

KLINIČKE I LABORATORIJSKE KARAKTERISTIKE LANGERHANS HISTIOCITOZE KOD DECE

Zoran Igrutinović, Biljana Vuletić, Slavica Marković, Gordana Kostić
Pedijatrijska klinika Kragujevac; Medicinski fakultet Kragujevac

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN CHILDREN

Zoran Igrutinovic, Biljana Vuletic, Slavica Markovic, Gordana Kostic
Pediatrics Clinic, Kragujevac; Faculty of Medicine in Kragujevac

SAŽETAK

Uvod: Langerhans histiocitoza je retka bolest i po učestalosti je 20 do 25 puta redja od akutnih leukemija u dece. Klinički spektar ove bolesti je raznolik pa često dugo ostaje nedijagnostikovana. Kod mlađe dece se pojavljuje kao multisistemsko oboljenje sa ili bez znakova zahvaćenosti unutrašnjih organa (pluća, jetra i kosna srž). Kod starije dece je obično monosistemsko oboljenje sa najčešćom lokalizacijom u kosti. Klinički se ispoljavaju tri entiteta (solitarni eozinofilni granulom, Abt- Letterer- Siwe i Hand-Schuller- Christian), čiji se klinički znaci medjusobno prepliću.

Cilj rada: 1. Utvrditi dominantne kliničke simptome i znakove bolesti u Langerhans histiocitozi; 2. Utvrditi minimum laboratorijskih i drugih ispitivanja koja su neophodna za utvrđivanje dijagnoze i stadijuma bolesti.

Materijal i metode: Radjena je retrospektivna studija u kojoj su obradjeni pacijenti lečeni u periodu 1980-2005. God. u hematološkom odeljenju Univerzitetske Dečje klinike u Beogradu i hematološkom odseku Pedijatrijske klinike u Kragujevcu. Radjen je kompletan popis svih 39 pacijenata lečenih u pomenutom periodu. U radu su korišćeni istorije bolesti, epikrize, kao i dopunska ispitivanja ciljano radjena pri kontrolnim pregledima. Od statističkih metoda korišćeni su deskripcija podataka, tabele, grafikoni, a od metoda inferencijalne statistike Fisher-ov test i χ^2 test.

Rezultati rada: U ispitivanoj grupi bilo je 25 dečaka i 14 devojčica. Pacijenti su bili uzrasta 49 dana do 17 2/12 godina. Langerhans histiocitoza se javlja u svim uzrastima, ali je najveća učestalost u prve 3 godine života, dok je drugi manji pik učestalosti u periodu puberteta. Kod ispitivanih pacijenata dominantni klinički nalaz predstavlja tumefakt kosti (71,79%), a zatim kožne promene (33,33%) i nalaz na plućima (25,64%). Najveći broj pacijenata ima izolovane koštane lezije (51,61%), dok koštanu leziju uz zahvaćenost drugih organa srećemo u 38,71%. Najčešće su zahvaćene kosti kalvarije (80,64%), a potom butna kost (19,35%). Kožne promene su nadjene kod 13 (33,33%) pacijenata. Dominantne kožne promene su makulopapulozne lezije (46,16%), a potom papulozne promene (30,77%). Monosistemsko oboljenje je nadjeno u 56,41 % ispitivanih pacijenata, multisistemsko bez disfunkcije organa u 30,77%, a multisistemsko sa disfunkcijom organa u 12,82 %

pacijenata. Najčešća laboratorijska abnormalnost kod ispitivanih pacijenata je ubrzana sedimentacija eritrocita koja je nadjena kod 35 (97,43%) pacijenata, a zatim anemija i pozitivan Rtg pluća koji se sreće kod 25,64% pacijenata.

Zaključak: 1. Kod dece obolele od Langerhans histiocitoze dominantni klinički znak je tumefakt kosti, a potom kožne promene, ali i zahvaćenost gotovo svih organa.

