

Abstract

Behandling og diagnose af Langerhanscelle-histiocytose

Langerhanscelle-histiocytose er betegnelsen for en sjælden sygdom, hvor vævsskade forårsages af histiocytære celler. Sygdommen, der har et meget varieret klinisk billede, kan debutere i mundhulen og forekommer hyppigst hos børn. Diagnosen stilles efter histologisk undersøgelse, og behandlingen afhænger af sygdommens udbredelse.

I nærværende artikel præsenteres en syvårig dreng med Langerhanscelle-histiocytose debuterende i venstre side af underkæben, og de behandlingsmæssige overvejelser diskuteres.

Langerhanscelle-histiocytose – en oversigt og præsentation af et patienttilfælde

Mette Marcussen, uddannelsestålæge, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Thomas Jensen, overtandlæge, ph.d.-studerende Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Steen Rosthøj, overlæge, Børneafdelingen, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Eva Spaun, overlæge, Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Langerhanscelle-histiocytose (LCH) er betegnelsen for en sygdom af histiocytær/hæmatologisk oprindelse, hvis ætiologi og patogenese er ukendt. Sygdommen blev første gang beskrevet som »eosinofilt granulom« i 1865 af den engelske læge Thomas Schmit (1). I 1953 erkendtes, at eosinofilt granulom samt de to velbeskrevne sygdomskomplekser Hand-Schüller-Christian og Letterer-Siwe udviste samme histologiske forandringer, nemlig ophobning af histiocytære celler, hvis natur på daværende tidspunkt var ukendt, deraf betegnelsen Histiocytosis X (2). I 1973 blev man klar over, at den patologiske proces udgik fra Langerhansceller, der af uerkendte årsager begynder at dele sig og spredes lokalt i vævet, ledsaget af eosinofile og neutrofile granulocytter, lymfocytter og plasmaceller resulterende i lokal vævsdestruktion (2-4). LCH blev i 1987 af Histiocyte Society (se faktaboks) introduceret som fællesbetegnelse for de tre ovennævnte sygdomme og derefter af WHO klassificeret som en benign histiocytisk lidelse (Tabel 1) (5).

Forekomst

LCH er en sjældent forekommende sygdom med en årlig incidens i Danmark på 0,6 pr. 100.000. Der optræder således på landsplan ca. 33 nye tilfælde hvert år (6). Sygdommen kan forekomme i alle aldre, men ses overvejende hos børn, idet mere end halvdelen af patienterne er under 10 år, med en overvægt af drenge (2:1) (6,7).

Emneord:
Langerhans cells;
histiocytosis

Tabel 1. WHO's klassifikation af de histiocytiske sygdomme.

Benigne Histiocytiske Sygdomme

Dendritisk celle relateret

- Langerhanscelle-histiocytose
- Sekundær dendritisk celleproces
- Juvenil xanthogranulom
- Solitær histiocytom

Makrofag relateret

- Hæmofagocytiske syndromer
- Rosai-Dorfmann
- Solitær histiocytom

Maligne Histiocytiske Sygdomme

Monocyt relateret

- Leukæmi
- Monocytisk leukæmi
- Akut myelomonocytisk leukæmi (AML)
- Kronisk myelomonocytisk leukæmi (CMML)
- Ekstramedullær monocytisk sarkom

Dendritisk celle relateret histiocytisk sarkom

Makrofag relateret histiocytisk sarkom

Histiocyte Society (www.histio.org) dannet i 1985

En international sammenslutning af 200 læger og forskere fra hele verden. Selskabet har til formål at forske i de sjældent forekommende histiocytiske lidelser og udbrede viden om behandlingen af disse sygdomme ved bl.a. at udføre multicenterstudier efter fælles forskningsprotokoller.

