

## Calvarial Langerhans cell histiocytosis: single center experience of 29 cases

### Kafatası yerleşimli Langerhans hücreli histiyositoz: 29 olguluk tek merkez deneyimi

Şahin Hanalioğlu<sup>1</sup>, İlkay Isıkay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.04.2019 Dergiye Kabul Tarihi:22.04.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.75046

#### ÖZET

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı kalvaryum yerleşimli Langerhans hücreli histiyositozların (LHH) epidemiyolojisi, klinik-radyolojik özellikleri, ayırıcı tanısı, histopatolojik karakteristikleri, tedavi stratejilerindeki kilit noktaları ve takip sonuçlarını 29 hastalık bir klinik seriden elde edilen deneyimler ışığında analiz etmek ve tartışmaktır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Çalışmaya 2001-2018 yılları arasında, kafatası yerleşimli soliter veya multiple LHH nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilen tüm hastalar dahil edildi. Hasta epikrizleri, radyolojik görüntüleri, ameliyat notları, patoloji sonuçları ve takip verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, lezyonun yeri ve büyüklüğü, görüntüleme özellikleri, cerrahi rezeksiyonun derecesi, histopatolojik özellikler, adjuvan tedavi, nüks, reoperasyon ve takip sonuçlarını içeren veriler toplandı.

**BULGULAR:** Toplam 29 hasta (15 erkek, 14 kız) tespit edildi. Hastaların biri dışında tamamı (%97) çocukluk yaş grubundaydı. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $8,4\pm 7,7$  yıldır (ortanca yaş 8 yıl; aralık 1-38 yıl). Hastaların büyük çoğunluğu cilt altı şişlik / ele gelen kitle şikayeti ile başvurdu. Toplam 5 hastada multipl kalvaryal ve/veya diğer organ tutulumları tespit edildi. En sık yerleşim yeri parietal kemik idi. Multiple lezyonları olan 3 hastada sadece biyopsi yapılırken diğer tüm hastalarda tek veya primer lezyonun total eksizyonu sağlandı. Multipl lezyonları ve ek organ tutulumları olan olgulara kemoterapi uygulandı. Hastaların çoğunda olguda remisyon sağlanırken, takipte 2 hastada rezidü progresyonu tespit edildi.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Benign ve nadir bir kafatası lezyonu olan LHH olgularında cerrahi total eksizyon tek başına en etkili ve başarılı tedavi yöntemidir. LHH şüphesi olan tüm hastalarda ayırıcı tanı iyi yapılmalı ve ekstrakalvarial lezyon bakımından tüm vücut taramalıdır. Cerrahi olarak total eksizyonun mümkün olmadığı multipl ve/veya kafa kaidesi yerleşimli olgular ile nüks izlenen olgularda kemoterapötik ajanlar kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** eozinofilik granüloma, langerhans hücreli histiyositoz, kafatası, kalvaryum, pediatrik

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** In this study, our aim was to analyse and discuss epidemiology, clinical and radiologic features, differential diagnosis, histopathologic characteristics, key elements of treatment strategies and follow-up results of Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a 29-patient clinical series.

**METHODS:** All the patients who had been operated for multiple or solitary calvarial LCH between 2001-2018 in our clinic were included in our study. Patient discharge notes, radiologic workup, operation records, pathology reports and follow-up data were retrospectively evaluated. Age, sex, location and size of the lesion; radiologic features, extent of resection, histopathologic features; adjuvant treatment, recurrence, reoperation and follow-up data were collected.

**RESULTS:** In total 29 patients (15 male, 14 female) were evaluated. Except one, all patients (97%) were under 18 years of age. Patients' mean age at the time of diagnosis was  $8.4\pm 7.7$  years (median 8; range 1-38). Most of the patients admitted with subdermal/palpable mass. In 5 patients there were multiple calvarial and/or other organ involvement. The most common location was parietal bone. In 3 patients with multiple lesions, only biopsy was performed; other patients undergone total extirpation of the primary/solitary lesion. Patients with multiple lesions and other organ involvement had chemotherapy. Most of the patients had a remission whereas two patients developed progression of residue in the follow-up period.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Langerhans cell histiocytosis is a benign and rare calvarial lesion, in which total surgical excision is an effective and successful treatment. A thorough evaluation of a patient with suspected LCH is needed for differential diagnosis and in order to identify extracalvarial lesions. In cases where

total excision is not possible and for patients with multiple and/or skull base involvement chemotherapeutics may be used.

