

گزارش یک مورد بیماری سلول لانگرهانس

دکتر آتسا پاک فطرت*، **دکتر فرناز فلکی****، **دکتر زهرا دلاوریان****، **دکتر جهانشاه صالحی نژاد*****، **دکتر نوشین محتشم*****
 * استادیار گروه بیماری های دهان دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
 ** دانشیار گروه بیماری های دهان دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
 *** دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
 تاریخ ارائه مقاله: ۸۶/۱۲/۱۱ - تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۱۳

Langerhans Cell Disease - A Case Report

Atessa Pakfetrat*, **Farnaz Falaki****, **Zahra Delavarian***, **Jahanshah Salehinejad****, **Nooshin Mohtasham*****

* Assistant Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

** Associate Professor, Dept of Oral Medicine, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

*** Associate Professor, Dept of Oral & Maxillofacial Pathology, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Received: 1 March 2008; Accepted: 3 August 2008

Introduction: Langerhans Cell Disease (LCD), formerly known as Histiocytosis X, is a rare disorder characterized by a proliferation of cells exhibiting phenotypic characteristics of langerhans cells. The etiology and pathogenesis of this disease is unknown. The disease is categorized according to the extent of involved organs. Oral manifestations may be the first and the only sign of the disease. A number of signs can be clinically observed such as periodontal involvement, oral ulcers, gingival bleeding, mobility and premature exfoliation of the teeth or gingival enlargement. In this paper, a case of langerhans cell disease with oral manifestations has been presented.

Results: A 6-year old boy was referred with a chief complaint of progressive luxation of posterior teeth. Intraoral examination revealed gingival enlargement with teeth loosening in posterior areas of the jaws. Our clinical diagnosis was Langerhans cell disease. In panoramic radiography, multiple well-defined radiolucencies were observed in both maxilla and mandible. Skull X-ray was normal. Histopathologic examination and S100 protein staining confirmed our diagnosis. The patient was referred to pediatric oncologist and underwent chemotherapy. In follow up examinations we noticed regression of gingival lesions. Chemotherapy was stopped after one year of treatment.

Conclusion: Since early diagnosis and treatment of this disease is important in the prognosis, dentists should be aware of oral manifestations and differential diagnosis of this disease. In patients in whom the only manifestation of LCD is oral involvement, early diagnosis and referring of the patient by dental practitioners for proper management is very important.

Key words: Histiocytosis X, langerhans cell disease (LCD), gingival enlargement, premature exfoliation of the teeth.

Corresponding Author: Falakif@mums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2009; 32(4): 333-8.

چکیده

مقدمه: بیماری لانگرهانس که سابقاً هیستوسیتوزیس X نامیده می شد اختلال نادری است که با پرولیفراسیون سلول های شبیه لانگرهانس مشخص می گردد. علت و پاتوژنز این بیماری ناشناخته است. نمای این بیماری به وسعت درگیری ارگان ها بستگی دارد. تظاهرات دهانی ممکنست اولین و تنها علامت بیماری باشد که می تواند بصورت درگیری پریدونتال، زخم دهان، خونریزی لثه، لقی زودرس دندان ها و یا افزایش حجم لثه دیده شود. در این مقاله یک مورد بیمار مبتلا به بیماری لانگرهانس که با توجه به علائم دهانی تشخیص داده شده ارائه گردیده است.

یافته ها: بیمار پسر ۶ ساله بود که با شکایت از لقی پیش رونده دندان های خلفی با سیر سریع مراجعه نموده و در معاینه داخل دهانی افزایش حجم لثه در نواحی خلفی فکین و لقی دندان ها دیده می شد. تشخیص بالینی بیماری لانگرهانس بود. در رادیوگرافی پانورامیک ضایعات رادیولوسنت متعدد با حدود مشخص در فکین دیده شد. رادیوگرافی جمجمه طبیعی بود. یافته های هیستوپاتولوژیکی و رنگ آمیزی S100 تشخیص بالینی را تأیید نمود. بیمار با تشخیص بالینی-پاتولوژیک بیماری لانگرهانس (LCD) به متخصص انکولوژی اطفال ارجاع و تحت شیمی درمانی قرار گرفت. در کنترل های بعدی بهبود ضایعات لثه ای و ضایعات لوسنت فک مشاهده گردید و داروها نیز یکسال پس از شروع درمان قطع شد.

