

# Diagnostic and therapeutic difficulties in the cutaneous form of Langerhans cell histiocytosis in infant

## Wyzwania diagnostyczno-terapeutyczne związane z postacią skórą histiocytozy z komórek Langerhansa u niemowlęcia

Hubert Arasiewicz, Michał Dec, Lilianna Lesniak-Jakubiec

Department of Dermatology and Treatment of Vascular Anomalies for Children, Child and Family Health Center John Paul II, Sosnowiec, Poland

Oddział Dermatologii i Leczenia Anomalii Naczyniowych dla Dzieci, Centrum Zdrowia Dziecka i Rodziny im. Jana Pawła II, Sosnowiec, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2023, 110, 1–9  
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.134678>

### ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr n. med. Hubert Arasiewicz  
Oddział Dermatologii  
i Leczenia Anomalii  
Naczyniowych  
dla Dzieci  
Centrum Zdrowia Dziecka  
i Rodziny im. Jana Pawła II  
Sosnowiec, Polska  
tel.: +48 608 535 285  
e-mail: [hubert.arasiewicz@gmail.com](mailto:hubert.arasiewicz@gmail.com)

**Introduction:** Langerhans cell histiocytosis is an uncommon inflammatory and neoplastic condition of myeloid dendritic cells. Langerhans cell histiocytosis presents with a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from single-system involvement to disseminated disease involving multiple organs. Diagnosis is based on a combination of clinical features, radiological findings, and histopathological examination. Positive immunohistochemical staining of lesional cells for CD1a and S100 is necessary for definitive diagnosis of Langerhans cell histiocytosis.

**Case report:** Herein, we describe the case of a male infant who presented with multiple erythematous-papular lesions covered with yellow scales on the scalp, temples and face and oozing erythematous and erosive lesions mainly on the abdomen, upper chest, groins, gluteal cleft and armpits.

**Conclusions:** Further research is needed to unravel the underlying pathogenesis, develop standardized diagnostic criteria, and improve treatment strategies. Collaboration among various specialties, including dermatology, pediatrics, oncology, radiology, and pathology, is essential for optimal management and long-term follow-up of this complex entity.

**Key words:** infant, histiocytosis, Langerhans cells.

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Histiocytoza z komórek Langerhansa jest rzadko występującym schorzeniem zapalno-rozrostowym obejmującym mieloidalne komórki dendrytyczne. Charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych, które mogą dotyczyć pojedynczego układu albo mieć postać wielonarządową. O rozpoznaniu histiocytozy z komórek Langerhansa decyduje obraz kliniczny wraz z wynikami badań radiologicznych i oceną histopatologiczną. Warunkiem umożliwiającym ostateczne rozpoznanie jest dodatni wynik barwienia immunohistochemicznego chorobowo zmienionych komórek na ekspresję białka S100 i CD1a.

**Opis przypadku:** W artykule przedstawiono przypadek niemowlęcia płci męskiej, u którego wystąpiły liczne zmiany rumieniowo-grudkowe pokryte żółtą łuską na skórze głowy, skroni i twarzy, a także sączące zmiany rumieniowo-nadżerkowe umiejscowione głównie na brzuchu,

na górnej części klatki piersiowej, w pachwinach, pod pachami oraz w okolicy szpary pośladkowej.

**Wnioski:** Niezbędne są dalsze badania w celu lepszego poznania mechanizmów leżących u podstaw histiocytozy z komórek Langerhansa, opracowania jednoznacznych kryteriów diagnostycznych i doskonalenia strategii terapeutycznych. Skuteczne leczenie i długoterminowa opieka nad pacjentami wymagają interdyscyplinarnej współpracy między specjalistami, m.in. w dziedzinie dermatologii, pediatrii, onkologii, radiologii i patologii.

**Słowa kluczowe:** niemowlę, histiocytoza, komórki Langerhansa.

## INTRODUCTION

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an uncommon inflammatory and neoplastic condition of myeloid dendritic cells. LCH is characterized by the proliferation of abnormal dendritic antigen-presenting histiocytes. LCH may involve almost any organ. The clinical presentation of LCH therefore varies and is frequently misdiagnosed [1–3]. In the case of LCH, granulomatous lesions comprising langerin-positive (CD207+) histiocytes with accompanying inflammatory infiltrate can arise in virtually any organ system but have a particular affinity for bones, skin, the lungs, and the pituitary gland [4, 5]. Histiocytic diseases are rare diseases with a widely variable clinical presentation, ranging from single indolent lesions to explosive multisystem disease, pathogenesis of which is related to disorder of proliferation and differentiation of cells of the phagocytic system [6, 7]. The underlying cause of this disease is the clonal proliferation of histiocytes (Langerhans cells) immunohistochemically and morphologically resembling dendritic cells. The observed symptoms of the disease result from both the accumulation of these abnormal cells in tissues and organs, as well as the ongoing inflammatory process [8–12].

LCH is most common in children and adolescents. The annual incidence of LCH has been reported to be 4.6 cases per million children under 15 years of age per year, with a male-to-female ratio of 1.2 : 1 [13], which means that approximately 20–25 new cases are diagnosed in Poland every year. Children up to 6 years of age are most often affected. The estimated incidence among adults is 1 to 2 cases per million, though LCH is probably underdiagnosed in this population [4, 14].

