

Nadir Bir Vulvar Langerhans Hücreli Histiyoitoz Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

A Rare Case of Vulvar Langerhans Cell Histiocytosis and Review of the Literature

Didem Didar Balcı¹, Nihal Kundakçı², Mehmet Salih Gürel³, Mehmet Yıldız⁴,
Çiğdem Asena Dođramacı¹, Bengü Nisa Akay²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³İstanbul Samatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniđi, İstanbul, Türkiye

⁴Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Langerhans hücreli histiyoitoz (LHH)'un vulva tutulumu oldukça nadirdir. Otuziki yaşında bayan hasta 2 yıldır iyileşmeyen vulva ülserasyonu ve dokuz aydır sol kasıkta varolan ülseratif nodüler lezyon öyküsüyle başvurdu. Vulva ve kasık lezyonlarının biyopsi sonuçları LHH ile uyumluydu. Yapılan sistem taramasında; hepatosplenomegali, iliyak, inguinal, paraaortik lenf nodları ve akciğer tutulumu saptandı. Sistemik steroidle tedavi edilen hastanın vulvar lezyonu tamamıyla iyileşme gösterdi. Ayrıca sol kasıktaki lezyonu lokal olarak eksize edildi. Üç ay sonra sol kasıkta rekürrens ile uyumlu lezyon ve lenf nodlarında büyüme saptandı. Bu nedenle hastaya yüksek doz sistemik steroid tedavisi ve sonrasında 12 seans radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrasında hastalığın tamamen gerilediği izlendi. Nüksü önlemek için bir yıl süreyle sistemik metotreksat tedavisi önerildi. Kadınlarda vulva ülserlerinin ayırıcı tanısında LHH de akılda bulundurulmalıdır. (*Türk Dermatoloji Dergisi* 2009;3: 97-103)

Anahtar kelimeler: Langerhans hücreli histiyoitoz, vulva, ülser

Geliş Tarihi: 03. 01. 2009

Kabul Tarihi: 26. 03. 2009

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) of the vulva is rare. A 32 year-old woman presented with a two year history of non-healing vulvar ulceration and a nine month history of ulcerative nodular lesion in the left inguinal region. Biopsy results of the vulva and inguinal lesions were consistent with LCH. Screening of the body systems revealed hepatosplenomegaly, iliac, inguinal, paraaortic lymph nodes and lung involvement. She was treated with systemic steroid, resulting in complete improvement of vulvar lesion. She also underwent a local excision of left inguinal lesion. Three months later, we found a lesion on her left inguinal region that was consistent with a recurrence and enlargement in the lymph nodes. Therefore, high dose systemic steroid therapy and then a 12-session radiotherapy were given. After the treatment, a complete improvement was obtained. A 1-year of systemic methotrexate therapy was recommended to prevent recurrence of the disease. In women with vulvar ulcer, LCH should be considered in the differential diagnosis.

(*Turkish Journal of Dermatology* 2009;3: 97-103)

Key words: Langerhans cell histiocytosis, vulva, ulcer

Received: 03. 01. 2009

Accepted: 26. 03. 2009

Giriş

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, patolojik Langerhans hücrelerinin çeşitli dokularda birikimi ve infiltrasyonu ile karakterize nadir proliferatif bir hastalıktır. Sıklıkla 1-3 yaş arası erkek çocuklarda görülse de tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilmektedir. Erişkinlerde, kadınlarda daha sık olarak ortaya çıkar. Hastalığın yıllık insidansı çocuklarda 5/1000000 iken erişkinlerde çocuklarda görülenin 1/3'ünden daha azdır. Hastalığın klinik görünümü, klinik gidişi ve prognozu oldukça çeşitlilik gösterir. Vücudun yalnızca tek bir organını tutan hafif unifokal hastalıktan organ disfonksiyonuna ve ölüme yol açan multiorgan tutulumlu hastalığa kadar değişen klinik spektruma sahiptir. LHH erişkinlerde nadirdir, sıklıkla deri, akciğer ve kemik tutulumuyla kendini gösterir. LHH, Letterer-Siwe hastalığı, Hand-Schüller-Christian hastalığı, eozinofilik granülom ve konjenital kendiliğinden iyileşen retikülohistiositoz adlı dört belirgin formdan oluşsa da bazen örtüşme sendromları şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Deri lezyonları; saçlı deri, fleksör alanlar veya gövdede yerleşmiş skuamli, krutlu, pembe papüller, püstüller veya veziküller, peteşi, purpuralar, oral veya genital bölgede ülseratif nodüller şeklinde izlenebilmektedir. Deri lezyonlarına ek olarak akciğer, karaciğer, lenf nodu, kemik ve hematopoetik sistem tutulumu, gözde egzozoftalmus ve arka hipofiz tutulumuna bağlı diyabetes insipidus görülebilir (1). LHH, kadın genital sisteminde oldukça nadir olarak ortaya çıkar. Hastalık vulva, serviks, endometriyum ve overlerde izlenebilir (2,3). Literatürde vulvar tutulum gösteren az sayıda LHH olgusu bildirilmiştir (2-30). Burada, primer vulva tutulumuna