**Keywords:** Eosinophilic granuloma, Langerhans cell histiocytosis, skull, calvarium, pediatrics

## GİRİŞ

Kemik iliği miyeloid-dentritik hücrelerin proliferasyonu ile ortaya çıkan Langerhans hücreli histiyositoz, etyolojisi, patogenezi ve prognostik göstergileri net olarak ortaya konamamış, histolojik özellikler açısından sıradışı özellikler sergileyen, osteolitik kemik lezyonuyla karakterizendir bir hastalık grubudur (1,2). Monoklonal davranışının neoplastik süreci desteklediği bu hastalığa immün sistemdeki bir bozukluğun sebep olduğu düşünülmektedir (3,4). Tek ve küçük bir monosistemik lezyondan yaygın veya multisistemik tutulumu kadar geniş spektrumlu klinik özellikler gösterebilir (3). Prognozun çoğu kez mükemmel yakın olduğu, buna rağmen nükslerin de görülebildiği bu hastalık grubunda pek çok yumuşak doku da (cilt, lenf nodları, karaciğer, dalak, kemik iliği, oral mukozaya, akciğer, merkezi sinir sistemi) hedef doku olabilir ve tedavi planı, hastalığın bulunduğu organ ve lezyonların yaygınlığına göre değişir (5). LHH hastalığının kemik dokuya lokalize şekli olan eozinofilik granülom ise, Letterer-Siwe (fulminan form) ve Hand-Schüller-Christian (kronik rekürren form) hastalığını da içeren bu histiyositik bozukluğun en hafif ve fokal formudur (2,3,5). Lezyonlar histopatolojik olarak çok sayıda Langerhans hücresi barındıran destrüktif granülomların varlığı ile karakterizedir (2). Prezentasyon sıklıkla kalvarium tutulumunun olduğu tek bir fokal lezyon şeklinde olur (2, 6). Görülme sıklığı, çocuklarda yılda milyonda 5-6 olup (3) çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde insidansı erişkin bireylerden fazladır (2).

Toplam 29 hastayı kapsayan bu tek merkezli çalışma, 18 yıllık deneyimize dayanarak kafatası yerleşimli LHH hastalarının klinik-radyolojik davranışları, tedavi stratejileri ve nüksleri de içeren uzun dönem takip sonuçlarını incelemek ve tartışmak amacıyla planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta popülasyonu

Çalışmaya 1 Ocak 2001 – 31 Aralık 2018 yılları arasında kapsayan 18 yıllık sürede Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda klinik, radyolojik ve histopatolojik olarak teyit edilmiş ve tedavisi cerrahi olarak yapılmış olan toplam 29 kalvarial LHH vakası dahil edildi. Tüm hastalardan ve yasal velilerinden uygulanacak girişimsel işlemler, her türlü tetkik ve tedavi ile hasta kimliklerinin gizli kalması koşulu ile medikal bilgilerinin akademik amaçla kullanılabilmesine dair bilgilendirilmiş onam alındı. Veriler retrospektif olarak hasta epikrizleri ve elektronik hasta kayıtları incelenerek elde edildi. Cerrahi işlemin uygulanmadığı olgular çalışmaya dahil edilmedi.

### Klinik, radyolojik ve histopatolojik veriler

İncelenen değişkenler; tanı anındaki yaş, cinsiyet, başvuru şikayeti, radyolojik bulgular, lokalizasyon, cerrahi rezeksiyon miktarı, kranioplasti tekniği, histopatolojik özellikler, adjuvan tedavi ve nüks varlığıydı. Ameliyat öncesi elde edilen 2 yönlü kafa grafileri, 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleri (MRG) ile litik lezyonlar radyolojik olarak tanımlandı, postoperatif görüntülemeler ile rezeksiyon miktarı teyit edildi. Langerhans hücreli histiyositoz histopatolojik tanısı; kemik iliğinde yoğun Langerhans histiyosit (LH), eozinofilik lökosit ve makrofaj infiltrasyonunun yanı sıra immünohistokimyasal olarak LH'lerde S-100 ve CD1a pozitifliğinin gösterilmesi ile konuldu (7). Radyolojik ve histopatolojik bulgular ışığında kalsifiye sefal hematoma, fibröz displazi ve kemik invazyonu gösteren malign karakterli tümörler gibi LHH dışı lezyonlar dışlandı. Ekstrakalvarial tutulum açısından kemik sintigrafisi ve/veya PET/BT yapıldı. Tümörler tarafına göre sağ, sol, orta hat, bilateral; yerleşim yerine göre frontal, temporal, parietal, oksipital ve orbital olarak lokalize edildi.

## İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM, New York, ABD) programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrik veriler ortalama±standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen parametrik veriler ve parametrik olmayan veriler ortanca (aralık) veya yüzde olarak sunuldu.

## BULGULAR

### Demografik, klinik ve cerrahi veriler

#### Demografik özellikler

Kliniğimizde 18 yıllık süre içinde ameliyat edilen 29 kalvaryal yerleşimli LHH olgusu (erkek n=15, %51.8) tespit edildi (Tablo 1). Olguların biri (38 yaş, erkek) hariç hepsi 18 yaş ve altındaydı. Başvuru anındaki hasta yaşı göz önüne alındığında yaş ortalaması 8.4±7.7 yıldır (ortanca yaş 8 yıl; aralık 1-38 yıl). Olguların büyük çoğunluğu (%72.4) 10 yaş altındaydı. Hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

#### Semptom, bulgu ve klinik özellikler

En sık şikayet ve bulgular saçlı deride şişlik ve ele gelenikle ve baş ağrısı idi. Lezyon boyutlarında zaman içerisinde artış olguların yarıdan çoğunda bildirildi. Sfenoid kanat ve orbital tutulumu olan iki hasta ekzoftalmus ile başvurdu. Temporal kemik kökenli 2 olguda da otojenik yakınmalar (ağrı, tıkanıklık hissi, işitme azlığı, tekrarlayan otit) mevcuttu. Oksipital LHH'si olan bir hasta posterior fossa epidural hematomu ile prezente oldu.

#### Radyolojik karakteristikler ve lezyon boyutları

Langerhans hücreli histiyositoz şüphesi ile kabul edilen tüm hastaların iki yönlü kafa grafisi, kranial BT ve kontrastlı beyin ve difüzyon beyin MRG'leri elde edildi. Her iki tabulayı da etkileyen litik karakterli lezyonlar olarak tanımlanan ve sklerotik sınıra sahip olmayan LHH lezyonlarının tüm radyolojik özellikleri ortaya konuldu. Lezyonların tümü yoğun kontrast tutulumu gösterirken (Resim 1)

yarısından fazlasında difüzyon kısıtlılığı dikkat çekti. T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintensite mevcuttu. Hastaların bir kısmında lezyon altındaki durada kontrastlanma izlenirken beyin dokusuna invazyon hiçbir hastada görülmedi. Multiple kalvarial lezyonlara 5 hastada (%17.2) rastlandı. Tüm vücut taramalarında ise 2 (%6.9) hastada ekstrakranial ve ekstraskeletal tutulum tespit edildi.

#### Cerrahi sonuçlar ve ek tedavi modaliteleri

Hastaların 26'sında (%89.7) tek veya primer lezyon total olarak eksize edilirken, 3 hastada lezyonun fonksiyonel ve anatomik olarak değerli alanlarla ilişkili olması nedeniyle (sfenoid kanat, temporal kaide, orbita duvarı) kalıcı morbid durumlara neden olmamak amacıyla radikal eksize yapılmadı. Lezyon boyutu 2-2.5 cm altında olan hastalara kranioplasti uygulanmazken (resim 2), daha büyük boyutlu lezyonlarda otograft, titanyum veya metil metakrilat ile kranioplasti uygulandı (resim 3). Multipl kemik veya ekstraskeletal tutulumu olan olgulara KT (çoğunlukla vinblastin) uygulandı. İnkomplet eksize yapılan 2 hastaya ise RT uygulandı.

#### Takip sonuçları

Ortanca 46 aylık takip süresi (5 ay – 13 yıl) sonunda hastaların büyük çoğunluğunda (%93) remisyon sağlandı. Yalnızca iki hastada nüks/progresyon izlendi ve bu hastalara ileri kemoterapi rejimleri uygulandı.

