



Neurohistiocytose langerhansienne

Loïc Le Guennec¹, Nadine Martin-Duverneuil², Karima Mokhtari³, Maria Santiago-Ribeiro⁴, Eléonore Bayen⁵, Antoine Del Cul⁶, Daniel Delgadillo¹, Aurélie Kas⁷, Carine Courtillot⁸, Julien Haroche⁹, Fleur Cohen⁹, Jean Donadieu¹⁰, Khê Hoang-Xuan^{1,11,12,13}, Ahmed Idbaih^{1,11,12,13}

Disponible sur internet le :
2 novembre 2016

1. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neurologie 2-Mazarin, Paris, France
2. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neuroradiologie, Paris, France
3. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neuropathologie, Paris, France
4. CHU de Tours, service de médecine nucléaire, Tours, France
5. UGECAM-IdF, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de médecine physique et de réadaptation, Paris, France
6. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de psychiatrie adulte, Paris, France
7. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de médecine nucléaire, Paris, France
8. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, Paris, France
9. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, institut E3M, service de médecine Interne 2, Paris, France
10. AP-HP, hôpital Trousseau, service d'oncologie hématologie pédiatrique, Paris, France
11. Université Pierre-et-Marie-Curie – Paris 6, centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (CRICM), UMR5 975, Paris, France
12. Inserm U 975, Paris, France
13. CNRS, UMR 7225, Paris, France

Correspondance :

Ahmed Idbaih, AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neurologie 2-Mazarin, Paris, France.
ahmed.idbaih@gmail.com, ahmed.idbaih@aphp.fr

Résumé

L'histiocytose langerhansienne (HL) est une maladie multisystémique rare. L'HL est correspond à une prolifération de cellules myéloïdes progénitrices au programme de différenciation altéré et au phénotype proche de celui des cellules dendritiques épidermiques, les cellules de Langerhans. Les cellules de l'HL sont caractérisées par l'expression de CD1a et de la langerin et par la présence (~ 50 %) de mutation du gène *BRAF*. L'atteinte neurologique ou neuro-HL est observée dans 5 à 10 % des cas. Trois formes de neuro-HL sont individualisées. La forme tumorale, représentant 45 % des neuro-HL, touche l'adulte jeune. Elle se caractérise un ou (des processus) expansif(s) intracrânien(s) prenant le contraste à l'IRM. Les manifestations neurologiques sont en rapport avec la (ou les) localisation(s) lésionnelle(s). L'analyse histologique des lésions neurologiques retrouve les caractéristiques de l'HL. Le traitement repose sur la chirurgie et/ou la chimiothérapie. La forme dégénérative, représentant 45 % des cas, se manifeste, principalement chez l'enfant, par un syndrome cérébello-spasmodique, un syndrome pseudobulbaire et/ou des troubles

neuropsychologiques. À l'IRM cérébrale, on observe dans la forme complète : (i) une atrophie corticale, (ii) des hypersignaux T2 de la substance blanche et (iii) des hypersignaux T1 de la substance grise profonde. Les analyses histologiques des lésions cérébrales, bien que rares, n'ont jamais mis en évidence d'histiocytes CD1a+ caractéristiques de la maladie mais des lésions aspécifiques de gliose, de perte neuronale, et/ou de démyélinisation. Le traitement est peu codifié et d'efficacité modeste. La rééducation fonctionnelle et la prise en charge socio-éducative, de ces jeunes patients, sont cruciales. La forme mixte combine les caractéristiques clinico-radiopathologiques des deux premières formes chez le même patient, et représente 10 % des neuro-HL. Les neuro-HL regroupent donc trois entités très distinctes sur le plan épidémiologique, clinique, radiologique et histologique nécessitant des prises en charge spécifiques.