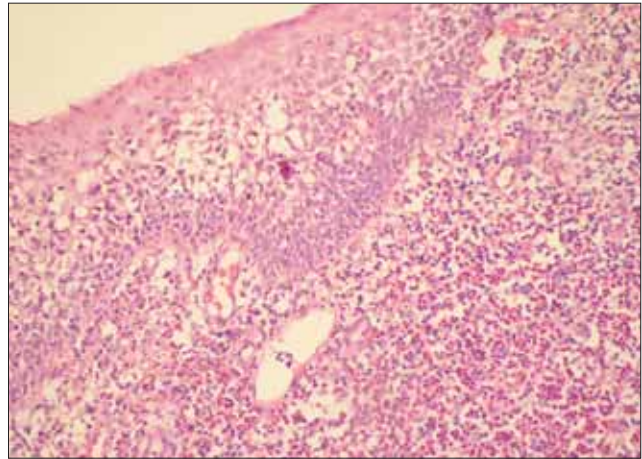
lenf nodları, lokalize akciğer tutulumu ve hepatosplenomegalinin eşlik ettiği multiorgan tutulumlu 32 yaşında kadın LHH olgusu sunulmuştur.

Olgu

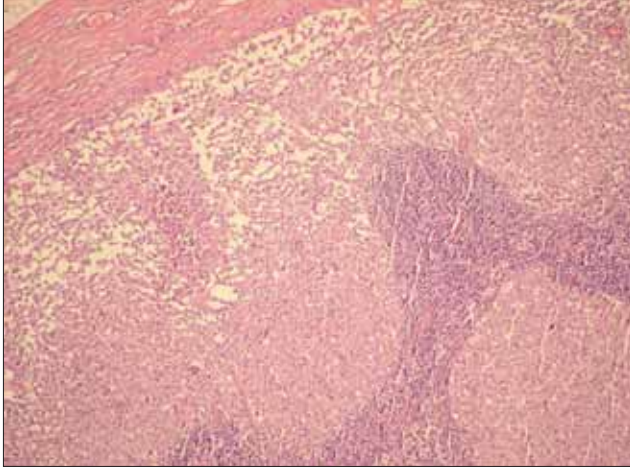
Otuz iki yaşında kadın hasta vulvada iki yıldır iyileşmeyen yara şikayetiyle başvurdu. Daha önce kullanmış olduğu topikal antibiyotikli krem, çok sayıda sistemik antibiyotik tedavisi ve koterizasyon tedavilerinden hiç fayda görmediğini ifade eden hasta son dokuz aydır sol kasıkta da benzer şekilde iyileşmeyen yarası olduğunu ifade etmekteydi. Ağzında yılda üçten fazla tekrarlayan yaralar çıktığını, bunların on gün sürüp gerilediğini belirten hastanın özgeçmişinde hipertansiyon dışında özellik belirlenmedi. Ailesinde herhangi bir deri hastalığı öyküsü yoktu. Dermatolojik muayenede, klitoral alanda 1x1 cm çapında ülserasyon alanı (Şekil 1), sol inguinal alanda 1x1 cm çapında ülser nodüler lezyon belirlendi. Hemogram: Hb: 10.1, Hct: 30, MCV: 73.3 dışında normaldi. Sedimentasyon: 90 mm/saat idi. Biyokimyasal tetkikleri ve kanama profili normal sınırlardaydı. Hepatit belirteçleri (-), VDRL (-), Anti HIV (-) olarak saptandı. Vulvadaki ülser lezyondan yapılan direkt bakı ve bakteriyel kültür negatifti. Paterji testi negatif, göz muayenesi normaldi. Vulvadaki ülser zemininden alınan *punch* biyopside intakt skuamöz epitel altında Langerhans tipi çok sayıda histiositler arasında eozinofiller, lenfositler, nötrofiller izlenirken (Şekil 2), sol inguinal bölgedeki ülser nodüler dökünün eksizyonel biyopsisinde; lenf nodunda aralarında eozinofillerin de bulunduğu mononükleer ve multinükleer Langerhans hücrelerinin sinüzoidal infiltrasyonu izlendi. Hücrelerin çentikli ve yarıklan-



