

朗格汉斯细胞组织细胞增生症肝损伤的相关研究及进展

张丽莉, 黄雅琴, 杨文婷, 杨晋辉*

昆明医科大学第二附属医院消化内科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年3月22日; 录用日期: 2025年4月15日; 发布日期: 2025年4月23日

摘要

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans Cell Histiocytosis, LCH)是一种以病理性朗格汉斯细胞克隆性增殖为特征的罕见疾病, 主要影响免疫系统, 近年来研究发现其与多脏器损伤之间存在潜在关联, 尤其是肝损伤。肝脏作为重要的代谢和解毒器官, 其损伤可能导致严重的临床后果。尽管已有一些关于LCH的研究探讨其发病机制和临床表现, 但现阶段对LCH导致肝损伤的具体病理机制仍不够清晰, 且临床管理策略的制定亦缺乏系统性指导。本综述旨在综合近年来的研究成果, 探讨LCH与肝损伤之间的关系, 分析其潜在的病理机制、临床表现以及目前的治疗策略, 以期为临床实践提供参考和指导, 推动对该疾病的进一步研究与理解。

关键词

朗格汉斯细胞组织细胞增生症, 肝损伤, 病理机制, 临床表现

Research and Advances on Langerhans Cell Histiocytosis-Related Liver Injury

Lili Zhang, Yaqin Huang, Wenting Yang, Jinhui Yang*

Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Mar. 22nd, 2025; accepted: Apr. 15th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by the pathological clonal

*通讯作者。

文章引用: 张丽莉, 黄雅琴, 杨文婷, 杨晋辉. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症肝损伤的相关研究及进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2650-2657. DOI: 10.12677/acm.2025.1541224

proliferation of Langerhans cells, primarily affecting the immune system. Recent studies have found a potential association between LCH and multi-organ damage, particularly liver injury. The liver, as an important metabolic and detoxification organ, can lead to severe clinical consequences when damaged. Although some studies have explored the pathogenesis and clinical manifestations of LCH, the specific pathological mechanisms by which LCH causes liver injury remain unclear, and there is a lack of systematic guidance for clinical management strategies. This review aims to synthesize recent research findings, explore the relationship between LCH and liver injury, analyze its potential pathological mechanisms, clinical manifestations, and current treatment strategies, in order to provide reference and guidance for clinical practice and promote further research and understanding of this disease.

Keywords

Langerhans Cell Histiocytosis, Liver Damage, Pathological Mechanisms, Clinical Manifestations

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)是一种罕见的肿瘤样疾病,由异常增殖的朗格汉斯(Langerhans)细胞形成肉芽肿性病变[1]。Langerhans 细胞源自骨髓的树突状细胞,其有形态学特征是有显著的细胞核深染、富含内质网和高尔基体,并含有 Birbeck 颗粒等标志性结构[1]。LCH 可累及多个器官,肝脏受累时常出现胆汁淤积、皮肤瘙痒、高结合胆红素血症等症状,晚期可因肝功能衰退而出现低蛋白血症[2]。肝脏病理学检查在确诊中地位关键,可见朗格汉斯细胞浸润及与胆道炎类似的病变[3]。多系统型 LCH 合并肝脏受累预后不良,但早期诊断与化疗等及时干预可明显改善结局,肝移植亦是重度肝损伤时的可行方案[2]。近年来关于 LCH 的研究主要在于探索发病机制相关的新分子标记物,这些或许将为靶向治疗打开新的窗口[1]。虽对 LCH 引发肝损伤的机理尚无全面认知,但研究表明 LCH 细胞增殖可能经由多种途径致使肝脏损伤。例如,LCH 细胞的浸润可能会触发局部炎症反应,进而导致肝细胞的损伤和功能障碍[1][4]。在 LCH 患者中常见的免疫系统异常也可能加剧肝脏的损伤,也就提示我们在临床治疗中需要综合考虑患者的免疫状态与肝脏机能。综上所述,LCH 与肝损伤之间的关系值得深入研究,厘清其导致肝损伤的运行机制可以助力对疾病的理解更进一步,又能推动开发疗效突出的治疗办法给临床使用。在未来的研究中,探索 LCH 的早期诊断方法和针对性的治疗方案将是改善患者预后的关键。

