

**ЧАҚАЛОҚДА ЛАНГЕРХАНС ХУЖАЙРАЛИ ГИСТИОЦИТОЗ: ОҒИЗ БЎШЛИҒИ ВА ЮҚОРИ
ЖАҒ СУЯГИНИНГ ЗАРАРЛАНИШИ (КЛИНИК ҲОЛАТ)**

*Рустамова Хилола Мирзакаримовна¹, Полатова Джамия Шагайратовна¹,
Абдуғаниева Хумора Ўктам қизи¹, Жаҳонгирова Мадина Абдулхаевна², Жалолова
Нуржаҳон Ирناзар қизи³*

*¹Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт
маркази, ²ООО Ipsum pathology лабораторияси, ³Самарқанд вилоят болалар кўп тармоқли
тиббиёт маркази*

Аннотация. Лангерханс хужайрали гистиоцитоз (ЛХГ) — дендрит табиатли Лангерханс хужайраларининг клонал пролиферацияси билан тавсифланган кам учрайдиган гематологик касалликдир. Кўп ҳолларда тери, суяк, суяк илиги, жигар ва талоқ зарарланади (90% гача). Бироқ кам учрайдиган, шу жумладан оғиз бўшлиғи ва ичак каби локализациялар касалликни эрта ташхислашда муайян қийинчиликлар туғдиради. Ушбу мақолада оғиз бўшлиғи, тери ва хавф аъзолари зарарланиши билан намоён бўлган чақалоқдаги ЛХГ клиник ҳолати баён қилинади. Касалликни чуқур англаш ва мултидисциплинар ёндашув эрта ташхис қўйиш ҳамда самарали даволаш натижаларига эришишда муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: Лангерханс хужайрали гистиоцитоз, оғиз бўшлиғи, чақалоқ, BRAF мутацияси.

Аннотация. Гистоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — это редкое гематологическое заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией клеток Лангерганса дендритного происхождения. В большинстве случаев (до 90%) поражаются кожа, кости, костный мозг, печень и селезенка. Однако редкие локализации, включая ротовую полость и кишечник, создают определенные трудности в ранней диагностике заболевания. В данной статье описывается клинический случай ГКЛ у новорожденного с поражением слизистой оболочки полости рта, кожи и органов риска. Глубокое понимание заболевания и мультидисциплинарный подход имеют решающее значение для ранней диагностики и достижения эффективных результатов лечения.

Ключевые слова: гистоцитоз из клеток Лангерганса, ротовая полость, новорожденный, мутация BRAF.

Annotation. Langerhans cells histiocytosis (LCH) - is a rare hematological disease characterized by clonal proliferation of Langerhans cells of dendritic origin. In most cases (up to 90%), the skin, bones, bone marrow, liver and spleen are affected. However, rare localizations, including the oral cavity and intestines, create certain difficulties in early diagnosis of the disease. This article describes a clinical case of LCH in a newborn with lesions of the oral mucosa, skin, and organs at risk. A deep understanding of the disease and a multidisciplinary approach are crucial for early diagnosis and effective treatment outcomes.

Key words: Langerhans cells histiocytosis, oral cavity, newborn, BRAF mutation.

Кириш. Лангерханс хужайрали гистиоцитоз (ЛХГ) — кам учрайдиган гематологик касаллик бўлиб, у суяк илигидан келиб чиққан етилмаган миелоид дендрит хужайраларининг патологик клонал кўпайиши билан кечадиган ноёб гематологик касалликдир. Ушбу жараён тери, суяк, лимфа тугунлари ва бошқа аъзолардаги Лангерханс гистиоцитларининг инфильтрацияси билан тавсифланади [1]. Эпидемиологик маълумотларга кўра, ЛХГ 15 ёшгача бўлган болаларда ҳар миллион

аҳолига 5–9 ҳолат, катталарда эса ҳар миллионга тахминан 1 ҳолатни ташкил этади [1,2]. Лангерханс ҳужайралари миелоид авлод ҳужайраларидан ривожланувчи бирламчи дендрит ҳужайралар бўлиб, морфологик жиҳатдан доира ёки овал шаклга эга. Улар одатда антиген тақдим этиш функциясига эга бўлса-да, ЛХГ шароитида функционал фаоллик издан чиқади. Иммуногистохимик жиҳатдан ЛХГ ҳужайралари S-100 оқсили, CD1a ва CD207 (Langerin) маркерларига ижобий, макрофаг маркерлари (CD68, CD14, CD163, лизоцим) бўйича эса салбий ҳисобланади [1]. Сўнгги йилларда ЛХГ патогенезида MAPK/ERK сигнал йўлининг фаоллашуви муҳим ўрин тутиши аниқланган. Хусусан, беморларнинг сезиларли қисмида BRAF V600E мутацияси аниқланади, бу касалликнинг неопластик табиатини тасдиқлайди ва мақсадли терапия имкониятларини кенгайтиради [3].