Najčešće koštane lezije srećemo na kostima kalvarije. 2. Kod dece sa Langerhans histiocitozom neophodno je uraditi sedimentaciju eritrocita, kompletnu krvnu sliku, Rtg pluća, biopsiju promena i patohistološki pregled, ali i kompletni pregled organizma zbog moguće raširenosti bolesti.

Ključne reči: Langerhans, histiocitoza, deca

ABSTRACT

Introduction: Langerhans cell histiocytosis is a rare disease and it is 20 to 25 times less frequent than acute leukaemias in children. The clinical spectrum of this disease is diverse and it often stays undiagnosed. In younger children, it occurs as a multisystemic disease with or without spreading to internal organs (lungs, liver and marrow). In older children, it is usually a monosystemic disease with the most frequent localization in the bone. Three entities are clinically manifested (solitary eosinophilic granuloma, Abt-Letterer-Siwe, Hand-Schuller-Christian) whose clinical symptoms are mutually intertwined.

Aims of the study: 1. To determine the dominant clinical symptoms and disease indications of Langerhans cell histiocytosis; 2. To determine the minimum of laboratory and other researches necessary for the diagnosis and disease phase determination.

Materials and methods: A retrospective study with patients cured in the period from 1980 to 2005 was performed at the Hematooncology Department of the University Children's Clinic in Belgrade and at the Hematology Department of the Pediatrics Clinic in Kragujevac. A complete inventory of all 39 patients cured during the mentioned period was done. Histories of diseases, epicrises and supplementary research performed during the control inspections were used in the study. From statistical methods, descriptions of the data, charts, diagrams were used and from inferential statistical methods, the Fischer's test and χ^2 test were used.

Results of the study: There were 25 boys and 14 girls in the tested group. The patients were from 49 days to 17 years old. Langerhans cell histiocytosis occurs at all ages but it is most frequent during the first three years of age and the second frequent period of its occurrence is the puberty. The dominant clinical findings in the examined patients are tumor of bones (71,79 %), then skin changes (33,33 %) and the findings on lungs (25,64 %). The largest number of patients have isolated osteo lesions (51,61 %) and osteo lesions with spreading to other organs are encountered in 38,71 %. The bones of calvaria (80,64 %) and then the thighbones (19,35 %) are most frequent. The skin changes are found in 13 patients (33,33 %). The dominant skin changes are maculopapulosis (46,16 %) and papulosis changes (30,77 %). The monosystemic disease is found in 56,41 % of the examined patients, the multisystemic disease without dysfunction of the organs in 30,77 % of patients and

the multisystemic disease with dysfunction of the organs in 12,82 % of the examined patients. The most frequent laboratory abnormality in the examined patients is rapid sedimentation of red blood cells found in 35 (97,43 %) patients, then anemia and positive Rtg of lungs encountered in 25,64 %.

Conclusion: 1. In children ill with Langerhans cell histiocytosis, the dominant clinical symptom is tumor of the bone, then skin changes and spreading to almost all organs as well. The most frequent osteo lesions are found on the bones of calvaria; 2. In children ill with Langerhans cell histiocytosis, it is necessary to do the sedimentation of red blood cells, complete blood picture, Rtg of lungs, biopsy of changes and pathohistological examination as well as complete examination of the organism due to fear of the disease spreading.