LCH can affect many organs and systems. In 77–80% of patients, the symptoms result from skeletal system involvement [12].

## WPROWADZENIE

Histiocytoza z komórek Langerhansa (*Langerhans cell histiocytosis* – LCH) jest rzadko występującym schorzeniem zapalno-rozrostowym obejmującym mieloidalne komórki dendrytyczne. LCH charakteryzuje się proliferacją nieprawidłowych histiocytoz dendrytycznych o właściwościach prezentacji antygeny. W przebiegu choroby zajęciu może ulec dowolny narząd organizmu. W związku z tym obraz kliniczny LCH jest zróżnicowany, a choroba często błędnie diagnozowana [1–3]. U pacjentów z LCH zmiany naciekowe ziarninowe złożone z histiocytoz dodatnich na obecność langeriny (CD207+) mogą pojawić się w każdym układzie narządów, ale procesem chorobowym najczęściej objęte są kości, płuca, skóra oraz przysadka mózgowa [4, 5]. Histiocytozy są rzadkimi chorobami o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym, na który mogą składać się zarówno pojedyncze, powoli postępujące zmiany, jak i choroba wieloukładowa o gwałtownym przebiegu. Patogeneza choroby ma związek z zaburzeniem proliferacji i różnicowania komórek układu fagocytarnego [6, 7]. Podstawową przyczyną LCH jest klonalna proliferacja histiocytoz (komórek Langerhansa) przypominających pod względem immunohistochemicznym i morfologicznym komórki dendrytyczne. Obserwowane objawy choroby wynikają zarówno z nagromadzenia nieprawidłowych komórek w tkankach i narządach, jak i toczącego się procesu zapalnego [8–12].

LCH występuje najczęściej u dzieci i młodzieży. Roczna zachorowalność na to schorzenie szacowana jest na 4,6 przypadku na 1 milion dzieci w wieku poniżej 15. roku życia, przy czym stosunek płci męskiej do żeńskiej w grupie chorych wynosi 1,2 : 1 [13]. Powyższe dane wskazują, że co roku w Polsce rozpoznawanych jest około 20–25 nowych przypadków. Choroba najczęściej dotyczy dzieci w wieku do 6 lat. Szacowana częstość występowania LCH u dorosłych wynosi 1–2 przypadki na 1 milion osób, należy jednak zaznaczyć, że w tej populacji

Skin lesions are common in LCH and affect about 40% of cases, although exclusive cutaneous involvement is rare (5%) [15]. It is reported that skin lesions are usually the first manifestation of LCH in 80% of patients [16]. In 25–39% of children, they involve the skin, lymphadenopathy in the course of LCH is found in 19% of children (most often with coexisting changes in the skeletal system), and mucosal involvement in 13%. Central nervous system (CNS) infiltrates occur in 6% [8–11].

According to the criteria established by the International Histiocyte Society, based on the clinical picture, LCH can be divided into a single system LCH (SS-LCH), in which one organ is affected and multi-system LCH (MS-LCH) involving at least two organs. The MS-LCH is subdivided into 'low-risk' and 'high-risk' ones. Low-risk patients have no involvement of 'high-risk' organs (liver, lungs, spleen, hematopoietic cells). High-risk patients have one or more of these organs involved [17]. Children with liver, spleen, or bone marrow involvement are at highest risk for death from LCH [5, 18].

Isolated skin lesions are relatively rare in adults compared to children. The most common initial skin changes are vesicles, papules and pustules, a rash resembling seborrheic dermatitis, changes in the mucous membranes (erosions, petechiae and granulomas), erythematous papules, nodular ulcerative lesions and generalized petechiae. LCH presents most often on the trunk, head and neck, followed by extremities, intertriginous sites, buttocks, and occasionally the oral mucosa. Most commonly involved mucosa is the oral and genital mucosa [9, 11, 19]. LCH can mimic seborrheic dermatitis, eczematous dermatitis, or manifest with solitary or grouped papules, nodules, or ulcerations. Pruritus is a common feature described by patients [11].

## CASE REPORT

A patient of 8 months of age was admitted to the Department of Dermatology for Children for the diagnosis and treatment of various types of skin lesions. Lesions were present from 4 months of age. The skin lesions were originally diagnosed as seborrheic dermatitis.

Dermatological examination revealed multiple erythematous-papular lesions with yellow scales on the scalp, temples and face and oozing erythematous and erosive lesions mainly on the stomach, upper chest, groin, gluteal cleft and armpits (figs. 1 A, B).

The perinatal history was uncomplicated, the child had no chronic illnesses so far.

Laboratory tests were performed: complete blood count with differential, urinalysis, glucose concentration, electrolytes, C-reactive protein (CRP), erythro-

choroba jest prawdopodobnie niedostatecznie diagnozowana [4, 14].

LCH może obejmować szereg narządów i układów organizmu. U 77–80% pacjentów objawy są wynikiem zajęcia układu kostnego [12].