Клиник намоён бўлишига кўра, ЛХГ анъанавий равишда Histiocyte Society томонидан қуйидаги шаклларга ажратилган:

- эозинофилли гранулёма (сурункали ўчоқли шакл),
- Хенд–Шюллер–Кришен касаллиги (сурункали диссеминацияланган шакл),
- Леттерер–Сиве касаллиги (ўткир диссеминацияланган шакл) [5].

Клиник кечишига кўра касаллик монофокал ва мультифокал (кўп тизимли) турларга бўлинади. Монофокал шакл кўпинча суяк ва терида яқка деструктив ўчоқ билан намоён бўлади (80%), кам ҳолларда жигар, талоқ, мия ва лимфа тугунлари зарарланади. Касаллик клиник кечиши енгил, ўз-ўзидан ремиссияга учрайдиган ҳолатлардан тортиб, ўлим кўрсаткичи 20% гача етадиган оғир мультифокал шаклларгача бўлиши мумкин [3].

ЛХГда кўпинча бош ва бўйин соҳаси, айниқса бош суяги ва жағ суяклари зарарланади. Оғиз бўшлиғининг юмшоқ тўқималаридаги шикастланишлар, айниқса қаттиқ танглай ва милк соҳасида кузатилади. Айрим ҳолларда дастлабки клиник белгилари айнан оғиз бўшлиғида намоён бўлиб, кейинчалик бошқа аъзоларга тарқалади. Шу сабабли стоматологик симптомларга нисбатан онкологик ҳушёрлик сақланиши лозим. ЛХГни даволаш жарроҳлик усули, кимётерапия, мақсадли терапия (BRAF ва MEK ингибиторлари), нур терапияси ёки уларнинг комбинациясини ўз ичига олади. Суякларнинг монофокал зарарланишида маҳаллий резекция (нур терапияси билан ёки унсиз) 90% дан ортиқ ҳолларда ремиссияга олиб келади. Бироқ тахминан 10% ҳолатда рецидив кузатилади [4].

Мультифокал, айниқса хавф аъзолари (жигар, талоқ, суяк илиги) зарарланганда эса комплекс даволаш қўлланилади. Бундай ҳолатларда рецидивсиз яшаш кўрсаткичи тахминан 80% атрофида бўлиб, қайталаниш 25% гача, ўлим даражаси эса 3–5% ни ташкил этади. Шифокорларнинг касалликнинг клиник, морфологик ва иммуногистохимик хусусиятлари ҳақида хабардорлиги эрта ташхис қўйиш ва ўз вақтида даволашни таъминлаб, прогнозни яхшилашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга [5]. Шу нуқтаи назардан ушбу мақолада оғиз бўшлиғи, тери ва хавф аъзолари зарарланиши билан кечган чақалоқдаги ЛХГ клиник ҳолати тақдим этилмоқда.

Клиник ҳолат. Шифохонага 4 ойлик ўғил бола ота-онаси томонидан 1 ой давом этган касаллик белгилари билан олиб келинди. Касаллик дастлаб бошнинг сочли қисми, қулоқ олди соҳаси ва табиий бурмаларда тошмалар пайдо бўлиши билан бошланган. Кейинчалик юқори жағ соҳасида икки томонлама қаттиқ танглайда ярали стоматит ва милкларнинг шиши ривожланган. Анамнез маълумотларига кўра, дастлабки ўзгаришлар бола 1–2 ойлик бўлган даврда кузатилган. Маҳаллий стоматологик даволаш самара бермаган. Кейинчалик терининг бош соҳаси, орқа, қорин ва физиологик бурмаларда диффуз жойлашган эритематоз-папулёз тошмалар пайдо бўлган. Шунингдек, қорин ҳажмининг катталашуви қайд этилган. Шу муносабат билан бемор Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси марказига йўллантирилиб, беморда гемато онкологик