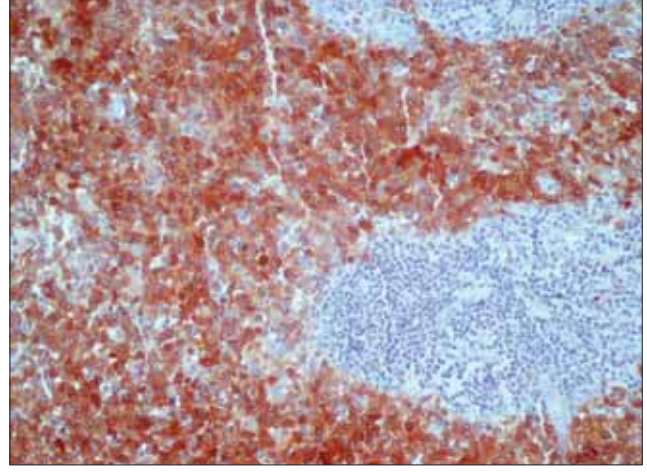
Şekil 1. Klitoral alanda 1x1 cm çaplı ülserasyon alanı



Şekil 2. Aralarında eozinofillerin de bulunduğu mononükleer ve multinükleer Langerhans hücreleri (H&Ex100)



Şekil 3. Lenf nodunda aralarında eozinofillerin de bulunduğu mononükleer ve multinükleer Langerhans hücrelerinin sinüzoidal infiltrasyonu (H&E x 100)

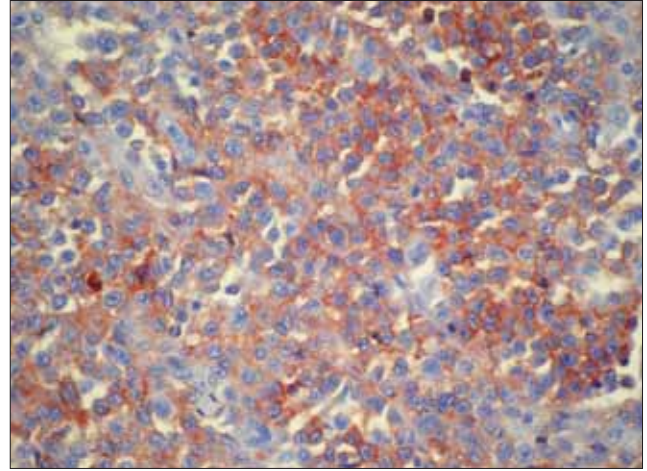


Şekil 4. S-100 ile pozitif boyanan Langerhans hücreleri (S-100x200)

ma gösteren nükleusa ve bol eozinofilik sitoplazmaya sahip olduğu görüldü (Şekil 3). İmmünohistokimyasal incelemede hücrelerin S-100, CD1a, vimentin ile pozitif ve CD68 ile oldukça zayıf pozitif boyandığı görüldü (Şekil 4, 5). CD3, CD20, LCA, EMA, sitokeratin, CD117, CD34 ile boyama negatif idi. Hastaya mevcut klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde LHH tanısı konuldu. Multisistem tutulumu açısından tetkikleri istenen hastanın batin ultrasonografisinde hepatosplenomegali, abdominal bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde paraaortik, sol iliak ve sol inguinal bölgede en büyüğü 1x0.5 cm boyutlarında lenf nodları izlendi.

