

## مرض كثرة النوسجات (لانغرهانس) (LCH)

## في مستشفى الأطفال - جامعة دمشق

عثمان حمدان\*

## الملخص

خلفية البحث وهدفه: مرض النوسجات (لانغرهانس) مرض واسع طيف النظاهرات السريرية، ينجم عن تجمع خلايا وحيدة النسيلة من الخلايا المتغضنة في مختلف الأنسجة، ويراوح السير السريري من الشكل المحدد لذاته إلى الشكل السريع المترقي والمميت. وضعت جمعية النوسجات مخططاً وخطة لتدبير المرض من خلال تصنيف المرضى في مجموعتين إنذاريتين تبعاً لعدد الأعضاء المصابة. يعتمد تشخيص المرض على الدراسة النسجية للآفات المصابة، وأكّد ذلك بالدراسة المناعية للموجودات السابقة. تعتمد خطة المعالجة على الأعضاء المصابة ومكانها، وتعدّ الاستجابة الأولية للعلاج حجر الزاوية في تقرير الخطة العلاجية.

دراسة السير السريري والتدبير والمعالجة عند مرضى داء النوسجات (لانغرهانس) المشخصين في مستشفى الأطفال - جامعة دمشق في المدة 2000/1/1 - 2010/12/31 ولاسيما المعالجين وفق بروتوكول LCHII.

مواد البحث وطرائقه: شملت الدراسة 64 مريضاً تقل أعمارهم عن 14 سنة، اعتمد التشخيص اعتماداً رئيساً على الدراسة النسجية بالمجهر الضوئي، مع إجراء الدراسة المناعية في بعض الحالات، قسم مرضى الدراسة إلى مجموعتين من حيث شكل الإصابة: الأولى هي مجموعة المرضى ذوي الإصابة متعددة الأجهزة ومجموعة المرضى ذوي الإصابة ذات الجهاز المفرد. طبق العلاج الجراحي في حالتين، كانت الإصابة فيها حبيبوماً حامضياً وحيداً، والعلاج الكيماوي عند 62 حالة مرضية. امتدت مراقبة المرضى نحو 12 سنة.

النتائج: بلغ عدد المرضى 64 مريضاً (40 ذكوراً، 24 إنثاءً)، راوحت أعمارهم بين (2 شهراً-12 سنة)، 63% من المرضى أعمارهم أقل من 2 سنة، أجري العلاج الجراحي عند مريضين اثنين شخص لديهما حبيبوم حامضي وحيد، إحدى الحالتين حصل لديها الشفاء التام، أمّا الأخرى فقد حدث لديها النكس المتكرر، وطلب لها العلاج الكيماوي دون تحسن. 62 مريضاً من طبق لهم العلاج الكيماوي وفق بروتوكول LCHII، 15 منهم عولجوا مدة 6 أشهر، 36 تلقوا العلاج مدة 12 شهراً، حصلت الهوادة عند 25 مريضاً، حدث نكس المرض عند 10 منهم. حصلت الهوادة الجزئية عند 10 مرضى، لم تحصل الاستجابة لدى 17 مريضاً، حصلت الوفاة عند 10 من المرضى بأسباب مختلفة.

الاستنتاج: مرض النوسجات (لانغرهانس) مرض نادر الحدوث، يصيب الأطفال الذكور أكثر من الإناث، يمكنه إصابة الأعضاء والأجهزة كلّها، لذلك فهو ذو طيف سريري واسع، يمكن للعلاج الكيماوي أن يحدث الهوادة مع حدوث نسبة عالية من النكس، وكذلك الوفيات، وخاصة في الأشكال المنتشرة أو الإصابات المتعددة الأعضاء، ولاسيما الحبيوية منها (الكبد، الطحال، نقي العظم، الرئة).

كلمات مفتاحية: مرض لانغرهانس (داء الخلايا الناسجة والنوسجات)، الورم الجيبي الحامضي، معالجة مرض لانغرهانس (الخلايا الناسجة).

