

Mandibulada Yaygın Tutulum Gösteren Eozinofilik Granülomanın Tanı ve Tedavisi

Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Granuloma Presented Diffused Involvement in Mandible: Case Report

Deniz Gökçe MERAL,^a
İlgar ADILOĞLU,^b
Bahadır KAN,^c
Çiğdem KARACA^c

^aAğız Diş Hastalıkları ve Cerrahisi Kliniği,
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, İstanbul

^bSerbest,

^cAğız, Diş, Çene Hastalıkları ve
Cerrahisi AD,
Hacettepe Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.12.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 01.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:

Bahadır KAN
GATA TSK Rehabilitasyon ve
Bakım Merkezi,
Diş Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
bahadirkan@hotmail.com

ÖZET Langerhans hücreli histiyositozis (LHH), Langerhans hücre proliferasyonu ile karakterize ve etiyojisi tam olarak bilinmeyen nadir bir hastalıktır. LHH'in malignensi ya da immün sistem bozukluğu olup olmadığı sorusu günümüzde hâlâ tartışma konusu olsa da, non-neoplastik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Klinik bulgularının ve radyografik görüntülerinin çok geniş bir varyasyona sahip olması ve spesifik olmaması ayırıcı tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada, tarafımızca uygulanan cerrahi prosedürü takiben LHH tanısı konulan, ileri derecede kemik destrüksiyonu izlenen hastanın tanı ve tedavisi yer almaktadır. Bölümümüze ağrı ve intraoral şişlik şikâyetleri ile başvuran hastanın öyküsünde, beş yıl önce diş çekimi yapıldığı öğrenilmiştir. Geçen zaman zarfında konulan yanlış tanı ve uygulanan yanlış tedavilerin değerlendirmesi yapıp tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Langerhans-hücreli histiyositoz; eozinofilik granüloma; mandibüla; küretaj

ABSTRACT Langerhans cell histiocytosis (LCH), is a rare disease of unknown etiology which is characterized with Langerhans cell proliferation. Even though, if LHH is a malignancy or an immune system disorder still remains controversial, it is still regarded as a non-neoplastic disease. Variations in clinical and radiographic findings of non-specific pattern make it difficult to establish a differential diagnosis. In this case report; diagnosis and surgical treatment of a patient with LCH presented with advanced bone destruction is reported. The patient whose initial complaints were pain and intraoral swelling reported a tooth extraction 5 years prior to his application to our clinic. Wrong diagnosis and failure of treatments performed in the course of time are evaluated and discussed.

Key Words: Histiocytosis, Langerhans-cell; eosinophilic granuloma; mandible; curettage

Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2014;20(3):195-201

1953 yılında Linchtenstein tarafından, retiküloendotelial sistemi etkileyen bir grup hastalığı tanımlamak için “Histiyositozis X” terimi önerilmiştir. Linchtenstein’in sınıflandırması; visseral tutulumu olmayan, soliter ya da iskeletsel tutulumu olan “kronik fokal histiyositozis X (eozinofilik granüloma)”, yaygın iskelet ve iskelet sistemi dışındaki lezyonlarla karakterize hastalığın kronik formu olan “kronik difüz histiyositozis X (Hand-Schüller-Christian hastalığı)” ve yaygın iskelet ve iskelet sistemi dışındaki lezyonlarla karakterize ve hastalığın akut formu olan “akut dissemine histiyositozis X (Letterer-Siwe hastalığı)”i kapsamaktadır.^{1,2}

1973 yılında Nezelof ve ark. histiyositozis X lezyonlarında eozinofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve multinükleer dev hücrelerden oluşan histiyosit benzeri hücrelerin yer aldığını gözlemlemişlerdir.³ Lezyonlarda görülen ayırt edici histiyositik hücrelerle deri ve mukozada bulunan Langerhans hücreleri arasındaki benzerlikten ötürü "Histiyositozis X" teriminin yerini "Langerhans Hücreli Histiyositozis (LHH)" almıştır.⁴