Key words: Langerhans cell, histiocytosis, children

UVOD

1893. god. 25-godišnji specijalizant Alfred Hand prezentovao je rad Filadelfijskom udruženju patologa pod nazivom "Poliurija i tuberkuloza", u kome je opisao autopsiju pacijenata sa defektima u kranijalnim kostima. Hand je dao sličan prikaz 28 godina kasnije. 1915. Artur Schuller u Nemačkoj i 1920. Henry Christian iz Peter Bent Brigham bolnice (Boston, SAD) su zasebno opisali slične slučajeve.(1) 1924. Eurch Letterer je opisao šestomesečno odojče sa munjevitom, neleukemičnom proliferacijom ćelija retikuloendotelnog sistema. Devet godina kasnije, Stern Siwe je pridružio Lettererovom slučaju još dva nova svoja bolesnika. 1940. Lichenstein i Jaffe, ali i Olani i Erilch su istovremeno opisali eozinofilni granulom kosti, a 1941. Sidney Farber je na skupu Američke Asocijacije Patologa i Bakteriologa privukao pažnju ukazujući na histološke sličnosti Hand-Schuller-Christianovog oboljenja, Letterer-Siwe oboljenja i eozinofilnog granuloma kosti.(2) 1953. Lichenstein je skovao termin Histiocytosis X da bi opisao te entitete, pri čemu "X" označava nepoznatu prirodu bolesti. 1966. Basset i Nezelof su radeći u Parizu, identifikovali Langerhans ćeliju kao karakterističnu ćelijsku crtu Histiocitoze X.(3)

Langerhans histiocitoza je retka bolest i po učestalosti je 20 do 25 puta redja od akutnih leukemija u dece. Tačnih podataka o incidenci u našoj zemlji nema, ali pouzdanih podataka nema ni u razvijenijim zemljama zbog raznolike kliničke slike koja je često neprepoznata, ali se takodje ovi pacijenti često upućuju raznim drugim specijalistima (ortopedima, dermatolozima, otorinolaringolozima) a ne dečjim onkolozima, pa tako izostaje njegovo prijavljivanje u registar kancera. Po prijavi Britanskoj studijskoj grupi za Dečji kancer godišnje od Langerhans histiocitoze u

Velikoj Britaniji oboli između 15 i 20 nove dece, mada je za očekivati da je taj broj znatno veći i da se kreće između 40 i 50 dece. Prema podacima Swiss-a i saradnika učestalost u SAD je oko 3-4 pacijenta na milion dece do 15 godina. Slični se podaci iznose i u Švajcarskoj.(4)

KLINIČKE KARAKTERISTIKE

Ovo oboljenje ima široki klinički spektar jer može pogađati različite organe. Kod veoma mladih, obično se pojavljuje kao multisistemsko oboljenje praćeno groznicom, nenapredovanjem i konstitucionim poremećajem. Insuficijencija vitalnih organa (pluća, jetra i kostna srž) se često javlja u ovoj grupi i udružena je sa visokim mortalitetom. U grupi starijeg uzrasta se uglavnom javlja monosistemsko oboljenje, gde je uglavnom zahvaćena kost, bilo kao mono- ili poliohistično. (5).

Langerhans histiocitozu čine tri klinička entiteta koji imaju isti patohistološki nalaz, ali predstavljaju različitu težinu jednog istog oboljenja, čiji se klinički znaci ponekad prepliću. Najblaži klinički entitet je eozinofilni granulom (izolovane ili multiple litičke lezije kostiju i nekad poremećaj denticije), potom sledi Hand-Schuller-Christian-ovo oboljenje (izostanak denticije, zastoj rasta, curenje uva, diabetes insipidus, raš po koži, a nekada limfadenopatija i trombocitopenija), dok najteži klinički entitet predstavlja Abt-Letterer-Siwe oboljenje (povišena temperatura, plućni intersticijalni infiltrati, hepatosplenomegalia, limfadenopatija, anemija, trombocitopenija).(6,7)

Najčešći zahvaćeni organ kod Langerhans histiocitoze je kost, što se manifestuju kao tumorozna masa nekada praćena bolom. Lezije kostiju se