نتیجه گیری: از آنجایی که تشخیص زود هنگام این بیماری و درمان به موقع آن می تواند در پیش آگهی و بقای بیمار مؤثر باشد، لذا آگاهی دندانپزشکان از علائم دهانی این بیماری و افتراق آن از سایر ضایعات بسیار اهمیت دارد تا در مواردی نظیر بیمار ما که علائم دهانی اولین و تنها علامت بیماری می باشند، بیماران از نظر درمانی در جهت صحیح هدایت گردند.

واژه های کلیدی: هیستوسیتوز X، بیماری سلول لانگرهانس (LCD)، افزایش حجم لته، لقی زود رس دندان ها. مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۸۷ دوره ۳۲ / شماره ۴ : ۳۳۳-۸.

مقدمه

تغییرات دهانی ممکن است در انواع این اختلال، اولین تظاهر باشد.^(۱و۷) لته ها اغلب هیپرپلاستیک و آماسی است و لقی دندان‌دانی در ناحیه درگیری استخوان آلئولوی، یافته شایع است.

درگیری استخوان های فک در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد بیماری گزارش شده است که معمولاً با درد و حساسیت و تورم همراه است.^(۱و۶) درگیری اغلب در نواحی خلفی و در قسمت استخوان آلئول بصورت قاشقی (Scooped-out) می باشد که از این نظر با لوسمی که در آن ضایعات بیشتر در عمق و در ناحیه مدولاری استخوان فک دیده می شوند تفاوت دارد.^(۷) از لحاظ نمای رادیوگرافیک رادیولوژی های متعدد با حدود مشخص یا نامشخص وجود دارد.^(۸و۹) درگیری و تخریب استخوان آلئولر بصورت شدید نمای مشخص شناور در هوا (Floating in air) را برای دندان ها در کلیشه رادیوگرافی ایجاد می نماید.^(۸و۹) واکنش پریوستی مانند آنچه در سارکوم اوینگ وجود دارد نیز ممکن است در نمای رادیوگرافی ضایعه دیده شود.

از نظر هیستوپاتولوژیک بیماری لانگرهانس با پرولیفراسیون سلول های بزرگ با سیتوپلاسم انباشته، حدود نامشخص و هسته گرد یا بیضی مشخص می شود که اغلب بصورت دستجاتی صفحه ای شکل مرتب شده اند و ممکنست بصورت مخلوط با انوزینوفیل ها و سایر سلول های آماسی دیده شوند.^(۹و۱۰)

نمای هیستوپاتولوژی اختصاصی نیست و بررسی توسط میکروسکوپ الکترونی و ایمونوهیستوشیمی (آنتی ژن های CD1a و پروتئین S100 و HLA-DR) جهت تأیید تشخیص الزامی است.^(۹و۱۰)

در نوع حاد و منتشر راه اصلی درمان شیمی درمانی است.

واژه هیستوسیتوزیس X برای طیفی از اختلالات بالینی-پاتولوژیک به کار می رود که مشخصه آن تکثیر سلول های لانگرهانس (شبه هیستوسیت) به همراه تعدادی انوزینوفیل، لنفوسیت، پلاسماسل و سلول های زانت چند هسته ای است. به این جهت به عقیده اکثر محققان بهتر است به این دسته اختلالات نام Langerhans cell disease (LCD) اطلاق شود.^(۱-۳)

مطالعات اخیر با توجه به تکثیر منوکلونال سلولی نظریه ئتوپلاسم بودن بیماری را تقویت می کند.^(۲) بیماری لانگرهانس در بچه ها و نوجوانان شایع است.^(۳) شایعترین تظاهر بیماری درگیری استخوان به صورت منفرد یا متعدد است. استخوان های دنده ها، ستون مهره ها و فک پائین مکان های شایع درگیری هستند.^(۵و۶و۱۰) با توجه به نمای بالینی و پاتولوژیک، بیماری را به سه گروه تقسیم می کنند:

۱- انوزینوفیلیک گرانولومای استخوانی که بصورت ضایعه منفرد در یک (Monostotic) یا چند استخوان (Polyostotic) بدون درگیری احشایی بروز می کند.