■ Summary

Neuro-Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare multisystemic disease. LCH is characterized by proliferation of myeloid progenitors with altered differentiation program and similar phenotypic features to epidermal dendritic cells termed Langerhans cell. LCH cells express CD1a+ and langerin and exhibit BRAF V600E mutation in ~ 50% of cases. Neurological involvement or neuro-LCH is observed in 5 to 10% of cases. Three subtypes of neuro-LCH are individualized. The tumor type, accounting for 45% of neuro-LCH, affect mainly young adults. Tumor neuro-LCH is characterized by space occupying lesion(s) with contrast enhancement on MRI. Clinical symptoms are due to tumor brain location(s). Pathological examination of tumor neuro-LCH lesions reveals typical features of LCH. Treatment relies on surgical resection with/without chemotherapy. Degenerative neuro-LCH, accounting for 45% of cases, is usually revealed, mostly in children, by: (i) a cerebellar syndrome, (ii) a pyramidal syndrome, (iii) a pseudobulbar palsy, and/or (iv) cognitive disorders. On MRI, several signs may coexist: (i) cortex atrophy, (ii) white matter T2 hyperintensities, and (iii) deep gray matter T1 hyperintensities. Pathological analysis of degenerative neuro-LCH lesions have been rarely performed and have never detected CD1a+ histiocytes but unspecific lesions (i.e. gliosis, neuronal loss and/or demyelination). Treatment of degenerative neuro-LCH patients is poorly standardized and poorly efficient. Functional rehabilitation and socio-educational care of these young patients are crucial. The mixed subtype of neuro-LCH combines clinico-radio-pathological characteristics of the first two first forms in the same patient, and represents 10% of neuro-HL. Neuro-HL, therefore, includes three very distinct entities with epidemiological, clinical, radio-logical and histological specific features requiring specific medical management.

Introduction

L'histiocytose langerhansienne (HL) est une maladie rare dont l'incidence est évaluée à 1/200 000/an [1]. L'HL, dont la nature néoplasique ou réactionnelle demeure encore débattue, tend à être reconnue comme une prolifération de cellules myéloïdes progénitrices au programme de différenciation altéré et au phénotype proche de celui des cellules dendritiques épidermiques, les cellules de Langerhans [2,3].

L'HL est une affection multisystémique susceptible d'affecter tous les organes avec un tropisme tout particulier pour le squelette crânien et extracrânien (~ 80 %), la peau (~ 40 %), l'axe hypothalamohypophysaire (~ 15 %), la sphère otorhinolaryngologique (~ 15 %) et les poumons (~ 15 %) [4-7]. L'atteinte du système nerveux (ou neuro-HL) est plus rare

et estimée à 5-10 % des cas [8]. Les neuro-HL sont classiquement classées en trois groupes en fonction de leurs caractéristiques clinico-radiologiques :

- la neuro-HL dite tumorale, qui se manifeste par un ou plusieurs processus expansif(s) au niveau du système nerveux central (SNC) ;
- la neuro-HL dégénérative, dont les lésions ne correspondent pas à des processus occupant de l'espace ;
- enfin la neuro-HL mixte combine, chez le même patient, les deux types de lésions.

Neuro-HL tumorale

La neuro-HL tumorale représente ~ 45 % des neuro-HL [9]. Elle touche principalement l'adulte jeune, aux alentours de 20 ans,

avec une prédominance masculine. Le mode de début est généralement subaigu avec un syndrome d'hypertension intracrânienne, des crises comitiales et/ou des signes neurologiques déficitaires en rapport avec la (ou les) localisation(s) lésionnelle(s). En effet, les patients peuvent présenter un déficit moteur, un déficit sensitif, des troubles cognitifs, des paralysies des nerfs crâniens et/ou un syndrome cérébelleux. Les signes neurologiques sont inauguraux de l'HL dans la majorité des cas.

L'IRM cérébrale sans et avec injection de gadolinium retrouve un processus expansif intracrânien unique chez la majorité des patients. Les formes multifocales sont plus rares. Les lésions intracrâniennes apparaissent en hyposignal T1 et hypersignal T2 à l'IRM et prennent fortement et de manière homogène le produit de contraste (figure 1). Bien que les hémisphères cérébraux soient le plus fréquemment touchés, les lésions peuvent se localiser dans n'importe quelle région du SNC. Enfin, il faut citer les localisations, plus rares, au niveau de la dure mère, du tronc cérébral, du cervelet, des nerfs crâniens, des racines nerveuses, des plexus choroïdes, et de la moelle épinière.