uglavnom sreću na kostima kalvarije, potom slede proksimalne duge kosti i aksijalni skelet. Redje su zahvaćene druge kosti i to obično kod multiplih koštanih lezija. Kožne lezije se mogu javiti kao izolovana lokalizacija, ili u sklopu multisistemskog oboljenja. Ove lezije imaju različito kliničko ispoljavanje, od promena koje liče na zaceljujuću varicelu, potom purpurno-braon čvoriće, seboroični ekcem, purpura, makulozna ospa i dr. (8,9). Iz spoljašnjeg ušnog kanala može da se javi hronično curenje, ali bolest može da se manifestuje kao upala srednjeg uva ili mastoiditis. Kod multisistemskih formi bolesti može biti zahvaćena kostna srž, što je praćeno njenom disfunkcijom izazivajuće leukopeniju, anemiju i trombocitopeniju. Zahvaćenost pluća se ispoljava dispneom, tahipneom, uvlačenjem juguluma i interkostalnih prostora, sa pozitivnim rendgenskim nalazom koji pokazuje paperjaste senke ili tzv. sačasta pluća, a ponekad i pneumotoraks. (10). Hepatosplenomegalia je čest nalaz kod multisistemskih formi bolesti, sa pojavom periportne histiocitne infiltracije, sa pojavom žutice, ascitesa zbog hipoalbuminemije, pozitivnim testovima jetrine funkcije. (11,12.). Splenomegalija je obično udružena sa hepatomegalijom i zahvatanjem kostne srži, a ona je posledica infiltracije Langerhans ćelija ili portne hipertenzije. Limfadenopatija je najčešće lokalizovana na vratu, sa čestom pojavom curenja žutog sadržaja koji može da liči na gnoj sa negativnom bakteriološkom kulturom, ali pozitivnim patohistološkim nalazom na Langerhans histiocite. Centralni nervni sistem je retko zahvaćen, a najčešće su promene lokalizovane u zadnjem režnju hipofize što se manifestuje insipidnim diabetesom ili u cerebelumu sa karakterističnim kliničkim ispoljavanjem. (13). Redje Langerhans histiocitoza može biti lokalizovana u tireoidnoj žlezdi (10) i gastrointestinalnom traktu (14,15).

Uzimajući u obzir sledeće kriterijume: starost u vreme postavljanja dijagnoze (manje od 2god- 0 bodova; više od 2 godine- 1 bod), broj zahvaćenih organa (manje od 4- 0 bodova; više od 4- 1 bod), prisustvo disfunkcije organa (ne- 0 bodova; da- 1 bod) prema Osband M.E. svi oboleli od Langerhans histiocitoze se mogu podeliti u 4 klinička stadijuma: stadijum I- 0 bodova; stadijum II - 1 bod; stadijum III - 2 boda; stadijum IV - 3 boda. (16)

CILJ RADA

1. Utvrditi dominantne kliničke simptome i znakove bolesti kod dece obolele od Langerhans histiocitoze
2. Utvrditi minimum laboratorijskih i drugih

ispitivanja koja su neophodna za utvrđivanje dijagnoze i stadijuma bolesti.

MATERIJAL I METODE

Radjena je retrospektivna studija u kojoj su obradjeni pacijenti lečeni u periodu 1980-2005. god. u hematoonkološkom odeljenju Univerzitetske Dečje klinike u Beogradu i hematološkom odeljku Pedijatrijske klinike u Kragujevcu. Radjen je kompletan popis svih 39 pacijenata lečenih u pomenutom periodu. U radu su korišćene istorije bolesti, epikrize, kao i dopunska ispitivanja ciljano radjena pri kontrolnim pregledima. Od socio-demografskih karakteristika beležene su strukture po polu i uzrastu, kao i karakteristike zdravstvenog stanja (simptomi i znaci bolesti, zahvaćenost organa, određivanje kliničkog stadijuma bolesti).

Ispitivane su karakteristike laboratorijskih nalaza: kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, broj retikulocita, određivanje krvnih grupa po ABO i RH sistemu, direktan i indirektan Coombs-ov test, testovi funkcije jetre(alkalna fosfataza, bilirubin, ALT,AST, protrombinsko vreme), serumska amilaza, Ro grafija pluća, Ro grafija celog skeleta ili scintigrafija skeleta, pregled urina, test opterećenja vodom, punkcija kosne srži.