- *Multifokal LCH uden organinvolvering*: kutan og ossøs destruktion med flere sygdomsfoci (tidligere Hand-Schüller-Christian).
- *Multifokal LCH med organinvolvering*: ossøse og kutane aftektioner samt involvering af et eller flere af kroppens indre organer, fx lunge, milt eller lever (tidligere Letterer-Siwe). Denne variant kan udvise akut disseminerede forløb, frembyder høj mortalitet og rammer fortrinsvis børn under to år.

LCH med orale manifestationer

LCH kan debutere i mundhulen eller kæbeskelettet i form af slimhinde- og/eller knoglelæsioner, og 10 % af patienter med LCH har mundhulelæsioner (11). De hyppigste kliniske orale manifestationer er ulceration af mundslimhinden, løsning af tænder (»floating teeth«), præmatur fældning af primære tænder og hævelse. Symptomerne er altovervejende ømhed, smerter, hævelse og funktions-indskrænkning. LCH i mundhulen ses ligeledes hyppigst hos børn, og oral debut er beskrevet hos et barn på 22 måneder (12). De radiologiske forandringer kan variere fra en mindre solitær opklaring til større ossøse destruktions i kæben eller ansigtskælettet (13-18).

Differentialdiagnostik

De kliniske differentialdiagnoser til en ulceration i mundslimhinden kan variere fra en traumatisk ulceration til et planocellulært karcinom. LCH frembyder ofte løsning af tænder eller præmatur fældning af primære tænder i relation til en slimhindeulceration. Leukæmi, neutropeni, agranulocytose og maligne tumorer bør overvejes som differentialdiagnose hos børn. Solitær knogleforandring i relation til en rodspids kan minde om periapikal opklaring, hvorimod større eller multiple opklaringer i knogle kan forveksles med odontogene tumorer eller cyster. Endelig diagnose stilles ved histologisk undersøgelse.

Histopatologi

Der er tre diagnostiske kriterier for at stille diagnosen LCH, hvoraf de to skal opfyldes (19,20):

- Ved standard hematoxylin-eosin-farvning ses en stor komponent af Langerhansceller og eosinofile granulocytter,
- immunhistokemisk farvning med antigenmarkører skal påvise histiocytære celler, der farves positivt for antigenerne CD1A og S100 og
- ved elektromikroskopi skal der forekomme såkaldte Bierbecks granulae i Langerhanscellen. Denne metode anvendes sjældent, idet immunhistokemiske indfarvninger foretrækkes.

Langerhanscellen

Langerhanscellen blev oprindeligt beskrevet i 1868 af den tyske medicinstuderende Paul Langerhans (1). Cellen er dendritisk, forekommer overvejende i epidermis, beliggende suprabasalt og udgør ca. 2 % af de epidermale celler. Det blev længe antaget, at celletypen udgjorde en del af nervesystemet, men i 1960'erne erkendtes, at Langerhanscellen er en af de mange celletyper, der indgår i immunforsvaret (4). Cellen modnes ud fra en hæmatopoietisk stamcelle i knoglemarven og uddifferentieres endeligt i blodbanen, inden den migrerer til sit bestemmelsessted, hvor den har en begrænset levetid (8,9). Langerhansceller er forsynet med cytoplasmatiske udløbere (dendritter) og udgør en del af immunsystemets fremskudte forsvar. Cellen identificerer og præsenterer antigener for T-lymfocytter, og via cellernes indbyrdes signalstoffer, cytokiner, udløses en kaskade, hvorved immunsystemets øvrige celler aktiveres, og et immunologisk respons iværksættes. Cellen kan forekomme i de fleste vævstyper, men ses fortrinsvis i hud og tilgrænsende slimhinde, hvor den agerer som antigenpræsenterende celle både under normale og under patologiske forhold, og udgør således et centralt element i fremkaldelse af en immunologisk reaktion (9,10).

