

هیستئوسیتوزیس سلول لانگرهانس همراه با آسیب‌های دهانی؛ گزارش مورد

پریچهر غلیانی*، نگار صرافان**، سید سجاد پیشوا***

* دانشیار گروه تشخیص و بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان
 ** استادیار گروه تشخیص و بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان
 *** پرودنتیست

چکیده

درآمد: هیستئوسیتوزیس سلول لانگرهانس (LCH)، یک بیماری با علت ناشناخته است که در سه شکل بالینی گرانولوم ائوزینوفیلیک، هندشولر کریستین و لترسیو آشکار می‌یابد. شیوع بیماری ۱/۲ در هر ۲۰۰/۰۰۰ کودک در سال یاد شده است^(۱).

گزارش بیمار مبتلا: کودک ۳/۵ ساله‌ای با شکایت اصلی تورم لثه و لق شدگی شماری از دندان‌های مولر شیری به بخش بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ارجاع داده شد. همه‌ی روش‌های تشخیصی تا تشخیص نهایی هیستئوسیتوزیس سلول لانگرهانس و درمان آن گزارش گردیده است.

نتیجه‌گیری: آسیب‌های دهانی ممکن است نخستین تظاهر بیماری هیستئوسیتوزیس سلول لانگرهانس باشد و به همین دلیل دندانپزشک باید به این موضوع آگاه باشد. تشخیص به هنگام بیماری و تعیین پیش‌آگهی آن جهت به کارگیری درمان مناسب در بقای بیمار اثر حیاتی دارد.

واژگان کلیدی: هیستئوسیتوزیس سلول لانگرهانس، استخوان آلونولار، لقی دندان‌ها

درآمد

هیستوسیتوزیس سلول لانگرهانس که در گذشته به عنوان هیستوسیتوزیس X نامگذاری شده بود، یک بیماری نادر و با سبب شناسی ناشناخته است^(۱)، ولی ناهنجاری‌های سیستم ایمنی و عوامل ژنتیکی و نئوپلاستیک ممکن است در بروز آن دخالت داشته باشد^(۲). در این بیماری پرولیفراسیون و انتشار پراکنده‌ی سلول‌های آسیب‌شناختی هیستوسیتیک یا سلول‌های شبه لانگرهانس وجود دارد، که ممکن است یک یا چند ارگان همچون پوست، استخوان‌ها، غده‌های لنفاوی، ریه، کبد، طحال و مغز استخوان را درگیر نماید^(۳).

در ۱۵ درصد بیماران نشانه‌های دهانی از نخستین نشانه‌های بیمار به شمار می‌رود^(۲). بیماری ممکن است از همان آغاز تولد تا سنین بالاتر در میانگین سنی ۱ تا ۳ سال بروز نماید. شکل حاد منتشر (لترسیو) این بیماری در نوزادان زیر یک سال بروز می‌نماید، اما شکل مزمن و منتشر بیماری در خردسالان و بزرگسالان جوان زیاده‌تر گزارش شده و پسران دو برابر دختران درگیر می‌شوند. سرانجام، شکل مزمن و موضعی (اتوزینوفیلیک گرانولوما) آن است، که بزرگسالان را با فراوانی بیشتری درگیر می‌کند^(۳). بر پایه‌ی تظاهرات بالینی و آسیب‌شناختی و شدت بیماری به سه گونه بخش می‌شود^(۴):

۱- شکل حاد و منتشر که با نام لتر-سیو (Letterer-siwe disease) خوانده می‌شود. در این گونه بیماری که معمولاً کودکان زیر شش ماه را در بر می‌گیرد پوست، کبد، طحال، گره‌های لنفاوی، مغز استخوان و ریه‌ها درگیر هستند. تظاهرات بالینی بیماری همچون تب، بثورات پوستی هموراژیک و سبوریک، زردی، بزرگی طحال و کبد و لنفودنوپاتی بوده، که درگیری ریوی در نمای پرتونگاری قفسه‌ی سینه در بیشتر اوقات دیده می‌شود^(۴).

۲- در شکل مزمن و منتشر یا هند شولر کریستین (Hand-schuller Christian disease) به گونه‌ی کلاسیک با بروز نشانه‌های سه گانه اگزوفتالمی- دیابت بی‌مزه- آسیب‌های استخوانی ظاهر می‌شود. البته همیشه در همه‌ی بیماران سه نشانه بر پایه‌ی موقعیت سلول‌های پرولیفره وجود نخواهد داشت. زخم-های دهانی به همراه ادم و خونریزی لته و لق شدن دندان‌ها، نیز گاهی اوقات بروز می‌کند، هر چند در بیشتر موارد شکایت بیمار از عفونت گوش میانی (Otitis media) است^(۴).