\* مدرس - قسم الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

## Langerhans Cell Histiocytosis (LCH). Damascus University Children Hospital Experience

Othman Hamdan \*

### Abstract

**Background & Objective:** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a heterogeneous disease, characterized by accumulation of dendritic cells with features similar to epidermal Langerhans cells in various organs.

The clinical course may vary from a self-limiting disease to a rapidly progressive one that might lead to death. The Histiocyte Society has made a major contribution to the management of LCH. The society has categorized LCH into two major groups with significantly different prognoses, to help with treatment and diagnosis. The diagnosis of LCH is based on histological and immunophenotypic examination of lesional tissue. Treatment options vary depending on the extent of the disease and the severity at onset. Response to front-line treatment is an important information to adapt the therapeutic strategy.<sup>1,2</sup>

The objective of this descriptive analysis study of patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) diagnosed at Damascus University Children Hospital during the period 1/1/2000- 31/12/2012, natural history, management, and outcome, specially those who were treated with LCH II protocol.

**Materials & Methods:** 79 patients with histologically proven (LCH) less than 14 years age, were categorized into multisystem disease and those with single system. Clinical features, treatment and outcome were determined from the case history notes. Treatment were include chemotherapy (62 patients), surgery (in two cases), the end point were disease free survival, active disease or death. The median time follow up was 58 months (1mo-120 months).

**Results:** 47 males 32 females patients, ages ranged from 2 months -12 years, the median age was 19 months. most patients (63%) were less than 2 years old range from (0-24) months, The most common complains were fever (56%), skin rashes 37%. pale is was the most common clinical findings (64%), skin rashes (44%), hepatosplenomegaly (39%). 2 patients with single bone lesions (Eosinophilic Granuloma) were surgery treated (curettage), 1 of them was completely recover (CR), the other relapsed and chemotherapy treated with no response

(NR). 62 patients multisystem disease were chemotherapy treated with LCH II protocol, (15) of them treated for 6 months, (36) for 12 months, 11 were lost. Complete Remission (CR) occurred in 24 patients, Partial remission (PR) in 10, No Response (NR) in 17, Relapse (Re) in 10 cases of thos. Death were happened in 12 cases with a various causes of death.

**Conclusion:** Langerhans cell histiocytosis is a rare disease with male predominance, occurrence, decreased incidence during age with a very different types of clinical phenotypes. Chemotherapy Complete Recover may occur with a high percentage of death especially of the multisystem type, high risk types.

**Key words:** Histiocytosis, Langerhans Cell histiocytosis, Eosinophilic Granuloma, treatment of Langerhans cell histiocytosis.

\* Ass Proff Department of Children –Faculty of Medicine –Damascus University .

**مقدمة:**

لانغرهانز مع خلايا حامضية)، كما استبعد من المرضى الذين لم يتابعوا الخطة العلاجية لسبب ما. بلغ عدد مرضى الدراسة 64 طفلاً، حُلَّتِ البيانات المدروسة وفق برنامج EXCEL 2010. دُرِسَ الجنس لدى المرضى، والعلاقة بين العمر والجنس، ونسب الحدوث بينهما، كما دُرِسَتِ التظاهرات السريرية لدى المرضى، وكذلك موجودات الفحص السريري، تتبع ذلك دراسة الموجودات الشعاعية لدى هؤلاء المرضى (التصوير الشعاعي البسيط، والمسح العظمي، والتصوير الطبقي المحوسب بحسب متطلبات الحالة، والدراسة بالإيكو، وفي حالات قليلة أُجْرِيَ التفرس العظمي بالتكنيسيوم  $^{99}\text{Tc}$ ، فضلاً عن الاستقصائيات المخبرية المختلفة، وإن لم تستطع هذه الاستقصاءات تقديم معلومات مهمة، أُثْبِتَ التشخيص بالخزعة المجراة بالمجهر الضوئي مع إجراء التلوينات المناعية في 5 حالات لإثبات التشخيص. استناداً إلى المعلومات المتوافرة ولاسيماً الشعاعية منها مع بعض العلامات والموجودات السريرية والمخبرية، قُسمَ المرضى إلى مجموعتين إنذارياً. أُجْرِيَ العلاج الجراحي Curettage في حالتين من الحالات ذات الإصابة العظمية المفردة (الحبيبوم الحامضي)، حصل الشفاء التام في إحداها والنكس في الأخرى مع كبر حجم الإصابة، ومن ثم طُبِّقَ العلاج الكيميائي.