LHH' nin klinik bulguları çok geniş bir varyasyon göstermektedir. Hastalık asemptomatik olabileceği gibi, sistemik ve/veya oral semptomlarla da ortaya çıkabilmektedir. Oral lezyonlar, hastalığın en erken bulgusu olabilir, hatta bazı olgularda oral kavite tutulum gösteren tek alandır.⁵⁻⁷ Oral kavitede çene kemikleri etkilendiği zaman, özellikle 20 yaş üzeri hastalarda mandibüla maksilla-dan daha sık tutulmaktadır. İntraoral şişlik, ağrı, jinjivit, diş kaybı, oral mukozal ülserler, iyileşmede gecikme, halitozis, kortikal ekspansiyona bağlı fasyal asimetri, ağız açıklığında kısıtlılık ve duyu kaybı en sık izlenen belirti ve bulgular arasındadır. Kemik tutulumu olan ekstraoral alanlarda en sık kafatası, femur, kaburga ve vertebra tutulumu gözlenmektedir. Daha az sıklıkla diabetes insipidus, lenfadenopati, anemi, deri lezyonları, egzozftalmus ve hepatosplenomegali izlenmektedir.^{4,5,8-10}

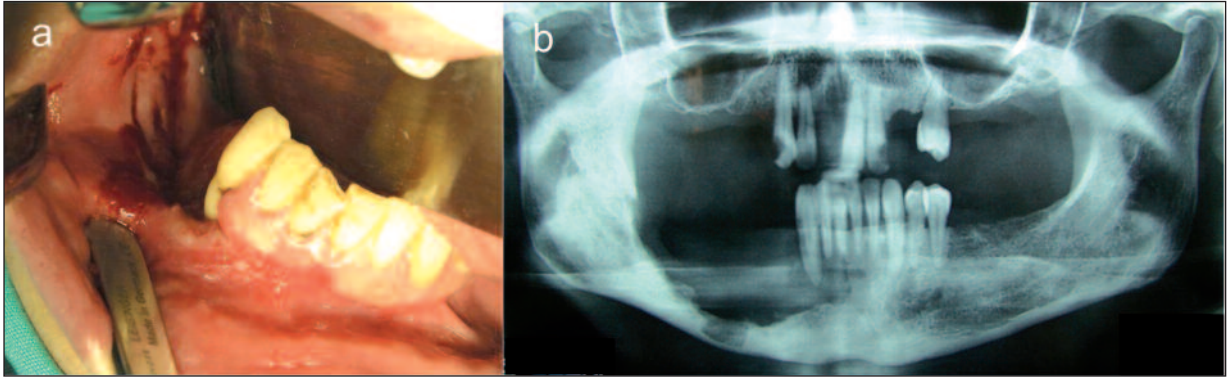
Bu çalışmada, osteomiyelit tanısıyla uzun dönem antibiyotik tedavisi uygulanan ve mikrobiyolojik tetkiklerle izlem altında olan bir eozinofilik granüloma (EG) olgusunun doğru teşhis ve tedavisi anlatılırken, bu olgularda ayırıcı tanının ve biyopsinin önemi vurgulanmaktadır.

OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşındaki kadın hasta, diş çekimi sonrası geçmeyen ağrı ve iyileşmeyen yara şikâyetleriyle Nisan 2008 tarihinde diş merkezden kliniğimize başvurdu. Hastadan alınan anamnezde beş yıl önce sağ mandibüler posterior bölgeden diş çektiği, diş çekimi sonrası ilgili bölgede çekim socketinin iyileşmediği, ağrıyla birlikte yaklaşık dört ay boyunca pü drenajının olduğu öğrenildi. Diş çekiminin gerçekleştirildiği merkezde belirli aralıklarla