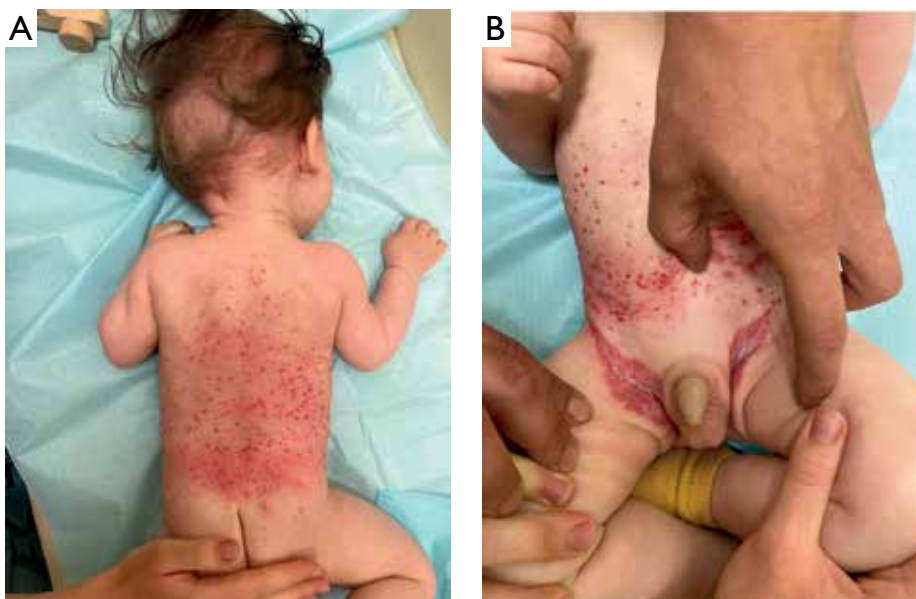
Zmiany skórne w przebiegu LCH są powszechne i dotyczą około 40% przypadków, jednak zajęcie procesem chorobowym wyłącznie skóry występuje rzadko (5%) [15]. Według dostępnych doniesień zmiany skórne są pierwszym objawem LCH u 80% pacjentów [16]. Skóra ulega zajęciu u 25–39% dzieci, natomiast powiększenie węzłów chłonnych w przebiegu LCH stwierdza się u 19% (najczęściej ze współistniejącymi zmianami w układzie kostnym), a zajęcie błon śluzowych u 13% dzieci. Nacieki LCH w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) występują u 6% chorych [8–11].

Zgodnie z kryteriami przyjętymi przez International Histiocyte Society w zależności od obrazu klinicznego LCH można podzielić na dwa typy: LCH jednoukładową (*single system* LCH – SS-LCH), w której zajęciu ulega jeden narząd, oraz LCH wieloukładową (*multisystem* LCH – MS-LCH), która obejmuje co najmniej dwa narządy. MS-LCH dzieli się z kolei na podtyp „niskiego ryzyka” i „wysokiego ryzyka”. U pacjentów z podtypem „niskiego ryzyka” nie występuje zajęcie narządów „wysokiego ryzyka” (tj. wątroby, płuc, śledziony, komórek układu krwiotwórczego). U chorych z podtypem „wysokiego ryzyka” stwierdza się zajęcie procesem chorobowym co najmniej jednego z wymienionych narządów [17]. Największe prawdopodobieństwo zgonu występuje u dzieci z zajęciem wątroby, śledziony lub szpiku kostnego [5, 18].

Izolowane zmiany skórne stwierdzane są stosunkowo rzadko u pacjentów dorosłych w porównaniu z dziećmi. Do najczęściej występujących pierwotnych zmian skórnych należą: pęcherzyki, grudki i krostki, wykwity przypominające łojotokowe zapalenie skóry, zmiany na błonach śluzowych (nadżerki, wybroczyny i ziarniniaki), grudki rumieniowe, wrzodzące zmiany guzkowe oraz uogólnione wybroczyny. Zmiany w przebiegu LCH są umiejscowione najczęściej na skórze tułowia, głowy i szyi, rzadziej na kończynach, w okolicach wyprzeniowych i na pośladkach, a sporadycznie na śluzówce jamy ustnej. Gdy zajęciu ulega błona śluzowa, najczęściej zmiany występują w obrębie jamy ustnej i narządów płciowych [9, 11, 19]. Obraz LCH może przypominać łojotokowe zapalenie skóry lub wypryskowe zapalenie skóry. Choroba może także objawiać się w postaci pojedynczych albo występujących w skupiskach grudek, guzków lub owrzodzeń. Pacjenci często zgłaszają występowanie świądu [11].

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent w wieku 8 miesięcy został przyjęty na oddział dermatologii dziecięcej w celu diagnostyki licznych zmian skórnych oraz podjęcia leczenia. Zmiany pojawi-



**Figure 1. A, B** – Clinical presentation before the treatment: multiple erythematous-papular lesions covered with yellow scales on the scalp, temples and face and oozing erythematous and erosive lesions mainly over the stomach, on the upper chest, groins, gluteal cleft and armpits

**Rycina 1. A, B** – Obraz kliniczny przed podjęciem leczenia: mnogie zmiany rumieniowo-grudkowe pokryte żółtą łuską na skórze głowy, skroni i twarzy oraz sączące zmiany o charakterze rumieniowo-nadżerkowym umiejscowione głównie na brzuchu, w górnej części klatki piersiowej, w pachwinach, pod pachami oraz w okolicy szpary pośladkowej

cyte sedimentation rate (ESR), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, DPA-Dx (component-resolved diagnostics of the most common childhood allergies) and abdominal ultrasound examination. There were no abnormalities in laboratory and imaging studies.