Od statističkih metoda korišćene su metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćeni su: deskripcija podataka (mere centralne tendencije i mere varijabiliteta), tabele i grafikoni. Od metoda inferencijalne statistike korišćeni su Fisher-ov test i χ^2 test. Za ovu obradu korišćen je adekvatan statistički paket (SPSS).

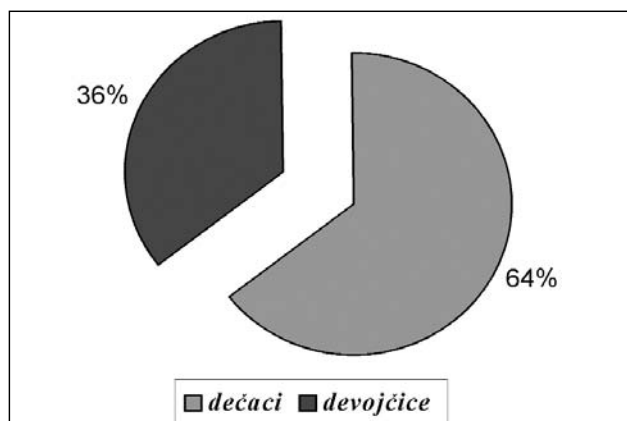
REZULTATI RADA

U ispitivanoj grupi je bilo 25 dečaka i 14 devojčica, odnosno, bolest je znatno češća kod muškog pola. (Grafikon 1.)

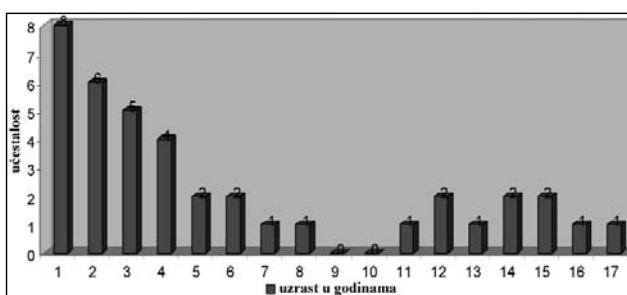
Pacijenti posmatrani u ovom istraživanju bili su uzrasta od 49 dana do 17 2/12 god. Medijana uzrasta za celu grupu iznosila je 32 (2 8/12g) meseca dok je za dečake iznosila 31,5 meseci (2 7,5/12g), a za devojčice je ista kao i za celu grupu.

Najveću učestalost beležimo u prve četiri godine života, dok drugi znatno manji pik učestalosti beležimo u periodu puberteta, odnosno od 13 do 17 godina. (grafikon 2.)

Kod dece obolele od Langerhans histiocitoze najčešće pojavljivani simptomi su tumefakt (69,44%), svrab po koži (36,11%) i pojava bledila (27,78 %). (Tabela 1.)



Grafikon 1. Distribucija učestalosti Langerhans histiocitoza kod dece po polu



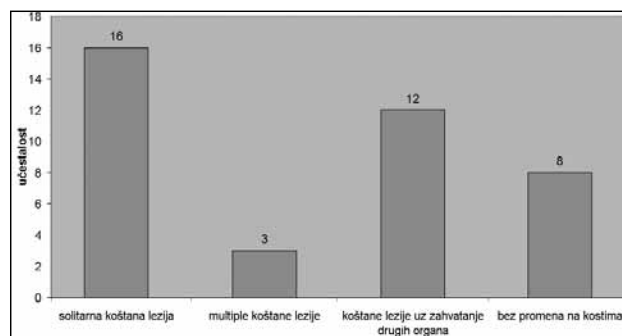
Grafikon 2. Učestalost javljanja Langerhans histiocitoza kod dece u zavisnosti od uzrasta

Tabela br.1 Učestalost kliničkih simptoma kod ispitanih pacijenata		
SIMPTOMI	učestalost	%
povišena temperatura	2	5,56
bol	7	19,44
bledilo	10	27,78
otežano disanje	3	8,33
tumefakt	28	69,44
žedj i pojačano mokrenje	5	13,89
svrab po koži	13	36,11
recidivantne upale ušiju	5	13,89
zastoj u rastu	5	13,89

Najčešće zahvaćeni organi kod ispitanih pacijenata bili su kost (77,78%), pluća (27,78%), a potom limfne žlezde i jetra (22,22%). (Tabela 2.)