La découverte de telles lésions, en l'absence d'HL connue, peut éventuellement soulever le diagnostic différentiel d'un gliome malin, d'un lymphome cérébral, d'un papillome en cas d'atteinte des plexus choroïdes, de métastases cérébrales en cas de lésions multiples, mais également de lésions inflammatoires tumorales (ex. neurosarcoïdose). Certaines topographies comme les localisations dures peuvent simuler une

pachyméningite inflammatoire ou infectieuse, un méningiome, une métastase durale, un lymphome durale ou un plasmocytome. Un processus expansif de la fosse postérieure, chez un enfant, fait redouter un gliome du tronc cérébral ou un médulloblastome. Enfin, il faut citer les rares localisations au niveau des nerfs optiques qui peuvent mimer un gliome ou un méningiome des voies optiques [10]. Il faudra donc s'attacher à rechercher un diabète insipide, des lésions osseuses, en particulier au niveau du crâne, et des lésions cutanées qui sont les atteintes systémiques les plus fréquemment associées aux lésions tumorales de la neuro-HL [11].

L'étude du LCR peut retrouver une méningite lymphocytaire non spécifique. Exceptionnellement, des cellules de l'HL peuvent être mises en évidence. Cependant, le plus souvent, le LCR est normal.

En l'absence de localisation systémique accessible à un geste diagnostique, une biopsie cérébrale ou résection de la lésion cérébrale est recommandée. L'examen neuropathologique met en évidence une prolifération histiocyttaire typique de l'HL (CD1a+/CD68-/Langerin+/Granule de Birbeck+ avec ou sans mutation *BRAFV600E*).

Sur le plan thérapeutique, la résection chirurgicale complète de la (ou des) lésion(s), quand elle est possible, est la meilleure option thérapeutique permettant une rémission lésionnelle complète prolongée et une analyse histomoléculaire exhaustive de la lésion. Quand celle-ci est incomplète, il n'existe aucun argument pour proposer un traitement complémentaire. La place de la radiothérapie n'est pas clairement établie. Compte tenu du jeune âge des patients on privilégiera en première intention la chimiothérapie dans les localisations cérébrales inopérables, multiples et/ou étendues. En effet dans ces situations, la radiothérapie nécessiterait un champ d'irradiation large et exposerait les patients, souvent jeunes, aux complications retardées de la radiothérapie. Dans ces cas, la vinblastine constitue le traitement de première ligne [12]. La cladribine ou 2CDA est utilisée en seconde ligne ou d'emblée dans les formes graves avec un taux de réponse tumorale complète de 66 % [13]. Le vémurafenib est une option thérapeutique dans les neuro-HL avec mutation V600E du gène *BRAF* [14]. Des résultats prometteurs ont été obtenus avec l'imatinib. Ils n'ont cependant jamais été reproduits de manière robuste et indépendante [15,16]. L'existence d'une maladie extra-neurologique évolutive, observée dans la moitié des cas, serait aussi un argument supplémentaire pour la chimiothérapie. Il faut citer un cas exceptionnel de régression spontanée [17].

Neuro-HL dégénérative

La neuro-HL dégénérative, dont la physiopathogénie reste encore mystérieuse, représente également ~ 45 % des neuro-HL [9]. Elle touche préférentiellement les jeunes enfants avec une prédominance masculine. Dans la grande majorité des cas, les manifestations neurologiques apparaissent

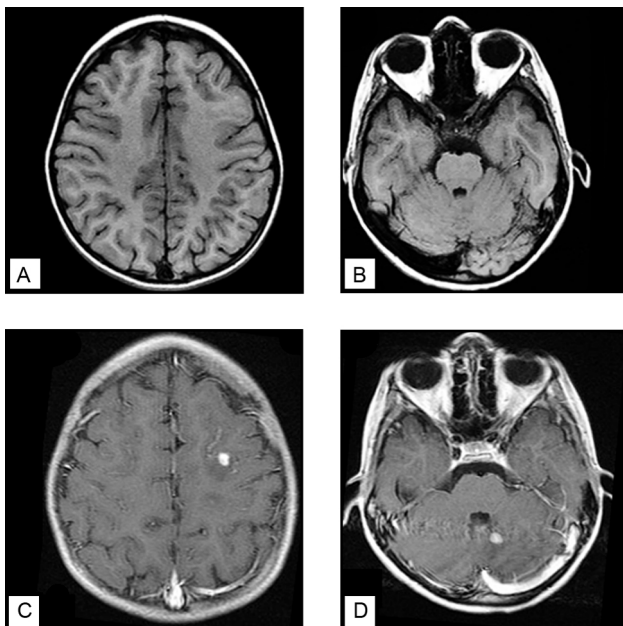


FIGURE 1

IRM cérébrale en coupe axiale séquence T1, (A, B) sans injection et (C, D) avec injection de produit de contraste : lésions tumorales multiples rehaussées par l'injection de produit de contraste