۲- هیستوسیتوزیس منتشر مزمن یا بیماری Hand-Schuller-Christian که در آن استخوان، پوست و احشا درگیر هستند. این بیماران بخصوص علائم بالینی ویژه سه گانه شامل ضایعات لیتیک استخوانی، اگزوفتالمی و دیابت بی مزه را بروز می دهند.

۳- هیستوسیتوزیس منتشر حاد یا بیماری Letterer-siwe که اکثراً در نوزادان به صورت درگیری پوست، احشا و مغز استخوان اتفاق می افتد. این بیماری بسرعت پیشرونده و اغلب کشنده است.^(۶و۱۰)

گردید (تصویر ۲).

در نواحی مجاور کرست نمای قاشقی (Scooped out) در نواحی خلفی فک پایین دیده می شد. کورتکس در ناحیه زاویه فک پایین سمت چپ افزایش ضخامت پیدا کرده و واکنش پریوستی در این ناحیه دیده می شد. رادیوگرافی جمجمه طبیعی بود. تشخیص های رادیوگرافیک که توسط متخصص رادیولوژی دهان و فک و صورت مطرح شده بود عبارت بودند از:

۱- بیماری لانگرهانس

۲- ضایعات متاستاتیک

۳- سندرم بازال سل نووس

در بررسی انجام شده از خون محیطی بیمار نیز یافته پاتولوژیک خاص به جز لنفوسیتوز مختصر و آنمی هیپوکروم میکروسیتار مشاهده نشد (HGB=11.8 و HCT=36 و MCV=74.2 و MCH=24.3 و MCHC=32.8 و WBC=7300). بررسی هیستوپاتولوژی نمونه ارسالی به آزمایشگاه که از کورتاژ ساکت دندان مولر اول دائمی کشیده شده به جهت لقی شدید و عدم امکان بهبودی دندان بدست آمد، پرولیفراسیون سلول های روشن بزرگ تک هسته شبیه هیستوسیت همراه با تعدادی ائوزینوفیل را نشان داد (تصویر ۳ و ۴).

در ضمن نمونه بافتی جهت رنگ آمیزی S-100 و بررسی ایمونوهیستوشیمی نیز ارجاع شد که پاسخ، مثبت گزارش شد (تصویر ۵).

سپس بیمار با تائید تشخیص بالینی و پاتولوژیک بیماری لانگرهانس سل جهت بررسی تکمیلی از سایر نواحی بدن (احشا و سایر استخوان ها) و درمان لازم به بیمارستان دکتر شیخ ارجاع و قرار شد جهت پیگیری، مراجعه مجدد به بخش بیماری های دهان داشته باشد. در بررسی های پزشکی انجام شده هیچ ناحیه ای دیگر به جز فکین بیمار علائمی مشاهده نشد و برای بیمار درمان توام کورتون تراپی (۳۰mg پردنیزولون روزانه) و شیمی درمانی (تزریق ۳/۵mg Vinblastin وریدی هفته ای یکبار) انجام شد. در مراجعه بیمار در تاریخ ۸۲/۹/۱۵ بهبودی مشخص ضایعات پرولیفراتیو فک

در فرم مزمن و منتشر که پیش آگهی بهتری دارد، شیمی درمانی و پرتودرمانی درمان موثر و تسکینی است.

ضایعات منفرد بصورت موثر با کورتاژ، جراحی و پرتودرمانی به میزان کم درمان می شوند. پیش آگهی در این موارد نیز خوب است.