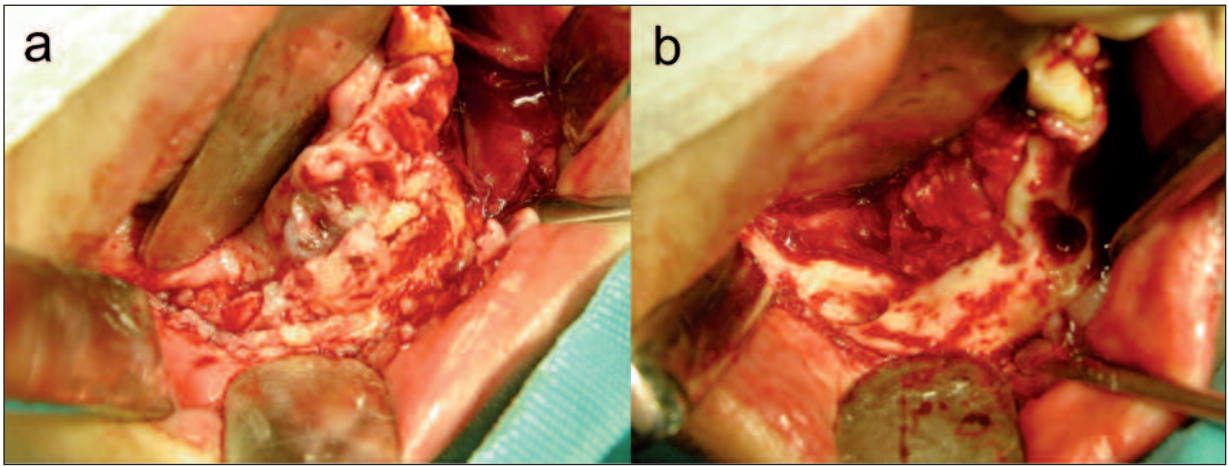
yapılan pansumanlar sonrası gerçekleştirilen mikrobiyolojik tetkikte oral fungal enfeksiyon saptandığı ve topikal antifungal tedavi uygulandığı, ancak semptomların devam etmesi sonucu yapılan biyopsinin, osteomiyelit olarak rapor edildiği ve oral antibiyotik uygulamasına başlandığı bildirildi. Bu süreç içerisinde hastada spontan diş ekfoliyasyonlarının meydana geldiği öğrenildi. Hastanın herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmamakta idi. Diş merkezde yapılan kan tetkikleri, idrar kültürü sonuçları normal sınırlarda idi. İntraoral muayenede, dişsiz sonlanan sağ mandibüler alveolar krette belirgin kemik rezorpsiyonu izlenmedi, alveolar kret mukozası normal renkte olup ülserasyon gözlenmedi, ancak palpasyonda ağrı saptandı. Dişsiz bölgede açık çekim socketi ya da nekrotik kemik mevcut değildi. İntraoral pü drenajı izlenmedi. İlgili bölgede parestezi mevcut değildi. 41,42,43 numaralı dişlerde ileri derecede mobilité söz konusu idi (Resim 1a). Hastadan alınan panoramik radyografte sağ mandibüler alveoler kemikte ileri derecede rezorpsiyon izlenmedi. Sağ mandibüler kanin ve lateral dişlerde yüzen diş görüntüsü mevcuttu. Sağ mandibüler premolar bölgede, alveoler kret tepesinden posteriorda retromolar alana uzanan, inferiorda ise basise doğru inen sınırları düzensiz, osteolitik, radyolüsent alan izlenmekte idi (Resim 1b). Lezyonun çene kemiğindeki yerleşiminin detaylı incelenip, çok düşük olan malignite ihtimalinin araştırılması için hastadan istenen bilgisayarlı tomografi (BT) sonucunda, panoramik radyografi bulguları desteklemekle birlikte, rezidüel kemikte belirgin skleroz ile karakterize sekel değişiklikleri ve minimal yumuşak doku kalınlaşması rapor edildi.

Yapılan incelemeler tamamlandıktan sonra hasta daha önceki biyopsi sonucuna dayanılarak osteomiyelit ön tanısı ile genel anestezi altında operasyona alındı. Uygun insizyonun ardından hastanın 41, 42 ve 43 numaralı dişleri lezyon ile yakınlığı, 31, 32 numaralı dişleri ise periodontal harabiyet nedeni ile ekstrakte edildi. İlgili bölgede sağlıklı kemik sınırı izlenene kadar cerrahi küretaj yapıldı, kemik sekestrelere uzaklaştırıldı ve yara ağızları yenilenerek alan primer olarak kapatıldı (Resim 2a,b). Alınan yumuşak doku ve kemik do-



RESİM 1: a. Hastanın operasyon öncesi klinik fotoğrafı. **b.** Panoramik radyografide sağ mandibüler anterior dişlerin içinde bulunduğu, molar bölgeye kadar uzanan radyolüsent lezyon izlendi.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)



RESİM 2: a. Lezyonun intraoperatif görüntüsü. **b.** Lezyon küretajla tamamen uzaklaştırıldıktan sonra bölgenin görüntüsü.