The patient was consulted by a gastroenterologist due to inhibition of the infant's weight gain, and lactation counseling was performed.

The patient was consulted by an ophthalmologist, and no abnormalities were found in the examination.

A biopsy from skin lesions was taken for histopathological examination. Histopathological examination revealed infiltrative changes in the dermis of cells expressing S-100 protein, CD1a, Langerin protein (CD207) and CD 68/PGM1. The image of the lesions and immunohistochemical tests confirmed the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis (LCH).

Reduction in the severity of skin lesions occurred after topical treatment, using a solution of gentian violet, fusidic acid and betamethasone.

The patient was transferred to the hematology department for children. Currently, he is under the care of the tertiary referral hospital. Oncologic examination, including complete blood count, comprehensive metabolic panel, skeletal survey, and non-contrast head computed tomography did not reveal any systemic involvement. In the case of our patient, it was decided not to start chemotherapy due to the exclusion of histiocytosis of internal organs.

ły się po raz pierwszy w 4. miesiącu życia i zostały pierwotnie zdiagnozowane jako łojotokowe zapalenie skóry.

W badaniu dermatologicznym stwierdzono liczne zmiany rumieniowo-grudkowe z żółtą łuską na skórze głowy, skroni i twarzy, a także sączące zmiany o charakterze rumieniowo-nadżerkowym umiejscowione głównie na brzuchu, w górnej części klatki piersiowej, w pachwinach, pod pachami oraz w okolicy szpary pośladkowej (ryc. 1 A, B).

Wywiad okołoporodowy był niepowikłany, a u niemowlęcia nie występowały żadne choroby przewlekłe.

Wykonano badania laboratoryjne obejmujące pełną morfologię krwi z rozmazem, badanie moczu, oznaczenie stężenia glukozy i elektrolitów, białka C-reaktywnego (CRP), odczynu Biernackiego (OB), aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST) oraz kreatyniny, panel najczęstszych alergenów pediatrycznych (DPA-Dx) oraz badanie USG jamy brzusznej. W badaniach zarówno laboratoryjnych, jak i obrazowych nie stwierdzono nieprawidłowości.

W związku z zahamowaniem przyrostu prawidłowej masy ciała dziecka zlecono konsultację gastroenterologiczną. Matce udzielono porad laktacyjnych.

U dziecka przeprowadzono także badanie okulistyczne. Nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego.

Pobrano wycinek skóry objętej zmianami chorobowymi w celu przeprowadzenia badania histopatologicznego. W obrazie histopatologicznym wykazano zmiany naciekowe w skórze właściwej złożone z komórek wykazujących ekspresję białka S100, CD1a, langeryny (CD207) i CD 68/PGM1. Charakterystyka zmian oraz wyniki ba-

During follow-up, routine imaging revealed lytic bone changes, X-ray and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) exhibited penetration or osteolytic bone destruction, involvement of other internal organs was excluded. In our patient's case, LCH was classified as low-risk multisystem disease. Systemic chemotherapy regimen involving the combination of vinblastine and prednisone was administered.

The patient responded well to treatment, partial regression of lytic bone lesions was observed.

## DISCUSSION

LCH is a rare disorder characterized by the accumulation and proliferation of abnormal Langerhans cells in various tissues and organs. The exact pathogenesis of LCH is not fully understood, but there are several proposed genetic, immunologic, and environmental mechanisms that may contribute to its development [20].

Key aspects of the pathogenesis of LCH include the following:

- **Clonal proliferation:** LCH is thought to arise from a clonal proliferation of abnormal Langerhans cells. Clonality suggests that these cells are derived from a single precursor cell that underwent genetic mutations, leading to uncontrolled growth and survival. In LCH, these cells become abnormal and lose their normal immune-regulatory functions. Instead, they become proliferative and can infiltrate various organs, forming characteristic granulomas. The uncontrolled proliferation of Langerhans cells may occur in response to various stimuli, including infections or inflammatory signals [1, 3, 4, 15].
- **Genetic mutations:** Genetic studies have revealed that some cases of LCH have been associated with specific genetic mutations. The most common genetic mutation identified in LCH is the BRAF V600E mutation, which is present in approximately 50–60% of cases. This mutation leads to the activation of the MAPK/ERK signaling pathway, contributing to uncontrolled cell growth and survival [6, 15, 21, 22].
- **Dysregulated immune response:** There is evidence to suggest that LCH may result from an abnormal immune response to various triggers, such as infections or environmental exposures. The precise triggers remain unclear, but they could lead to the activation of Langerhans cells and subsequent uncontrolled proliferation. However, the specific triggers have not been definitively identified [15].
- **Inflammatory cytokines:** The LCH patients had significantly higher serum levels of IL-1Ra, IL-3, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , G-CSF, M-CSF, MIF, HGF, VEGF,

and immunohistochemical studies confirmed the diagnosis of histiocytosis with Langerhans cells.

After local treatment with fluorouracil, methotrexate, and prednisone, the skin changes improved.