۳- شکل مزمن موضعی یا اتوزینوفیلیک گرانولوما که

ممکن است یک یا چند استخوان را بی‌درگیری احشاء مبتلا سازد و معمولاً ابتلا دیگر ارگان‌ها دیده نمی‌شود. تخریب فولیکول دندان و نبود دندان نیز، بیشتر در نزد کودکان مبتلا آشکار می‌شود و پیش‌آگهی بهتری نسبت به دو گونه‌ی پیشین دارد^(۴). نیز، عود آسیب‌ها نادر بوده و در صورت عود، این آسیب‌ها محدود به استخوان بیمار خواهد بود. البته به دلیل همپوشانی نشانه‌های بالینی، قرار دادن بسیاری از بیماران در یکی از عناوین معمول بالا دشوار است. بیشتر نشانه‌های سه گانه‌ی هند شولر کریستین (آسیب‌های استخوانی، اگزوفتالموس و دیابت بی‌مزه) تنها در شماری ناچیز از بیماران مبتلا به بیماری منتشر مزمن وجود دارد. به گونه‌ی گسترده‌ای این باور وجود دارد، که عناوین سنتی هند شولر کریستین و بیماری لترسیو هدف مفیدی را تامین نمی‌کنند و کاربرد آنها نباید ادامه یابد^(۲).

در نمای آسیب‌شناختی بافت، تجمع سلول‌های لانگرهانس همراه با شماری از سلول اتوزینوفیل دیده می‌شود. سلول‌های لانگرهانس با هسته‌های منفرد دندان‌دار و سیتوپلاسم رنگ پریده‌ی گسترده مشخص می‌شوند. همچنین، ارتشاح سلول‌های التهابی لنفوپلاسماسل و شماری سلول ژانت نیز می‌تواند دیده شود^(۵). البته بررسی ایمنو‌هیستوشیمی برای مشخص نمودن CD1a (Cluster of differentiation 1) به قطعیت و تایید تشخیص کمک می‌کند.

از لحاظ پیش‌آگهی و درمان بیماری، شکل حاد و منتشر آن معمولاً در زمان کوتاه به مرگ می‌انجامد، اما احتمال دارد در کودکانی که دچار اشکال کمی مزمن‌تر هستند به کمک شیمی‌درمانی و پیوند مغز استخوان بتوان نتایج رضایت بخشی به دست آورد^(۶). شکل مزمن و منتشر بیماری در برابر پرتونگاری واکنش خوبی نشان می‌دهد و پسرفت عارضه ایجاد می‌شود. به هر حال پیگیری دراز مدت بیمار لازم خواهد بود^(۳).

در این گزارش مورد، یک بیمار مبتلا به هیستوسیتوزیس سلول لانگرهانس با درگیری استخوانی معرفی شده و روند تشخیصی و درمانی آن بیان می‌شود.

گزارش بیمار مبتلا

بیمار پسر ۳/۵ ساله‌ای بود، که با تورم منتشر لته و درد مبهم دهان به بخش بیماری‌های دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ارجاع داده شد. بر پایه‌ی پیشینه‌ای



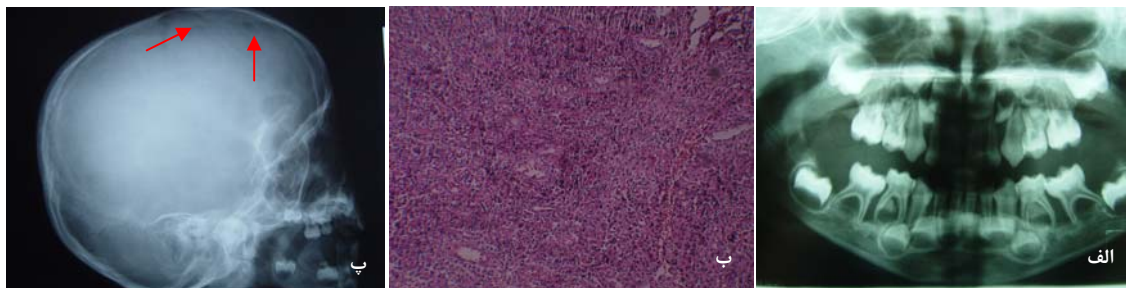
نگاره‌ی ۱ توده‌های متورم با قوام نرم و قرمز رنگ و فرسودگی در ناحیه‌ی لثه

نوتروپنی دوره‌ای مطرح شد. سپس، برای بیمار درخواست نمونه‌برداری از آسیب‌های دهان شد، نمونه‌برداری از قسمتی از ضایعات (Incisoanal) از آسیب‌های متورم لثه‌ی بیمار انجام گرفت و دندان‌های \overline{E} و \underline{D} و \underline{E} که به نگهداری آنها امید نبود، همزمان با نمونه‌برداری بیرون آورده شدند. در بررسی میکروسکوپی نمونه، اپی‌تلیوم مطبق سنگفرشی پاراکراتینیزه دیده می‌شد. در بافت همبند زیرین آن پرولیفراسیون سلول‌های هیستوسیت بزرگ با حاشیه‌ی سیتوپلاسمی ناآشکار و رنگ پریده دیده شد. شمار زیادی از سلول ائوزینوفیل و همچنین ارتشاح سلول‌های التهابی پلاسماسل و نیز شماری از سلول ژانت در نمای میکروسکوپی نمونه‌ی آسیب بیمار دیده می‌شد (نگاره‌ی ۲-ب)، که با توجه به شرح بالا و نمای بالینی بیمار تشخیص بیماری سلول لانگرهانس در اولویت قرار داشت. سپس، برای اطمینان تشخیص از رنگ آمیزی هیستوشیمی S₁₀₀ (پروتئین باند شده به کلسیم که سرآغاز اصلی آن گلیاها هستند این پروتئین در سلول لانگرهانس یافت می‌شود) استفاده شد، که سلول‌های موجود در آسیب و شماری از سلول‌های لانگرهانس اپی‌تلیوم، رنگ آمیزی به شدت مثبت را با نمایه‌ی S₁₀₀ نشان دادند.