گزارش مورد

بیمار پسر بچه ای ۶ ساله بود که در تاریخ ۸۲/۷/۹ توسط دندانپزشک از تربت حیدریه به بخش بیماری های دهان ارجاع شده بود. طبق تاریخچه اخذ شده از والدین بیمار، وی از یک سال پیش دچار لقی دندان شده بود که این لقی از دندان های سمت چپ فک پایین شروع شده و سپس سمت راست همان فک و در نهایت فک بالا درگیر شده بود. این لقی و درد در ناحیه دندان های خلفی و همچنین تورم در لثه باعث شده که بیمار با دندان های جلو غذا بخورد.

در مراجعات والدین بیمار به مطب های متعدد، آنتی بیوتیک برای بیمار تجویز شده است و در حدود ۶ ماه اخیر، ناخوشی بیمار تشدید و از سردرد نیز شکایت داشت. در تاریخچه پزشکی به غیر از کاهش وزن مختصر در یک ماه اخیر مورد دیگر وجود نداشته و در معاینه خارج دهانی نیز مورد غیر طبیعی مشاهده نشد.

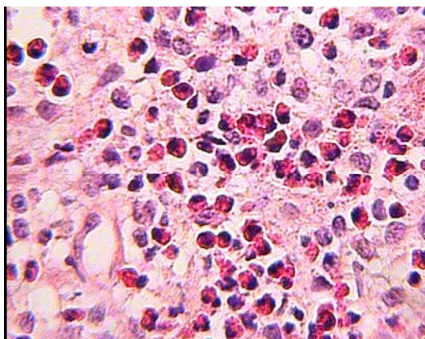
در معاینه داخل دهانی، افزایش حجم لثه در ناحیه دندان های E و ۶ در هر چهار کوادانت مشهود بود. دندان های خلفی لقی بودند. اما تورم استخوانی در هیچ ناحیه دهان وجود نداشت (تصویر ۱).

تشخیص های بالینی که جهت وی با توجه به افزایش حجم لثه ها، لقی زودرس دندان ها و سیر سریع و سن بیمار مطرح گردید عبارت بودند از:

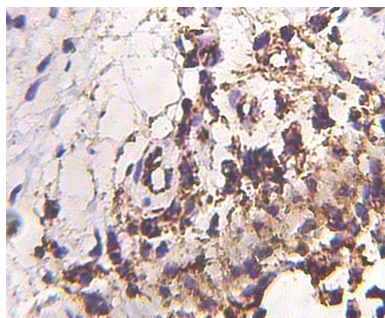
۱- بیماری لانگرهانس

۲- لوسمی

۳- پرودونتیت سریع پیشرونده در زمینه اختلال لکوسیت ها نخستین اقدام انجام شده برای بیمار تقاضای رادیوگرافی پری آپیکال و پانورامیک و جمجمه بود که در رادیوگرافی پری آپیکال و پانورامیک ضایعات متعدد رادیولوسنت با حدود مشخص در نواحی خلفی فکین (بالا و پائین) مشاهده



تصویر ۳: نمای هیستوپاتولوژیک، ارتشاح منتشر سلول های لانگرهانس با رنگ روشن همراه با ائوزینوفیل های متعدد



تصویر ۴: درشت نمایی صد برابر، رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی S100 مثبت، مثبت شدن هسته سلول های هیستوسیتیک در ضایعه