The patient was transferred to the hematology department. Currently, the patient is under the care of a hospital at the III level of reference. In the oncological diagnostic workup, including a complete morphology of blood, a complex metabolic panel, an assessment of the skeletal system, and a head CT scan without contrast, no changes were observed. In the described case, the decision was made to discontinue chemotherapy due to the exclusion of systemic disease.

During routine control imaging, lytic bone changes were observed. Radiographic (RTG) and positron emission tomography/computed tomography (PET/TK) scans showed lytic bone changes. Systemic disease was excluded. In the described case, the decision was made to discontinue chemotherapy due to the exclusion of systemic disease.

The patient responded well to treatment – a partial regression of lytic bone lesions was observed.

## OMÓWIENIE

LCH jest rzadką chorobą, która charakteryzuje się gromadzeniem i proliferacją nieprawidłowych komórek Langerhansa w wielu tkankach i narządach organizmu. Patogeneza LCH nie jest dokładnie poznana, ale wskazuje się, że do rozwoju choroby może się przyczyniać kilka mechanizmów o podłożu genetycznym, immunologicznym i środowiskowym [20].

Do istotnych czynników w patogenezie LCH należą:

- **Proliferacja klonalna:** uważa się, że LCH jest skutkiem proliferacji klonalnej nieprawidłowych komórek Langerhansa. Klonalność wskazuje, że komórki te wywodzą się od pojedynczej komórki prekursorowej, która uległa mutacjom genetycznym wywołującym niekontrolowany wzrost i przeżywalność. W przebiegu LCH komórki te ulegają zaburzeniu, tracąc prawidłowe funkcje immunoregulacyjne. Wskutek ich proliferacji następuje naciekanie różnych narządów skutkujące powstawaniem charakterystycznych nacieków ziarniniakowych. Niekontrolowana proliferacja komórek Langerhansa może być wywołana przez różne bodźce, m.in. zakażenia lub sygnały zapalne [1, 3, 4, 15].
- **Mutacje genetyczne:** badania genetyczne wykazują, że niektóre przypadki LCH mają podłoże w określonych mutacjach genetycznych. Najczęstszą mutacją wykrywaną u pacjentów z LCH jest mutacja V600E w genie *BRAF*. Dotyczy ona około 50–60% przypadków.

CCL2, CCL3, CCL7, CXCL1, and CXCL9 than the controls by univariate analysis. Of these, IL-9, IL-15 and MIF were significant by multivariate analysis; but not differed between MS and SS diseases. The LCH patients with the *BRAF* V600E mutation had higher serum levels of CCL7. These cytokines can promote the recruitment and activation of immune cells, contributing to the formation of granulomas [12, 15, 23].

Overall, LCH is a complex disease with multiple potential factors contributing to its development. Ongoing research aims to uncover the precise mechanisms underlying LCH pathogenesis, which may lead to improved diagnostic and therapeutic approaches for this condition.

First-line treatment for skin-confined LCH requires watchful waiting, as the lesions may resolve spontaneously, especially when the disease is limited and causing minimal symptoms, a “watch and wait” approach may be adopted [5, 12]. This involves close monitoring of the disease’s progression without immediate intervention. Medium to high-potency topical glucocorticosteroids are considered as a first-line treatment for LCH. They help reduce inflammation and can be effective in controlling symptoms. The appropriate therapy for refractory cases remains controversial [9, 10, 12, 24]. Other topical options include nitrogen mustard and tacrolimus [25]. Phototherapy with psoralen plus ultraviolet A (UVA) or UVB light can be effective, but the child’s ability to participate in therapy and the potential for late cutaneous malignancy limit its use [10, 15, 25]. Oral treatment options include methotrexate and thalidomide, both of which have been used to treat severe or recalcitrant LCH [26, 27]. For more extensive or severe cases of LCH, chemotherapy agents like vinblastine may be used [15]. These drugs target and kill the abnormal cells responsible for the disease. The choice of chemotherapy agents will depend on the specific circumstances and the patient’s age. In recent years, targeted therapies have shown promise in treating LCH. The discovery of *BRAF* and *MAP2K1* mutations in LCH has led to targeted therapies acting upon the RAS/RAF/MEK/ERK pathway [1, 2]. Drugs like vemurafenib and dabrafenib, for patients with LCH involving the *BRAF* V600E mutation, have been used in certain situations. Small series and anecdotal case reports of refractory and relapsed LCH have shown responses to the *BRAF* inhibitors, vemurafenib and dabrafenib [21, 22]. Lack of pediatric long-term safety data may raise questions about using these drugs in children with LCH. The optimal design of therapy is unknown, given that 75% of adults with histiocytosis relapse after discontinuation of *BRAF* inhibitors [28], indicating that therapy is not a permanent cure. Consequently, in children with LCH, a study of *BRAF* or MEK inhibitors, rigorously controlled and carefully

Mutacja ta prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego MAPK/ERK, co przyczynia się do niekontrolowanego wzrostu i przeżywalności komórek [6, 15, 21, 22].