Klinik

LCH afslører sig som vævsdestruktion og udviser et meget varierende sygdomsbillede i et spektrum fra et enkelt ulcus til flere enkelte sygdomsfoci og endelig som omfattende og udbredt sygdom. LCH klassificeres efter udbredelse, sværhedsgrad samt graden af organinvolvering (6):

- *Unifokal LCH*: lokal vævsdestruktion med et sygdomsfokus i hud, slimhinde eller knogle (tidligere benævnt eosinofilt granulom).



Patienttilfælde

En syvårig dreng blev henvist fra den kommunale tandpleje til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, for diagnostik og behandling på grund af manglende heling efter ekstraktion af en primær molar i venstre underkæbe.

Anamnese

Patienten, som tidligere i det væsentligste har været sund og rask, fik to måneder forinden ekstraheret -05 på grund af caries og hævelse af gingiva. Postoperativ kontrol viste manglende heling, og behandling med antibiotika havde ingen effekt.

Objektiv undersøgelse

Ekstraoralt – Længs venstre basis mandibulae kunne en mindre hård, fast hævelse palperes. Der var ingen misfarvning af huden eller øvrige tegn på infektion.

Intraoralt – I regio -4,5 fandtes en 2 x 1 cm stor ulcereret hævelse med indurerede sårrande. Omliggende gingiva var rød og hævet med en flæsket konsistens. I dybden af ulcerationen kunne -5 sonderes og -4 var fuldt frembrudt og løsnet af 2. grad (Fig. 1).

Røntgenundersøgelse

Ortopantomografisk røntgenoptagelse viste en diffus opklaring i venstre side af underkæben strækkende sig fra -2 til -6, med manglende/udvisket kortikal aftegnning (Fig. 2A).

Klinik



Fig. 1A. Klinisk foto. Ulceration i venstre underkæbe hos en syvårig dreng med Langerhanscelle-histiocytose.

Fig. 1A. Clinical photo. Ulceration in left side mandible of a 7 year old boy with Langerhans cell histiocytosis.



Fig. 1B. Klinisk foto tre år postoperativt. Gingiva er helet op, men svarende til de involverede tænder i venstre side er der udviklet lateralt åbent bid.

Fig. 1B. Clinical photo 3 years postoperative. Gingiva is healed, but in the left side has open bite evolved.

Røntgen

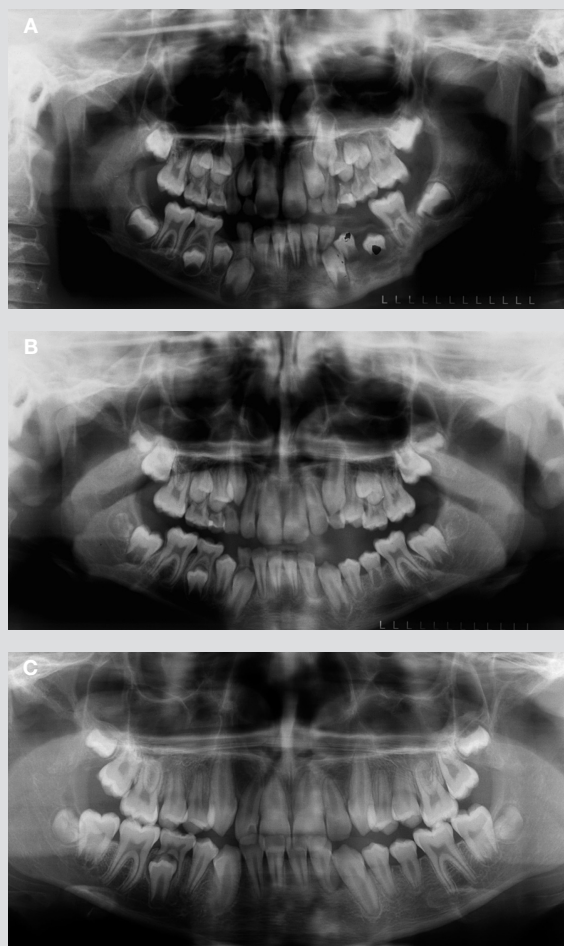


Fig. 2A. Ortopantomogram præoperativt.