طُبِّقَ العلاج الكيميائي وفق خطة LCHII التي تتضمن إعطاء: الفنبلاستين (VLB) 6مغ/م<sup>2</sup> + 150VP16(ETOPOSIDE) 2مغ/م<sup>2</sup> أسبوعياً مدة 6 أسابيع +بريدنيزولون 2مغ/كغ مدة 4 أسابيع، ثم تخفض تدريجياً خلال أسبوعين، يليه إعطاء الفنبلاستين VLB 6مغ/م<sup>2</sup> + 150 VP16 2مغ/م<sup>2</sup> كل 3 أسابيع +بريدنيزولون 2مغ/كغ مدة 5 أيام + Mercaptopurine 6 50مغ/م<sup>2</sup> يومياً. المدة العلاجية 6-12 شهراً. دُرِسَتِ الاستجابة العلاجية لدى المرضى وصُنِفُوا وفق ذلك إلى مرضى مستجيبين استجابة كاملة أو جزئية، غير مستجيبين وفي

مرض كثرة الناسجات لانغرهانز: مرض متعدد الأجهزة ويصيب الأطفال عادة<sup>1</sup>. ينجم عن تجمع خلايا وحيدة النسيلة من الخلايا المتغضنة في مختلف الأنسجة<sup>2</sup>. ويعدُّ مرض كثرة الناسجات لانغرهانز أحد أشكال النمط الأول من أمراض الخلايا الناسجة، أو ما يعرف اصطلاحاً LCH I، أو ما كان يعرف سابقاً X Histiocytosis وله ثلاثة أشكال سريرية: (الحبيبوم الايوزيني (EG)، Hand- (HSCD) Letterer-Siwe وSchuller Christian disease (LSD) أو ما يعرف حالياً بالشكل الخبيث. تقدر نسبة الحدوث السنوي للمرض 200,000/1 من الأطفال وإن كانت بعض الدراسات الأخرى تشير إلى نسب مختلفة قليلاً عن النسب المذكورة آنفاً<sup>3,4</sup>.

كثرة النوسجات لانغرهانز مجموعة من الأمراض غير الخبيثة تنجم عن تجمع وحيد النسيلة وتكاثرها من الخلايا المتغضنة، تبدي مظهراً بشكل مماثل لما هو ملاحظ في الخلايا المتغضنة الطبيعية<sup>3,4</sup> وتصيب العديد من الأعضاء، كما أنها تصيب الأعمار كلها، ولكنها أكثر مصادفة عند الأطفال<sup>5,6,7,8</sup>. ذكرت بعض المقالات وجود إصابات عائلية<sup>9</sup>. تتميز الإصابة المرضية بالطيف السريري الواسع من الأعراض السريرية والسير السريري غير المتوقع، إذ يظهر ذلك في هجمات من الترقى يرافقها ارتفاع في نسبة الوفيات، والعقابيل المحتملة ومنها البوال التفة، وقصور النخامية الأمامية، والتنكس العصبي. وقد وضعت جمعية النوسجات مجموعة من الروائز المتعلقة بالتصنيف والتشخيص والمعالجة والإنذار<sup>10</sup>.

**المواد والطرائق:**

حُلَّتِ البيانات المتوافرة في سجلات المرضى الذين شُخِّصَ المرض لديهم في المدة بين 2000/1/1-2012/12/31، وقد استثنى من الدراسة المرضى الذين لم يتم تأكيد التشخيص بالخزعة المدروسة بالمجهر الضوئي (وجود خلايا

الشعاعي العظمي (Radiographic Skeletal Survey (RSS) والتصوير البطن بالأشعة فوق الصوتية ECHO، والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI والتصوير الطبقي المحوسب CT Scanning بحسب الضرورة. أُجريت ECHO البطن في