касаллик шубҳа қилинди ва у стационарга ётқизилди. Status praesens objectivus: Беморнинг умумий аҳволи оғир. Ҳуши сақланган, атроф-муҳитга реакцияси адекват. Тана ҳарорати 37,2–38,5°C. Тери ва кўринган шиллиқ қаватлар рангпар, пастоз. Периферик лимфа тугунлари (қулоқ олди, жағ ости, бўйин, чов) бироз катталашган (2,0 — 2,5 см). Нафас олиш мустақил, нафас сони 40 марта/дақ, SpO₂ — 97%. Аускультацияда дағаллашган везикуляр нафас эшитилади. Юрак тонлари бўғиқ, патологик шовқинларсиз. Пульс 135 марта/дақ, АҚБ 80/63 мм сим.уст. Қорин юмшоқ, жигар +2 см, талоқ +3 см катталашган. Диурез сақланган. Ич келиши тез-тез.

Оғиз бўшлиғи ҳолати: Визуал текширувда юқори қаттиқ танглайда икки томонлама некротик-ярали ўчоқлар аниқланди, улар орқа томонга тарқалган. Энг катта ўчоқ ўлчами 1,5 × 1,0 см (Расм 1 А, В). Чап қулоқдан сероз ажралма кузатилди, сўрғичсимон ўсиқ пальпациясида бола безовталанди. Ретроаурикуляр соҳада яллиғланиш, қипиқланиш ва ёриқланиш билан кечувчи экзематоз ўзгаришлар мавжуд (Расм 2 А, В).



А



В

Расм 1 (А, В). Оғиз бўшлиғи юқори танглайда икки томонлама кўплаб жарохатлар.



А



В

Расм 2 (А, В). Ретроаурикуляр соҳада терининг яллиғланиши, қипиқланиши ва ёриқланиш.

Тананинг деярли барча қисмида себорреяга ўхшаш дерматит ва эритематоз-папулёз тошмалар кузатилди (3 расм). Диагностик мақсадда тери биопсияси ўтказилди. Гистологик текширувда кўплаб эозинофиллар, макрофаглар, лимфоцитлар, плазматик ҳужайралар ва нейтрофиллар билан бой инфильтрат фонида Лангерҳанс ҳужайрали пролиферация аниқланди (4 расм). Иммуногистохимик текширув натижалари (CD1a+, S-100+, CD207+) ЛХГ ташхисини тасдиқлади. Шунингдек, молекуляр таҳлилда **BRAF V600E мутацияси мусбат** натижа берди.

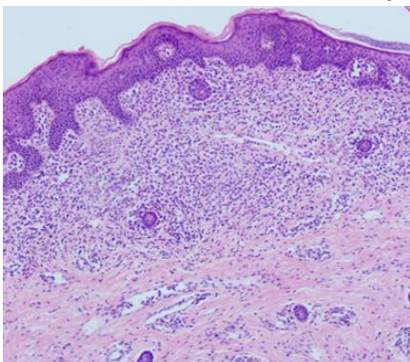


A

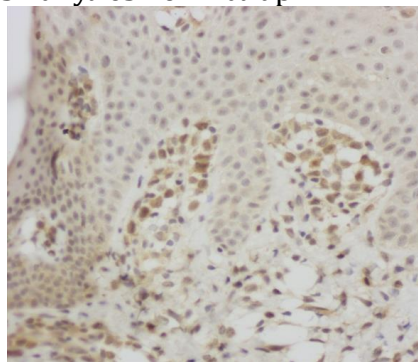


B

Расм 3 (А, В). Коринда (ўнг ён деворидан тери биопсияси олинган) диффуз жойлашган майда эритематоз папулэз тошмалар.



A



B

Расм 4. Тери биопсиясининг гистологияси (А) ва ИГХ (В) текширувининг кўриниши.

Беморни госпитализация қилиш даврда лаборатор текширувларнинг натижалари **УҚТ:** Лей – $8.8 \cdot 10^9$ /л; Эрит- $3.20 \cdot 10^{12}$ /л; Нв–79 г/л; Гематокрит– 32.2% ; Тромбоцит - $134 \cdot 10^9$ /л; ЭЧТ 15 мм/соат; Умумий оқсил – 48 г/л; СРО - 33.9 мг/мл; Албумин - 34 г/л. **Миелограмма натижалари:** Бластлар – 1,2%, промиелоцитлар – 1,6%, миелоцитлар – 7,4%, метамиелоцитлар – 8,6%, таёқча ядроли – 11,0%, сегмент ядроли – 13,2%, эозинофиллар – 1,4%, лимфоцитлар – 6,2%, мегакариоцитлар етарли 12 та - патологик узгаришларсиз. **Имунодиагностика:** Т-хелпер/индукторлар (CD3+CD4+CD8–CD45+) — 1312 (1500–5000); Т-цитотоксик лимфоцит (CD3+CD4–CD8+CD45+), — 31 (11–25)%; В-лимфоцитлар (CD3–CD19+CD45+) — 484 (600–3000); ЦИК йирик (Ig М билан боғланган) — 12 (<10) ХБ. **Бош мия МРТси:** Мия тузилмасида структур ўзгаришлар аниқланмади. Иккала томондан олдинги-темпорал соҳаларда субараҳноид бўшлиқнинг энгил кенгайиши кайд этилди.