Fig. 2B. Ortopantomogram et år postoperativt, bemærk, at rod-dannelsen er fortsat på de involverede tænder.

Fig. 2C. Ortopantomogram tre år postoperativt viser pæn osseøs heling.

Fig. 2A. Preoperative Ortopantomograph.

Fig. 2B. Ortopantomograph 1 year postoperative with continuous root formation on the involved teeth.

Fig. 2C. Ortopantomograph 3 years postoperative displays nice osseous healing.

Tentativ diagnose og behandlingsplan

På baggrund af ovenstående anamnese og klinisk undersøgelse blev der stillet følgende tentative diagnose: eosinofilt granulom. Til verificering af den kliniske diagnose blev der taget en biopsi af slimhindeforandringen, og vævet blev sendt til histologisk undersøgelse på Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital.

Histologisk undersøgelse og diagnose

Præparatet bestod af tre mindre vævsstykker repræsenterende en delvist pladeepitelbeklædt slimhinde og delvist ulcereret overflade. Den ulcererede overflade var dækket af granulocytinfiltreret fibrin, og subepitelielt fandtes lymfocyt- og plasmacelleinfiltration. Profund i vævet kunne ansamlinger af mononukleære histiocytært udseende celler med lyst eosinofilt vesikulært cytoplasma og kerne uden særlig påfaldende kromatinstruktur observeres. Imellem de histiocytære celler fandtes en del eosinofile granulocytter samt enkelte lymfocytter og plasmaceller. Immunhistokemisk farvning viste histiocytære celler, der var kraftigt reagerende for CD68, og endnu kraftigere reagerende

for S-100 og CD1A, forenelige med langerhanske celler. Endelig diagnose: LCH (Fig. 3).

Behandling

Patienten blev henvist til Børneafdelingen, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, med henblik på videre udredning. Helkropps magnetisk resonans- (MR) og computertomografi- (CT) scanning afslørede en yderligere ossøs forandring i højre proces-mastoideus med ekstension ned langs halsen, uden gennem-brud intrakranielt (Fig. 4). Der fandtes ingen øvrige tegn til foci i skelettet, lunger, lever eller knoglemarv. Forandringerne var således forenelige med multifokal LCH uden organinvolvering.

Der blev iværksat kemoterapeutisk behandling i seks uger med prednison og vinblastin. Kemoterapi fortsatte i form af fem dages kure hver tredje uge, til der i alt var givet seks måneders behandling. Fornyet CT- og MR-scanning to måneder efter opstart af kemoterapi viste ingen yderligere udvikling af knoglelæsioner, og sygdommen blev vurderet som inaktiv og i remission. Ved kontrol på Kæbekirurgisk Afdeling efter syv måneder fandtes fortsat en mindre hævelse af gingiva, hvorfor den medicinske behandling

