34**(8): 825-830.
- Kamimura, M., T. Kinoshita, H. Itoh, Y. Yuzawa, J. Takahashi and K. Ohtsuka (2000). "Eosinophilic granuloma of the spine: early spontaneous disappearance of tumor detected on magnetic resonance imaging. Case report." J Neurosurg **93**(2 Suppl): 312-316.
- Kaste, S. C. (2011). "PET-CT in children: where is it appropriate?" Pediatr Radiol **41 Suppl 2**: 509-513.
- Kaste, S. C., C. Rodriguez-Galindo, M. E. McCarville and B. L. Shulkin (2007). "PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Radiol **37**(7): 615-622.
- Khung, S., J. F. Budzik, E. Amzallag-Bellenger, A. Lambilliotte, G. Soto Ares, A. Cotten and N. Boutry (2013). "Skeletal involvement in Langerhans cell histiocytosis." Insights Imaging **4**(5): 569-579.
- Kim, E. Y., J. U. Choi, T. S. Kim, D. I. Kim and K. Y. Kim (1995). "Huge Langerhans cell histiocytosis granuloma of choroid plexus in a child with Hand-Schüller-Christian disease." Journal of Neurosurgery **83**: 1080-1084.
- Konig, C. W., C. Pfannenbergl, J. Trubenbach, C. Remy, G. M. Bohmer, P. Ruck and C. D. Claussen (2001). "MR cholangiography in the diagnosis of sclerosing cholangitis in Langerhans' cell histiocytosis." Eur Radiol **11**(12): 2516-2520.
- Korchi, A. M., S. Hanquinet, M. Anooshiravani and L. Merlini (2014). "Whole-body magnetic resonance imaging: an essential tool for diagnosis and work up of non-oncological systemic diseases in children." Minerva Pediatr **66**(3): 169-176.
- Lakatos, K., H. Herbruggen, U. Potschger, H. Prosch and M. Minkov (2013). "Radiological features of thymic langerhans cell histiocytosis." Pediatr Blood Cancer **60**(11): E143-145.
- Laurencikas, E., D. Gavhed, H. Stalemark, I. van't Hooft, D. Prayer, N. Grois and J. I. Henter (2011). "Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study." Pediatr Blood Cancer **56**(2): 250-257.
- Lee, B. H., S. George and J. L. Kutok (2003). "Langerhans cell histiocytosis involving the thymus. A case report and review of the literature." Arch Pathol Lab Med **127**(7): e294-297.
- Lee, H. J., B. C. Ahn, S. W. Lee and J. Lee (2012). "The usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Langerhans cell histiocytosis." Ann Nucl Med **26**(9): 730-737.
- Lewoczko, K. B., G. T. Rohman, J. R. LeSueur, R. M. Stocks and J. W. Thompson (2014). "Head and neck manifestations of langerhan's cell histiocytosis in children: a 46-year experience." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **78**(11): 1874-1876.
- Libicher, M., T. Roeren and J. Troger (1995). "Localized Langerhans cell histiocytosis of bone: treatment and follow-up in children." Pediatr Radiol **25 Suppl 1**: S134-137.
- Maghnie, M., E. Genovese, S. Bernasconi, S. Binda and M. Arico (1997). "Persistent high MR signal of the posterior pituitary gland in central diabetes insipidus." AJNR Am J Neuroradiol **18**(9): 1749-1752.
- Marchand, I., M. A. Barkaoui, C. Garel, M. Polak and J. Donadieu (2011). "Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents." J Clin Endocrinol Metab **96**(9): E1352-1360.
- Martin-Duverneuil, N., A. Idbaih, K. Hoang-Xuan, J. Donadieu, T. Genereau, R. Guillevin and J. Chiras (2006). "MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis." Eur Radiol **16**(9): 2074-2082.
- Mehes, G., G. Irsai, J. Bedekovics, L. Beke, F. Fazakas, T. Rozsa and C. Kiss (2014). "Activating BRAF V600E mutation in aggressive pediatric Langerhans cell histiocytosis: demonstration by allele-specific PCR/direct sequencing and immunohistochemistry." Am J Surg Pathol **38**(12): 1644-1648.
- Meyer, J. S. and B. De Camargo (1998). "The role of radiology in the diagnosis and follow-up of Langerhans cell histiocytosis." Hematol Oncol Clin North Am **12**(2): 307-326.

