

랑게르한스세포 조직구증 20예의 병리학적 특징과 Langerin (CD207)의 면역화학염색의 발현 특이성

류영준 · 이현주 · 이상호 · 정희선
신봉경 · 김애리 · 김한겸 · 김인선

고려대학교 구로병원 병리과

접 수 : 2008년 8월 26일
게재승인 : 2008년 12월 8일

책임저자 : 김 인 선
우 152-703 서울시 구로구 구로 2동 80
고려대학교 구로병원 병리과
전화: 02-2626-1472
Fax: 02-2626-1486
E-mail: iskim@korea.ac.kr

Pathological Characteristics of 20 Cases of Langerhans Cell Histiocytosis and Specificity of Immunohistochemical Stain of Langerin (CD207)

Youngjoon Ryu, Hyunjoo Lee, Sangho Lee, Hoiseon Jeong, Bongkyung Shin,
Aeree Kim, Hankyeom Kim and Insun Kim

Department of Pathology, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

Background : Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a well-known neoplastic disorder of Langerhans cells which has characteristic findings, however, LCH has not been adequately studied in Korea. **Methods :** We analyzed the clinicopathologic features of 20 patients with LCH who were diagnosed between 1997 and 2006 at the Korea University Guro and Anam Hospitals. **Results :** The M:F ratio was 3:1 and the age ranged from 2-60 years (mean, 23.8 years [4 in 1st decade, 6 in 2nd decade, 2 in 3rd decade, 5 in 4th decade and 3 \geq 40 years of age]). The cases were classified as unifocal unisystemic in 13 patients, multifocal unisystemic in 4 patients, and multifocal multisystemic in 3 patients. The bone was the most commonly involved organ (14), followed by lymph node (5), lung (2), skin (2) and ureter (1). The Langerhans cells were immunohistochemically stained with Langerin, CD1a, S-100 protein, and CD68. Langerin and CD1a were specific for Langerhans cells. **Conclusions :** The distribution of the involved organs in patients with LCH was similar to the distribution in Western countries, but lymph node involvement was more frequent, whereas lung involvement was less common. Langerin is considered to be a specific marker for Langerhans cells.

Key Words : Langerhans-cell histiocytosis; Langerin

랑게르한스세포조직구증(Langerhans cell histiocytosis, LCH)이란 다양한 장기와 기관에 랑게르한스세포(Langerhans cell)가 증식 및 침윤되는 질환이다.¹ 진단은 해당 조직에서 특징적인 모양을 가지고 있는 랑게르한스세포의 증식을 확인하고, 추가적으로 S-100 단백질과 CD1a 등에 대한 면역조직화학염색을 실시하여 양성임을 확인하거나 전자현미경 검사로 세포질 내에 존재하는 Birbeck granule을 확인하면 된다.²

LCH는 오랫동안 연구되어온 질환으로, Smith가 현재의 LCH의 임상적 증상을 보인 환자를 1865년에 처음으로 보고하였고, Langerhans가 1868년 랑게르한스세포를 처음 발견하면서 이 질환에 대한 연구가 시작되었다. 초기 임상사들은 나타나는 증상에 따라 LCH를 다양하게 명명하였는데, 대표적으로 안구 돌출증, 요붕증, 뼈 결손이라는 세가지 특징을 가진 것을 "Hand-Schuller-

Christian disease"로, 단일 병소로 육아종성 뼈 결손을 보이는 경우를 "eosinophilic granuloma of bone"으로, 그리고 발열, 피부 병변, 간장과 비장 비대, 림프절 종대 등과 함께 뼈의 병변을 동반하고 혈구 감소증과 같이 전신 질환을 나타내는 영아의 질환을 "Letter-Siwe disease"로 명명하였다.³ 그러나, 1953년 Lichtenstein⁴이 "Histiocytosis X"라는 이름으로 통합을 제의한 후, 1973년 Nezelof 등⁵이 전자현미경을 이용한 연구에서 Birbeck granule이 확인됨으로써 비로소 연구자들은 증식된 종양 세포가 랑게르한스세포임을 알게 되었다. 이때부터 여러 가지 임상적 이름으로 머물러 있던 진단명이 조직학적 진단명인 "Langerhans cell histiocytosis"로 정립되었다.