Histologi

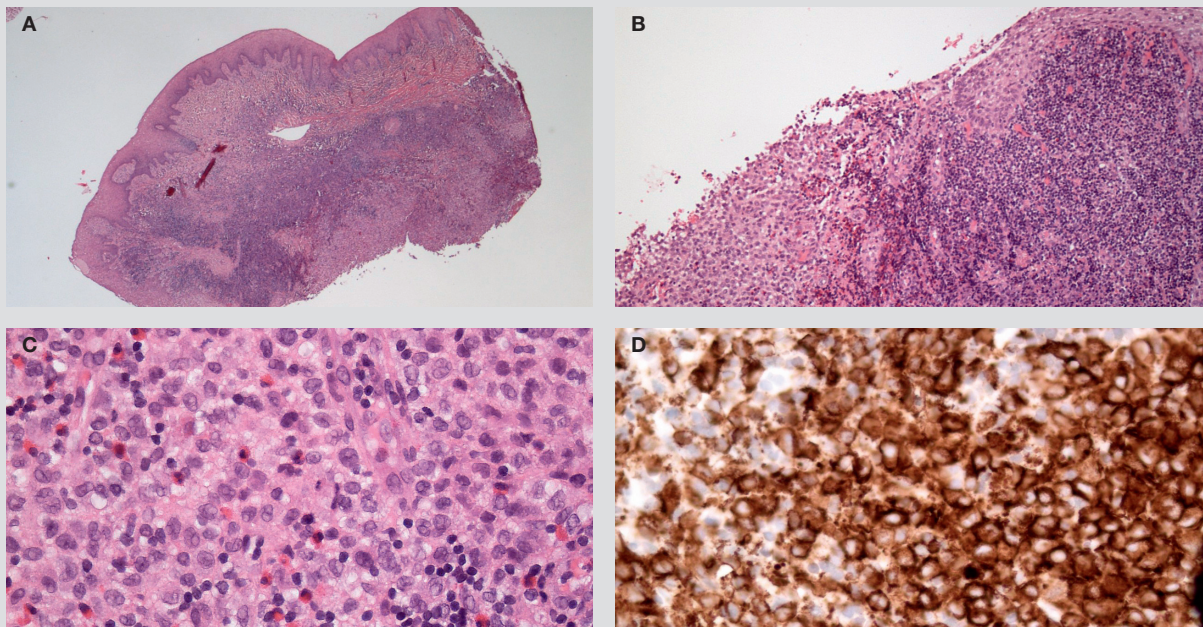


Fig. 3A. X 20, HE. Vævsstykke med LCH, bemærk overgangen fra sundt væv til det ulcererede område længst til højre.

Fig. 3B. X 100, HE. Der ses stor ophobning af celler med lyst cytoplasma.

Fig. 3C. X 400, HE. Celler med lyst cytoplasma er Langerhansceller, herudover ses eosinofile granulocytter og lymfocytter.

Fig. 3D. X 400, immunhistokemisk farvning for antigen CD1A viser ophobning af Langerhansceller.

Fig. 3A. X 20, HE. Tissue with LCH, showing transience from healthy to ulcerated to the left.

Fig. 3B. X 100, HE. Many cells with light cytoplasm are seen.

Fig. 3C. X 400, HE. Cells with light cytoplasm are Langerhans cells, eosinophilic granulocytes and lymphocytes are also seen.

Fig. 3D. X 400, immunohistochemical staining for antigen CD1A shows clustering of Langerhans cells.

KLINISK RELEVANS

Der er ca. 33 nye tilfælde af Langerhanscelle-histiocytose (LCH) i Danmark hvert år. Sygdommen kan forekomme i alle aldre, men LCH optræder hyppigst hos børn. De hyppigste kliniske orale manifestationer er: ulceration af mundslimhinden, løsning af tænder, præmatur fældning af primære tænder og hævelse.

Typiske symptomer er: ømhed, smerter, hævelse og funktionsindskrænkning.

Børn med LCH skal henvises til de børneonkologiske afdelinger i Aalborg, Århus, Odense og Rigshospitalet for at udrede for multiorganinvolvering. Mens voksne patienter med LCH skal henvises til de hæmatologiske afdelinger.

blev suppleret med injektion af 40 mg depomedrol fordelt i læsionen. Patienten blev efterfølgende kontrolleret regelmæssigt på Børneafdelingen og på Kæbekirurgisk Afdeling. Klinisk og radiologisk kontrol 12 måneder efter afsluttet behandling viste normalt udseende slimhinde, normal knogletegning i underkæben og fortsat roddannelse på de involverede tænder (Fig. 2B). Ved kontrol tre år postoperativt klager patienten over periodevis ømhed ved venstre øre; klinisk konstateres åbent bid i venstre underkæbe (Fig. 1B), men røntgenologisk noteres pæn ossøsheling (Fig. 2C). Den dentale udvikling følges fortsat. Patienten skal på baggrund af ovennævnte subjektive symptomer ses til supplerende kontrol i børneambulatoriet.