## TARTIŞMA

#### Demografik özellikler ve klinik prezentasyon

Bu çalışmada, erkek/kadın oranı birbirine yakın bulundu. Literatüre bakıldığında erkeklerin daha çok etkilendiği bildirilse de Majumder ve arkadaşlarının çalışmasında erkek/kadın oranı bu çalışmanın sonucuna benzer bulunmuştur (1-3, 7). Hasta yaşı ve önde gelen klinik prezentasyonlar ise literatürle benzerdir (1-3, 7).

## Lokalizasyon

Bu çalışmada, LHH'nin en sık parietal ve frontal kemikleri tuttuğu gösterildi. Literatürde ise en sık tutulum frontal kemikte (%33 - 40) bildirilmiştir (1, 2). Parietal kemik tutulumu bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde %30 oranlarında bildirilmiş ve frontal kemik tutulumunu takiben ikinci en sık lokalizasyon olduğu belirtilmiştir (2). Diğer bir çalışmada ise parietal kemik tutulumu %16.7 oranında bildirilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmada, frontal kemik tutulumunu oksipital ve orbital kemik tutulumları izlemiş, parietal kemik tutulumu dördüncü sırada verilmiştir (1). Temporal kemik tutulumunun bizim serimizde az sayıda olguda izlenmesi bu olguların takip ve tedavisinin kulak burun boğaz kliniklerince de yapılmasıyla ilişkili olabilir (8). Hastaların önemli bir kısmında tek kalvaryal lezyon olup multiple kalvaryal tutulum, ekstrakalvaryal ve ekstraskeletal tutulum bu seride nadirdi. Literatürde de hastaların çoğunluğunda soliter kalvariya lezyon bildirilmiş, diğer tutulumların nadir olduğu vurgulanmıştır (1, 3).

## Hasta yönetimi ve tedavi seçenekleri

Unifokal kalvariya lezyon ile prezente olan hastalarımızın çoğu total cerrahi rezeksiyonla tedavi edildi. Lezyonun fonksiyonel ve anatomik olarak değerli alanlarla ilişkili olduğu iki hastada ise subtotal rezeksiyon ve bir hastada da biyopsi uygulandı. Multifokal kemik lezyonu olan veya multisistem tutulumu olan hastalarda ise adjuvan kemoterapi kullanıldı. Literatürde de yaklaşım benzer şekilde olup esas tedavinin cerrahi rezeksiyon olduğu kabul edilmektedir (1, 2). Kafatası unifokallezyonlarında cerrahi rezeksiyonun yanı sıra, gözlem, biyopsi, küretaj ve düşük doz radyasyona farklı tedavi modaliteleride uygulanabilmektedir (1-3, 7, 9). Kafatasındaki tek lezyonların tedavisinde cerrahi total rezeksiyonun en temel ve etkili yöntemdir (1-3, 7). Biyopsinin açık cerrahi istemeyen uygun hastalarda, sistemik KT'nin ise multisistem veya multifokal tutulumu olan olgularda bir alternatif olabileceği düşünülmektedir (7).

Ancak kafa tabanı veya orbital tutulum olan olgularda cerrahinin gücü ve radikal cerrahinin imkansızlığı da bilinmektedir. Bazı yazarlar cerrahi rezeksiyonun yeterli derecede gerçekleştirilemeyeceğini öngördükleri bu tür durumlarda KT'yi tercih etmektedir. Bizim merkezimizde de olası komplikasyonları ön görüp herhangi bir komplikasyona neden olmadan yapılabilecek en geniş rezeksiyon yapılması, ardından hastanın onkolojik tedaviler açısından değerlendirilmesi şeklinde bir yaklaşım uygulanmaktadır. Pediatrik hastalarda radyoterapi uzun dönem etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir.

Bunun yanı sıra LHH olgularında gözlem ile remisyona sağlandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin De Angulo et al . izledikleri 8 soliter kafatası lezyonunun 7'sinde cerrahiye ihtiyaç duymadıklarını belirtmiştir (10, 11). Zhang ve ark. ise 2017 de yayınladıkları çalışmada 51 aylık takip sonunda fokal kalvariya lezyonunda spontan remisyona tespit ettiklerini rapor etmiştir (1).