WHO 분류에 따르면, LCH는 침범하는 기관과 장기의 수에 따라 unifocal unisystemic, multifocal unisystemic, multifocal

multisystemic LCH 등 3가지로 분류된다.¹ 이 LCH는 발생률 (백만 명 중 5명)이 아주 낮은 질병으로,⁶ 국외에서는 “International Registry of the Histiocyte Society”를 중심으로 각 기관 별로 장기간에 걸쳐 자료를 모아 질병의 유병률, 발생 연령, 성비, 발생 부위 등에 대한 특징이 후향적인 분석을 통해 보고되어 왔다.⁷⁻¹⁰ 반면, 국내에서는 LCH의 임상 증례가 다수 보고되어 있으나, 환자 군에 대한 체계적 분석 연구나 진단을 위한 면역항체 발현의 특이성과 형태학적 분석에 대한 연구는 많지 않은 편이다. 1991년부터 2007년까지 국내에 발표된 논문을 검색한 결과, 약 60여건의 논문에서 250여명의 LCH 환자에 대한 보고들이 있었는데, 가장 많은 환자의 수를 보고한 연구는 26예로 중앙세포의 항원 발현에 관한 것이었고,¹¹ 다른 대부분의 논문에서는 나이, 성별, 발생 위치, 분류, 치료 방법, 치료 반응에 대한 충분한 자료들이 포함되어있지 않을 뿐 아니라 병리학적 분석이 있는 경우도 드물었다.^{12,13}

이에 본 연구는 1997년에서 2006년 사이에 고려대학교 구로병원과 안암병원에서 진단된 20예의 임상 및 병리학적 특징을 분석하고, LCH의 진단에 널리 사용하고 있는 S-100 단백질, CD1a, CD68에 대한 면역화학염색의 발현 양상을 연구하였다. 특히, 최근 랭게르한스세포에 특이하게 발현한다고 알려진 Langerin에 대한 항체(CD207)를 이용하여 그의 발현 양상도 비교 분석하였다.¹⁴⁻¹⁶

재료와 방법

연구 대상

1997년부터 2006년까지 고려대학교 의료원 구로병원에서 진단된 18예와 안암병원에서 진단된 2예를 대상으로 하였다. 환자의 기록에서 진단 시 환자의 연령, 성별, 침범 장기 등을 조사하여 호발 연령, 성비, 침범 기관과 장기에 따라 분류하여 분석하였다. 이중 1예는 이미 보고되었던 증례이다.¹⁷

조직학적 분석

이미 진단된 20예의 H-E 염색 슬라이드와 면역염색 슬라이드를 재검토하였다. 진단 시 모든 예에서 S-100 단백질에 대한 면역화학염색은 이미 시행되었으며, 일부 CD1a와 CD68에 대한 염색이 실시되지 않은 경우에는 추가적으로 면역화학염색을 시행하였다. 또한 Langerin에 대한 면역염색은 모든 예에서 추가로 시행하였다.

한편 정상 대조 군과 면역항체의 희석 배율을 정하기 위하여 정상 림프절을 사용하였는데, 염색에 사용된 S-100 단백질(1:750, NeoMarkers, Fremont, CA, USA), CD 1a (1:100, DAKO, Denmark)와 CD68 (1:2000, NeoMarkers)은 mouse 항체였고, Langerin (1:200, R&D Systems, Minneapolis, Minnesota,

Table 1. Patients profile: age, sex, involved organ, symptom, treatment and prognosis