41 حالة كانت النتائج: ضخامة كبدية: خفيفة في 14 حالة، ومتوسطة 13 حالة، وشديدة 6 حالات، وطبيعية 8 حالات. وضخامة طحاليه: خفيفة 11 حالة، ومتوسطة 14 حالة، وشديدة 7 حالات، وطبيعية 9 حالات. أجريت صورة الصدر في الحالات المشتبهة بوجود إصابة صدرية مرافقة للإصابة (24 حالة) وكانت النتائج: 9 حالات طبيعية، و5 حالات ضخامة عقدية، و6 حالات ذات رئة خلالية Interstitial pneumonia، وحالة انخماص رئوي، وحالة انصباب جنب Pleuritis. أُجري المسح العظمي (RSS) في 45 حالة وكانت النتائج:

طبيعية في 16 حالة، وآفة عظمية حالة مفردة في 16 حالة، والصورة (1)، وآفة عظمية حالة متعددة في 17 حالة. ويبين الجدول (1) أماكن توزع الإصابات العظمية:

الجدول (1) توزع الإصابات العظمية.

مكان الإصابة	إصابة مفردة (وحيدة)	ضمن إصابات متعددة	مجموع الإصابات
الجمجمة	16	17	33
العضد	1	3	4
الفخذ	1	3	4
الحوض	1	3	4
الساق	1	-	1
الحجاج Orbit	1	-	1

أجريت التصوير الطبقي المحوسب CT Scanning لكل من البطن، والصدر، والدماغ في بعض الحالات وكانت النتائج كما هو موضح في الجدول 2:

الجدول 2: الموجودات الشعاعية الملاحظة عند إجراء التصوير الطبقي المحوسب CT Scanning لكل من البطن، والصدر، والدماغ.

مكان التصوير	طبيعي	آفة حالة للعظم	موقع الإصابة
الصدر	5	1/ حالة للضلع	كثافة رئوية
البطن		بؤرة انحلال عظمي ضمن الفقرة صورة (2)	إصابة كبدية
الدماغ	4	بؤرة انحلال عظمي ضمن الجمجمة	إصابة الضفائر المشيمية
مرنان للدماغ	2		إصابة الضفائر المشيمية

استكمالاً للدراسة ولتأكيد التشخيص أُجريت الدراسة النسيجية، وكانت النتائج كما يبين الجدول رقم 3:

الجدول رقم 3: أماكن الدراسة النسيجية ونتائجها.

الموجودات المرضية	غير كافٍ	الطبيعي	العدد الكلي	الجزعات المجزأة
	1	16	17	خزعة نقي العظم
17 إيجابية الناسجات	-	1	18	خزعة العقد اللمفاوية
-	3	17	20	رشافة نقي العظم
3/ التهاب كبد لا نوعي	-	4	7	خزعة الكبد
7 إيجابية الناسجات	-	-	7	خزعة كتلة
23 إيجابية الناسجات		1	24	خزعة جلدية
3 إيجابية الناسجات	-	-	3	خزعة رئية
2 إيجابية الناسجات	-	-	2	خزعة كتلة فروة

## التصنيف:

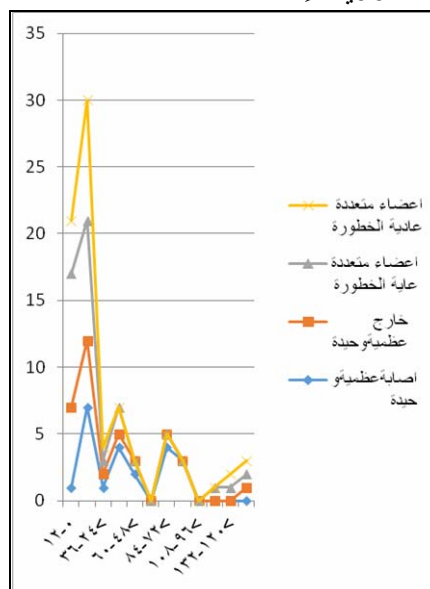
صُنِّفَتِ الحالات المدروسة وفق التصنيف العالمي، وبحسب الأجهزة المصابة إلى:

- 1- عضو وحيد- منفرد البؤرة SS، 2- عضو وحيد - متعدد البؤر Multi Focal SS، 3- متعدد الأجهزة Multi System. وكانت النتائج كما يوضحها الجدول (4) والشكل (4):

الجدول (4) تصنيف الحالات المدروسة وفق التصنيف العالمي وبحسب الأجهزة المصابة.