Невролог хулосаси: марказий асаб тизимининг перинатал жароҳатланиши асоратлари, кеч тикланиш даври. Психомотор ривожланиш босқичларидан орқада қолиш синдроми мавжуд. Қорин бўшлиғи аъзоларининг **ультратовуш** текширувида гепатоспленомегалия, жигар паренхимасининг диффуз ўзгаришлари ҳамда холангит белгилари аниқланди.

Барча текширувлардан сунг беморга қуйидаги ташҳис қўйилди: **С96.1** Лангерганс хужайрали гистиоцитоз, мультифокал шакл, хавф аъзоларининг зарарланиши билан (жигар, талок), суяк, тери шикастланиши, BRAF (+) мусбат. Асоратлар: гепатоспленомегалия, оғир даражали анемия, юқориғи жағ шиллиқ қавати ва альвеоляр ўсиқ суягининг зарарланиши, холангит, гипоальбуминемия.

Даволаш тактикаси. Марказ шифокорлари консилиуми хулосасига кўра, беморга миллий клиник протокол ва халқаро LCH-III протоколи асосида даволаш тайинланди.

Даволаш режими қуйидагиларни ўз ичига олди: Эр. Винбластин 6 мг/м² ҳафтасига 1 марта, вена ичига (жами 6 инъекция); Таб. Преднизолон 40 мг/м² перорал, 35 кун давомида. Бундан ташқари беморга қўллаб-қувватловчи, ўрин босувчи, трансфузион ва антибактериал терапия ўтказилди. Даволашнинг биринчи курси давомида ва ундан кейин жиддий токсик ёки инфекцион асоратлар кузатилмади. Беморнинг умумий аҳволи барқарорлашди (касаллик бўйича ўртача оғирликда). Оғиз бўшлиғидаги яралар ўчоқлар грануляцион тўқима билан қопланиб, эпителизация белгилари кузатилди. Болада безовталаниш камайди. Бироқ бемор иккинчи курс ва қўллаб турувчи терапияни яшаш жойи бўйича давом эттириш учун юборилгандан сўнг, протоколнинг 8-ҳафтасида касаллик прогрессияси ва инфекцион асоратлар қўшилиши фонида сепсис ривожланиб, бемор вафот этди.

Мазкур ҳолат ташхиснинг кеч қўйилгани (тахминан 3 ойлик кечикиш), худудий тиббий хизмат тизимидаги ташкилий муаммолар, беморларни маршрутизация қилишдаги камчиликлар ҳамда ота-оналарнинг терапияга тўлиқ риоя этмаслиги каби омиллар оғир оқибатга олиб келганини кўрсатади.

Муҳокама. Лангерҳанс хужайрали гистиоцитоз (аввалги атамаси — Х-гистиоцитоз) — гистиоцитга ўхшаш хужайраларнинг моноклонал пролиферацияси билан кечувчи клиник-патологик синдромлар гуруҳидир. Гистологик жиҳатдан Лангерҳанс хужайралари инфильтрацияси эозинофиллар, лимфоцитлар, плазматик хужайралар ва кўп ядроли гигант хужайралар билан бирга кузатилади [1]. Бу ерда мавжуд бўлган гистиоцитлар Лангерганс хужайралари сифатида танилади. Лангерганс хужайралари — булар эпидермис, шиллиқ қаватлар, лимфа тугунлари ва суяк кўмигида одатда учрайдиган дендритик моноклеар хужайралардир. Одатда улар антигенларни Т-лимфоцитларга тақдим этади; бироқ ЛХГ бўйича адабиётлар шарҳи шуни кўрсатадики, Лангерганс хужайраларидан келиб чиққан гистиоцитлар моноклонал тарзда кўпаяди (пролиферацияланади), бу эса қаттиқ ва юмшоқ тўқималарнинг емирилишига олиб келади [2].