Toraks BT'de her iki akciğerde LHH tutulumu ile uyumlu lokalize ince duvarlı hava kistleri izlendi. Solunum fonksiyon testleri normaldi. Kraniyal BT, kemik surveyi, tüm vücut kemik sintigrafisi, hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal olarak rapor edildi. Somatomedin C, büyüme hormonu, tiroid fonksiyon testleri, östradiol, prolaktin, kortizol ve antidiüretik hormon normal sınırlardaydı. Periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi normaldi. Mevcut radyolojik, hormonal ve hematolojik tetkikler ışığında hipofiz, kemik ve kemik iliği tutulumu düşünülmedi.

Hastaya 80 mg/gün (1mg/kg/gün) sistemik prednizolon tedavisi başlandı. Üç ay boyunca tedaviye devam edildi ve vulvadaki ülserasyonun tamamen gerilediği izlendi. Üç ay sonunda kademeli olarak steroid tedavisi sonlandırıldı. Tedaviden sonraki aylık kontrollerinde vulvada nüks saptanmadı. İkinci aydaki kontrol toraks BT'sinde ve muayenesinde akciğerlerdeki bulguların stabil olduğu görüldü ve izlem önerildi. Ancak yapılan kontrol abdomen BT ve pelvik MRG'de sol inguinal, sağ ve sol internal iliak zincir-



Şekil 5. CD1a ile pozitif boyanan Langerhans hücreleri (CD1ax400)

de en büyüğü 4 cm olan lenfadenopatiler izlendi. Sol inguinal bölgedeki lenfadenopatilerin total eksizyon ve steroid tedavisi ile tamamen gerilemediği, iliak zincirdekilerin ise steroid tedavisine rağmen büyüdüğü saptandı. Ayrıca tedavi sonrası üçüncü ayda sol inguinal alanda eritemli zeminde 0.5x0.3 ila 0.2x0.2 cm çaplı iki adet ülserasyon alanının oluştuğu izlendi. Hastayı mevcut bulgularla onkoloji bölümü değerlendirdi. Hastaya tekrar 140 mg/gün sistemik prednizolon tedavisi başlandı. Bir aylık prednizolon tedavisi sonrası hastaya 12 seans radyoterapi uygulandı. Radyoterapi sonrasında hastalığın klinik ve radyolojik olarak tamamen gerilediği izlendi. Nüksü önlemek için hastaya bir yıl süreyle sistemik metotreksat tedavisi (20 mg/hafta) önerildi.

Tartışma

LHH; etyolojisi ve patogenezi bilinmeyen, Langerhans hücrelerinin anormal klonal proliferasyonu ve çeşitli doku ve organlarda birikimiyle karakterize proliferatif bir hastalıktır. Tanıda karakteristik klinik bulgularla birlikte histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular önemlidir. Elektron mikroskopide Birbeck granüllerinin görülmesi kesin tanıyı sağlasa da günümüzde nadiren uygulanabilmektedir. LHH'de immünohistokimyasal olarak S-100 ve CD1a ekspresyonu tipiktir. Bizim olgumuzda da immünohistokimyasal incelemede hücrelerin S-100 ve CD1a ile pozitif boyandığı izlendi. Olguların %80'inden fazlasında vimentin, CD74, HLA-DR, değişen şiddette CD68 immünopozitif (1,7,13,31,32). Langerin (tip 2 transmembran C-tip lektin), Langerhans hücrelerindeki Birbeck granüllerinin biçimlenmesiyle ilişkili bir protein olup, immünohistokimyasal ekspresyonu LHH için yüksek derecede duyarlı ve rölatif olarak özgündür (33).