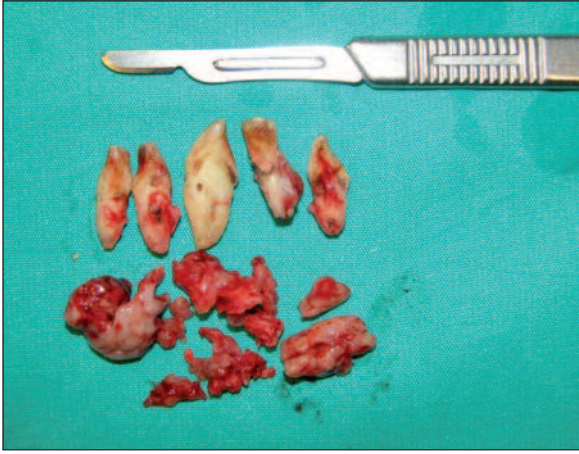
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)

kuşu örnekleri histopatolojik inceleme için patoloji bölümüne gönderildi (Resim 3). Hematoksilin eozin ile boyanan biyopsi örneğinin, makroskopik incelemesinde, eozinofiller ve histiyositlerden oluşmuş bağ dokusunun rezidüel kemiği tamamen çevreleyip infiltrate ettiği tümöral gelişim izlendi. Histiyositlerin nükleuslarında çentikli yarıklanmaların izlenmesi ve geniş eozinofilik sitoplazmalarının olması, bu hücrelerin Langerhans hücreleri olduğunu düşündürdüğü için ileri inceleme yöntemleri kullanılmış ve hücrelerin S-100 ve CD1-a proteinlerine pozitif boyanması, histopatolojik inceleme sonucunu LHH olarak kesinleştirmiştir (Resim 4 a,b).

Lezyonun mandibüla dışında tutulum gösterip göstermediğini ayırt etmek için hastadan kemik

sintigrafisi ve hematolojik tetkikler istendi. Hematolojik tetkikleri normal çıkan hastada kemik sintigrafisi sonucu, kalvaryumda da mandibülaya benzer tutulumların izlendiği rapor edildi ve tanının ayırt edilmesi için radyolojik korelasyon önerildi (Resim 5a,b). Bunun üzerine hastadan istenen lateral kafa grafisinde kalvaryumda birden fazla odakta radyolüsent görüntü veren defektler saptandı (Resim 5c). Yapılan tüm tetkikler sonucunda, hastaya multipl iskeletsel tutulum gösteren “eozinofilik granüloma” tanısı kondu.

Kafatası defektleri asemptomatik olduğu için hasta izlem altına alındı. Herhangi bir komplikasyon (parestezi, enfeksiyon gibi) gelişmeden klinik iyileşmesi gerçekleşen hastanın postoperatif 6. ayda alınan panoramik radyografında sağ mandibüler



RESİM 3: Alt anterior bölgeden çekilen dişler ve küretaj sonrası çıkartılan patolojik materyal.

(Renkli hali için Bkz.

<http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)

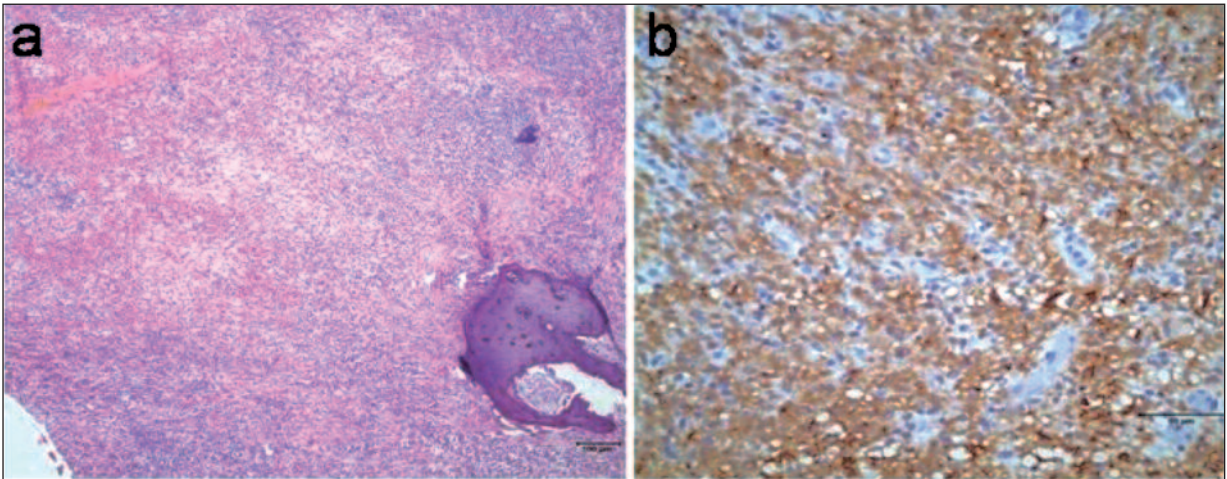
basiste osteolitik alan şeklinde saptanmış olan bölgenin tamamen iyileştiği ve klinik muayenesindeki gibi herhangi bir patolojiye rastlanmadığı izlendi (Resim 6a, b). Sorunsuz iyileşmeyi takiben, protektik rehabilitasyonun başlanması planlandı. Hastanın uzun dönem kontrolleri devam etmektedir.