2. LCH 的发病机制

LCH 的发病机制,目前尚未完全明确,但目前研究指向遗传易感性和环境因素之间的微妙联系。具体而言 Langerhans 细胞的异常增生可能是基因突变或染色体异常引起,BRAF 基因的 V600E 突变在一些患者中被发现,这可能与疾病的进展和预后紧密相连[5]-[7]。另外 Langerhans 细胞的增生也可能与免疫系统的失调有关,在一些情况下,Langerhans 细胞可能对外界刺激(如感染或过敏原)产生过度反应,导致其异常增生和功能紊乱[8]-[10]。临床上观察到,在 LCH 患者中促炎因子如 IL-6 和 TNF- α 水平升高,这可能促进了 Langerhans 细胞的增生及活性[11][12]。同时,有研究显示,在多系统受累的患者中,血清中的可溶性白介素-2 受体(sIL-2R)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 10(IL-10)水平显著高于单系统受累者,这提示这些免疫指标可能与疾病严重程度相关[13]。此外,一些病例报告也强调了慢性炎症状态对

血管通透性的影响,从而导致临床表现,如胸腔积液等[14]。综上所述,尽管目前对 LCH 的发病机制仍存在许多未知,但已有证据表明遗传因素、免疫失调以及微环境中的促炎因子均在其发展中发挥重要作用。因此,对这些因素进行深入研究将有助于更好地理解该疾病,并为未来治疗策略提供新的思路。

3. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症肝损伤的相关机制

朗格汉斯细胞组织细胞增生症导致的肝损伤涉及多重病理机制。其核心为朗格汉斯细胞异常增殖并浸润肝脏组织,尤其是胆管周围区域,引发炎症级联反应;大部分 LCH 患者存在 BRAF V600E 突变,导致 MAPK 信号通路持续激活,促进病理性细胞增殖,这些异常活化的朗格汉斯细胞释放多种促炎细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6)和趋化因子,招募免疫细胞并加剧局部炎症,持续性炎症反应和细胞因子风暴促进星状细胞活化,导致肝纤维化进展,提示其病理机制具有多因素协同作用的特点。

3.1. 直接浸润与结构破坏

朗格汉斯细胞通过表达跨膜糖蛋白分子(CD1a)和酸性钙结合蛋白(S-100),形成结节状浸润,逐渐破坏胆管上皮,导致管腔的狭窄或闭塞,进而影响胆汁的正常流动。通过电镜观察,可以清晰地看到 Birbeck 颗粒,这一结构特征被认为是 LCH 细胞的超微结构标志,进一步揭示了其在病理过程中的重要作用[15]。

3.2. 细胞因子与炎症反应

朗格汉斯细胞组织细胞增生症与肝损伤之间的关系主要通过细胞因子和炎症反应的机制体现,细胞因子是由免疫细胞分泌的信号分子,参与调节免疫反应和炎症过程。在 LCH 患者中,异常增殖的朗格汉斯细胞可通过分泌多种促炎性细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6 (IL-6),这些因子可诱导或加重肝组织的炎症反应[16][17]。研究表明,NF- κ B 是一个参与调控多种炎症相关基因的表达的关键转录因子,LCH 可以通过抑制 NF- κ B 信号通路来减轻由脂多糖(LPS)引起的系统性急性炎症反应。NF- κ B 在调控 TNF- α 和 IL-6 等炎性因子的生成方面具有关键作用,因此,在 LCH 得到治疗后,可显著降低上述细胞因子的水平,减轻肝脏损伤并缓解炎症反应[18]。此外,LCH 还通过减少活性氧(ROS)的产生和脂质过氧化来保护肝脏,降低肝细胞的损伤程度[19]。但是细胞因子的过度释放会导致“细胞因子风暴”,这是一种病理状态,可能导致多脏器功能障碍[20],特别是在肝脏中,细胞因子的过量产生会导致肝细胞的凋亡和肝功能的进一步恶化[19][21]。因此,调节细胞因子的平衡,尤其是在 LCH 患者中,可能是防止肝损伤的重要策略。