Tabela br.2 Učestalost kliničkih znakova kod ispitanih pacijenata		
klinički znaci	učestalost	%
tumefakt kosti	31	77,78
kožne promene	13	36,11
promene na plućima	10	27,78
hepatomegalija	8	22,22
splnomegalija	5	13,89
limfadenopatija	8	22,22
curenje iz uha	5	13,89
diabetes insipidus	6	16,67
mali rast	5	13,89
egzoftalmus	2	5,56
neurološki ispadi	3	8,33

Kod ispitivane dece najčešće se sreće izolovana koštana lezija (16 pacijenata), a potom koštane lezije



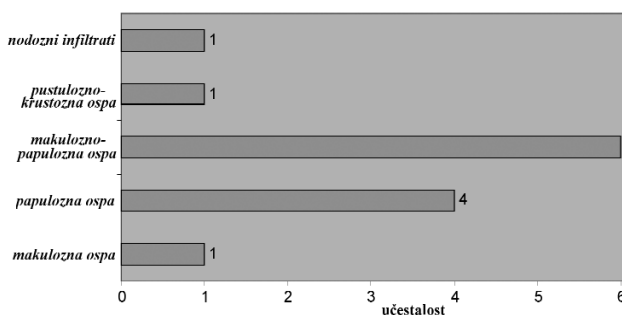
Grafikon 3. Vrste koštanih lezija kod pacijenata obolelih od Langerhans histiocitoze

uz zahvaćenost drugih organa (13 pacijenata). (Grafikon 3.).

Kod pacijenata obolelih od Langerhans histiocitoze najčešće su zahvaćene kosti kalvarije, a potom butna kost i kičmeni pršljenovi. (Tabela 3.).

Tabela br.3. Učestalost zahvaćenosti pojedinih kostiju kod ispitanih pacijenata		
zahvaćena kost	učestalost	%
frontalna kost	12	39,29
parijetalna kost	8	25
temporalna (bez mastoida)	5	17,86
mandibula	1	3,57
humerus	2	7,14
radius	1	3,57
scapula	4	14,29
rebra	3	10,71
iliaca	3	10,71
femur	6	21,43
tibia	1	3,57
clavicula	2	7,14
kičmeni pršljenovi	4	14,29
mastoidni nastavak	3	10,71

Kožne lezije kod obolelih od Langerhans histiocitoze najčešće se ispoljavaju kao makulozno-papulozna osipa (46,16%) i papulozna osipa (30,77%). (Grafikon 4.).



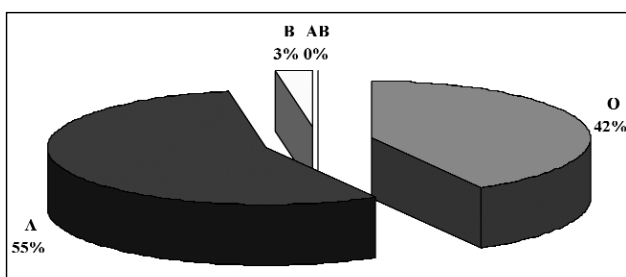
Grafikon 4. Učestalost kožnih lezija kod dece Langerhans histiocitoza

Najučestaliji laboratorijski poremećaj koje smo pronašli kod dece obolele od Langerhans histiocitoze histiocitoze je ubrzana sedimentacija eritrocita (97,22% ispitanika). (Tabela 4.).

Najveći broj ispitivane dece imao je krvnu grupu A (55,56%), a potom O krvnu grupu (41,67%). (Grafikon 5.).