- Dysregulacja odpowiedzi immunologicznej: dostępne są dane wskazujące, że LCH może być wynikiem nieprawidłowej odpowiedzi układu immunologicznego na różne czynniki wyzwalające, takie jak zakażenia czy narażenie na czynniki środowiskowe. Czynniki wyzwalające nie zostały do końca poznane, jednak ustalono, że mogą one prowadzić do aktywacji komórek Langerhansa oraz ich niekontrolowanej proliferacji. Dotychczas nie udało się definitywnie ustalić, jakie czynniki wyzwalające wywołują ten proces [15].
- Cytokiny zapalne: na podstawie analizy jednoczynnikowej stwierdzono podwyższone stężenie IL-1Ra, IL-3, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , G-CSF, M-CSF, MIF, HGF, VEGF, CCL2, CCL3, CCL7, CXCL1 i CXCL9 w surowicy pacjentów z LCH w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród wymienionych powyżej parametrów istotność statystyczną w analizie wieloczynnikowej wykazano dla stężeń IL-9, IL-15 i MIF, bez różnic między wariantami MS i SS choroby. U pacjentów z LCH z wykrytą mutacją V600E w genie *BRAF* stwierdzono podwyższone stężenie CCL7 w surowicy. Cytokiny te mogą pobudzać rekrutację i aktywację komórek układu odpornościowego, co przyczynia się do powstawania ziarniniaków [12, 15, 23].

LCH to złożony stan chorobowy, a na jego rozwój wpływa szereg czynników. Prowadzone są badania, których celem jest precyzyjne ustalenie mechanizmów patogenezы LCH, co może przełożyć się na poprawę skuteczności metod stosowanych w diagnostyce i leczeniu schorzenia.

W terapii pierwszego wyboru u pacjentów z postacią LCH ograniczoną do skóry zalecane jest tzw. czujne wyczekiwanie, ponieważ zmiany mogą ustąpić samoistnie. Podejście „obserwuj i czekaj” jest zasadne zwłaszcza wówczas, gdy choroba ma charakter ograniczony i wywołuje jedynie minimalne objawy [5, 12]. W ramach tej strategii zaleca się ściśle monitorowanie postępów choroby bez natychmiastowej interwencji. W leczeniu pierwszego wyboru LCH można stosować miejscowe glikokortykosteroidy o średniej lub dużej sile działania. Leki te przyczyniają się do łagodzenia stanu zapalnego i mogą charakteryzować się skutecznością w kontrolowaniu objawów. Nie ma natomiast rekomendacji w zakresie optymalnego podejścia terapeutycznego w przypadkach opornych na leczenie [9, 10, 2, 24]. Inne leki zalecane w leczeniu miejscowym obejmują iperyt azotowy i takrolimus [25]. Skuteczna może być fotochemioterapia (psoralen w skojarzeniu z naswietlaniem promieniowaniem UVA lub UVB), jednak trudności związane z wdrażaniem tej metody leczenia u dzieci oraz ryzyko rozwoju nowotworów skóry w późniejszym okresie życia ograniczają jej zastosowa-

noting potential acute and late toxicities, optimal duration and cost, is needed [1]. In very severe or refractory cases, hematopoietic stem cell transplantation may be considered as a potential treatment option. This involves replacing the patient's bone marrow with healthy stem cells from a donor. Medications that modulate the immune system, such as interferon- $\alpha$ , may be prescribed to control the disease and reduce its impact on affected organs [15, 20]. In certain instances, surgical excision of isolated skin lesions may be considered, especially if they are causing significant symptoms or if there is concern about malignancy.

Taverna *et al.* [29], O'Kane *et al.* [30] and Dodd *et al.* [24] each reported a case of adult cutaneous LCH treated with imiquimod. Patients experienced rapid clearance of lesions with minimal adverse effects. LCH may be confined to the skin and is often a benign disease. It is important to rule out visceral involvement and monitor progression to systemic LCH over time.

All patients should undergo a thorough history and physical examination to assess the extent of the disease. Attention is directed to the skin, lymph nodes, ears, oral cavity and mucosa, skeletal system, lungs, thyroid, liver, spleen and central nervous system. Constitutional symptoms (fevers, chills, fatigue, weight loss, and lymphadenopathy) are sought and may indicate bone marrow or lymph node involvement. Polyuria or polydipsia could suggest pituitary involvement, while headaches, nystagmus, tinnitus might indicate cranial infiltration affecting ocular or auricular structures. A complete blood count, comprehensive metabolic panel, skeletal survey, chest radiography and sonography of the liver and spleen are recommended [5, 11]. It is crucial to appropriately screen all patients diagnosed with cutaneous LCH for internal organ involvement as this can affect management and overall prognosis. The authors aim to highlight the need for further investigations to ultimately dictate standardized management and treatment for isolated cutaneous LCH in the child population.

## CONCLUSIONS

The clinical presentation of cutaneous LCH might be confusing and resemble other entities, making the diagnosis difficult. The aim of the article was to present the case of a boy with a skin-confined LCH and discuss the pathophysiology and differential diagnosis of this group of proliferative diseases.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