TARTIŞMA

LHH, yıllık insidansı tam olarak bilinmeyen, yaklaşık olarak 2-5/1 000 000 sıklıkta izlenen nadir bir hastalıktır. Her yaşta görülmesine rağmen, daha sıklıkla birinci ve üçüncü dekadlarda izlenmektedir.¹¹ LHH tanısı konmuş erişkin hastalarda yapı-

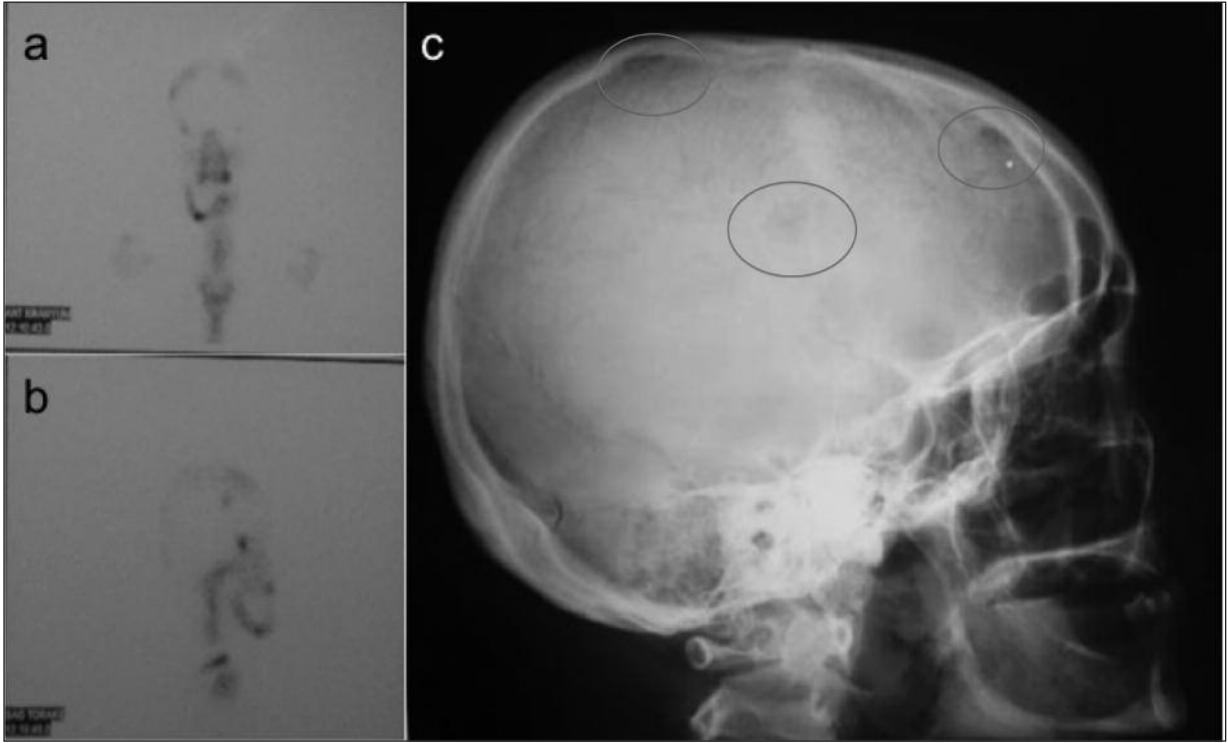
lan çalışmalarda, hastalığın hayatın üçüncü dekadında daha sık izlendiği görülmüştür.^{12,13} Pulmoner LHH dışında tüm olgularda cinsiyete göre görülme oranı eşittir.¹⁴ Eozinofilik granüloma, tüm LHH olgularının %60-70'ini oluşturmaktadır ve soliter (%50-75) ya da multipl kemik lezyonları şeklinde izlenmektedir.⁸