Адабиётлар таҳлили ЛХГ неопластик табиатга эга эканлигини кўрсатади. Айниқса, MAPK сигнал йўли мутациялари (жумладан BRAF V600E) касаллик патогенезида муҳим ўрин тутаяди. Бироқ касалликнинг барча патофизиологик механизмлари ҳали тўлиқ ўрганилмаган [5,8]. Адабиётлар таҳлили ЛХГ неопластик табиатга эга эканлигини кўрсатади [3,6,8,10]. Айниқса, MAPK сигнал йўли мутациялари (жумладан BRAF V600E) касаллик патогенезида муҳим ўрин тутаяди. Бироқ касалликнинг барча патофизиологик механизмлари ҳали тўлиқ ўрганилмаган [2]. Оғиз бўшлиғида ЛХГ кўпроқ жағ суякларини зарарлайди; юмшоқ тўқималар шикастланиши нисбатан кам учрайди. Пастки жағ юқори жағга қараганда тахминан уч барабар кўпроқ зарарланади ва кўпинча орқа сегментлар таъсирланади [3]. Адабиётларга кўра, 5–15% ҳолатларда оғиз бўшлиғидаги белгилари касалликнинг биринчи ёки ягона намоёни бўлиши мумкин. Беморлар бундай ҳолатда албатта стоматологларга мурожаат қилишади [3].

Еден П. ва бошқалар ўз тадқиқотларида (клиник ҳолатлар сериясида) аниқлашча, ўн учта ҳолатдан еттитада жағнинг орқа соҳасида суяк ичи шикастланиши ҳамда оғиз бўшлиғи шиллиқ қавати (тил, лунж шиллиқ қавати ва милклар) жараёнга жалб қилинган кузатилган [9]. Оғиз бўшлиғига хос клиник белгиларига гингивит ва милк гипертрофияси, тишларнинг қимирлаши, алвеоляр суяк резорбцияси, жағ оғриғи ва юз шиши, битмайдиган яралар ўчоқлар ҳамда оғиздан нохуш ҳид келиши киради. Алвеоляр суякнинг деструкцияси оғир пародонтит билан адаштирилиши мумкин, бу эса ташхис кечикишига сабаб бўлишига олиб келади. Мазкур ҳолатда танглай яраси, алвеоляр суяк деструкцияси, боланинг безовталаниши ва оғриқ синдроми кузатилди [1].

ЛХГ махсус клиник ёки рентгенологик патогномоник белгиларга эга эмас. Шу сабабли аниқ ташхис гистологик ва иммуногистохимёвий [8] текширувларга асосланади. CD1a, S-100 ва CD207 (лангерин) маркерларига ижобий реакция ташхисни тасдиқлайди. Лангерин (CD207) Лангерханс хужайраларига хос трансмембран рецептор бўлиб, ЛХГни бошқа гистиоцитар касалликлардан фарқлаш имконини беради [10]. S-100 — бу глиал ва Шванн хужайралари, меланоцитлар, хондроцитлар, адипоцитлар ва миоэпителиал хужайраларнинг ядроси ва цитоплазмасида мавжуд бўлган кальцийни боғловчи оқсил бўлиб, у ушбу хужайралардан келиб чиқадиган барча ўсмалар учун мусбат натижа беради. CD1a Лангерганс хужайраларининг ўтмишдош хужайраларида, Лангерганс хужайраларида ва тимус пўстлоқ моддасининг Т-хужайраларида намоён бўлади. Лангерин эса Лангерганс хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган II турдаги трансмембран рецептор бўлиб, у Лангерганс хужайрали гистиоцитозни бошқа Лангерганс хужайралари билан боғлиқ бўлмаган гистиоцитар пролиферациялардан фарқлашга ёрдам беради [7]. Бизнинг ҳолатимизда биоптатни иммуногистохимияда CD1a, лангерин ва S-100 учун мусбат натижа бергани сабабли, бу Лангерганс хужайрали гистиоцитоз ташхисини тасдиқлашга ёрдам берди.

Мультифокал шаклларда даволаш комплекс ёндашувни талаб қилади. Мазкур ҳолатда асосий даво кимётерапия орқали амалга оширилди. Бироқ ташхис қўйилишининг кечикиши ва хавф аъзоларининг зарарлангани прогнозни оғирлаштирди.