[10, 15, 25]. Leczenie doustne ciężkich oraz opornych na terapię przypadków LCH można także prowadzić z zastosowaniem metotreksatu i talidomidu [26, 27]. U chorych z rozległymi zmianami lub ciężkim przebiegiem LCH można także stosować chemioterapeutyki, m.in. winblastynę [15]. Leki te są ukierunkowane na eliminowanie nieprawidłowo pobudzonych komórek odpowiedzialnych za rozwój choroby. Wybór schematu chemioterapii zależy od konkretnych uwarunkowań klinicznych i wieku pacjenta. W ostatnich latach obiecujące wyniki leczenia LCH uzyskiwano również przy zastosowaniu terapii ukierunkowanych. Odkrycie mutacji w genach *BRAF* i *MAP2K1* u chorych z LCH spowodowało opracowanie terapii celowanych, które oddziałują na szlak sygnałowy RAS/RAF/MEK/ERK [1, 2]. W określonych sytuacjach klinicznych u chorych z LCH i stwierdzoną mutacją V600E w genie *BRAF* zastosowanie ma także wemurafenib i dabrafenib. W małych seriach i sporadycznych opisach przypadków odpornej na leczenie i nawrotowej LCH obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie inhibitorami *BRAF*, wemurafenibem i dabrafenibem [21, 22]. Brak długookresowych danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia w populacjach pediatrycznych może jednak budzić wątpliwości co do stosowania tych leków u dzieci z LCH. Nie opracowano dotąd optymalnego schematu terapeutycznego, a u 75% dorosłych pacjentów z histiocytozą po odstawieniu inhibitorów *BRAF* następuje nawrót [28]. Wskazuje to, że efekt leczenia nie jest trwały. W związku z tym przydatna byłaby ocena inhibitorów *BRAF* lub *MEK* u dzieci z LCH w ramach rygorystycznie kontrolowanego badania prowadzonego z dbałością o ścisłe rejestrowanie potencjalnych objawów toksyczności ostrej i późnej, optymalnego czasu trwania terapii oraz kosztów [1]. W bardzo ciężkich lub opornych na leczenie przypadkach można rozważyć przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jako potencjalną opcję terapeutyczną. Metoda polega na zastąpieniu szpiku kostnego pacjenta zdrowymi komórkami macierzystymi pobranymi od dawcy. U pacjentów można także wprowadzać leki modulujące układ odpornościowy, np. interferon  $\alpha$ , aby kontrolować chorobę i ograniczać jej wpływ na zajęte narządy [15, 20]. W niektórych przypadkach można rozważyć chirurgiczne usuwanie pojedynczych zmian skórnych, jeśli wywołują one nasilone objawy lub istnieje podejrzenie ich złośliwości.

W pracach Taverna i wsp. [29], O'Kane i wsp. [30] oraz Dodd i wsp. [24] opisano po jednym przypadku leczenia imikwimodem skórnej postaci LCH u dorosłego pacjenta. U leczonych chorych obserwowano szybkie ustępowanie zmian chorobowych przy minimalnych działaniach niepożądanych, ponieważ LCH ma często łagodny przebieg ograniczony do zmian skórnych. Ważne jest, aby u pacjentów wykluczać zajęcie narząd-

dów wewnętrznych i monitorować ewentualną progresję choroby do postaci ogólnoustrojowej.

U wszystkich chorych niezbędne jest zbieranie szczegółowego wywiadu i badanie fizykalne w celu oceny zaawansowania choroby. Szczególną uwagę należy zwracać na skórę, węzły chłonne, uszy, jamę ustną i błony śluzowe, układ kostny, płuca, tarczycę, wątrobę, śledzionę i ośrodkowy układ nerwowy. Obserwowane objawy konstytucjonalne (gorączka, dreszcze, zmęczenie, utrata masy ciała i powiększenie węzłów chłonnych) mogą wskazywać na zajęcie szpiku kostnego lub węzłów chłonnych. Wielomocz lub patologicznie wzmożone pragnienie mogą sugerować zajęcie przysadki mózgowej, natomiast ból głowy, oczopląs i szumy uszne mogą oznaczać obecność nacieku wewnątrzczaszkowego obejmującego strukturę wzrokowe i słuchowe. Z badań dodatkowych zalecana jest pełna morfologia krwi, kompleksowy panel metaboliczny, badanie układu kostnego, RTG klatki piersiowej oraz USG wątroby i śledziony [5, 11]. Istotne znaczenie ma dokładne badanie wszystkich pacjentów z rozpoznaną postacią skórną LCH w kierunku zajęcia narządów wewnętrznych, ponieważ może to mieć wpływ na leczenie i ogólne rokowanie. Autorzy artykułu wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań, które umożliwią opracowanie standardowych protokołów postępowania i leczenia izolowanej skórnej postaci LCH w populacji pediatrycznej.

## WNIOSKI

Obraz kliniczny skórnej postaci histiocytozy z komórek Langerhansa może naśladować inne jednostki chorobowe, co utrudnia prowadzenie diagnostyki różnicowej. Celem niniejszego artykułu było przedstawienie przypadku chłopca z rozpoznaniem LCH o postaci ograniczonej do skóry oraz omówienie patofizjologii i diagnostyki różnicowej chorób proliferacyjnych z tej grupy.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## References