متعدد الأجهزة	عضو وحيد
19 رئوي/دموي/كبد	جهاز مفرد وحيد البؤرة SS
11 جلدي/لمفاوي/دموي/أذني	عضو وحيد متعدد البؤر MFSS
7 عظمي/لمفاوي	عظمي/10 حالة
3 عظمي/دموي	لمفاوي / 5 حالات
2 عظمي/دماغي	رئوي / 3 * حالات
	دموي/ 4 * حالات

يبين الشكل (1) العلاقة بين العمر والشكل السريري للإصابة:



الشكل (1) العلاقة بين العمر والأجهزة المصابة.

\*: عضو وحيد عالي الخطورة HRSS (إصابة الرئة، الجهاز المكون للدم، الكبد والطحال، الدماغ).

المعالجة: خضع طفلان اثنان للمعالجة الجراحية بإجراء تجريف للأفة Curettage، إحدى الحالتين حدث فيها النكس، وأخضع للمعالجة الكيماوية وفق خطة LCH II، والأخرى استمر الشفاء السريري والشعاعي. 62 مريضاً أخضعوا للعلاج الكيماوي وفق خطة المعالجة الموصوفة سابقاً LCH II. وسطي مدة المتابعة 50 شهراً (1-120 شهراً). البقاء مدة 5 سنوات 5 EFS كان 19 النتائج كما هي موضحة في الجدول (5):

الجدول (5) السير السريري للمرضى المعالجين.

النسبة المئوية	عدد المرضى (51)	
47.25%	24	استجابة كاملة بدئية
19.6%	10	استجابة جزئية
33.4%	17	لا استجابة
21.5%	11	لم يتابعوا
19.6%	10	نكس
31.3%	16	علاج بديل

حدث لدى المرضى بعض الإختلاطات التي يبينها الجدول رقم (6):

الجدول رقم (6) المضاعفات المرافقة للمرض والمعالجة في LCH .

النسبة المئوية	عدد المرضى المصابين/51	المضاعفات
15.6%	8	التهاب الكبد بالحمة C
13.7%	7	شك إنتان الدم (ترفع حراري)
15.6%	8	بول نقه
13.7%	7	تثبط نقي
3.9%	2	فقر دم انحلاصي مناعي
3.9%	2	التهاب نسيج خلوي
1.9%	1	التهاب رئوي
7.8%	4	قصور تنفسي

#### الوفيات:

رُصدت 12 حالة وفاة في سياق المعالجة والمرض: 4 في سياق شك إنتان دم، و 4 قصور تنفسي، و 5 قصور كبدي صاعق، وحالة واحدة ترافق فيها القصور الكبدي مع خثرة وريد الباب. ويبين الجدول رقم (7) الحالات الموصوفة سابقاً، وشكل الإصابة، وعمر المريض، وسبب الوفاة:

الجدول رقم (7) شكل الإصابة، وعمر المريض، وسبب الوفاة.

العمر/شهر	الشكل السريري للمرض	سبب الوفاة
2	متعدد الأعضاء - عالي الخطورة	قصور خلية كبدية + شك إنتان دم
7	متعدد الأعضاء - عالي الخطورة	التهاب كبد C + خثرة وريد الباب
9	دموي - كبدي	قصور خلية كبدية
12	متعدد الأعضاء - عالي الخطورة	قصور خلية كبدية + شك إنتان دم
12	متعدد الأعضاء - عالي الخطورة	شك إنتان دم + التهاب نسيج خلوي
15	متعدد الأعضاء	قصور أعضاء متعدد
18	متعدد الأعضاء - عالي الخطورة	شك إنتان دم