LHH'nin kesin tanısı morfolojik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel görüntü esas alınarak konmaktadır. İmmünohistokimyasal analizde, hücreler S-100, CD1-a, Langerin (CD207) proteinleri bakımından pozitif boyanırlar. Böyle bir patern Langerhans hücrelerinde görülüp, diğer makrofajlarda görülmediği için LHH tanısı konur. Aynı zamanda hücrelerde Ki-67 antijeninin varlığı da olasıdır. Bartnick ve ark.nın 12 oral LHH hastasında yapmış oldukları çalışmada, Ki-67 antijeni ile pozitif hücre sayısı ve hastalığın evresi arasında ilişki olduğu ve pozitif hücre sayısının hastalığın aktivitesi arttıkça çoğaldığı rapor edilmiştir.¹⁵ Ultrastrüktürel olarak, Birbeck-Bretnach granülleri olarak bilinen sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin elektron mikroskopunda izlenmesi LHH'nin karakteristik özelliğidir. Olgumuzda, rutin hematoksilen-eozin boyanmasını takiben S-100 ve CD1-a proteinlerine yönelik boyamaların pozitif yanıt vermesi; epidemiyolojik, klinik ve radyolojik özellikleri destekleyen LHH tanısının, histopatolojik olarak doğrulanması için yeterli görülmüştür.

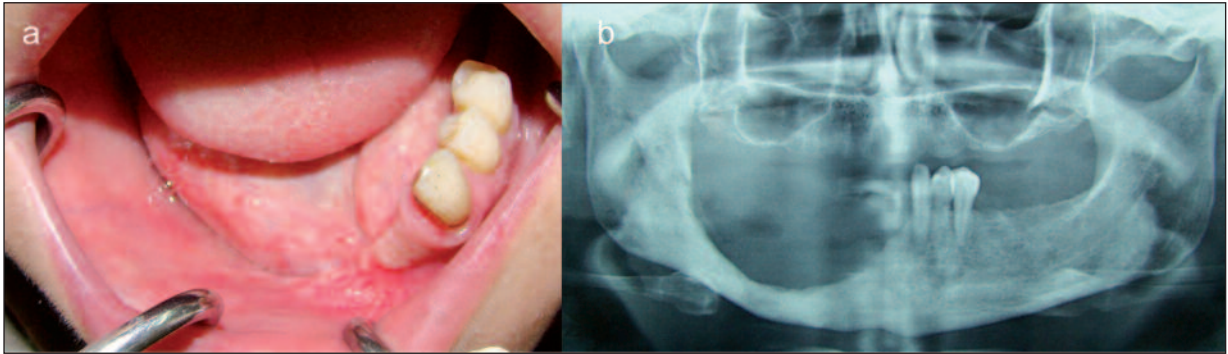


RESİM 4: a. Lezyonun hematomaksilen eozin ile boyanmış görüntüsü. b. S-100 ve CD1-a ile boyanmış preparat görüntüsü.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)



RESİM 5: a,b. Hastanın alınan sintigrafisi görüntülerinde multipl tutulum alanları gözlemlendi. c. Alınan lateral kafa grafisinde birden fazla radyolüsent bölgeler kırmızı daireler içine alınarak işaretlendi.



RESİM 6: a. Postoperatif intraoral görünümde herhangi bir patolojik durum bulunmadığı izlenmektedir. b. Postoperatif panoramik radyografıda lezyon ve nüks bulunmamaktadır.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/dis-hekimligi-bilimleri-dergisi/1300-7734/>)