3.3. 免疫功能的改变

LCH 患者免疫功能的改变也是导致肝损伤的关键因素,LCH 不仅影响细胞因子的分泌,还能通过调节免疫细胞的功能影响肝脏的健康。目前已有证据表明,LCH 可增强巨噬细胞及 T 细胞等在肝脏监测与组织修复过程中起重要作用的免疫细胞活性,同时也会引起免疫系统的过度激活,导致多种促炎细胞因子的释放,进而诱发肝脏炎症与损害。此外,免疫细胞一旦功能紊乱,肝脏代谢往往受牵连,应对感染或其他应激的应对能力也同步减弱[16][19]。在慢性炎症持续状态下,免疫细胞的功能可能会发生改变,肝脏内的免疫微环境也失去平衡,这种失衡的局面不仅拖垮代谢,还可能成为肝纤维化乃至肝癌发展的推手[22][23]。因此,明确 LCH 如何影响免疫功能,对于制定有效的治疗策略以减轻肝损伤至关重要[16][17]。

3.4. 肝脏代谢功能的影响

LCH 对肝脏代谢功能的干扰涉及多条生物化学路径,肝脏是核心代谢枢纽,负责糖、脂质和蛋白质代谢的协调与运转,在 LCH 患者中,炎症反应、氧化应激以及细胞因子波动等因素可能对肝脏代谢造成

影响[16][17]。研究显示, LCH 可以通过改善肝脏的氧化还原状态, 提升肝细胞的代谢能力。例如, LCH 能够提高肝细胞中抗氧化酶的活性, 从而减少氧化应激对肝脏的损伤。资料还指出, LCH 通过调控脂质代谢相关基因的转录过程, 可以改善肝脏在脂肪代谢方面的能力, 减少肝脂肪变性以及肝炎发生的可能性[16][19]。不过 LCH 的代谢效应并非全是积极一面, 在特定情况下, LCH 可能打乱肝脏代谢的正常节奏, 加重其负担, 尤其是对那些患有基础疾病或存在其他代谢紊乱的患者来说更为显著, 理清 LCH 影响肝脏代谢机能的机制线索, 并深入考察其在各类病理状态下的细节表现尤为重要, 这一步将为新疗法的研发扫清障碍, 目标是进一步改善肝损伤的预后水平[16][17]。

4. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症肝损伤临床表现与诊断

4.1. 临床表现概述

朗格汉斯细胞组织细胞增生症是一种罕见病, 主要由 Langerhans 细胞的异常增殖和积累引起, 可能导致多脏器损害, 尤其是肝脏受累的情况较为常见。研究表明, 52.29% 的 LCH 患者出现肝肿大, 24.5% 伴有肝酶升高(如 ALT、AST)或胆汁淤积(ALP、GGT 升高)[24][25]。随着疾病的进展, 患者可能出现低蛋白血症, 提示肝功能的严重受损。肝脏病理变化复杂多样, 例如肝小叶中可能有 Langerhans 细胞浸润, 也可能表现为混合性炎症特征, 或是类似原发性胆汁性胆管炎、硬化性胆管炎的表现形式, 甚至呈现晚期肝硬化状[2]。些非特异性表现使诊断过程极为棘手, 通常依赖肝活检才能明确诊断, 肝脏一旦受累被视为 LCH 预后不良的高危因素, 总体来看患者的预后不容乐观, 不过早期诊断和针对治疗有助于改善结局预后[3]。

4.2. 病理学检查的重要性

病理学检查在朗格汉斯细胞组织细胞增生症的确诊中至关重要, 组织活检可以明确 Langerhans 细胞的增生情况, 免疫组化染色常用于明确 LCH 的特征性标记物, 例如 CD1a 和 S100 蛋白的表达[26]。病理学检查能够帮助医区分 LCH 与其他类型的组织细胞增生疾病, 避免误诊。病理学检查还可以评估肝脏的损伤程度和组织学特征, 如肝细胞的变性、坏死及炎症细胞的浸润等, 这些信息对制定治疗方案具有重要指导意义[27]。因此, 及时进行病理学检查不仅有助于疾病的确诊, 也为后续的治疗和预后评估提供了重要依据。