Meyer, J. S., M. P. Harty, S. Mahboubi, S. Heyman, R. A. Zimmerman, R. B. Womer, J. P. Dormans and G. J. D'Angio (1995). "Langerhans cell histiocytosis: presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation." Radiographics **15**(5): 1135-1146.

Minkov, M., M. Grois, K. McClain, V. Nanduri, C. Rodriguez-Galindo, I. Simonitsch-Klupp, J. Visser, S. Weitzman, J. Whitlock and K. Windebank (2009). "Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines."

Monroc, M., H. Ducou le Pointe, S. Haddad, P. Josset and J. P. Montagne (1994). "Soft tissue signal abnormality associated with eosinophilic granuloma. Correlation of MR imaging with pathologic findings." Pediatr Radiol **24**(5): 328-332.

Morimoto, A., Y. Oh, Y. Shioda, K. Kudo and T. Imamura (2014). "Recent advances in Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Int **56**(4): 451-461.

Mueller, W. P., H. I. Melzer, I. Schmid, E. Coppenrath, P. Bartenstein and T. Pfluger (2013). "The diagnostic value of 18F-FDG PET and MRI in paediatric histiocytosis." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**(3): 356-363.

Nabavizadeh, S. A., L. T. Bilaniuk, T. Feygin, K. V. Shekdar, R. A. Zimmerman and A. Vossough (2014). "CT and MRI of pediatric skull lesions with fluid-fluid levels." AJNR Am J Neuroradiol **35**(3): 604-608.

Nanduri, V., R. Tatevossian and T. Sirimanna (2010). "High incidence of hearing loss in long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Blood Cancer **54**(3): 449-453.

Okamoto, K., J. Ito, T. Furusawa, K. Sakai and S. Tokiguchi (1999). "Imaging of calvarial eosinophil granuloma." Neuroradiology **41**(10): 723-728.

Pariante, D., D. Bacadi, P. Schmit, F. Brunelle, P. Chaumont, M. Hadchouel, O. Amedee-Manesme and O. Bernard (1986). "Biliary tract involvement in children with histiocytosis X." Ann Radiol (Paris) **29**(8): 641-645.

Park, T. H., J. K. Kim, T. Y. Oh and Y. J. Park (2012). "Solitary Langerhans cell histiocytosis arising from sternum: a case report." J Pediatr Surg **47**(1): e9-12.

Patne, S. C., S. Dwivedi, R. Katiyar, V. Gupta and A. K. Gupta (2015). "Langerhans cell histiocytosis diagnosed by FNAC of lymph nodes." J Cancer Res Ther **11**(4): 1028.

Peng, X. S., T. Pan, L. Y. Chen, G. Huang and J. Wang (2009). "Langerhans' cell histiocytosis of the spine in children with soft tissue extension and chemotherapy." Int Orthop **33**(3): 731-736.

Phillips, M., C. Allen, P. Gerson and K. McClain (2009). "Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Blood Cancer **52**(1): 97-101.

Poe, L. B., R. L. Dubowy, L. Hochhauser, G. H. Collins, C. J. Crosley, M. D. Kanzer, M. Oliphant and C. J. Hodge (1994). "Demyelinating and gliotic cerebellar lesions in Langerhans Cell Histiocytosis." American Journal of Neuroradiology **15**: 1921-1928.