Yüksek risk olarak nitelendirilen kraniofasyal ve orbital tutulumu sahip olan hastalar için ilk tedavi seçeneği olarak sistemik KT (vinblastine ve prednisone kombinasyonu) önerilmektedir (7). Bu tedavi şeması Histiosit Derneği'nin 2009 yılına ait son kılavuzunda hastalığın tedavi planı olarak sunulmuştur (7, 9). Mevcut tedaviye rağmen beklenen cevabı göstermeyen, lezyonun progresse olduğu veya nüksüngenleştiği hastalarda metotreksat, kladribin, klofarabin, sitarabin ve 6-merkaptopurin gibi ajanları içeren alternatif kombinasyonlar tedavi şemasına eklenmektedir (7, 9). Hastaların hiçbirine RT uygun görülmemiştir. Bu tedavideki en temel hedef çocuk hastaların morbiditesi yüksek cerrahi girişimlerde ve radyasyona sekonder gelişebilecek zararlı etkilerinden korumaktır. Ancak uzun süreli KT'nin de morbidite üzerine potansiyel risk oluşturduğu ve olumsuz etkilere neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Histiosit derneğinin standardizasyon çalışmalarına rağmen henüz net bir yönetim şeması bulunmamaktadır. Farklı şekilde prezante olabilen ve klinik seyri belirgin derecede çeşitlilik gösterebilen LHH'yi tüm yönleriyle tanımlayabilmek için tüm literatür tarafından kabul görece gözlem, cerrahi, RT

ve KT gibi farklı modalitelerin uygulanma prensiplerini net bir şekilde ortaya koyabilecek ve etkin bir algoritma oluşturacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SONUÇ

Benign ve nadir bir kafatası lezyonu olan LHH olgularında soliter lezyon varlığında cerrahi total eksizyon en etkin ve başarılı yöntemdir. LHH şüphesi olan tüm hastalarda ayırıcı tanı iyi yapılmalı ve ekstralakvarial lezyon bakımından tüm vücut taranmalıdır. Cerrahi

olarak total eksizyonun mümkün olmadığı ve/veya nükslerin geliştiği olgularda kemoterapotik ajanlar alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Özellikle nüks ve progresif durumlarda tedavi şeması ile ilgili literatürde ortak bir görüşün olmaması ve net bir algoritmanın ortaya konamaması büyük hasta gruplarını içeren çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

**Çıkar çatışması:** Yok

**Tablo 1:**Hastaların demografik, klinik, radyolojik ve cerrahi özellikleri

Özellik	Sayı (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	15 (51.7)
Kadın	14 (48.3)
<b>Yaş (yıl)</b>	
Ortalama	8.4±7.7
Ortanca (aralık)	8 (1- 38)
<b>Semptom</b>	
Saçlı deride şişlik/ele gelen kitle	24 (82.8)
Baş ağrısı	18 (62.1)
Ekzoftalmus	2 (6.9)
Otolojik yakınmalar	2 (6.9)
<b>Lezyon lokalizasyonu</b>	
Parietal	10 (34.5)
Frontal	8 (27.6)
Oksipital	5 (17.2)
Temporal	3 (10.3)
Orbital	3 (10.3)

**Lezyon yükü**

Soliter	24 (79.3)
Multipl	5 (20.7)

**Lezyon boyutu (cm)**

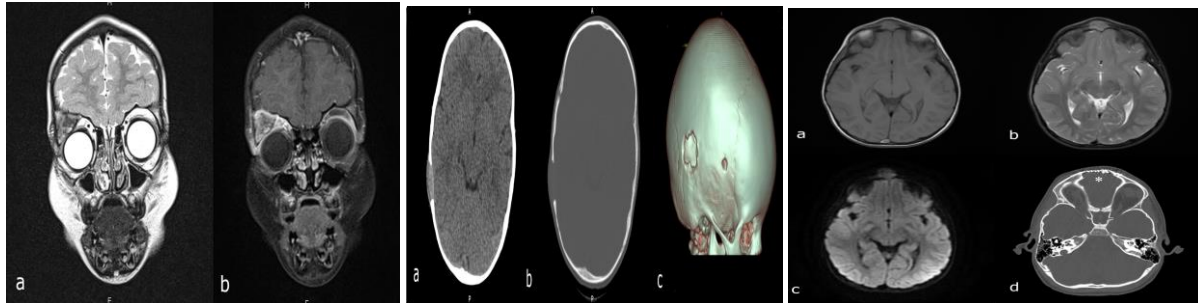
Ortalama	2.3±0.7
Ortanca (aralık)	2.1 (1.3-4.0)