Ушбу клиник ҳолат тиббиёт ходимлари ўртасида онкологик сергакликни ошириш, бирламчи бўғин шифокорларининг дифференциал-диагностик кўникмаларини мунтазам такомиллаштириш ҳамда беморларни ихтисослаштирилган тиббий ёрдамга йўналтириш (маршрутизация) тизимини оптималлаштириш долзарб эканлигини кўрсатади. Стоматологлар одатда боланинг оғиз бўшлиғини кўриқдан ўтказадиган биринчи мутахассислар ҳисобланади, шу сабабли ушбу нодир касалликнинг турли хил клиник кўринишларини билиш эрта ташхис қўйиш ва беморни ихтисослаштирилган мутахассисга ўз вақтида йўналтириш учун ниҳоятда муҳимдир. Бундан ташқари, комплекс даволашни ташкил этиш ва боланинг саломатлигини таъминлаш учун кўп тармоқли (мултидисциплинар) ёндашув талаб этилади. ЛХГ (Лангерганс хужайрали гистиоцитоз) да кузатиладиган шикастланиш ўчоқлари хавфли ўсмалар сифатида нотўғри талқин қилиниши мумкинлиги сабабли, ташхисни тасдиқлашда гистологик ва иммуногистохимёвий текширувлар ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Хулоса. Лангерханс хужайрали гистиоцитоз — клиник кўринишлари жуда хилма-хил бўлган, айрим ҳолларда оғир ва ҳаёт учун хавфли кечувчи ноёб гематологик касалликдир. Носпецифик симптомлар мавжудлиги сабабли ташхис қўйиш кечикиши мумкин, бу эса касаллик кечишини ёмонлаштиради. Эрта ташхис қўйишда батафсил анамнез йиғиш, синчков клиник кўриқ, шунингдек гистологик ва иммуногистохимёвий текширувлар ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Сўнгги йилларда молекуляр-генетик ўзгаришлар, жумладан BRAF мутацияси, касаллик патогенезини тушуниш ва мақсадли (таргет) терапияни қўллаш имконини кенгайтормоқда.

Мултидисциплинар ёндашув (педиатр, гематолог, онколог, стоматолог ва дерматологлар иштирокида) ташхис ва даволаш самарадорлигини оширишда муҳим ўрин тутаяди. Эрта аниқлаш ва ўз вақтида бошланган комплекс даволаш беморларда асоратлар хавфини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади. Тақдим этилган клиник ҳолат ушбу касалликда онкологик хушёрликни ошириш, айниқса оғиз бўшлиғидаги илк белгиларни тўғри баҳолаш ва беморларни ўз вақтида ихтисослаштирилган марказларга йўналтириш зарурлигини яна бир бор тасдиқлайди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Altay MA, Sindel A, Özalp Ö, et al. Langerhans cell histiocytosis: a diagnostic challenge in the oral cavity. *Case Rep Pathol.* 2017;2017:1691403. doi:10.1155/2017/1691403
2. Diflo-Geisler JC, Bernauer SA, Schneeberger N, Bornstein MM, Walter C. Periodontal manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2021;25(6):3341–3349. doi:10.1007/s00784-021-03873-0
3. 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–S66. doi:10.1016/j.tripleo.2005.06.016
4. Ramos-Gutierrez E, Alejo-Gonzalez F, Ruiz-Rodriguez S, Garrocho-Rangel JA, Pozos-Guillen A. Langerhans cell histiocytosis: current concepts in dentistry and case report. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(1):e102–e108. doi:10.4317/jced.52498
5. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: history, classification, pathobiology, clinical manifestations and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6):1035–1044. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.059
6. Glick M. *Burket's Oral Medicine.* 12th ed. Shelton (CT): People's Medical Publishing House; 2015.
7. Rao DG, Trivedi MV, Havale R, Shrutha SP. A rare and unusual case of Langerhans cell histiocytosis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21(1):140–144. doi:10.4103/jomfp.JOMFP
8. Bhargava D, Bhargava K, Hazarey V, Ganvir SM. Hand-Schuller-Christian disease. *Indian J Dent Res.* 2012;23(6):830–832. doi:10.4103/0970-9290.111273
9. Ekanayake P, Abeyasinghe WA, Mufees MB, Jayasuriya PR. Oral Langerhans cell histiocytosis: a series of 13 cases. *Oral Health Care.* 2017;2(1):1–4. doi:10.15761/OHC.1000110
10. Dziegiel P, Dolinska-Krajewska B, Dumanska M, et al. Coexpression of CD1a, langerin and Birbeck granules in Langerhans cell histiocytosis in children: ultrastructural and immunocytochemical studies. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45(1):21–25.