Porto, L., S. Schoning, E. Hattingen, J. Sorensen, A. Jurcoane and T. Lehrnbecher (2015). "Central nervous system imaging in childhood Langerhans cell histiocytosis - a reference center analysis." Radiol Oncol **49**(3): 242-249.

Raab, P., F. Hohmann, J. Kuhl and R. Krauspe (1998). "Vertebral remodeling in eosinophilic granuloma of the spine. A long-term follow-up." Spine **23**(12): 1351-1354.

Radhakrishnan, R., H. J. Son and B. L. Koch (2014). "Petrous apex lesions in the pediatric population." Pediatr Radiol **44**(3): 325-339; quiz 323-324.

Radin, D. R. (1992). "Langerhans cell histiocytosis of the liver: imaging findings." AJR Am J Roentgenol **159**(1): 63-64.

Rigaud, C., M. A. Barkaoui, C. Thomas, Y. Bertrand, A. Lambilliotte, J. Miron, N. Aladjidi, G. Plat, E. Jeziorski, C. Galambrun, L. Mansuy, P. Lutz, A. Deville, C. Armari-Alla, Y. Reguerre, S. Fraitag, A. Coulomb, V. Gandemer, N. Leboulanger, D. Moshous, K. Hoang-Xuan, A. Tazi, S. Heritier, J. F. Emile and J. Donadieu (2016). "Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age." Br J Haematol **174**(6): 887-898.

Robison, N. J., S. P. Prabhu, P. Sun, S. N. Chi, M. W. Kieran, P. E. Manley, L. E. Cohen, L. Goumnerova, E. R. Smith, R. M. Scott, W. B. London and N. J. Ullrich (2013). "Predictors of neoplastic disease in children with isolated pituitary stalk thickening." Pediatr Blood Cancer **60**(10): 1630-1635.

Rosenfield, N. S., J. Abrahams and D. Komp (1990). "Brain MR in patients with Langerhans cell histiocytosis : findings and enhancement with Gd-DTPA." Pediatric Radiology **20**: 433-436.

Saatci, I., O. Baskan, M. Haliloglu and U. Aydingoz (1999). "Cerebellar and basal ganglion involvement in Langerhans cell histiocytosis." Neuroradiology **41**(6): 443-446.

Satpathy, A. T. and B. T. Tan (2015). "Cellular morphology of BRAF V600E-positive Langerhans cell histiocytosis." Blood **126**(15): 1857.

Schmidt, S., G. Eich, A. Geoffroy, S. Hanquinet, P. Waibel, R. Wolf, I. Letovanec, L. Alamo-Maestre and F. Gudinchet (2008). "Extraosseous langerhans cell histiocytosis in children." Radiographics **28**(3): 707-726; quiz 910-701.

Seely, J. M., S. Salahudeen, Sr., A. T. Cadaval-Goncalves, D. H. Jamieson, C. J. Dennie, F. R. Matzinger and C. A. Souza (2012). "Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comparative study of computed tomography in children and adults." J Thorac Imaging **27**(1): 65-70.

Shi, Y., Z. Qiao, C. Xia, Y. Gong, H. Yang, G. Li and M. Pa (2014). "Hepatic involvement of Langerhans cell histiocytosis in children--imaging findings of computed tomography, magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography." Pediatr Radiol **44**(6): 713-718.

Shioda, Y., S. Adachi, S. Imashuku, K. Kudo, T. Imamura and A. Morimoto (2011). "Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan." Int J Hematol **94**(6): 545-551.

Sieni, E., C. Barba, M. Mortilla, S. Savelli, L. Grisotto, G. Di Giacomo, K. Romano, C. Fonda, A. Biggeri, R. Guerrini and M. Arico (2015). "Early Diagnosis and Monitoring of Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis." PLoS One **10**(7): e0131635.

Simko, S. J., B. Garmezy, H. Abhyankar, P. J. Lupo, R. Chakraborty, K. P. Lim, A. Shih, M. J. Hicks, T. S. Wright, M. L. Levy, K. L. McClain and C. E. Allen (2014). "Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis." J Pediatr **165**(5): 990-996.