LHH; kadın genital sisteminde nadir olup literatürde vulva, vajina, serviks, uterus ve overlerde rapor edilmiştir. Hastalık kadın genital sisteminde dört belirgin formda izlenir: genital sisteme lokalize izole LHH, multiorgan tutulumuyla birliktelik gösteren genital sistem LHH'si, genital ve multiorgan tutulumlu oral yada kutan LHH, diyabetes insipidus ile birlikte genital ve multiorgan tutulumu gösteren form (3). Bizim olgumuzda vulva tutulumunun izlendiği genital sistem LHH'siyle beraber lenf nodları, lokalize akciğer tutulumu ve hepatosplenomegaliyle karakterize multiorgan tutulumu izlendi.

Vulvar tutulum, pruritus, ağrı, akıntı gibi semptomların yanısıra labiyum majus ve minusta eritemli papüller, nodül, ülser, eritematöz plak ya da kondilomatöz döküntü tarzında lezyonlarla karşımıza çıkabilir (2-30). Bizim olgumuzda da vulva lezyonu ülser şeklindeydi.

LHH'nin papül ve plak tarzı vulva lezyonlarının ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, kontakt dermatit, Paget's hastalığı, ülser vulva lezyonlarının ayırıcı tanısında; Crohn hastalığı, Behçet hastalığı, Lipschütz ülserleri, vulvovajinal tüberküloz, skuamöz hücreli karsinom, malin melanom, bazal hücreli karsinom, birinci evre sifiliz, herpes genitalis, granüloma inguinale, lenfograduloma venereum ve ulkus molle düşünülmelidir (8,11,13). Hastamızda yapılan serolojik, mikrobiyolojik, histopatolojik tetkikler,

paterji testi ve göz konsültasyonu sonucunda ayırıcı tanıda düşünülen diğer hastalıklar dışlanarak LHH tanısı konulmuştur.

Literatürde şimdiye kadar bildirilen vulvar LHH olgularının bir kısmı sadece vulva tutulumu gösterirken diğer bir kısmında vulva lezyonuna ek olarak serviks, akciğer, kemik, gingiva, hipofiz veya aksilla, saçlı deri ve kasık gibi diğer deri bölgeleri tutulumu göstermişlerdir (2-30, Tablo 1). Genital LHH tedavisi üzerine yapılmış rando-mize klinik çalışmaların olmaması ve az sayıda bildirilmiş olgu olması nedeniyle vulvar LHH için standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Genellikle tedavi yaklaşımını belirleyen temel unsur sistemik tutulumun varlığıdır. Genital bölge ve kemiği tutan izole LHH spontan regresyon gösterebilir. Vulvaya lokalize hastalıkta topikal steroid, rezeksiyon (kısmi ya da geniş vulvar eksizyon), topikal nitrojen mustard, PUVA, radyoterapi, talidomid ya da sistemik kemoterapi uygulanabilir. Multiorgan tutulumunda yüksek doz prednizolon ya da tek ajanlı kemoterapi (vinblastin, vinkristin, 6-merkaptopürin, metotreksat, siklofosamid, alkilleyici ajanlar ve etoposid) olmak üzere iki seçenek mevcuttur. Ancak multi ajan kemoterapiyle daha iyi yanıt ve daha düşük rekürrens bildirilmiştir. Siklosporin ve 2-klorodeoksia-denozyd rekürrens hastalıkta faydalı bulunmuştur. Literatürde bu tedavi seçenekleri ile tam yanıt ile yanıt-sızlık arasında değişen ve rekürrens de gösterebilen olgular bildirilmiştir (2-31, Tablo 1). Vulva, lenf nodu ve akciğer tutulumu izlenen olgumuzda sistemik steroid tedavisiyle vulva lezyonunda tamamen gerileme izlenip, nüks saptanmadı. Sol inguinal bölgedeki ülser lenf nodu, eksizyon ve sistemik steroid tedavisine rağmen tamamen gerilemedi ve üçüncü ayda inguinal bölge derisinde nüks izlendi. Ayrıca iliak zincirdeki lenfadenopatilerde büyüme görüldü. Hastaya tekrar yüksek doz sistemik steroid tedavisi başlandı ve devamında radyoterapi uygulandı. Hastalığın uygulanan tedavi sonrasında tamamen gerilediği izlendi. Takipte olası nüksü önlemek için hastaya 1 yıl süreyle sistemik metotreksat tedavisi başlandı.