4.3. 影像学检查的应用

在朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)诊断中, 影像学检查占据重要地位, 特别是在评估肝损伤时, 超声、CT 和 MRI, 都是常用工具, 它们能够较为精准地呈现肝脏结构的改变以及病理特征, 超声多被用作初步筛查手段, 可以探测到肝脏肿大或者回声异常区域, 这就为发现可能的病变提供了依据, CT 与 MRI 成像则更加清晰, 在评判肝脏受损的具体情况和波及范围方面具备一定优势, 尤其对查看肝脏肿瘤或浸润情况来说颇为关键。此外, PET/CT 可用于把 LCH 在全身的分布状况, 提供更全面的疾病状态信息。因此, 影像学检查不仅可助力该病诊断, 同时能助力后续治疗方案的设计制定[28][29]。

4.4. 生化指标的变化

在朗格汉斯细胞组织细胞增生症中, 生化指标的波动对肝功能状态和病情判断起重要作用, 比如转氨酶(ALT、AST)、胆红素、白蛋白以及凝血因子等常用指标往往牵扯着关键信息。肝脏受损时常伴随转氨酶升高, 表明肝细胞受损[2]; 胆红素水平的升高则反映了肝脏的排泄功能受损, 直接胆红素的升高常见于胆汁淤积的患者; 低白蛋白血症则提示肝脏合成功能的减退; 凝血因子的变化则可能影响患者的出

血风险[3]。这些生化指标的变化不仅有助于诊断朗格汉斯细胞组织细胞增生症，还可以作为监测疾病进展和治疗效果的重要参考。总之，结合临床表现、病理学检查、影像学检查和生化指标的变化，可以为朗格汉斯细胞组织细胞增生症的早期诊断和治疗提供重要依据。

5. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症与其他疾病的鉴别诊断

LCH 在临床和病理上容易与其他疾病混淆，因此鉴别诊断显得尤为重要，常需区分的包括 Langerhans 细胞肉瘤、嗜酸性粒细胞性肉芽肿以及其他类似组织细胞异常增生情况，比如 Langerhans 细胞肉瘤属于高度恶性的肿瘤，虽然其细胞外观接近 Langerhans 细胞，但增殖模式与病情进展截然不同，具有迅速扩展和易转移的特性，而 LCH 的特点是进程相对缓慢，并且伴随嗜酸粒细胞浸润[30]。至于嗜酸性粒细胞性肉芽肿，虽容易与 LCH 混淆，但从显微镜下的特征到病程发展都差异明显，嗜酸性粒细胞性肉芽肿常伴随大量嗜酸性粒细胞浸润，而 LCH 则以 Langerhans 细胞增生活跃为显著特征[31]。在鉴别诊断中，在鉴别诊断中，病理学检查尤其是免疫组化染色占据了核心地位，像跨膜糖蛋白分子(CD1a)和 II 型跨膜 C 型凝集素受体(CD207)这类与 Langerhans 细胞相关的特异性标志物检测，能为诊断提供重要支撑，结合临床表现、影像学以及实验室检查结果进行多维度综合分析，同样是不可或缺的步骤[32]。

6. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症肝损伤的治疗

6.1. 对症治疗

肝损伤症状的治疗核心在于缓解患者不适并改善其生活质量，疲劳、瘙痒和黄疸这些常见的问题很可能对患者的日常活动和心理状态造成显著干扰，针对这些问题通常涉及使用抗组胺药物抑制瘙痒，使用镇痛剂控制疼痛，通过营养干预增强整体健康状况。根据既往研究，肝脏 LCH 患者在进行对症处理时可能需要定期监测肝功能数据，这是为了保证方案可以动态调整以适配病情[2]，同时不可忽视的是心理疏导与疾病教育的作用，它有助于患者及家属认识病理情况进而减轻心理负担，如焦虑或抑郁倾向等问题也得到了关注。