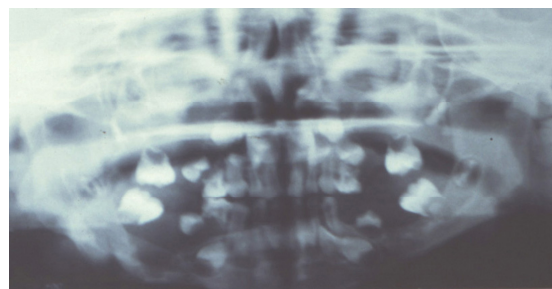


تصویر ۵: پسرفت و بهبود ضایعات پرولیفراتیو تصویر ۱، یک ماه پس از درمان

بالا و پائین وجود داشت، اما دندان های مولر اول در فکین لقی بود. بیمار ماهانه کنترل می گردید. پس از سه ماه برای بیمار رادیوگرافی OPG درخواست شد که علائم بهبودی و استخوان سازی همچنین تکامل جوانه های دندانی مشهود بود. در ضمن لقی دندان بخصوص در ناحیه دندان مولر اول سمت چپ ماندیبول کاهش یافته بود (تصویر ۶). کورتون تجویزی باعث ایجاد نمای کوشینگی (Cushingoid face) در صورت او گردید که بعد ۲ هفته از شروع درمان میزان کورتون (به ۱۵mg روزانه) کاهش یافت و سپس بعد گذشت یکسال از شروع درمان با توقف ضایعات دهانی کلیه داروهای تجویزی قطع گردید. در این فاصله زمانی بیمار تقریباً ۲-۳ هفته یکبار به بخش بیماری های دهان مراجعه نموده و با هماهنگی بخش اطفال آموزش بهداشت نیز برای بیمار انجام شد. بیمار تا تاریخ ۸۵/۲/۳ تحت نظر بوده و پس از آن دیگر مراجعه ننموده است.



تصویر ۱: نمای بالینی هیپرپلازی لثه ها (بافت جوانه ای) در نواحی خلف فک پایین راست



تصویر ۲: نمای رادیوگرافیک: رادیولوسنسی های متعدد با حدود نامشخص در نواحی خلفی فک بالا و پایین، مولرهای اول بصورت شناور در هوا دیده می شوند.

بحث و نتیجه گیری

بیماری لانگرهانس سل یک بیماری نادر است که میزان بروز این بیماری یک از هر ۲۰۰۰۰۰ کودک ذکر شده است که در ۷۵٪ موارد تا قبل از سن ده سالگی تشخیص داده

در جویدن غذا و تورم لثه ها بود که در معاینه بالینی هم ضایعات پرولیفراتیو لثه و لقی دندان های خلفی مشهود بود. گزارشات متعددی در مورد تاکید بر تظاهرات دهانی به عنوان اولین یافته بالینی قابل توجه در این بیماری وجود دارد که در مورد گزارش شده هم غیر از تظاهرات دهانی در بررسی کامل سیستمیک نکته مثبتی مشاهده نشد. با توجه به سیر پیشرونده و وجود ضایعات پرولیفراتیو و سن بیمار علاوه بر یافته اصلی که لقی دندان بود، بهترین تشخیص بالینی بیماری لانگرهانس و دیسکرازی های خونی و پریدونتیت جوانان بود.

با توجه به سیر بیماری (از یک سال پیش) و از آنجایی که در نوعی از لوسمی که با پرولیفراسیون لثه ها همراه است معمولاً لقی دندان وجود ندارد و نیز سایر علائم همراه مثل رنگ پریدگی، ضعف عمومی و خونریزی های غیرعادی در بیمار ما وجود نداشت این تشخیص کنار گذاشته شد و تشخیص بالینی بیماری لانگرهانس بعنوان تشخیص بالینی اول مطرح گردید.

در رادیوگرافی پانورامیک بیمار ما رادیولوسنسی های متعدد با حدود مشخص در طرفین مندیبول و ماگزایلا قابل مشاهده بود (Scoopd out) رادیوگرافی جمجمه نرمال بود. یافته های رادیوگرافیک با تشخیص بالینی بیماری لانگرهانس سل مطابقت داشت. در اسکن استخوانی بعمل آمده نیز درگیری سایر استخوان ها گزارش نشد.