Cases	Age	Sex	Involved organ	Classification*	Symptom	Treatment	Outcome
1	2	M	Bone (pelvis and knee)	2	Knee pain	Open curettage and observation	No recurrence
2	32	M	Bone (skull)	1	Palpable mass	Excision	No recurrence
3	37	M	Lymph node (neck, multiple)	2	Tender mass	Stop smoking and observation	Spontaneous regression
4	15	F	Bone (T-L-S spine)	2	Back pain	Steroid and NSAIDs	Aggravation
5	14	M	Bone (skull)/ureter/skin (scrotum)	3	Headache/hematuria/mass	Excision/chemotherapy	Recurrence and regression
6	18	M	Bone (skull)	1	Headache	Excision	No recurrence
7	41	M	Lymph node (neck)	1	Palpable mass	Biopsy	Spontaneous regression
8	22	F	Lung	1	Chronic cough	Wedge resection	No recurrence
9	17	F	Bone (skull)	1	Palpable mass	Biopsy	Follow up loss
10	6	M	Bone (pelvis)	1	Hip joint pain	Biopsy	Follow up loss
11	2	M	Skin (chest)/bone (rib, multiple)	3	Back pain	Biopsy	Follow up loss
12	15	M	Bone (skull)	1	Headache	Excision	No recurrence
13	42	F	Bone (skull)	1	Headache	Excision	No recurrence
14	3	M	Bone (skull)	1	Headache	Excision	No recurrence
15	19	M	Lung (multiple)	2	Cough	Wedge resection	No recurrence
16	23	M	Bone (femur)	1	Pain	Steroid/chemotherapy	Resolution
17	34	M	Bone (skull)	1	Palpable mass	Excision	No recurrence
18	37	F	Lymph node (neck, multiple)/bone (spine)	3	Palpable mass/back pain	Excisional biopsy/chemotherapy	Recurrence
19	38	M	Lymph node (axilla)	1	Palpable mass	Excision	No recurrence
20	60	M	Lymph node (axilla)	1	Palpable mass	Excision	No recurrence

*Clinical classification 1, Unifocal unisystemic; 2, Multifocal unisystemic; 3, Multifocal multisystemic LCH.

USA)은 goat 항체였다.

이에 현미경 고배율에서 랑게르한스세포를 형태학적으로 구별하여, 종양세포가 면역화학염색에서 각각의 항체에 대하여 반응을 보이는지 여부를 분석하였다.

결 과

임상 자료의 분석 결과

환자의 임상 자료와 임상 특성에 대한 분석은 Table 1과 Table 2에 각각 정리하였다. 환자의 구성은 남자 15명과 여자 5명으로 남녀 성비가 3:1로 남자에게서 더 많이 발생하였다. 연령별로 살펴보면 환자는 2세에서 60세 사이에서 발생하였고, 10세 미만에서 4명, 10대에서 6명, 20대에서 2명, 30대에서 5명, 40세 이후에서는 3명으로 비교적 다양한 분포를 보였다. 평균 연령은 23.8세로 대부분 30세 이전에 진단되는 것으로 나타났다. 한편, 침범한 기관과 장기의 수에 따라 나눈 unifocal unisystemic, multifocal unisystemic, multifocal multisystemic 세 군에서의 평균 연령은 각각 26.1세, 18세, 23.7세로 multifocal unisystemic LCH인 경우, 상대적으로 평균 연령이 낮음을 알 수 있었다. 처음 환자에서 나타난 증상을 살펴보면, 통증이 11예로 가장 많았으며, 만져지는 종괴가 9예, 기침과 혈뇨 등의 순서였다.

침범한 장기에 따라 분석한 결과, 세 군 중 unifocal unisys-

temic LCH가 13명으로 가장 많았는데, 이들 예에 침범한 부위는 뼈 9예, 림프절 3예, 폐 1예 순이었다. 이때 multifocal unisystemic LCH는 4예였는데, 침범 장기는 뼈 2예 그리고 폐와 림프절이 각각 1예였다. 또한 multifocal multisystemic LCH의 경우는 3예였으며, 공통적으로 뼈에 병변을 가지고 있었고, 다른 장기로는 피부, 림프절, 요도 등을 침범하였다. 이렇듯 전체 20예를 증복된 장기를 포함하여 침범된 장기를 분석해 보면, 뼈가 14예로 가장 많았고, 림프절이 5예, 폐와 피부가 각각 2예, 그리고 요로가 1예였다. 환자의 치료는 대부분 병변의 절제만을 시행하였으나, 재발이나 악화된 4예에서는 스테로이드를 단독으로 시행하거나 항암제와 병행하여 치료하였다. 그러나, 추적 관찰이 안된 3예를 제외한 모든 예에서 사망한 환자는 없었다.