Smets, A., K. Mortelet, G. de Praeter, O. Francois, Y. Benoit and M. Kunnen (1997). "Pulmonary and mediastinal lesions in children with Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Radiol **27**(11): 873-876.

Smith, M. E., D. A. Kartz, J. O. Harris, J. A. Frank, C. V. Kuffa and D. E. McFarlin (1993). "Systemic histiocytosis presenting as multiple sclerosis." Annals of Neurology **33**(5): 549-554.

Stromberg, J. S., A. M. Wang, T. E. Huang, F. A. Vicini and P. A. Nowak (1995). "Langerhans cell histiocytosis involving the sphenoid sinus and superior orbital fissure." AJNR Am J Neuroradiol **16**(4 Suppl): 964-967.

Strottman, J. M., L. E. Ginsberg and C. Stanton (1995). "Langerhans cell histiocytosis involving the corpus callosum and cerebellum : gadolinium-enhanced MRI." Neuroradiology **37**: 289-292.

Stull, M. A., M. J. Kransdorf and K. O. Devaney (1992). "Langerhans cell histiocytosis of bone." Radiographics **12**(4): 801-823.

Suri, H. S., E. S. Yi, G. S. Nowakowski and R. Vassallo (2012). "Pulmonary langerhans cell histiocytosis." Orphanet J Rare Dis **7**: 16.

Tsuchie, H., K. Okada, H. Nagasawa, M. Yano, H. Nanjyo and Y. Shimada (2009). "Langerhans cell histiocytosis of the sternum." Ups J Med Sci **114**(2): 121-125.

Turpin, S., A. S. Carret, J. Dubois, C. Buteau and N. Patey (2015). "Isolated thymic Langerhans cell histiocytosis discovered on F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (F-18 FDG PET/CT)." Pediatr Radiol **45**(12): 1870-1873.

Van Nieuwenhuyse, J. P., P. Clapuyt, J. Malghem, P. Everarts, J. Melin, S. Pauwels, B. Brichard, J. Ninane, C. Vermeylen and G. Cornu (1996). "Radiographic skeletal survey and radionuclide bone scan in Langerhans cell histiocytosis of bone." Pediatr Radiol **26**(10): 734-738.

Velez-Yanguas, M. C. and R. P. Warriar (1996). "Langerhans' cell histiocytosis." Orthop Clin North Am **27**(3): 615-623.

Wang, J., X. Wu and Z. J. Xi (2010). "Langerhans cell histiocytosis of bone in children: a clinicopathologic study of 108 cases." World J Pediatr **6**(3): 255-259.

Wnorowski, M., H. Prosch, D. Prayer, G. Janssen, H. Gadner and N. Grois (2008). "Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis." J Pediatr **153**(1): 127-132.

Wong, A., C. L. Ortiz-Neira, W. A. Reslan, R. Sharon, A. Pinto-Rojas, D. Kaura and R. Anderson (2006). "Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis." Pediatr Radiol **36**(10): 1105-1107.

Yeom, J. S., C. K. Lee, H. Y. Shin, C. S. Lee, C. S. Han and H. Chang (1999). "Langerhans' cell histiocytosis of the spine. Analysis of twenty-three cases." Spine **24**(16): 1740-1749.

Zaveri, J., Q. La, G. Yarmish and J. Neuman (2014). "More than just Langerhans cell histiocytosis: a radiologic review of histiocytic disorders." Radiographics **34**(7): 2008-2024.

Zhou, W., H. Wu, Y. Han, S. Wang, Y. Dong and Q. Wang (2014). "Preliminary study on the evaluation of Langerhans cell histiocytosis using F-18-fluoro-deoxy-glucose PET/CT." Chin Med J (Engl) **127**(13): 2458-2462.