**Cerrahi**

Total rezeksiyon	26 (89.7)
Subtotal rezeksiyon	2 (6.8)
Biyopsi	1 (3.4)

**Kranioplasti**

Yok	20 (69.0)
Otogreft	5 (17.2)
Titanyum/metil metakrilat	4 (13.8)



**Resim 1:** Sağ orbita üst dış duvarında kemik içerisinde, ancak kemik korteksi taşarak ekstrakonal mesafeye uzanmış T2A (a) hipointens, kontrastlı kesitlerde (b) heterojen kontrastlanan Langerhans hücreli histiositoz ile uyumlu lezyon görülmektedir.

**Resim 2:** Sağ parietal kemikte, parenkim penceresinde (a) beyin dokusuna kıyasla hiperdens özellik gösteren, kemik penceresinde (b) her iki kemik korteksi destrükte eden litik lezyon görülmektedir. Üç boyutlu tomografide (c) lezyonun düzensiz kontürü daha net seçilmektedir.

**Resim 3:** Orta hatta, glabellada, keskin konturlu yıkım oluşturmuş kitle lezyonu görülmektedir. Lezyon T1A kesitlerde (a) korteks ile izointens, T2A kesitlerde (b) heterojen hafif hiperintens özellik göstermektedir. Difüzyon görüntülemeye (c) parenkime göre hafif derecede düşük ADC değerleri izlenmektedir. Operasyon sonrası elde edilen kranial BT'de (d) titanyum rekonstrüksiyon materyaline (\*) ait sinyal artefaktı görülmektedir.

**KAYNAKLAR**

- 1- Zhang XH, Zhang J, Chen ZH, Sai K, Chen YS, Wang J, Ke C, Guo CC, Chen ZP, Mou YG. Langerhans cell histiocytosis of skull: a retrospective study of 18 cases. *Ann Palliat Med.* 2017;6(2):159-164.
- 2- Alexiou GA, Mpairamidis E, Sfakianos G, Prodromou N. Cranial unifocal Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr Surg.* 2009;44(3):571-4.
- 3- Lee SK, Jung TY, Jung S, Han DK, Lee JK, Baek HJ. Solitary Langerhans cell histiocytosis of skull and spine in pediatric and adult patients. *Childs Nerv Syst.* 2014 Feb;30(2):271-5.
- 4- Leonidas JC, Guelfguat M, Valderrama E. Langerhans' cell histiocytosis. *Lancet.* 2003 Apr 12;361(9365):1293-5.
- 5- Tombak Anıl, Tiftik E. Naci. Langerhans Hücreli Histiositozis. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*, 2013, 6.1: 74-79.
- 6- Martinez-Lage JF, Poza M, Cartagena J, Vicente JP, Biec F, de las Heras M. Solitary eosinophilic granuloma of the pediatric skull and spine. The role of surgery. *Childs Nerv Syst.* 1991 Dec;7(8):448-51.
- 7- Majumder A, Wick CC, Collins R, Booth TN, Isaacson B, Kutz JW. Pediatric Langerhans cell histiocytosis of the lateral skull base. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017 Aug;99:135-140.
- 8- Modest MC, Garcia JJ, Arndt CS, Carlson ML. Langerhans cell histiocytosis of the temporal bone: A review of 29 cases at a single center. *Laryngoscope.* 2016 Aug;126(8):1899-904.
- 9- Kumar PV, Mousavi A, Karimi M, Bedayat GR. Fine needle aspiration of Langerhans cell histiocytosis of the lymph nodes. A report of six cases. *Acta Cytol.* 2002 Jul-Aug;46(4):753-6.
- 10- Oliveira M, Steinbok P, Wu J, Heran N, Cochrane D. Spontaneous resolution of calvarial eosinophilic granuloma in children. *Pediatr Neurosurg.* 2003 May;38(5):247-52.
- 11- De Angulo G, Nair S, Lee V, Khatib Z, Ragheb J, Sandberg DI. Nonoperative management of solitary eosinophilic granulomas of the calvaria. *J Neurosurg Pediatr.* 2013 Jul;12(1):1-5.