병리학적 소견 및 면역화학염색 소견

H-E 염색 표본의 조직학적 소견은 여러 장기에서도 공통적인 특징을 보였는데, 특히 특징적인 종양세포인 랑게르한스세포들이 다양한 정도의 여러 종류의 염색세포들과 혼재되어 있었다. 이때 랑게르한스세포의 세포질은 풍부하고 얇은 호산성을 띠었으나, 세포 경계가 분명하지 않았다. 이는 세포질 내에 있는 작은 과립에서부터 큰 과립까지 다양하게 포함하고 있는 공포의 크기에 따라 전체 세포의 크기가 좌우된 것으로 보인다. 큰 하나의 과립이 있는 랑게르한스세포의 경우에는 핵이 한쪽으로 밀리면서 깨끗한 세포질이 관찰되었고, 다수의 과립을 가진 경우는 세포의 크기도 따라서 커졌다. 그러나, 핵은 크지만 과염색성은 보이지 않았고, 얇은 핵막이 접혀 있거나 분열된 모양으로 보였다. 또한 핵질은 곱지만 비균질한 경우가 많았으며, 분명한 핵인은 관찰되지 않았다(Fig. 1A).

한편 이들 종양세포 이외에도 호산구, 림프구, 형질세포, 조직구, 다핵성 거대세포 등과 같은 다양한 염색세포들의 침윤이 관찰되었으며(Fig. 1B), 간혹 호산구들이 모여 만든 미세농양도 관찰되었다(Fig. 1C). 그리고 뼈에 생긴 경우에는 뼈 기둥 밑에 있는 기질에 랑게르한스세포의 침윤이 관찰되었으며, 호산구, 다핵세포, 형질세포, 림프구, 단핵세포 등이 혼재되어 침윤하고 있었다. 피사와 섬유화가 종종 관찰되는 곳도 있었으나, 세포분열은 관찰되지 않았다. 림프절에 발생한 경우에는 종자 중심 밖에 있는 외투막 층에 먼저 침범하고, 더 진행된 부위는 종자 중심 안으로 침범하는 것을 관찰할 수 있었다. 특히 폐에 발생한 경우에는 호산구와 함께 종양세포가 간질에 침윤하는 양상을 보였으며, 세기관지에도 침범하였다. 또한 피부에 생긴 LCH의 경우는 주로 표피층 바로 밑에서 유두층을 따라 랑게르한스세포가 침윤하였으며(Fig. 1D), 요로를 침범한 증례에서는 기질층과 근육층에 호산구와 림프구 등이 종양세포와 함께 침윤되었다.

면역화학염색에서 염색된 세포들을 조직학적 소견과 비교하여 관찰하면(Fig. 2A), S-100 단백질에 대한 염색 결과에서 모든 랑게르한스세포는 세포막과 세포핵에 강하게 양성을 보였다. 그러나, 랑게르한스세포가 아닌 주변 조직에 존재하는 세포에도 비특

Table 2. Distribution of patient age and involved organ

Age, years	Mean (range)	23.85 (2-60)	No. of patients
Distribution		≤ 10	4
		11-20	6
		21-30	2
		31-40	5
		≥ 41	3
M:F	15:5	Involved organs	
Clinical classification* (20 cases)	1 (13 cases)	Bone	9
		LN	3
		Lung	1
	2 (4 cases)	Bone	2
		Lung	1
		LN	1
3 (3 cases)	Bone, ureter, skin	1	
	Bone, skin	1	
	Bone, lymph node	1	
Involved organs (overlapping)	Bone	Skull, pelvis, Spine, knee	14
	LN	Cervical, axillary	5
	Lung		2
	Skin	Chest, scrotum	2
	Ureter		1

*Clinical classification 1, Unifocal unisystemic; 2, Multifocal unisystemic; 3, Multifocal multisystemic LCH.