secondairement à l'atteinte extra-neurologique d'HL connue généralement depuis la petite enfance. La présentation neurologique initiale est dominée par l'installation progressive d'une ataxie cérébelleuse souvent accompagnée d'un syndrome tétraparalysique. Chez environ la moitié des patients, une altération des fonctions supérieures [18] dominée par un syndrome dysexécutif survient au cours de l'évolution [19]. Enfin, un syndrome pseudobulbaire apparaît également chez un quart des patients. Le tableau neurologique d'aggravation progressive se complique dans la majorité des cas d'une perte d'autonomie avec la nécessité de recourir à un fauteuil roulant. À noter que parmi les atteintes extra-neurologiques préexistantes chez ces patients, plus de la moitié des patients souffre d'un diabète insipide central par atteinte hypothalamohypophysaire, classé dans les atteintes endocriniennes, et non neurologiques, de l'HL. De plus, il a été constaté qu'une neuro-HL dégénérative survenait chez 11 % des patients atteints d'HL avec diabète insipide central par atteinte hypothalamohypophysaire dans les 15 ans suivant le diagnostic initial [20]. L'atteinte de la tige pituitaire constitue donc un facteur de risque de développer une neuro-HL dégénérative.

Dans une minorité de cas, l'atteinte neurologique dégénérative est inaugurale de la maladie mais elle ne reste jamais isolée au cours de l'évolution de la maladie d'où la nécessité d'une surveillance neurologique et systémique au long cours.

Radiologiquement, la majorité des patients présentent des anomalies cérébelleuses. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont une atteinte du corps médullaire du cervelet, sous la forme de lésions bilatérales et symétriques, apparaissant en hyposignal T1 et en hypersignal T2 à l'IRM, débordant parfois vers les pédoncules cérébelleux (figure 2). Les noyaux dentelés sont anormaux chez un tiers des patients, avec une présentation très particulière en hypersignal T1 spontané et en iso/hyposignal T2. Ces lésions ne sont pas rehaussées par l'injection de produit de contraste. Enfin, une atrophie cérébelleuse globale est retrouvée chez un tiers des patients. Les hémisphères cérébraux peuvent également présenter des anomalies radiologiques. Un

quart des patients ont des lésions de la substance blanche périventriculaire d'aspect non spécifique, arrondies, parfois confluentes, apparaissant en hyposignal T1 et en hypersignal T2, sans prise de contraste. De façon plus originale, des anomalies des noyaux gris centraux et plus précisément des *globus pallidus* sont retrouvées chez, environ un quart des patients, apparaissant en hypersignal T1 spontané sans prise de contraste et normaux en T2. De façon plus rare, une atrophie corticale ainsi qu'une atrophie focale ou globale du corps calleux peut être retrouvée [21]. Concernant le tronc cérébral, celui-ci est anormal chez un tiers des patients, pouvant apparaître atrophique ou avec des anomalies de la substance blanche non spécifiques en hyposignal T1 et en hypersignal T2. À noter que ces différentes lésions décrites peuvent être isolées ou coexister chez un même patient. Enfin, il faut signaler que 10 % des patients présentant des symptômes typiques de neuro-HL dégénérative ont une IRM normale. Dans ces cas, la scintigraphie cérébrale au 18-FDG peut s'avérer intéressante montrant un profil métabolique assez caractéristique de la neuro-HL dégénérative avec, d'une part, un hypométabolisme bilatéral au niveau du cervelet, des noyaux caudés et du cortex frontal, et d'autre part, un hypermétabolisme bilatéral des amygdales cérébrales [22].

À l'inverse, certains patients initialement asymptomatiques présentent des anomalies IRM caractéristiques d'une forme dégénérative, avec durant leur suivi clinique à long terme, l'apparition de symptômes de neuro-HL dégénérative [23].

L'étude du LCR dans cette forme de neuro-HL est strictement normale. Les rares biopsies et nécropsies effectuées et publiées dans la littérature retrouvent des signes de démyélinisation, de destruction des cellules Purkinje, de destruction des cellules de la couche à grains et/ou de gliose. Il n'a jamais été mis en évidence de prolifération histiocytaire sur les prélèvements histologiques la neuro-HL dégénérative.