### Piśmiennictwo

1. **Abla O., Rollins B., Ladisch S.:** Langerhans cell histiocytosis: progress and controversies. *Br J Haematol* 2019, 187, 559-562.
2. **Lau S.K., Chu P.G., Weiss L.M.:** Immunohistochemical expression of langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol* 2008, 32, 615-619.
3. **Rodriguez-Galindo C., Allen C.E.:** Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020, 135, 1319-1331.
4. **Allen C.E., Merad M., McClain K.L.:** Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2018, 379, 856-868.
5. **Goyal G., Tazi A., Go R.S., Rech K.L., Picarsic J.L., Vassallo R., et al.:** International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood* 2022, 139, 2601-2621.
6. **Fang J., Chen J., Deng C., Li J., Huang T., Li Y., et al.:** Langerhans cell histiocytosis in a pediatric patient with simultaneous gastrointestinal and skin involvement: a case report and literature review. *Fetal Pediatr Pathol* 2023, 42, 483-487.
7. **St Claire K., Bunney R., Ashack K.A., Bain M., Braniecki M., Tsoukas M.M.:** Langerhans cell histiocytosis: a great imitator. *Clin Dermatol* 2020, 38, 223-234.
8. **Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., et al.:** Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013, 60, 175-178.



9. Adam E., Jubran R., Weitzman S.: Epidemiology and clinical manifestation of Langerhans cell histiocytosis in children. [In:] *Histiocytic Disorders*. Abła O, Janka G (eds.) 1<sup>st</sup> ed. Springer, 2018.
10. Hutter C., Minkov M.: Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther* 2016, 5, 81-91.
11. Kroks J., Minkov M., Weatherall A.G.: Langerhans cell histiocytosis in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 1047-1056.
12. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F.: Childhood Langerhans cell histiocytosis: a disease with many faces. *World J Pediatr* 2019, 15, 536-545.
13. Guyot-Goubin A., Donadieu J., Barkaoui M., Bellec S., Thomas C., Clavel J.: Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008, 51, 71-75.
14. Aricò M., Girschikofsky M., Génereau T., Klersy C., McClain K., Grois N., et al.: Langerhans cell histiocytosis in adults: report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003, 39, 2341-2348.
15. Astigarraga I., García-Obregón S., Pérez-Martínez A., Gutiérrez-Carrasco I., Santa-María V., Iturrate C.R., et al.: Grupo de Histiocitosis de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Langerhans cell histiocytosis. Advances in pathogenesis and clinical practice. *An Pediatr* 2022, 97, 130.e1-130.e7.
16. Satter E.K., High W.A.: Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 291-295.
17. **Histiocyte Society**.: 2009 Langerhans cell histiocytosis evaluation and treatment guidelines. Histiocyte Society online. 2009 cited 2010-02. Available from: <https://www.hematologie-amc.nl/bestanden/hematologie/bijlagennietinDBS/SocietyLCH-TreatmentGuidelines.PDF>
18. Gadner H., Grois N., Pötschger U., Minkov M., Aricò M., Braier J., et al.: Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008, 111, 2556-2562.
19. Medina M.Á., Meyer W., Echeverri C., Builes N.: Langerhans cell histiocytosis: case report and literature review. *Biomedica* 2021, 41, 396-402.
20. García Díaz M.P., De Luca Sologaitoa A., De Paula Vernetta C., Moreno M.A., Galeano Paniagua L.A., Fernández M.M., et al.: Langerhans cell histiocytosis of the head and neck in the pediatric population in a tertiary center: clinical presentation, classification and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022, 155, 111073.
21. Bhatia A., Ulaner G., Rampal R., Hyman D.M., Abdel-Wahab O., Durham B.H., et al.: Single-agent dabrafenib for BRAFV600E mutated histiocytosis. *Haematologica* 2018, 103, e177-e180.
22. Diamond E.L., Subbiah V., Lockhart A.C., Blay J.Y., Puzanov I., Chau I., et al.: Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of data from the histology-independent, phase 2, open label VE-BASKET study. *JAMA Oncol* 2018, 4, 384-388.
23. Morimoto A., Oh Y., Nakamura S., Shioda Y., Hayase T., Imamura T., et al.: Japan Langerhans cell histiocytosis Study Group.: Inflammatory serum cytokines and chemokines increase associated with the disease extent in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Cytokine* 2017, 97, 73-79.
24. Dodd E., Hook K.: Topical imiquimod for the treatment of childhood cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dermatol* 2016, 33, e184-e185.
25. Krafchik B., Pope E., Walsch S.: Histiocytosis of the skin in children and adults. [In:] *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. S. Weitzman, R.M. Egeler (eds.). Cambridge University Press, Cambridge, 2005, 130-153.
26. Steen A.E., Steen K.H., Bauer R., Bieber T.: Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol* 2001, 145, 137-140.
27. McClain K.L., Kozinetz C.A.: A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48, 44-49.
28. Cohen Aubart F., Emile J.F., Carrat F., Charlotte F., Benameur N., Donadieu J., et al.: Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017, 130, 1377-1380.
29. Taverna J.A., Stefanato C.M., Wax F.D., Demierre M.F.: Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis responsive to topical imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 911-913.
30. O'Kane D., Jenkinson H., Carson J.: Langerhans cell histiocytosis associated with breast carcinoma successfully treated with topical imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, e829-e832.

Received: 30.06.2023

Accepted: 22.11.2023

Otrzymano: 30.06.2023

Zaakceptowano: 22.11.2023

---

#### How to cite this article

Arasiewicz H., Dec M., Lesniak-Jakubiec L.: Diagnostic and therapeutic difficulties in the cutaneous form of Langerhans cell histiocytosis in infant. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110, 615-619. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.134678>.