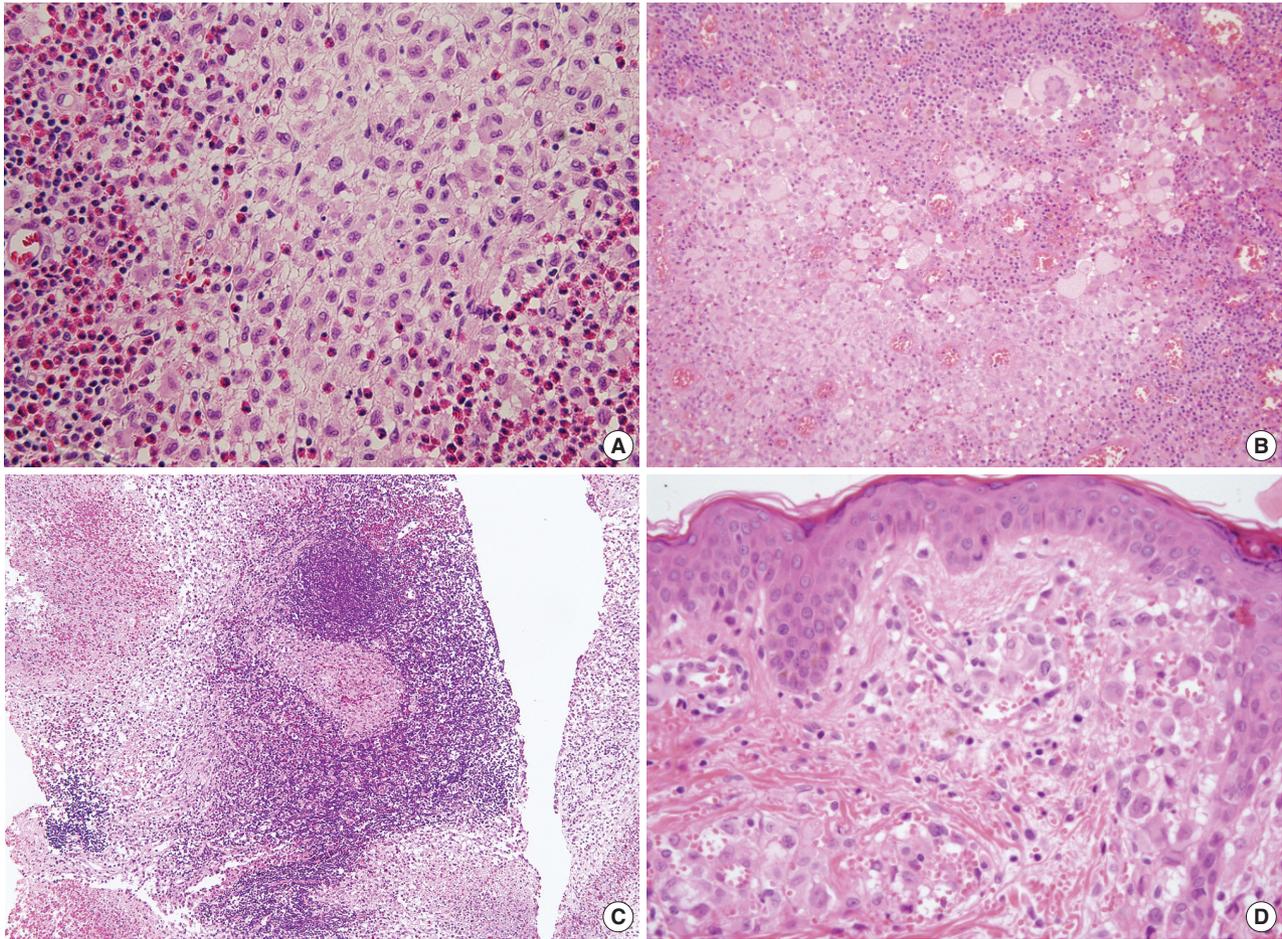


Fig. 1. Histologic findings. The tumor is composed of sheets of Langerhans cells and eosinophils. The tumor cells have abundant, pink cytoplasm and irregular, lobulated nucleus (A). The large cells with abundant, sometimes vacuolated or multinucleated cells are mixed with other inflammatory cells (B). The lymph node shows multifocal abscesses within the tumor cell infiltrates (C). The skin shows Langerhans cells in papillary dermis (D).

이적으로 염색되는 소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 한편 CD68에 대한 면역화학염색에서는 랑게르한스세포로 식별된 세포의 일부에서 양성 반응을 보였고, 랑게르한스세포 이외의 조직구에서도 염색 반응을 보여 특이성이 낮았다. CD1a에 대한 염색은 랑게르한스세포에서 비교적 잘 발현되었지만, H-E 염색과 비교하였을 때는 랑게르한스세포 이외의 세포에서도 양성반응이 관찰되었다. 그러나 S-100 단백질에 대한 염색에서보다 적은 수의 세포에서 발현하였다(Fig. 2C). Langerin에 대한 염색에서는 H-E에서 확인된 랑게르한스세포의 세포막과 세포질에 강하게 염색되어, 통상적인 염색에서 관찰되는 종양세포와 면역화학염색에서 양성반응을 보이는 세포와 높은 일치율을 보였다(Fig. 2D, E).