6.2. 免疫抑制剂的应用

免疫抑制剂在朗格汉斯细胞组织细胞增生症的治疗中起着关键作用，尤其多脏器受累时更显重要，常用的免疫抑制剂包括糖皮质激素、环磷酰胺和抗 CD20 单克隆抗体(如利妥昔单抗)，这些药物通过抑制异常增殖的 Langerhans 细胞来减轻组织损伤和改善症状[33] [34]。已有研究表明确诊后早期使用免疫抑制剂可大幅改善预后，特别是肝脏受累患者[3]。然而，免疫抑制治疗也伴随着一定的风险，如感染和其他并发症，因此在治疗过程中需要密切监测患者的免疫状态和感染风险。随着医疗进展，个体化治疗思路渐被重视，根据每位患者的实际情况选择适用的免疫抑制剂，以达到最佳治疗效果。

6.3. 未来治疗方向

朗格汉斯细胞组织细胞增生症未来的治疗可能集中在靶向药物与新型免疫调节药物的开发上。在 LCH 中，特定信号通路的激活被认为是治疗的主要靶点。研究表明，MAPK 通路(丝裂原活化蛋白激酶通路)是一个关键的调控网络，MAPK 通路的异常激活与 LCH 的发病机制密切相关，尤其是 BRAF V600E 突变的存在，这种突变导致了 MAPK 通路的持续激活，从而促进了 Langerhans 细胞的增殖和生存[35]。因此，靶向 MAPK 通路的治疗策略不仅可以抑制肿瘤细胞的生长，还可能改善患者的预后，有研究发现 BRAF 和 MEK 抑制剂已经在临床试验中显示出对携带 BRAF V600E 突变的 LCH 患者的有效性。这些靶向药物能够有效地阻断 MAPK 通路的信号传导，从而抑制肿瘤细胞的增殖和存活[36]。研究还发现，其他与 MAPK 通路相关的分子如 NRAS 和 KIT 突变也可能成为未来靶向治疗的潜在靶点[31]。

另外, 在 LCH 的治疗中, 免疫检查点抑制剂的应用逐渐受到关注, 研究发现 LCH 患者中存在异常的免疫微环境, 这导致对常规治疗的耐药性, 通过使用免疫检查点抑制剂, 可以重塑肿瘤微环境, 恢复免疫系统对肿瘤细胞的识别能力, 从而提高治疗效果。例如, 针对 PD-1 的抑制剂在一些 LCH 患者中显示出良好的临床反应, 尤其是在那些对传统化疗无效的病例中[4]。此外有研究表明, 将 PD-1 抑制剂与其他免疫疗法或化疗药物联合使用, 可以进一步增强抗肿瘤效果。有研究发现 PD-1 抑制剂与化疗药物的联合使用在临床试验中显示出更高的反应率和更长的生存期[8]; 近年来, CAR-T 细胞疗法作为一种新兴的免疫治疗手段, 在多种血液恶性肿瘤的治疗中取得了显著成效, CAR-T 细胞疗法通过基因工程技术, 将患者的 T 细胞改造为能够特异性识别肿瘤细胞的细胞, 从而增强了机体对肿瘤的免疫反应[37]。有研究显示, 通过在体外培养患者的 T 细胞并转导特定的 CAR 基因, 能够生成针对 LCH 细胞的 CAR-T 细胞, 这些细胞在体内能够持久存在并发挥抗肿瘤作用[31], 这为 LCH 患者提供了新的治疗选择。