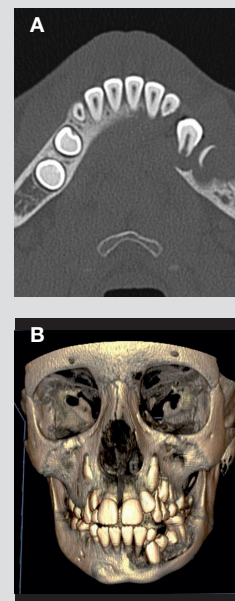
Diskussion

LCH er en sjælden hæmatologisk/histiocytær sygdom med ukendt ætiologi og patogenese. Sygdommen kan variere fra solitære

CT-scanning

Fig. 4. CT-scanning af patienten med Langerhanscelle-histiocytose i venstre side af underkæben. A. Horisontalt snit. B. Tredimensionel rekonstruktion.

Fig. 4. CT-scan of patient with Langerhans cell histiocytosis in left side of the mandible. A. Horizontal cut. B. 3D reconstruction.



læsioner til multiorganinvolvering. LCH optræder hyppigst hos børn, og biopsiverificeret LCH henvises til de børneonkologiske afdelinger i Aalborg, Århus, Odense og Rigshospitalet med henblik på udredning for multiorganinvolvering. Voksne patienter henvises til de hæmatologiske afdelinger.

Behandling af den sjældent forekommende LCH har tidligere været baseret på empiri og kasuistiske patienttilfælde. Histiocyte Society udarbejdede i 1991 første udgave af en behandlings- og forskningsprotokol, hvor behandlingsstrategien blev relateret til sygdommens udbredelse (20). Der blev også i dette forum

Tabel 2. I perioden 1987 til 2008 blev der på Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, diagnosticeret fire patienter med LCH debuterende i mundhulen.

Alder (år)/køn	Diagnose tidspunkt	Lokalisation mundhulen	Lokalisation i øvrigt	Diagnose	Behandling	Followup (år)	Recidiv	Komplikationer
36/m	1990	Anteriort i mandiblen	Lunger	Multifokal LCH med organinvolvering	enukleation stråleterapi	9 år	mandibel x 2	dør 1999 lungeaffektion
14/m	1994	venstre collum mandibulae	Ingen	Unifokal LCH	enukleation	7 år	ingen	ingen
8/m	1998	anteriort i mandiblen	Ingen	Unifokal LCH	enukleation	9 år	ingen	321-123 mistes knogletransplantation implantatindsættelse
7/m	2005	venstre corpus mandibulae	venstre processus mastoideus	Multifokal LCH uden organinvolvering	kemoterapi lokal injektion af steroid	3 år	ingen	let reduceret roddannelse -5

udarbejdet et forslag til en sygdomsklassifikation, som nu er accepteret under WHO (Tabel 1). Seneste reviderede behandlingsprotokol, LCH – III, fra 2002 anbefaler kirurgisk fjernelse af solitære knoglelæsioner, hvorimod medicinsk behandling (kemoterapi) foretrækkes ved multifokal sygdom med eller uden organinvolvering (20-22).

Ud over kirurgi og kemoterapi er der i litteraturen beskrevet kasuistikker, hvor behandling af solitære knoglelæsioner i kæberne er foretaget med lokal injektion af glukokortikoid (23,24). Behandlingsresultaterne har været modstridende, hvorfor glukokortikoidinjektion fortrinsvis anvendes i kombination med medicinsk behandling. Endvidere har strålebehandling tidligere været anvendt i behandlingen af LCH. Denne behandling er dog ikke længere relevant, dels fordi der ses bedre behandlingsresultater ved kemoterapi, dels fordi stråledosis på mere end 20 Gy mod kæberne kan medføre vækstforstyrrelser i form af mikrognati, hemifacial mikrosomi samt tanddannelsesforstyrrelser (25-27).