고 찰

본 연구에서 남성과 여성의 성비는 남자 15명과 여자 5명으로

3:1이었는데, 이는 서양인 61명을 대상으로 실시한 "International Lymphoma Study Group"¹⁸에서 3.7:1과, 1992년 국내에서 양¹¹이 발표한 26명의 성비 3.3:1과 비슷한 결과이다. 발생 연령은 평균 23.85세였는데, 이것은 Mayo Clinic¹⁹에서 1999년 서양인 314명의 LCH 환자를 대상으로 한 조사에서의 평균 연령 23세와 비슷한 결과라고 할 수 있다. 이를 임상 양상 별로 분류해보면, unifocal unisystemic LCH 13명, multifocal unisystemic LCH 4명 그리고, multifocal multisystemic LCH 3명으로, 이 결과 역시 다른 연구와 같이 unifocal unisystemic LCH가 가장 많은 것을 알 수 있었다. 침범 장기에 대해 본 연구에서 나타난 바로는 뼈 14예, 림프절 5예, 폐 2예, 피부 2예, 요로 1예 순이었다. 국내에서의 양¹¹의 보고에 의하면 뼈 23예, 피부 2예, 림프절 1예로 본 연구와 비슷하였으나, Mayo Clinic¹⁹의 보고에서는 뼈 188예, 폐 129예, 피부 63예, 뇌하수체 42예, 림프절 18예의 순으로 다른 결과를 보였다. 그러나 공통적으로 뼈가 가장 많이 침범 받는 부위로 분석되었으며, 폐의 경우 본 연구에서는 2예