18	متعدد الأعضاء - عالي الخطورة	شك إبتان دم
19	متعدد الأعضاء	قصور خلية كبدية + شك إبتان دم
20	متعدد الأعضاء - عالي الخطورة	شك إبتان دم + التهاب نسيج خلوي
36	رئوي	شك إبتان دم + التهاب نسيج خلوي
144	رئوي	قصور تنفسي

### المناقشة:

أجري في 45 حالة من الحالات، وكانت الموجودات الشعاعية متوافقة مع تشخيص المرض في 64% من الحالات، كما استطاع بوصفه وسيلة تشخيصية تحديد شكل الإصابة وتصنيفها وفي المتابعة ومراقبة الشفاء والتحسن، وكما لاحظنا فإن أكثر أماكن الإصابة العظمية توضعاً في الجمجمة في 67% من الإصابات العظمية الشكل (5)، أما الدراسة الشعاعية الأخرى فكانت مكملة، وأجريت في بعض الحالات الخاصة البطن إذ بيّن ECHO، وكان أكثرها استعمالاً وجود الضخامة دون أن يحدد طبيعتها بشكل واضح.

أثبت التشخيص بإجراء الدراسة الباثولوجية للعينات المأخوذة من: الجلد، والعظام، ونقي العظم، والكتل، والرئة، والكبد كما درست رشفة نقي العظم. بينت الدراسة أن دراسة كل من رشفة نقي العظم، ودراسة خزعة نقي العظم كانتا الأقل مساعدة في وضع التشخيص، في حين كانت الخزعات المأخوذة من العقد اللمفاوية والخزعات الجلدية، أو الخزعات المأخوذة من الأعضاء المشتبه بها أكثر فائدة ومساعدة في التشخيص. يبيّن الجدولان (4)، والشكل (4) تصنيف الإصابات في الحالات المدروسة وفقاً لما هو معتمد عالمياً من حيث عدد الأعضاء أو الأجهزة المصابة، وهي عادية أم عالية الخطورة؟ وعلاقة ذلك بالعمر؟ كما نلاحظ فإن القسم الأكبر من الحالات يقع ضمن مجموع الأجهزة المتعددة، حتى الإصابات وحيدة الجهاز فإن قسماً منها يقع ضمن مجموعة الإصابات ذات الخطورة العالية، وخاصة في الفئة العمرية >24 شهراً. وكما نلاحظ سيطرة الإصابة العظمية في الشكل وحيد العضو (الإصابة المفردة، أو المتعددة) في حين سيطرت الإصابة الجلدية، والدموية في

مرض النوسجات لانغرهانس مرض قليل الشبوع يمكن أن يصيب الأعمار كلّها، ولكنه أكثر مصادفة في الأعمار الصغيرة إذ شكل الحدوث في عمر >2 سنة نحو 63% من مجموع الحالات المدروسة، وكانت نسبة الحدوث تتناقص مع تقدم العمر لتصل إلى مستويات ثابتة من الحدوث في عمر <8 سنوات، وهذا الحدوث مماثل تقريباً لما هو ملاحظ في الدراسات العالمية<sup>12-16</sup> كما أنه يبيّن السيطرة الواضحة للحدوث عند الذكور أكثر من الإناث باستثناء إحدى الدراسات<sup>17</sup>. كان الترفع الحروري الشكاية الأكثر عند المرضى في 54% من الحالات، تلاه الطفح الجلدي في 37% من الحالات، كذلك السيلان الأذني في 20% من الحالات، والبوال والسهاف عند 11%، وما يهم من الموجودات السابقة كل من السيلان الأذني، والطفح الجلدي وهما من الأعراض التي يجب أخذها بالحسبان واستقصاء الحالة، كذلك الحال عند وجود الضخامات الحشوية والجحوظ. الشكل (2). أمّا من حيث موجودات الفحص السريري فهي وبحسب تواتر حدوثها ممثلة بالشكل (3): مما سبق نجد الطيف الواسع في الشكاية والموجودات السريرية التي تمكن أن يراجع بها المرضى<sup>14,15,17</sup> والتشابه في الأعراض والموجودات مع مجموعة كبيرة من الأمراض، وهذا يجعلنا نأخذ بالحسبان تشخيص المرض في الحالات المشتبه بها. قدمت لنا الوسائل التشخيصية الشعاعية المتوفرة خدمات جلييلة في وضع التشخيص أو الشك بالتشخيص، وكما لاحظنا أنّ مسح الصقل العظمي (التصوير البسيط للعظام) radiographic skeletal survey قدم لنا معلومات مفيدة في وضع التشخيص، إذ