Behandlingsstrategien beskrevet i den internationale LCH-forskningsprotokol er vejledende, og hvert patienttilfælde skal vurderes individuelt. Ved solitære knoglelæsioner i kæberne afgør størrelsen af affektionen, om radikal kirurgisk behandling er primært terapivalg (20,22,25,28).

Det individuelle sygdomsforløb er svært at forudse, men prognosen for kirurgisk fjernelse af isolerede knoglelæsioner i kæberne anses for god, hvorimod multifokal sygdom med organinvolvering indebærer risiko for recidiv af læsionerne og udvikling af kronisk sygdom. Endvidere er der tidligere beskrevet spontan remission af en solitær knoglelæsion i mandiblen efter udtagnings af biopsi (29). Tidlig debut hos børn kombineret med multiorgansygdom har dårlig prognose med høj mortalitet, og overlevende har ofte både ortopædiske, endokrine, neurologiske og neuropsykologiske sequelae. Samtidig kan der forekomme deformitet af ansigtet ved involvering af kranieknoglerne (6,25,30). Anvendelse af kemoterapi under tandudviklingen medfører en betragtelig risiko for tanddannelsesforstyrrelser i form af forsinket roddannelse og præmatur rodafslukning samt aplasi og mikrodonti (26,31).

I nærværende artikel beskrives en syvårig dreng med LCH debuterende i mundslimhinden. Aktuelle patienttilfælde fremviste multifokal LCH uden organinvolvering, hvorfor prognosen

for helbredelse anses for relativt god. Patienten blev medicinsk behandlet med kemoterapi, idet kirurgisk fjernelse af læsionen i kæben ville indebære kontinuitetsresektion, fjernelse af flere tandanlæg og beskadigelse af nervus alveolaris inferior. Såfremt det aktuelle patienttilfælde havde haft unifokal LCH, ville medicinsk behandling fortsat have været første valg som følge af udtalt morbiditet ved kirurgisk fjernelse. Recidiv af sygdommen kan forekomme flere år efter endt primær behandling, hvorfor patienter med LCH anbefales kontrolleret regelmæssigt i minimum fem år (7,20). I perioden 1987 til 2008 blev der på Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, diagnosticeret fire patienter med LCH debuterende i mundhulen (Tabel 2). I samtlige tilfælde forekom læsionerne i mandiblen hos drenge/mænd. En patient fik diagnosticeret multifokal LCH med organinvolvering, og efterfølgende forekom recidiv af primærlæsionen i underkæben, inden patienten efter ni år døde som følge af lungeaffektioner. To patienter havde unifokal LCH uden organinvolvering, og efter henholdsvis syv år og ni års kontrol er der ikke observeret recidiv. Nærværende patient har indtil videre som eneste sequelae efter endt behandling udvist forsinket/let nedsat roddannelse på -4,5, samt udvikling af lateralt åbent bid. ■

Abstract (English)

Langerhans cell histiocytosis. A survey and case study
Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare histiocytic disease of unknown aetiology and pathogenesis. It is categorised as clonal proliferation of Langerhans cells and other cells from the immune system. The disease occurs predominantly in the paediatric age group. Clinical manifestations range from isolated bone lesions to a multisystemic disease. Oral changes may be the initial presentation of the disease including mucosal ulceration, pain, swelling, and loosening of the teeth («floating teeth»). Radiographically, bone lesions arise most often in the mandible as unilocal or multilocal radiolucencies. Solitary bone lesions are usually treated by surgical excision, whereas systemic diseases require chemotherapy. The case of a 7-year-old boy with Langerhans cell histiocytosis in the oral mucosa is presented and treatment options are discussed.