Sonuç olarak burada erişkin hastada oldukça nadir görülen vulvar LHH olgusu literatür eşliğinde tedavi yaklaşımlarıyla beraber tartışılmıştır. Çok nadir görülmesine rağmen vulvar lezyonların ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1. Literatürde bildirilmiş tüm vulvar LHH olguları

Otör	Yaş	Tedavi	Yanıt	Sistemik tutulum
Venizelos, et al.	64	Vulvektomi, RT	Tam yanıt	(-)
Dietrich, et al.	29 41	Lokal eksizyon, RT, prednizolon, radikal vulvar eksizyon RT, KT, lokal vulvar eksizyon, metotrexat	Kısmi yanıt, rekürrens Yanıt yok Belirtilmemiş	(-) Karaciğer, hipofiz
Ishigaki, et al.	65	Tam eksizyon	Tam yanıt	(-)
Santillan, et al.	33	Radikal vulvektomi, talidomid, RT	Tam yanıt	(-)
Padula, et al.	31 52	RT, radikal vulvektomi, talidomid RT	Tam yanıt Hastalıklı yaşam	(-) Kemik, oral kavite
Pather, et al.	45	Lokal eksizyon, RT	Tam yanıt	(-)
Solano, et al.	40	Lokal eksizyon, KT	Tam yanıt	(-)
Prignano, et al.	64	KT	Tam yanıt	hipofiz
Savell, et al.	76	KT	Tam yanıt	(-)
Blaauwgeers, et al.	82	Lokal eksizyon, RT	Hastalıklı yaşam	Veri yok
Voelklein, et al.	36	RT	Tam yanıt	(-)
Axiotis, et al.	85 38 42 29 Veri yok 36 36 20 35 22	Steroid Cerrahi eksizyon RT Cerrahi eksizyon, RT Cerrahi eksizyon RT, cerrahi eksizyon, steroid Cerrahi eksizyon RT RT Steroid	Yanıt yok Tam yanıt Kısmi yanıt Yanıt yok Tam yanıt Yanıt yok Tam yanıt Tam yanıt Tam yanıt Tam yanıt	(-) (-) (-) (-) (-) Hipofiz, akciğer, kemik Akciğer Kemik Hipofiz Kemik
Rose, et al.	42	RT	Tam yanıt	(-)
Weidman, et al.	Veri yok	Lokal eksizyon	Kısmi yanıt	Veri yok
Pan, et al.	48	Lokal eksizyon	Tam yanıt	(-)
Stentella, et al.	19	KT, kortikosteroid	Tam yanıt	Kemik
Thomas, et al.	53	RT, KT	Tam yanıt	Akciğer, hipofiz
Gnassia, et al.	32	Talidomid	Tam yanıt	Veri yok
Meehan, et al.	76/54	Veri yok	Veri yok	(-)
Takata, et al.	62	RT, Cerrahi eksizyon	Tam yanıt	Kemik
Modi, et al.	65	RT	Tam yanıt	(-)

Hoang, et al.	46	Veri yok	Veri yok	Veri yok, aksilla, saçlı deri ,kasık
Mottl, et al.	16.5	KT	Tam yanıt	(-)
Liu, et al.	32	KT	Kısmi yanıt	Gingiva, kemik, hipofiz
Fernandez Flores, et al.	72	Topikal kortikosteroid	Tam yanıt	(-)
Elas, et al.	76 39	Veri yok	Veri yok	Veri yok
Otis, et al.	2,5	KT	Veri yok	Kemik, dalak, orta kulak
Bongiorno, et al.	32	KT, prednizolon	Tam yanıt	Hipofiz, akciğer, kemik
Wong, et al.	13	Veri yok	Veri yok	(+)
KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi				