التي تشكل فيها الدراسة الشعاعية البسيطة حجر الأساس في التشخيص. يمكن للعلاج الكيماوي تحسين الإنذار، وإن كانت نسبة النكس عالية، كذلك الوفيات التي يمكن أن تحدث في سياق المرض أو المعالجة.



الصورة (1): A: قبل المعالجة، B: بعد 3 أشهر من المعالجة، C: بعد 6 أشهر من العلاج



الصورة (2): إصابة العمود الفقري

الشكل المتعدد الأعضاء<sup>21,22,23,24,25</sup>. أما من حيث العلاقة بين شكل الإصابة والعمر فإننا نلاحظ زيادة واضحة في الإصابات خارج العظمية متعددة الأعضاء، وحتى الشكل عالي الخطورة منها وخاصة في الأعمار الصغيرة، وتصبح الإصابات العظمية أكثر وضوحاً في الأعمار الأكبر وذلك موضح في الشكل (4): من الدراسة السابقة تبين أن تطبيق المعالجة الكيماوية الموصوفة سابقاً أدى إلى حدوث استجابة وتحسن كامل في البدء لدى 47% من الحالات، وتحسن جزئي لدى 20% من الحالات، في حين لم تحدث أية استجابة في ثلث الحالات التي جرت متابعتها، ولكن النكس ما لبث أن حصل لدى 19% (10 حالات) من الحالات، مما اضطرنا إلى اللجوء تطبيق المعالجة البديلة (LCH3a في 5 حالات، والاندوميثاسين في حالة واحدة، و CHOP في حالتين واحدة، و ICE في حالة واحدة<sup>25-30</sup> في سياق المعالجة أو المرض بذاته حصلت مجموعة من المضاعفات المفردة أو المركبة، وقد كانت هذه المضاعفات هي السبب في معظم حوادث الوفيات الحاصلة البالغ عددها (12) حالة وفاة، القسم الأعظم منها (10/12) حدثت بعمر 24 شهراً، الحالات كلها تقريباً كانت من الشكل المتعدد الأعضاء، أو في الشكل وحيد العضو - عالي الخطورة (إصابة الرئتين، والكبد والطحال، والدماغ، والجهاز المكون للدم في حالتين).<sup>25,26,30</sup>

#### الاستنتاج:

داء خلايا النوسجات مرض قليل الحدوث يمكن أن يصيب الأعمار كلها، لكنه أكثر ميلاً لإصابة الأطفال مع زيادة في معدل الحدوث في الأعمار الأصغر إذ يميل إلى أن يكون في هذه الأعمار من الشكل المتعدد الأعضاء أو الأجهزة، الأعراض والموجودات السريرية متنوعة وتتشابه في كثير منها مع العديد من الأمراض الأخرى السليمة منها والخبيثة، يعتمد التشخيص اعتماداً أساسياً على الدراسة الباثولوجية للآفات المشتبه بها، ومقارنتها بالدراسات الشعاعية المختلفة