باید دقت نمود که تنوع بروز ضایعات دهانی و حتی گاهاً محدود بودن ضایعات دهانی به مخاط و عدم درگیری استخوان در گزارشات متعدد ذکر شده است که این مسئله باعث چالش های تشخیصی می گردد. بخصوص شباهت با سایر بیماری های مرتبط با لثه (از جمله Early Onset Periodontitis) می تواند در نهایت باعث درمان نامناسب و به خطر افتادن حیات و بقای بیمار گردد.^(۱۰)

بنابراین پس از شک بالینی و بررسی رادیوگرافی بهترین اقدام تشخیصی در این گونه موارد انجام بیوپسی می باشد که در بیمار گزارش شده در بررسی هیستوپاتولوژی انفیلتراسیون سلول های تک هسته ای و ائوزینوفیل ژانت چند هسته ای و لنفوسیت مشاهده شد.

می شود.^(۹) اتیولوژی و پاتوژنز این بیماری هنوز نامشخص است.^(۹و۱۰) ولی تحقیقات اخیر با توجه به پرولیفراسیون کلونال سلول های لانگرهانس نظریه نئوپلاستیک بودن بیماری را تقویت می کند.^(۲)

تظاهرات بالینی این بیماری بسیار متنوع است^(۸و۹) معمولاً استخوان ها را درگیر می کند گرچه سایر ارگان ها مثل ریه، کبد، غدد لنفاوی، پوست و مخاط ممکنست مبتلا شوند.

در ناحیه سر و گردن مهمترین یافته درگیری استخوان فکین است و تظاهرات دهانی این بیماری ممکن است اولین و یا تنها علامت بیماری باشند که نمای ضایعات عفونی و یا آماسی را تقلید می کند.^(۱۰) علائم و نشانه های مخاطی این بیماری در حفره دهان مانند یک بیماری پریدونتال پیشرفته، بصورت زخم، اروزیون، خونریزی از لثه و گاهاً افزایش حجم لثه ها می باشد.^(۱۱) یک یافته کلیدی مهم دیگر در معاینه دهانی این بیماران به خصوص در اطفال لقی منتشر یا چندکانونی (مولتی فوکال) زودرس دندانانی است.

تظاهر کلاسیک بیماری لانگرهانس در فک اغلب بصورت لقی یا افتادن زودرس دندان های شیری و تسریع رویش دندان های دائمی است که باید با سایر علل لقی زودرس دندان ها در کودکان از قبیل پریدونتیت دیابتیک یا جوانان، لوسمی، هیپوفسفاتازی، نوتروپنی دوره ای، سندرم پاپیلون لفور، ریکتز، آکرودینیا، آگرانولوسیتوز، نئوپلاسم های بدخیم اولیه یا متاستاتیک افتراق داده شوند.^(۱۲)

از نظر رادیوگرافی ضایعات انتهایی ریشه ممکن است با کیست پری اپیکال و گرانولوم اشتباه شوند که تست های حیاتی (Vitality-test) دندان این تشخیص را رد می کند.^(۶)

در نمای رادیوگرافی، ضایعات منفرد رادیولوسنت در ناحیه مرکزی فک نیز با تومورها و کیست های ادنتوژنیک باید تشخیص افتراقی داده شوند، رادیولوسنتی های متعدد با حدود مشخص ممکن است شبیه میلوم مالتیپل یا ضایعات متاستاتیک متعدد باشد ولی میلوم مالتیپل در گروه سنی بالاتر رخ می دهد و ضایعات متاستاتیک نیز با تاریخچه تومور بدخیم اولیه یا علائم همراه مربوط به آن مشخص می گردد.^(۶)

در بیمار گزارش شده مهمترین شکایت، لقی دندان، مشکل

مارکرهای ماکروفاژها، بیماری لانگرهانس را می توان با استفاده از مارکر CD1a از سایر ضایعات افتراق داد.