Kaynaklar

- Goodman WT, Barrett T. Histiocytoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby; 2008. p.1395-410.
- Axiotis CA, Merino MJ, Duray PH. Langerhans cell histiocytosis of the female genital tract. *Cancer* 1991;67: 1650-60.
- Stentella P, Cipriano L, Covello R, et al. Langerhans cell histiocytosis of vulva and cervix in a 19-year-old woman. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:67-9.
- Pather S, Moodley JM, Bramdev A. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the vulva: a case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:111-5.
- Solano T, Espana A, Sola J, Lopez G. Langerhans' cell histiocytosis on the vulva. *Gynecol Oncol* 2000;78: 251-4.
- Takata M, Taniguchi A, Imai T, et al. An adult case of histiocytosis X with a vulvar ulcer and multiple bone lesions. *J Dermatol* 1994;21:259-63.
- Bongiorno MR, Pistone G, de Giorgi V, et al. Clinical and immunohistochemical evaluation of the vulvar Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Ther* 2008;21: 15-20.
- Santillan A, Montero AJ, Kavanagh JJ, et al. Vulvar Langerhans cell histiocytosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003;91:241-6.
- Ishigaki H, Hatta N, Yamada M, et al. Localised vulva Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Dermatol* 2004;14: 412-4.
- Dietrich JE, Edwards C, Laucirica R, et al. Langerhans cell histiocytosis of the vulva: two case reports. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8:147-9.
- Venizelos ID, Mandala E, Tatsiou ZA, et al. Primary langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:48-51.
- Fernandez Flores A, Mallo S. Langerhans cell histiocytosis of vulva. *Dermatol Online J* 2006;12:15.
- Mottl H, Rob L, Stary J, et al. Langerhans cell histiocytosis of vulva in adolescent. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:520-4.
- Liu YH, Fan XH, Fang K. Langerhans' cell histiocytosis with multisystem involvement in an adult. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:765-8.
- Savell V, Hanna R, Benda JA, et al. Histiocytosis X of the vulva with a confusing clinical and pathologic presentation. A case report. *J Reprod Med* 1995;40:323-6.
- Voelklein K, Horny HP, Marzusch K, et al. Primary Langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36:189-90.
- Padula A, Medeiros LJ, Silva EG, et al. Isolated vulvar Langerhans cell histiocytosis: report of two cases. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:278-83.
- Prignano F, Domenici L, Carli P, et al. Langerhans cell histiocytosis of the vulva: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 1999;23:127-32.
- Blaauwgeers JL, Bleker OP, Veltkamp S, et al. Langerhans cell histiocytosis of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:145-8.
- Rose PG, Johnston GC, O'Toole RV. Pure cutaneous histiocytosis X of the vulva. *Obstet Gynecol* 1984;64:587-90.
- Weidman FD. The "eosinophilic granulomas" of the skin. *Arch derm Syphilol* 1947;55:155-75.
- Pan Z, Sharma S, Sharma P. Primary langerhans cell histiocytosis of the vulva: report of a case and brief review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52:65-8.
- Thomas R, Barnhill D, Bibro M, et al. Histiocytosis-X in gynecology: a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1986;67:46S-49S.
- Gnassia AM, Gnassia T, Bonvalet D, et al. Histiocytose X' granuloma eosinophile vulvaire. Effect spectaculaire de la thalidomide. *Ann Dermatol Venerik* 1987;114: 1387-9.

25. Meehan SA, Smoller BR. Cutaneous Langerhans cell histiocytosis of the genitalia in the elderly: a report of three cases. *J Cutan Pathol* 1998;25:370-4.
26. Modi D, Schulz EJ. Skin ulceration as sole manifestation of Langerhans-cell histiocytosis. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:212-5.
27. Hoang MP, Owen SA, Haisley-Royster C, et al. Papular eruption of the scalp accompanied by axillary and vulvar ulcerations. *Arch Dermatol* 2001;137:1241-6.
28. Elas D, Benda JA, Galask RP. Langerhans' cell histiocytosis of the vulva: the Iowa experience. *J Reprod Med* 2008;53:417-9.
29. Otis CN, Fischer RA, Johnson N, et al. Histiocytosis X of the vulva: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1990;75:555-8.
30. Wong KK, Lin HP, Looi LM. Histiocytosis X and vulvar ulceration. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:131-4.
31. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:291-5.
32. Hage C, Willman CL, Favara BE, et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): immunophenotype and growth fraction. *Hum Pathol* 1993;24:840-45.
33. 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.