## References

1. H Riccardo, M Milen, A Itziar, S Eva et al and for the Euro Histiocytosis Network . Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years . *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:175–184.
2. B. Ng-Cheng-Hin, C. O'HANLON-BROWN, C. ALIFRANGIS and J. WAXMAN. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment : *Q J Med* 2011; 104:89–96.
3. Jaffe Ronald .The histiocytosis . *Diagnostic Pediatric Hematology* :Volume 19.Number1.March1999.
4. Don adieu J. Langerhans cell histiocytosis .*Orphan Encyclopedia* may 2003 .
5. Minkov M . Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children : Current Treatment and Future Directions : *Pediatr Drugs* 2011; 13 (2): 75-86 .
6. Grifo Anne H.. Langerhans Cell Histiocytosis in Children .*Journal of Pediatric Oncology Nursing*, Vol 26, No 1 (January-February), 2009.
7. Weitzman S. and Maarten E R. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:23–29.
8. Battistella M; Fraitag S; Hamel T Dominique et al. Neonatal and Early Infantile Cutaneous Langerhans Cell Histiocytosis: Comparison of Self-regressive and Non-Self-regressive Forms. *Arch Dermatol* 2010;146(2):149-156.
9. Stein Sarah L; Haut Paul R; Mancini Anthony . Langerhans Cell Histiocytosis Presenting in the Neonatal Period: A Retrospective Case Series. *ARCH PEDIATR ADOLESC MED/VOL 155, JULY 2001*.
10. Ansari Sh, Vossough P. and Haddad Deylami H. LANGERHANS CELLS HISTIOCYTOSIS IN ONE FAMILY. *Acta Medica Iranica*, 42(2): 154-157; 2004.
11. Minkov M. McClain K. Nanduri V. et al. LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines April 2009.
12. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group . A multicenter retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:17-24.
13. Müller J, Koós R, Garami M, Hauser P, et al. [Experiences with Langerhans' cell histiocytosis in children in Hungary]. *Magy Onkol.* 2004;48(4):289-95. (abstract ) pub Med.
14. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans Cell Histiocytosis: Diagnosis, Natural History, Management, and Outcome . *Cancer* 1999 May 15;85(10):2278-90 .
15. McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, et al. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 301-303.
16. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004 . *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51(1):71-5.
17. Sabine Schmidt, Georg Eich, Sylviane Hanquinet, et al. Extra-osseous involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Pediatr Radiol* (2004) 34: 313–321.
18. Daniela Prayer, Nicole Grois, Helmut Prosch, Helmut Gadner, and Anthony J. Barkovich . MR Imaging Presentation of Intracranial Disease Associated with Langerhans Cell Histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:880–891, May 2004.
19. Douglas M. Howarth, Brian P. Mullan, Gregory A. Wiseman, et al. Bone Scintigraphy Evaluated in Diagnosing and Staging Langerhans' Cell Histiocytosis and Related Disorders. *The Journal of Nuclear Medicine* Vol. 37 No. 9 1456-1460.
20. Nicholas D'Ambrosio, Stephanie Soohoo, Craig Warshall, Alan Johnson and Sasan Karimi. Craniofacial and Intracranial Manifestations of Langerhans Cell Histiocytosis: Report of Findings in 100 Patients. *AJR* August 2008 vol. 191 no. 2 589-597.
21. .Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51(1):71-5.
22. Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, Parker L, Lynn R, Windebank KP. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2009 May;94(5):376-80.
23. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter . Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51(1):76-81.
24. Tatevossian R.G, Kelsey A, Alston R.D. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:555–560.

25. Choi Won-ik, Jeong You Cheol, Kim Sun Young ,et al. New clinical score for disease activity at diagnosis in Langerhans cell histiocytosis. Korean J Hematol. 2011 September; 46(3): 186–191.
26. Braier J, Chantada G, Rosso D, Bernaldez P, Amaral D, Latella A, Balancini B, Masautis A, Goldberg J. Langerhans cell histiocytosis: retrospective evaluation of 123 patients at a single institution. Pediatr Hematol Oncol. 1999 Sep-Oct;16(5):377-85.
27. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. Klin Padiatr. 2000 Jul-Aug;212(4):139-44.(pubmed)
28. Ilkyu Han, Eun Seok Suh, Sang-Hoon Lee, et al. Management of Eosinophilic Granuloma Occurring in the Appendicular Skeleton in Children. Clin Orthop Surg. 2009 June; 1(2): 63–67.
29. B. Ng-Cheng-Hin et al. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. Q J Med 2011; 104:89–96
30. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gadner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. Med Pediatr Oncol. 2001 Aug;37(2):108-14
31. Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S et al. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. J Clin Oncol. 1996 Jul;14(7):2073-8.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2015/7/15.

تاريخ قبوله للنشر 2015/9/8 .