1990 yılında LHH Çalışma Grubu, LHH hastalıklarını “tek sistem” ve “multi sistem” olmak üzere iki majör kategoriye ayırmıştır. Tek sistem LHH, tek alan (unifokal kemik, deri, lenf nodu) ve multipl alan (multifokal kemik veya multipl lenf nodları) olarak alt gruplara ayrılmıştır. Multisistem LHH, tanıda organ fonksiyonu olsun veya olmasın iki ya da daha fazla sayıda organ tutulumu olarak tanımlanmaktadır.¹⁶ Dolayısıyla tedavi planlaması,

multidisipliner değerlendirme sonucuna bağlı olarak ağırlık miktarı, patolojik fraktür riski, hastalığın dissemine bir formuna dönüşüm olasılığı ve lezyonun gelişim hızı gibi kriterlere karar verilerek yapılmalıdır.¹⁷ Tek sistem LHH olgularında spontan remisyon şansı yüksektir ve tutulumun izlendiği alana uygun tedavi seçeneğine göre de ideal sonuçlar alınmaktadır. Multisistem LHH olgularında ise tedavide amaç; mortaliteyi azaltmak, reaktivasyon

ve kalıcı sekelleri önlemektir. Tedavi seçenekleri olarak cerrahi küretaj veya rezeksiyon, lokal radyoterapi, sistemik kemoterapi, sistemik bifosfonat, intralezyonel steroid, interferon ve siklosporin A enjeksiyonu, kemik iliği transplantasyonu, monoklonal CD1-a tedavisi ve hemopoetik progenitör hücrelere gen transferi sayılabilir. Kemik, tek başına en sık tutulum gösteren organdır.¹⁶ Çoğu unifokal kemik lezyonlarında tanı ve tedavi basit küretaj ya da biyopsiyle sağlanmaktadır. Optik sinir ya da spinal kord kompresyonu gibi olgularda, cerrahi olarak ulaşılamayacak lokalizasyonlardaki lezyonlarda ya da yük taşıyan kemiklerde düşük doz radyoterapi uygulanmaktadır. Literatürde multipl kemik lezyonları olan LHH olguları arasında, kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası uygulanan zoledronik asit tedavisine başarılı yanıt alınmış olgular bulunmaktadır.¹⁸ Olgumuzda, semptomları olan çene kemiği tutulumunda cerrahi küretaj uygulanmış ve sorunsuz iyileşme izlenmiştir. Asemptomatik olan kafatası lezyonlarının ise hastanın isteği üzerine izlem altına alınmasına karar verilmiştir.

LHH grubu hastalıklarının tanısı klinik bulgularının spesifik olmaması ve radyografi görüntülerinin çok çeşitli olması nedeni ile çoğu olguda ya geç ya da yanlış konulmaktadır. Çene kemiğinde tutulum gösteren olgularda; klinik ve radyografik görüntü şiddetli lokalize periodontitis veya periapikal enfeksiyona benzerdir. Ayırıcı tanıda, odontojenik kistler ve tümörler, osteomyelit, "giant cell" granülom, fibro osseöz lezyonlar, arteriyovenöz malformasyonlar, kemik metastazları ve malign tümörler dikkate alınmalıdır.^{5,11,19} Epidemiyolojik olarak literatüre paralellik gösteren olgumuzda, klinik ve radyografik özelliklerin, kemik sekesteri gelişmeyip nekrotik kemik izlenmemesine rağmen osteomyelitin erken bir evresine ait olabileceği düşünülerek, ayırıcı tanıda LHH grubu hastalıkların gözden kaçmasına yol açmış ve hastaya osteomyelit tanısı konup, he-

kimi bu tanıya uygun tedavi seçeneklerine yönlendirmiştir. Daha önce yapılmış olan biyopside her ne kadar şüpheli bir tanı konulmuş olsa da malignite ekarte edilmiştir. Beş yıllık bir süre içerisinde lezyonda iyileşme olmamakla birlikte agresif bir davranış da görülmemiştir. Bu durum malignite ile ilgili ilk değerlendirmeyi desteklemektedir. Bu nedenle lezyonun tedavisinde ekzizyonel bir biyopsi işlemi planlanmıştır. Böyle bu yaklaşımla, hem tanı konulması hem de tedavinin yapılması hedeflenmiştir. Doğru tanı konulduktan sonra planlanan hedefe de ulaşılmakla beraber, bu yaklaşım, insizyonel biyopsi sonrasında lezyon içi steroid enjeksiyonu gibi koruyucu yaklaşımların uygulanmasını engellemiştir.