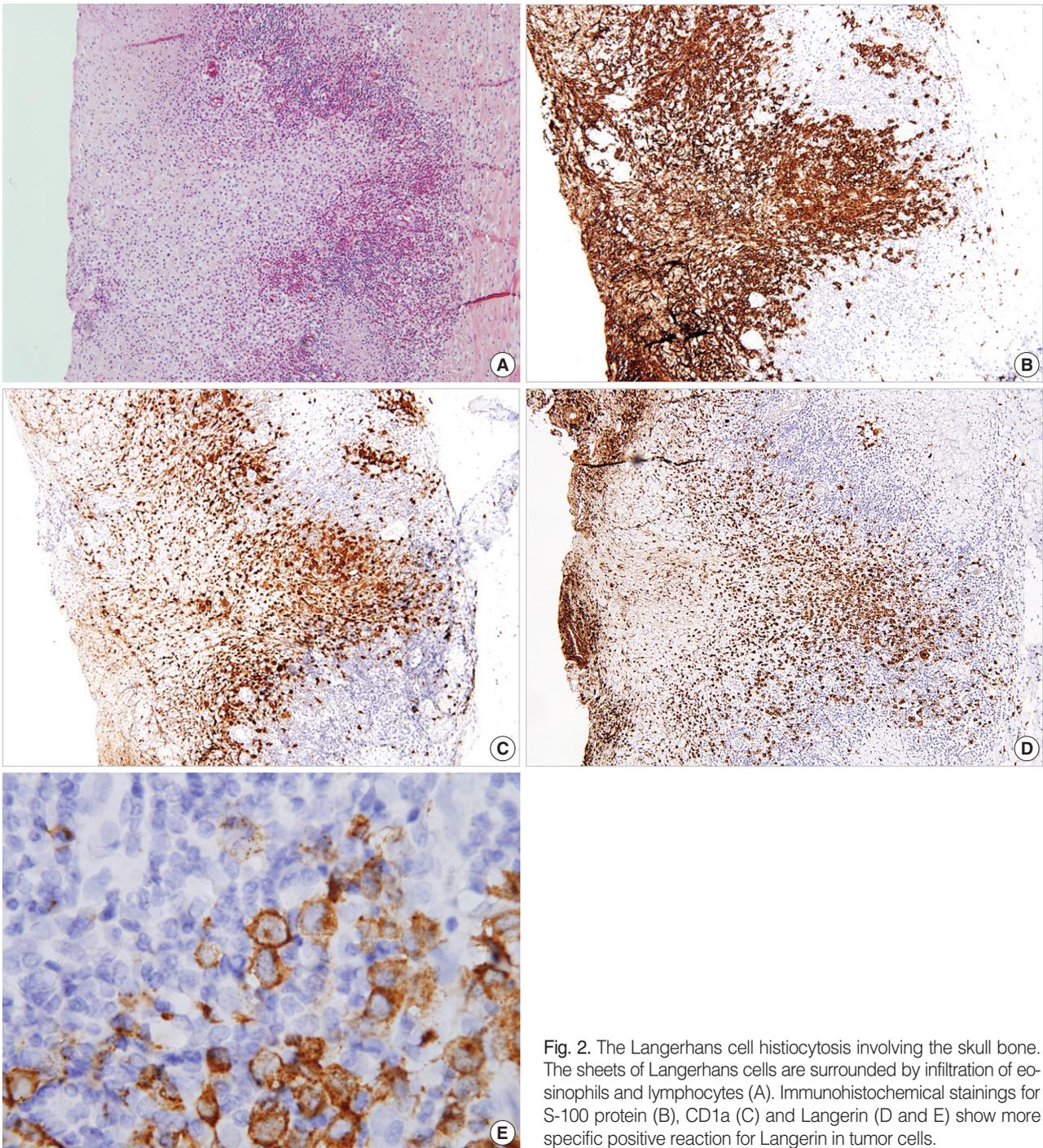


Fig. 2. The Langerhans cell histiocytosis involving the skull bone. The sheets of Langerhans cells are surrounded by infiltration of eosinophils and lymphocytes (A). Immunohistochemical stainings for S-100 protein (B), CD1a (C) and Langerin (D and E) show more specific positive reaction for Langerin in tumor cells.

(10%)로 드물었으나, Mayo Clinic의 결과에서는 40.8%로 두 번째로 높게 흔히 침범되는 장기였다. 림프절 또한 본 연구에서는 두 번째로 흔히 침범되는 부위였으나, Mayo Clinic의 결과에서는 가장 낮은 빈도(6%)를 보였다. 이는 환자의 수가 적은 점이 적지 않은 영향을 미쳤다고 할 수 있으나, 동양인과 서양인 특히 한국인과의 차이일 가능성도 있어 보다 많은 환자 군을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

CD68에 대한 면역염색에서는 랑게르한스세포와 다른 대식세포에 양성을 보이는 소견이 동시에 관찰되었다. CD68은 대식세포에 존재하는 당단백질로서, 대표적인 antigen presenting cell인 랑게르한스세포에서도 발현될 수 있지만, 그 외에도 단핵세포, 대식세포, 호중구, 호염기구, 크기가 큰 림프구 등의 세포질 내 과립에서도 발현될 수 있어 랑게르한스세포에만 특이적으로 반응한다고는 할 수 없다. S-100 단백질은 포유동물의 세포에서 칼슘

이온을 조절하는 다양한 기원의 단백질로서, 세포 내부 및 외부에서 조절 기능을 담당하는 물질이며 슈만세포, 멜라닌세포, 신경교세포를 포함한 신경 능선에서 유래된 세포, 혹은 연골세포, 지방세포, 근상피세포, 대식세포 등에서도 발현된다. 뿐만 아니라, 암종 같은 비정상세포에서도 세포 내부 및 외부에서 다양한 역할을 하는 물질이다.²⁰ 따라서, S-100 단백질은 랑게르한스 세포의 세포질과 세포막 전체에 염색될 뿐 아니라 병변 주변에 존재하는 다른 종류의 세포에도 염색이 될 수 있어 랑게르한스 세포 이외의 세포에서도 염색될 수 있기 때문에 S-100 단백질에 대한 염색을 평가할 때 형태학적인 소견의 비교가 요구된다. Langerin (CD207)과 CD1a는 랑게르한스세포가 지질항원 혹은 당지질항원과 antigen presenting complex의 형태로 세포막 바깥에서 발현하는 기전 중 Birbeck granule의 형성과 관련된 물질이다. Langerin에 의해 포착 결합된 당지질은 선택적으로 Birbeck granule 내로 함입되게 된다.