7. 小结

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)与肝损伤的关联在医学领域引发广泛关注, 两者之间呈现出错综复杂的关系网络, 梳理现有文献后发现, 肝损伤不仅是 LCH 患者的高发并发症, 更是预后判断与生活质量的核心要素之一, 尽管医学界已对 LCH 诱发肝损伤的潜在机理有初步阐述, 但关于具体病理发展和临床表现仍存在争议。各种研究对此问题的解读并不一致: 部分观点倾向于将免疫介导作为主导因素, 推测 LCH 患者因免疫失调可能加剧肝细胞破坏并触发炎症反应; 而另一些研究则认为代谢紊乱、药物干预或感染可能是更为突出的驱动因子, 这些分歧使相关机制的理解尚需进一步深入。这种观点分歧暴露了对 LCH 病理生理理解的不足, 未来研究应更多聚焦多因素间的作用机制, 特别是在深入探讨 LCH 与肝损伤关系时更为关键, 早期诊断和治疗会成为重点方向, 早期干预 LCH 相关肝损伤既可削减肝功能损害风险, 又能显著提升患者生活质量, 有必要开展多中心临床试验, 以评估不同疗法控制肝损伤的成效, 同时基础研究也需同步推进, 尤其是对 LCH 发病进程、免疫应答与肝脏功能联系的摸索, 这可能为精准治疗提供理论支撑。朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)与肝损伤之间的关系盘根错节, 牵扯多种因素的相互作用, 现有研究虽初步勾勒出认知轮廓, 但依然缺乏足够的实证数据填补分歧, 尤其是在探寻潜在治疗思路方面, 基础研究与临床实践的深度融合或将为 LCH 的早期诊断与治疗开辟新径, 患者的预后和生活质量也可能因此获得改善, 未来的研究被寄予厚望, 期望能在相关疾病特别是肝脏受累的管理上推动更精细的优化路径。

基金项目

国家自然科学基金(82160106)。

参考文献

- [1] Yashige, K., Kataoka, T.R., Yamada, Y., Maeda, H., Oji-Tsujimura, M., Yamamoto, T., *et al.* (2021) The Expression of Insulin-Like Growth Factor 2 Messenger RNA-Binding Protein 3 in Langerhans Cell Histiocytosis and Langerhans Cell Sarcoma. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **255**, 27-31. <https://doi.org/10.1620/tjem.255.27>
- [2] Fu, Z., Li, H., Arslan, M.E., Ells, P.F. and Lee, H. (2021) Hepatic Langerhans Cell Histiocytosis: A Review. *World Journal of Clinical Oncology*, **12**, 335-341. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i5.335>
- [3] Consing, M., Lee, H.E., Jess, H. and Vahidi, S. (2022) Solitary Involvement of the Liver: A Rare Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis. *American Journal of Case Reports*, **23**, e937628. <https://doi.org/10.12659/ajcr.937628>
- [4] Ando, S., Miyatake, J., Takeda, M., Amakawa, R. and Nakamine, H. (2024) Langerhans Cell Histiocytosis with Unusual Hexagonal Crystals in Addition to Usual Charcot-Leyden Crystals. Report of a Patient with Possible Process of Crystal Formation and Clinical Significance of a “necrotic” Change. *International Journal of Surgical Pathology*, **33**, 153-159. <https://doi.org/10.1177/10668969241246456>