Tabela br. 4. Učestalost laboratorijskih poremećaja kod obolele dece od LH

Laboratorijski poremećaj	učestalost	%
ubrzana sedimentacija eritrocita	35	97,22
anemija Hb<10 g/dl	10	27,78
neutropenija CAN<1,0x 10 ⁹ /l	3	8,33
trombocitopenija Tr<150	3	8,33
Rtg pulmo	10	27,78
Rtg leve šake	5	13,89
porast s-ALT	5	13,89
porast s-AST	5	13,89
porast alkalne fosfataze	5	13,89
pozitivan test opterećenja vodom	6	16,67



Grafikon 5. Učestalost krvnih grupa (ABO) kod dece obolele od Langerhans histiocitoze

Najveći broj ispitivanih pacijenata prema kriterijumima Osband M.E. bio je u I kliničkom stadijumu (20 pacijenata), a potom u II stadijumu (8 pacijenata). (tabela 5.).

Tabela 5. Učestalost ispitivanih pacijenata po kliničkim stadijumima (prema kriterijumima Osband M.E.)

Klinički stadijum	učestalost
I stadijum	20
II stadijum	8
III stadijum	4
IV stadijum	4

DISKUSIJA

Na osnovu dobijenih rezultata istraživanja može se zaključiti da je Langerhans histiocitoza češća kod muške dece (odnos muški:ženski=2:1). Bolest se sreće u svim životnim dobima, mada je učestalost najveća u prve 3 godine (što se može videti u Grafikon 2.), a da drugi pik učestalosti (znatno manji od prvog) srećemo u periodu puberteta.

Najveći broj dece javlja se lekaru zbog pojave tumefakta kosti (69,44%), a potom zbog kožnih promena (36,11%). Od svih promena na kostima koju je imalo 31 od 39 pacijenata, solitarnu koštanu leziju je imalo 16 (46,43%) pacijenata, multiple koštane lezije 3 (10,71%), a koštane lezije uz zahvaćenost drugih organa 12 (42,86%) pacijenata.

Medju koštanim lezijama dominira zahvaćenost kostiju kalvarije koje, ukupno uzevši, čine 82,15%

koštanih lezija, zatim butna kost (21,43%), rebra (10,71%) itd.

Što se tiče kožnih promena, makulozne promene su nadjene kod 4 od 13 pacijenata (30,77%), a makulopapulozne promene kod 6 (46,15%) pacijenata.

Uzimajući u obzir laboratorijska i druga ispitivanja najučestaliji poremećaj je ubrzana sedimentacija eritrocita koja se sreću kod 37 od 39 pacijenata (97,22%), a zatim anemija kod 10 (27,78%) i promene u plućima kod 10 (27,78%) pacijenata.

Ispitujući krvno grupni sastav ovih pacijenata (ABO sistem) može se uočiti veća učestalost krvne grupe A koja se javlja kod 20 (55,56%) pacijenata, a zatim O kod 15 (41,67%), dok prema Guyton-u učestalost u opštoj populaciji je sledeća: A-41%, a O-47%. Iako je razlika očita statističkim ispitivanjem nije nadjena statistički značajna razlika, što se može protumačiti malim brojem ispitanika.

Prema kriterijumima Osband M.E. najveći broj ispitanika bio je u I i II kliničkom stadijumu. Poredeći ove učestalosti sa rezultatima Italijanske grupe iz Pizze (De Rossi i sar.) koji su obradili sličan broj pacijenata (30 pacijenata posle petnaestogodišnjeg praćenja) i dobili sledeće učestalosti po stadijumima: I- 12, II- 6, III- 4, IV- 8, na osnovu čega se može zaključiti da je u njihovoj grupi dvostruko veći broj u IV stadijumu, a znatno manji broj u I stadijumu. Ovo se može objasniti starošću pacijenata, jer je njihov najstariji pacijent imao 11 godina, a medijana je bila 40 meseci. Imajući u vidu da je jedan od kriterijuma Osbanda za stadijume bolesti i uzrast ispod 2 godine može se objasniti i ovakav raspored po stadijumima bolesti kod italijanske grupe (16).