S100 در بیماری SHML یا Rosi-Dorfman disease، نیز می تواند مثبت گردد، اما CD1a آن منفی می باشد. این بیماری بخاطر عدم وجود تظاهر دهانی از لحاظ بالینی در تشخیص افتراقی مطرح نگردید.^(۱۴)

در مجموع می توان گفت در صورت حضور ضایعات پرولیفراتیو در لثه در کنار لقی دندان پیشرونده و مزمن به خصوص در بچه ها کلینیسین باید علاوه بر پریدونیت مهاجم، بیماری لانگرهانس را در تشخیص افتراقی قرار دهد و در صورت تأیید روش های پاراکلینیکی، بیمار جهت درمان سیستمیک به متخصص مربوطه ارجاع شود. به این ترتیب از انجام درمان های بی ثمر و تأخیر در درمان اصلی و پیش آگهی نامناسب بیماری جلوگیری خواهد شد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که حمایت مالی این تحقیق را به عهده داشتند تقدیر و تشکر می شود.

لازم به ذکر است که روش های تشخیصی تکمیلی تر در مورد این بیماری همانطور که ذکر شد عبارتند از: استفاده از میکروسکوپ الکترونی به عنوان استاندارد طلایی و مشاهده گرانول های (Birbeck) که اختصاصی این بیماری می باشند، بررسی ایمونوهیستوشیمی و شناسایی سلول های لانگرهانس به کمک آنتی بادی بر علیه CD-1a و بررسی PNA، که در مورد بیماری فوق الذکر به جهت محدودیت امکانات و نمای کلینیکی بارز به بررسی S100 بسنده شد.^(۱۳و۹)

پروتئین S100 اگرچه حساس است اما اختصاصی سلول های دندرتی نیست.

ارتشاح مخلوطی از هیستوسیت ها و ائوزینوفیل ها و وجود فاگیستوز در این بیماری ممکنست با هیستوسیتوز راکتیو، بیماری هوجکین و هیستوسیتوزیس سینوس همراه با لنفادنوپاتی وسیع اشتباه شود.

همچنین التهاب حاد و مزمن و دیگر ضایعات مرتبط با ارتشاح ائوزینوفیلی و ضایعات هیستوسیتی و ماکروفاژ شامل گزانتوگرانولوما و بیماری هوجکین است. از آنجایی که CD1a برای سلول های دندرتی اختصاصی است، و نیز فقدان

منابع

1. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral pathology. 5th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2008. P. 296.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & maxillofacial pathology. 7th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2002. P. 513.
3. Moghadam BKH, Saedi S, Gier RE. Adult-onset multifocal histiocytosis X presenting as a periodontal problem. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49(4): 417-9.
4. Greenberg MS, Glick M. Burket's oral medicine. 10th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2003. P. 175.
5. Hangendra HVK, Hegde KK. Langerhans cell histiocytosis: Multifocal eosinophilic granuloma-a case report. Ind J Radiol Imag 2006; 16(1): 33-5.
6. Wood NK, Goaz PW. Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions. 5th ed. St. Louis: Mosby Co; 1997. P. 274.
7. Winther JE, Fejerskov O, Philipsen H. Oral manifestations of histiocytosis X. Acta Dermatovenerologica (Stockholm) 1972; 52(1): 75-9.
8. Sqn Ldr P Kinra, Lt Col B Mukherjee, Lt Col V Srinivas, Lt Col SS Thind, Air Cmde H Subramanya. Langerhans cell histiocytosis-case report. Medical Journal Armed Forces of India 2005; 61: 88-90.
9. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology. 6th ed. USA: McGraw Hill; 2001. P. 887.
10. Mortellaro C, Pucci A, Palmeri A, Greco Lucchina A, Berta M, Celeste A, et al. Oral manifestations of langerhans cell histiocytosis in a pediatric population: A clinical and histological study of 8 patients. J Craniofacial Surg 2006; 17(3): 552-6.
11. Gisela E, Fragoso AC. Periodontal disease associated with langerhans'cell histiocytosis: Case report. Braz Dent J 2000; 11(1): 59-66.
12. Mc Donald RE, Avery DR, Dean JA. Dentistry for the child and adolescent. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2004. P. 109.
13. Kumar V, Abbas AK, Fautso N. Robbins & Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. USA: Elsevir-Saunders Co; 2005. P. 701.
14. Gnepp DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. Philadelphia: Saunders Co; 2001. P. 288, 714.