LHH'nin nüks oranı, lezyonların büyüklüğüne, yayılımına ve tedavi yöntemine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle uzun dönem izlemi önerilmektedir. Literatürde 20 yıl boyunca izlenen ve izlem periyodları sırasında nüks ya da mortaliteyle karşılaşılan LHH olguları yer alırken, aynı zamanda, biyopsi sonrası kendiliğinden iyileşen ve dokuz yıllık izlem periyodu boyunca nüks görülmeyen olgu raporları yer almaktadır.^{20,21} Hartman ve ark., oral tutulumu olan 114 histiyositozis X olgusunda yapmış oldukları çalışmada en fazla nüksü polioestotik eozinofilik granüloma olgularında saptamışlardır.¹ Bizim olgumuzda da, mandibüla ve kalvaryum olmak üzere iki farklı odakta tutulum saptanmış olsa da, izlemin ikinci yılında herhangi bir nüks odağa rastlanmamıştır.

LHH klinik ve radyolojik bulgular ışığında değerlendirildiğinde, ayırıcı tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. Böyle durumlarda, hastalara uzun süreli uygulanan tedaviler başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle LHH olgularında, detaylı klinik ve radyolojik incelemenin ardından, ileri histopatolojik yöntemler kullanılarak doğru tanı konması ve tanıya uygun tedavi planlamasının yapılması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hartman KS. Histiocytosis X: a review of 114 cases with oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49(1):38-54.
2. Akdemir O, Çolak A. [Langerhans cell histiocytosis]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(51):1-4.
3. Nezelof C, Basset F, Rousseau MF. Histiocytosis X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 1973;18(5):365-71.
4. Ardekian L, Peled M, Rosen D, Rachmiel A, Abu el-Naaj I, Laufer D. Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws: review of 41 lesions treated by surgery and low-dose radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(2):238-42.
5. Moraes Pde C, Bönecker M, Furuse C, Teixeira RG, Araujo VC. Langerhans cell histiocytosis in a child: a 10-year follow-up. *Int J Paediatr Dent* 2007;17(3):211-6.
6. Schiebe M, Schroeder HG, Hoffmann W. Irradiation of histiocytosis X confined to the oral mucosa. *Strahlenther Onkol* 2001;177(1):48-50.
7. Siessegger M, Klesper B, Kasper HU, Zoeller JE. Monocular Langerhans cell histiocytosis of the mandibular condyle. A case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40(6):516-8.
8. dos Anjos Pontual ML, da Silveira MM, de Assis Silva Lima F, Filho FW. Eosinophilic granuloma in the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(6):e47-51.
9. Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, Kitoh T, Ohki K, Shioda Y, et al.; Japan LCH Study Group. Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems. *Int J Hematol* 2009;90(4):506-12.
10. Demirtaş S, Demir Ö, Erdal H, Erdoğan M, Bektaş M. [A case of Langerhans cell histiocytosis with central diabetes insipidus, hypopituitarism and pulmonary involvement]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(1):368-74.
11. Madrigal-Martínez-Pereda C, Guerrero-Rodríguez V, Guisado-Moya B, Meniz-García C. Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(5):E222-8.
12. Annibali S, Cristalli MP, Solidani M, Ciavarella D, La Monaca G, Suriano MM, et al. Langerhans cell histiocytosis: oral/periodontal involvement in adult patients. *Oral Dis* 2009;15(8):596-601.
13. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(1):9-14.
14. Hicks J, Flaitz CM. Langerhans cell histiocytosis: current insights in a molecular age with emphasis on clinical oral and maxillofacial pathology practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(2 Suppl):S42-66.
15. Bartnick, A, Friedrich RE, Roeser K, Schmelzle R. Oral Langerhans cell histiocytosis. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30(2):91-6.
16. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):354-9.
17. Putters TF, de Visscher JG, van Veen A, Spijkervet FK. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised langerhans' cell histiocytosis of the mandible Report of known cases and three new cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(5):571-5.
18. Montella L, Merola C, Merola G, Petillo L, Palmieri G. Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. *J Bone Miner Metab* 2009;27(1):110-3.
19. Hamre M, Hedberg J, Buckley J, Bhatia S, Finlay J, Meadows A, et al. Langerhans cell histiocytosis: an exploratory epidemiologic study of 177 cases. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(2):92-7.
20. Fu JY, Hu YJ, Zhang CP, Wang LZ. [Self-healing Langerhans cell histiocytosis in a child: case report and literature review]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2009;18(6):661-4.
21. Jiang L, Liu XG, Zhong WQ, Ma QJ, Wei F, Yuan HS, et al. Langerhans cell histiocytosis with multiple spinal involvement. *Eur Spine J* 2010 May 22. doi: 10.1007/s00586-010-1390-1.