Le diagnostic est problématique dans les rares formes isolées de neuro-HL dégénérative. Seul un diagnostic de présomption peut être formulé sur la base d'une présentation clinoradiologique « évocatrice » et l'élimination des diagnostics différentiels.

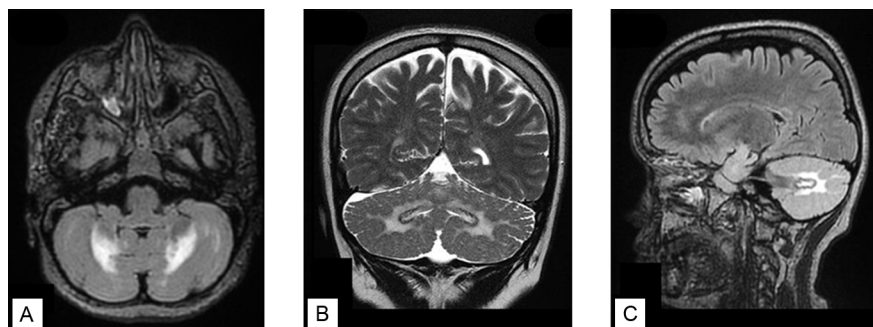


FIGURE 2

IRM cérébrale en séquences (A) Flair axial (B) T2 coronal et (C) Flair sagittal : aspect en cocarde du cervelet avec un hypersignal T2 bilatéral et symétrique du corps médullaire

À ce jour en dehors de l'acide-tout-trans-rétinoïque (ATRA) [24], aucun traitement n'a pu influencer, de manière significative, l'évolution de la maladie dans une étude prospective. De rares petites cohortes ou de rares observations individuelles de réponse ont été rapportées avec l'association vincristine et cytarabine [25], les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses [26,27], l'infliximab [28] et la cladribine [29].

Il ne semble pas exister de lien évident entre le statut de la maladie systémique et la rapidité de l'évolution neurologique.

Neuro-HL mixte

Représentant environ 10 % des neuro-HL, cette forme très rare prédomine également chez l'homme jeune, avec un âge de début plus tardif que dans la neuro-HL tumorale [9].

Les manifestations neurologiques peuvent être d'apparition subaiguë dans un tiers des cas, en rapport avec la ou les lésion(s) tumorale(s) expansive(s) intracrânienne(s), ou d'installation chronique en rapport avec des lésions dégénératives dans deux tiers des cas. L'atteinte neurologique n'est jamais isolée, et chez la quasi-totalité des patients les manifestations neurologiques apparaissent secondairement à l'atteinte systémique de l'HL. Les aspects neuroradiologiques combinent les lésions précédemment décrites dans la forme tumorale et la forme dégénérative, avec des caractéristiques morphologiques similaires. Il en est de même des aspects neuropathologiques obtenus à partir des cas autopsiques [30,31]. La réponse aux traitements est difficile à évaluer dans cette forme, en particulier parce qu'aucun suivi radiologique n'est disponible dans la littérature. Bien que les manifestations en rapport avec les granulomes cérébraux puissent partiellement s'améliorer avec certains traitements spécifiques

(ex. chirurgie, chimiothérapie), l'ataxie cérébelleuse s'aggrave progressivement et est responsable d'une perte progressive de l'autonomie locomotrice au cours de l'évolution.

Conclusion

Trois formes de neuro-HL sont individualisées :

- la forme tumorale ;
- la forme dégénérative ;
- la forme mixte.

Ces entités bien distinctes, tant sur le plan épidémiologique, clinique, neuroradiologique que pronostique, justifient une prise en charge multidisciplinaire diagnostique et thérapeutique spécifique.

Une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des complications neurologiques de l'HL et de leur physiopathogénie est nécessaire pour des traitements plus efficaces notamment pour la forme dégénérative qui reste la forme la plus problématique tant sur le plan diagnostique (dans les formes neurologiques pures) que sur le plan thérapeutique.

Remerciements : Groupe français d'étude des histiocytoses, Centre de référence des histiocytoses, Association histiocytose France, Registre des histiocytoses. Le programme « Investissements d'avenir » ANR-10-IAIHU-06. Institut universitaire de cancérologie (IUC).