ZAKLJUČAK

- Kod dece obolele od Langerhans histiocitoze dominantni klinički simptom je tumefakt kosti, a zatim kožne promene ali i zahvaćenost gotovo svih organa.

- Najčešće koštane lezije kod dece obolele od LH srećemo na kostima kalvarije

- Kod dece obolele od LH neophodno je uraditi sedimentaciju eritrocita, kompletnu krvnu sliku, Rtg pluća, biopsiju, promene i patohistološki pregled, ali i kompletni pregled organizma radi otkivanja stepena raširenosti promena.

LITERATURA

1. Broadbent V. and Chu A.C.; Langerhans cell histiocytosis; Pediatric Oncology- P.N.Plowman and C.R.Pinkerton; Ed Chapman and Hall Medical, London, 1992; 21:432-43.

2. Broadbent V.; Pritchard E.; Histiocytosis X- current contraversis; *Archives of Disease in Childhood*, 1985.;60:605-7.
3. Nezelof C., Barbey S.; Histiocytosis: Nosology and pathobiology. *Pediatr. Pathol.* 1985; 3:1-41.
4. Broadbent V.; Egeler R.M.; Nesbit M.E.; Langerhans cell histiocytosis- clinical and epidemiological aspect. *Br.J.Cancer Suppl.* 1994. Sep; 23: S11-6.
5. McClain K., Weiss R.A.; Viruses and Langerhans cell histiocytosis: is there a link? *Br.J.Cancer Suppl.* 1994. Sep; 23: S 34-6.
6. Wilman W.J.; Busque L.; Griffith B.B. et al.; Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X)- a clonal proliferative disease. *N.Engl.J.Med.* 1994. Jul; 331(3): 154-60.
7. Yu R.C.; Chu A.C.; Buluwela L. et al.; Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet*, 1994. Mar 26; 343(890): 767-8.
8. De Berker D.; Lever L.R.; Windebenk K.; Nail features in Langerhans cell histiocytosis. *Br.J.Dermatol.*; 1994. April: 130(4) 523-7.
9. De Rossi G.; Lombardi A.; Rana C. et al.; Langerhans cell Histiocytosis (LCH) in Children. A Retrospective Evaluation of 30 cases. *Brit.J.of Haematol.* Vol.93: Supp.2, 1996; 1352-58.
10. Broadbent V.; Favourable prognostic features in histiocytosis X: bone involvement and absence of skin disease; *Archives of Disease in Childhood*; 1986; 61:1219-21.
11. Lahey M.E.; Prognostic factors in histiocytosis X.; *Am.J.Pediatr.Haematol.Oncol.* 1981;3:57-65.
12. Zandi P.; Panis Y.; Debray D. et al.; Pediatric liver transplants for Langerhans cell histiocytosis. *Hepatology.* 1995. Jan; 21(1): 129-33.
13. Shian W.J.; Shu S.G.; Chu H.Y. et al.; Langerhans cell histiocytosis: a 10-year review. *Acta Pediatr. Sin.* 1994. Sep-Oct; 35(5):385-90.
14. Groisman G.M.; Rosh J.R.; Harpaz N.; Langerhans cell histiocytosis of the stomach. A cause of granulomatous gastritis and gastric polyposis. *Arch.Pathol. Lab. Med.* 1994. Dec; 118(12): 1232-5.
15. Rioux M.; Trottier F.; Rodrigue J.; Colonic bull's - eye lesions in histiocytosis X. *Can.Assoc.Radiol.J.* 1994. Dec; 45(6): 476-8.
16. De Rossi G.; Lombardi A.; Rana C. et al.; Langerhans cell Histiocytosis (LCH) in Children. A Retrospective Evaluation of 30 cases. *Brit.J. of Haematol.* Vol. 93 Supp.2, 1996