- [5] Aguirre, L.E., Schwartz, I., Chapman, J., Larsen, M.F. and Alencar, A. (2020) Adult Langerhans Cell Histiocytosis Presenting with Multisystem Involvement and Sarcomatoid Features: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **14**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02460-3>
- [6] Li, Q. (2023) Successful Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis in an Infant with Vemurafenib: A Case Report and Literature Review. *Journal of Dermatological Treatment*, **34**, Article ID: 2279901. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2279901>
- [7] Cong, C., Ly, T. and Duc, N.M. (2022) Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Literature Review and Case Report. *Radiology Case Reports*, **17**, 1407-1412. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.02.024>
- [8] Rubinstein, T.J., Bennett, A.J. and Parekh, P.H. (2024) Solitary Langerhans Cell Histiocytosis of the Palpebral Conjunctiva Presenting as Leukoplakia: Case and Review of Literature. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **40**, e200-e202. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000002713>
- [9] Ramanathan, A., Weintraub, M., Orlovetskie, N., Serruya, R., Mani, D., Marcu, O., et al. (2020) A Mutation in POLR3E Impairs Antiviral Immune Response and RNA Polymerase III. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 22113-22121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009947117>
- [10] Alshareef, R., Alqahtani, A. and Al-Aojan, S. (2024) Maternal Herpes Zoster Infection Preceding Neonatal Langerhans Cell Histiocytosis: Coincidence or Association? *Cureus*, **16**, e70702. <https://doi.org/10.7759/cureus.70702>
- [11] Eder, S.K., Schwentner, R., Ben Soussia, P., Abagnale, G., Attarbaschi, A., Minkov, M., et al. (2022) Vemurafenib Acts as a Molecular On-Off Switch Governing Systemic Inflammation in Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood Advances*, **6**, 970-975. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005442>
- [12] Olexen, C.M., Risnik, D., Lava, M.C., Dalla Vecchia, G.L., Rosso, D.A., Errasti, A.E., et al. (2024) Increased AXL^{HIGH} Myeloid Cells as Pathognomonic Marker in Langerhans Cell Histiocytosis and Langerin Expression Dependence of mTOR Inhibition. *Clinical Immunology*, **263**, Article ID: 110203. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110203>
- [13] Feng, C., Li, Y., Ke, H., Peng, X., Guo, H., Zhan, L., et al. (2021) Immune Microenvironment in Langerhans Cell Histiocytosis: Potential Prognostic Indicators. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 631682. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.631682>
- [14] Loeza-Suárez, J., Huertas-Castañeda, P.X., Toledo-Carrasquedo, J.M., Trejo-Tejas, A. and Monroy-Chargoy, A. (2025) Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in an Adult Patient with a Pleural Effusion. *Cureus*, **17**, e77541. <https://doi.org/10.7759/cureus.77541>
- [15] Krenács, L., Tiszalvicz, L., Krenács, T. and Boumsell, L. (1993) Immunohistochemical Detection of Cd1a Antigen in Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded Tissue Sections with Monoclonal Antibody 010. *The Journal of Pathology*, **171**, 99-104. <https://doi.org/10.1002/path.1711710206>
- [16] Bader El Din, N.G. and Farouk, S. (2024) Exploring the Impact of Different Inflammatory Cytokines on Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **44**, 233-243. <https://doi.org/10.1089/jir.2024.0003>
- [17] Abbari, I., Gueddari, W. and Bousfiha, A.A. (2024) An Overview of Risk Factors in Children with Febrile Seizures. *La Tunisie Médicale*, **102**, 129-133. <https://doi.org/10.62438/tunismed.v102i3.4474>
- [18] Ranneh, Y., Mahmoud, A.M., Fadel, A., Albuja, M., Akim, A.M., Hamid, H.A., et al. (2021) Acute Inflammation and Oxidative Stress Induced by Lipopolysaccharide and the Ameliorative Effect of Stingless Bee Honey. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **24**, 744-757. <https://doi.org/10.2174/1386207323999200918152111>
- [19] 朱佳, 方建培. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的诊治进展[J]. 国外医学(儿科学分册), 2005, 32(6): 383-384.
- [20] Huynh, K.N. and Nguyen, B.D. (2021) Histiocytosis and Neoplasms of Macrophage-Dendritic Cell Lineages: Multimodality Imaging with Emphasis on PET/CT. *RadioGraphics*, **41**, 576-594. <https://doi.org/10.1148/rq.2021200096>
- [21] Dinallo, V., Di Fusco, D., Di Grazia, A., Laudisi, F., Troncone, E., Di Maggio, G., et al. (2021) The Deubiquitinating Enzyme OTUD5 Sustains Inflammatory Cytokine Response in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, 122-132. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab121>
- [22] Elsherif, S.A. and Alm, A.S. (2022) Role of Macrophages in Liver Cirrhosis: Fibrogenesis and Resolution. *Anatomy & Cell Biology*, **55**, 14-19. <https://doi.org/10.5115/acb.21.046>
- [23] Unrau, L., Endig, J., Goltz, D., Sprezyna, P., Ulrich, H., Hagenstein, J., et al. (2021) Smad7 Deficiency in Myeloid Cells Does Not Affect Liver Injury, Inflammation or Fibrosis after Chronic CCL₄ Exposure in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11575. <https://doi.org/10.3390/ijms222111575>
- [24] 王涛, 苏蓓蓓, 韩大伟, 等. 122 例朗格汉斯细胞组织细胞增生症临床分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(2): 206-210.
- [25] Tazi, A., de Margerie-Mellon, C., Vercellino, L., Naccache, J.M., Fry, S., Dominique, S., et al. (2016) Extrathoracic Investigation in Adult Patients with Isolated Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **11**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0387-1>