Déclaration d'intérêts : Dr. Idbaih reports grants from Fondation ARC pour la recherche sur le Cancer, other from IntselChimos, personal fees from Novartis (janv 2014), other from Hoffmann-La Roche, other from Beta-Innov (juillet 2014), personal fees from Lettre du Cancérologue, other from Carthera, personal fees from BMS (nov 2015), personal fees from Roche (dec 2015), personal fees from Cipla (dec 2015) (certified continuing education), outside the submitted work. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Carstensen H, Ornvold K. [Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) in children]. *Ugeskr Laeger* 1993;155:1779-83.
- [2] Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X) - a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994;331:154-60.
- [3] Murakami I, Gogusev J, Fournet JC, Glorion C, Jaubert F. Detection of molecular cytogenetic aberrations in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Hum Pathol* 2002;33:555-60.
- [4] Yousem SA, Colby TV, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001;25:630-6.
- [5] Grois N, Potschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:228-33.
- [6] Katsas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalmo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1370-6.
- [7] Donadieu J, Rolon MA, Pion I, Thomas C, Doz F, Barkaoui M, et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:604-9.
- [8] A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75:17-24.
- [9] Idbaih A, Hoang-Xuan K. Neurohistiocytose langerhansienne : étude de 119 observations [Thèse de médecine]. Paris: Université Pierre-et-Marie-Curie; 2004.
- [10] Liauw L, Vielvoye GJ, de Keizer RJ, van Duinen SG. Optic nerve glioma mimicking an optic nerve meningioma. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:258-61.
- [11] Grois N, Fahrner B, Arcenci RJ, Henter JL, McClain K, Lassmann H, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010;156:873-81 [81].
- [12] Ng Wing Tin S, Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Garel C, Ribeiro M, Parker JL, et al. Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nationwide retrospective study. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:83.
- [13] Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, Ettinger LJ, Kellie SJ, Allen JC, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell

- histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:72-9.
- [14] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013;121:1495-500.
- [15] Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 2004;351:1034-5.
- [16] Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido-Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010;28:e633-6.
- [17] Yamaguchi S, Oki S, Kurisu K. Spontaneous regression of Langerhans cell histiocytosis: a case report. *Surg Neurol* 2004;62:136-40 [discussion 40-1].
- [18] Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C, Parry L, Pritchard J, Vargha-Khadem F. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. *J Clin Oncol* 2003;21:2961-7.
- [19] Le Guennec L, Decaix C, Donadieu J, Santiago-Ribeiro M, Martin-Duverneuil N, Levy R, et al. The cognitive spectrum in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *J Neurol* 2014;261:1537-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7375-y>
- [20] Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004;144:344-50.
- [21] Martin-Duverneuil N, Idhah A, Hoang-Xuan K, Donadieu J, Genereau T, Guillemin R, et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2006;16:2074-82.
- [22] Ribeiro MJ, Idhah A, Thomas C, Remy P, Martin-Duverneuil N, Samson Y, et al. 18F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol* 2008;255:575-80.
- [23] Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, Polak M, Donadieu J. 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* 2011;96:E1352-60.
- [24] Idhah A, Donadieu J, Barthez MA, Geissmann F, Bertrand Y, Hermine O, et al. Retinoic acid therapy in "degenerative-like" neuro-langerhans cell histiocytosis: a prospective pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:55-8.
- [25] Allen CE, Flores R, Rauch R, Dauser R, Murray JC, Puccetti D, et al. Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:416-23.
- [26] Imashuku S, Okazaki N, Nakayama M, Fujita N, Fukuyama T, Koike K, et al. Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:308-11.
- [27] Imashuku S, Fujita N, Shioda Y, Noma H, Seto S, Minato T, et al. Follow-up of pediatric patients treated by IVIG for Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative CNS disease. *Int J Hematol* 2015;101:191-7.
- [28] Chohan G, Barnett Y, Gibson J, Reddel SW, Barnett MH. Langerhans cell histiocytosis with refractory central nervous system involvement responsive to infliximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:573-5.
- [29] Pardanani A, Phylly RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:301-6.
- [30] Hasegawa K, Mitomi T, Kowa H, Motoori T, Yagisita S. A clinico-pathological study of adult histiocytosis X involving the brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1008-12.
- [31] Colombo N, Causarano RR, Galli C. Cerebral localization of Langerhans cell histiocytosis: MRI-neuropathologic correlations. *Neuroradiology* 1999;41:548-9.