한편, 세포막에 있던 CD1a는 세포질 속으로 들어가 순환하는 소포 형태로 존재하다가 Birbeck granule과 합쳐지는데, 이때 이미 Langerin이 들어있는 Birbeck granule내에서 지질 항원과 결합한 후 세포 표면으로 이동하여 항원 발현을 이루게 된다.^{14,15} 따라서 Birbeck granule을 가지고 있는 것이 특징인 랑게르한스 세포에서 CD1a와 Langerin의 발현을 보는 것은 아주 특이적인 방법이라고 할 수 있다.¹⁶ 본 20예의 염색 결과에도 랑게르한스 세포의 형태학적 특징을 가지는 세포에서 CD1a와 Langerin의 발현이 나타남으로써 S-100 단백질이나 CD68에 비해 더 특이적인 것을 관찰할 수 있었다. 그러나, 두 항체의 비교에서 Langerin에서는 양성을, 그리고 CD1a에서는 음성을 보인 랑게르한스 세포들도 관찰되었으며, 이것은 다른 연구 결과에서도 역시 비슷한 것으로 보고되고 있다.^{21,22} 이러한 현상에 대한 정확한 이유는 알 수 없으나 Langerin이 CD1a보다 더 특이적이라는 점은 확실한 것으로 생각된다.

결론적으로, 한국인에게서 발생한 랑게르한스세포조직구증은 외국의 분석 결과와 비교하여 전반적으로 비슷하였으나, 침범 장기의 빈도에서는 차이가 있었다. 이러한 차이의 규명을 위해서는 보다 많은 수의 LCH 환자에 대한 체계적 자료 확보와 분석이 필요할 것이다. 특히, 낮은 발생률을 고려하여 논문 보고 시 환자에 대한 임상 자료 등을 자세히 기술하여 통합 연구가 가능하도록 하는 것이 중요하리라 생각한다. 한편, Langerin에 대한 항체를 이용한 면역화학염색은 랑게르한스세포를 확인하는 데 매우 특이성을 보인다는 사실이 확인되었으므로, 랑게르한스세포의 확인이 필요한 경우에 사용될 수 있는 유용한 방법이라고 판단된다.

참고문헌

- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumor. Lyon: IARC Press, 2001; 280-2.
- Ghadially FN. Ultrastructural pathology of the cell and matrix. 4th eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997; 1218-23.
- Coppes-Zantinga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. Br J Haematol 2002; 116: 3-9.
- Lichtenstein L. Histiocytosis X: integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. AMA Arch Pathol 1953; 56: 84-102.
- Nezelof C, Basset F, Rousseau M. Histiocytosis X histogenic arguments for a Langerhans' cell origin. Biomedicine 1973; 18: 365-71.
- Nicholson HS, Egeler RM, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 1998; 12: 379-84.
- Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer 2003; 39: 2341-8.
- Hoover KB, Rosenthal DI, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. Skeletal Radiol 2007; 36: 95-104.
- Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S, Wara WM, Matthay KK. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. J Clin Oncol 1996; 14: 2073-82.
- Bernstrand C, Sandstedt B, Ahstrom L, Henter JI. Long-term follow-up of Langerhans cell histiocytosis: 39 years' experience at a single centre. Acta Paediatr 2005; 94: 1073-84.
- Yang WI. Immunohistochemical study on antigenic phenotype of Langerhans cell histiocytosis. Yonsei Med J 1992; 33: 309-19.
- Lyu GS, Ko YH, Park MH, Lee JD. Cytologic features of Langerhan's cell histiocytosis. Korean J Cytopathol 1991; 2: 153-9.
- Sung SH, Yang WI, Kim JO. Infantile solitary eosinophilic granuloma of the lymph node: a case report. Korean J Pathol 1992; 26: 277-82.
- Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. Immunity 2000; 12: 71-81.
- Hunger RE, Sieling PA, Ochoa MT, et al. Langerhans cells utilize CD1a and Langerin to efficiently present nonpeptide antigens to T cells. J Clin Invest 2004; 113: 701-8.
- Mizumoto N, Takashima A. CD1a and Langerin: acting as more than Langerhans cell markers. J Clin Invest 2004; 113: 658-60.
- Lee JH, Suh SI, Kim YS, Kim CW, Chae YS, Kim I. Unusual recurrence in ureters and maxillary sinus of Langerhans cell histiocytosis involving mastoid bone. Pathol Res Pract 2005; 200: 845-9.
- Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, et al. Tumours of histiocytes and

- accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology* 2002; 41: 1-29.
19. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schombery PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278-90.
 20. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 540-51.
 21. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 615-9.
 22. Dziegiel P, Dolilnska-Krajewska B, Dumanska M, *et al.* Coexpression of CD1a, langerin and Birbeck's granules in Langerhans cell histiocytoses (LCH) in children: ultrastructural and immunocytochemical studies. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; 45: 21-5.