- [26] Cyrino, L.G., Cesar, A.S., Zumblick, L., Kato, J., Picciarelli, P. and Santo, R.M. (2025) Guardians of the Ocular Surface: Lessons Learned from a Challenging Case of Langerhans Cell Histiocytosis with Eyelid Involvement. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, **88**, 1-4. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.2024-0007>
- [27] Stadnikova, A.S., Abbas, W.F., Tamrazova, O.B., Pristanskova, E.A., Zakharova, I.N., Berezhnaya, I.V., *et al.* (2024) Letterer-Siwe Disease Presenting with Gastrointestinal and Cutaneous Manifestations. *Dermatology Online Journal*, **29**, Article 8. <https://doi.org/10.5070/d329662996>
- [28] Sithara, K., Balan, U., Mohammed, P.R. and Stanly, A.S. (2024) Atypical Jaw Swelling in Children: An Unusual Clinical Spectrum of Langerhans Cell Histiocytosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **28**, 708-712. https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_102_24
- [29] Jiang, Y., Zhang, T., Lu, J. and Zhou, Y. (2024) Penile Skin Lesions and Urinary Tract Obstruction: A Rare Presentation of Langerhans Cell Histiocytosis. *Urology Case Reports*, **53**, Article ID: 102699. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2024.102699>
- [30] Bonometti, A. (2023) Unifocal Type-3 Mixed Histiocytosis in a 10-Years Old Child. *Fetal and Pediatric Pathology*, **43**, 66-70. <https://doi.org/10.1080/15513815.2023.2245489>
- [31] Özyörük, D., Yozgat, A.K., Kaçar, D., Yazal Erdem, A., Işık, M., Güzelkçük, Z., *et al.* (2021) Successful Treatment of Multiple Relapsed-Refractory Langerhans Cell Histiocytosis with Cyclosporine. *Tumori Journal*, **107**, NP120-NP122. <https://doi.org/10.1177/030089162111039555>
- [32] Gendre, A., Dréno, M., Boyer, J., Thomas, C. and Michel, G. (2023) Cholesteatoma Masquerading as Recurrent Langerhans Cell Histiocytosis. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*, **19**, 70-73. <https://doi.org/10.5152/iao.2023.22716>
- [33] Ghassemi, F., Riazi-Esfahani, H., Ebrahimiadib, N., Amini, A. and Mahdizad, Z. (2023) Langerhans Cell Histiocytosis of the Uvea with a Ciliochoroidal Mass: A Case Report of Management with Systemic Therapy. *Case Reports in Ophthalmological Medicine*, **2023**, Article ID: 5543131. <https://doi.org/10.1155/2023/5543131>
- [34] Cao, X., Duan, M., Zhao, A., Cai, H., Chen, J., Gao, X., *et al.* (2021) Treatment Outcomes and Prognostic Factors of Patients with Adult Langerhans Cell Histiocytosis. *American Journal of Hematology*, **97**, 203-208. <https://doi.org/10.1002/ajh.26412>
- [35] Gao, X., Li, J. and Cao, X. (2022) Signaling Pathways, Microenvironment, and Targeted Treatments in Langerhans Cell Histiocytosis. *Cell Communication and Signaling*, **20**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00917-0>
- [36] Prapiska, F.F. and Warli, S.M. (2019) P53 and Survival Rate in Penile Cancer. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **7**, 1170-1173. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.219>
- [37] Cao, F., Xiu, Y., Mohnasky, M., *et al.* (2024) Infectious Complications Following CD30 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Adults. medRxiv.