Litteratur

1. Cappel-Zantinga A, Egeler RM. Historical review. The Langerhans cell Histiocytosis X files revealed. *Br J Haem* 2002; 116: 3-9.
2. Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past present and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 385-406.
3. Arceci RJ. The histiocytoses: the fall of the Tower of Babel. *Europ J Cancer* 1999; 35: 747-67.
4. Nezelof C, Basset F. From histiocytosis X to Langerhans cell histiocytosis: a personal account. *Int J Surg Pathol* 2001; 9: 137-46.
5. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Aricò M et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.
6. Carstensen H, Ørnvald K. Langerhans-cellehistiocytosis (histiocytosis X) hos børn. *Ugeskr Læger* 1993; 155: 1779-83.
7. Carstensen H, Ørnvald K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark 1975-89. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 387-8.
8. Bechan GI, Egeler RM, Arcesi RJ. Biology of Langerhans cells and Langerhans cell histiocytosis. *Int Rev Cytol* 2006; 254: 1-43.
9. Barrett AW, Cruchley AT, Williams DM. Oral mucosal Langerhans cells. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996; 7: 36-58.
10. Lombardi T, Hauser C, Budtz-Jørgensen E. Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 193-202.
11. World Health Organisation classification of tumors. Pathology & genetics. Head and neck tumors. IARC Press 2005: 203.

12. Duncan WK, Post AC, McCoy BP. Eosinophilic granuloma. *Oral Surg* 1988; 65: 736-41.
13. Hartman KS. Histiocytosis X: a review of 114 cases with oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 38-54.
14. Hartsfield JK Jr. Premature Exfoliation of teeth in childhood and adolescence. *Adv Pediatr* 1994; 41: 453-70.
15. Manfredi M, Corradi D, Vescovi P. Langerhans-cell histiocytosis: a clinical case without bone involvement. *J Periodontol* 2005; 76: 143-7.
16. Muzzi L, Pini Prato GP, Ficarrat G. Langerhans' cell histiocytosis diagnosed through periodontal lesions: a case report. *J Periodontol* 2002; 73: 1528-33.
17. Hutchison IL, Hopper C, Coonar HS. Neoplasia masquerading as periapical infection. *Br Dent J* 1990; 168: 288-94.
18. Eckardt A, Schultze A. Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients. *Oral Oncol* 2003; 39: 687-94.
19. Bank MI, Rengtved P, Carstensen H, Petersen BL. Langerhans cell histiocytosis: an evaluation of histopathological parameters, demonstration of proliferation by Ki-67 and mitotic bodies. *APMIS* 2003; 111: 300-8.
20. Histiocyte Society. Treatment Protocol of the Third International Study for Langerhans cell histiocytosis. 2002; www.histio.org
21. Aricò M, Colella R, Conter V, Indolfini P, Pession A, Santoro N et al. Cyclosporine therapy for refractory Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 12-6.
22. Bartnick A, Friedrich RE, Röser K, Schmelzle R. Oral Langerhans cell histiocytosis. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30: 91-6.
23. Putters TF, de Visscher JG, van Veen A, Spijkervet FKL. 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: 571-5.
24. Bernstrand C, Björk O, Åhrström, Henter JJ. Intralesional steroids in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Acta Pædiatr* 1996; 85: 502-4.
25. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, Ried HL, Sullivan MP, McNeese MD. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics* 1984; 73: 816-23.
26. Näsmann M, Forsberg C-M, Dahl-löf G. Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod* 1997; 19: 151-9.
27. Sewerin I, Westergaard J, Carstensen H. Tanddannelsesforstyrrelser som følge af strålebehandling. *Tandlægebladet* 2001; 105: 952-7.
28. Ardecain 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: 238-42.
29. Namai T, Yusa H, Yoshida H. Spontaneous remission of a solitary eosinophilic granuloma of the mandible after biopsy: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1485-7.
30. Dahllöf G. Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 378-82.
31. Mitomi T, Tomizawa M, Noda T. Tooth development included in the multifocal jaw lesions of Langerhans cell histiocytosis. *Int J Paediatr Dent* 2005; 15: 123-6.