بیمار برای تکمیل درمان به متخصص سرطان شناسی

که از پدر و مادر بیمار گرفته شد روشن گردید، که بیمار برای زمانی طولانی مبتلا به اوتیت مدیا بوده است. آزمایش‌های پاراکلینیکی بیمار ESR=۲۲ بالا و CRP مثبت را نشان می‌داد، در حالی که شمارش سلول‌های خونی بیمار طبیعی بود. در معاینه‌های دهانی بیمار، توده‌های متورم با قوام نرم و قرمز رنگ به صورت گوناگون در بخش‌هایی از لثه‌ی فک بالا و پایین دیده می‌شد (نگاره‌ی ۱). دندان‌های \overline{E} و \underline{D} و \underline{E} تا اندازه‌ای لق بودند و لثه در ناحیه‌ی کاملاً فرسودگی پیدا کرده بود و تا اندازه‌ای ریشه‌ی دیستال دندان‌های \overline{E} و \underline{E} کسپوز بودند.

برای بیمار پرتونگاری پانورامیک درخواست شد. در بررسی پرتونگاری پانورامیک آشکار گردید، که استخوان‌های ناحیه‌ی پشتی در هر دو فک فرسودگی معنادار پیدا کرده و تنها یک سوم آپیکال دندان‌های مولر دوم شیری سمت راست بالا و پایین در استخوان قرار دارد. در بخش پیشین فک آسیبی دیده نشد (نگاره‌ی ۲-الف). با توجه به نمای بالینی و پرتونگاری بیمار در آغاز، پرئودنتیت زود رس به دلیل نقص ایمنی مطرح شد. بیمار برای بررسی بیشتر به متخصص ایمن شناسی ارجاع داده شد و پس از بررسی‌های پاراکلینیکی گوناگون بیماری‌هایی همچون نقص شدید نوتروفیل‌ها، نقص چسبندگی لکوسیتی (LAD) و



نگاره‌ی ۲-الف نمای پانورامیک بیمار، ب پرولیفراسیون نئوپلاستیک سلول‌های شبه هیستوسیت همراه ارتشاح ائوزینوفیلی در نمونه‌ی آسیب‌های لثه (رنگ آمیزی H&E بزرگنمایی ۴۰×)، پ آسیب‌های لیتیک استخوانی مجمله در نمای پرتونگاری جانبی

۲۰ درصد موارد درگیر می‌شوند^(۲). بروز آسیب‌های فکی در شکل حاد و منتشر در مقایسه با اشکال دیگر بیماری کمتر است^(۸) و بیشتر با درد مبهم و حساسیت همراه با آسیب‌های استخوانی هستند. از نظر پرتونگاری، بیشتر آسیب‌ها به گونه‌ی رادیو لوسنسی‌های پانچ اوت (Punch out) با حدود آشکار و بی حاشیه‌ی اسکلوپتیک هستند، اما گاهی به گونه‌ی یک رادیو لوسنسی آشکار نیز دیده می‌شوند. درگیری فک پایین در نواحی پشتی رخ می‌دهد و در صورت تخریب آلونلار سطحی ممکن است یک نمای اختصاصی قاشقی شکل (Scooped out) ظاهر شود. در این حالت دندان‌ها به حالت شناور (Floating in air) دیده می‌شوند^(۲).

در واقع، درگیری استخوان بدن و سیستم استخوانی شایع‌ترین جایگاه درگیر در این بیماری بوده و پس از آن درگیری گره‌های لنفوی شایع‌ترین تظاهر است^(۳).

درگیری گره‌های لنفوی گردن در ۴۵ درصد بیماران گزارش شده و درگیری پوستی از دیگر تظاهرات این بیماری است، که به ویژه اسکالپ (۷۵ درصد)، صورت و تنه را درگیر می‌کند^(۳). راش‌های پاپولار به گونه‌ی شایع و به میزان کمتر درماتیت سبوریک در این بیماری دیده می‌شود^(۴). پیگمنتاسیون منتشر پوستی و زخم‌های پوستی مخاطی نیز در برخی از موارد گزارش شده است^(۸).

گرچه درگیری پوستی از تظاهرات آشکار LCH پیش از یک سالگی است، ولی در مواردی که تظاهرات دهانی وجود داشته، لته در هر دو فک ملتهب و متورم، قرمز و تمایل به خونریزی دارد^(۹).

این آسیب می‌تواند در دهان به شکل لقی دندان‌ها، نواحی زخمی و نیز درد غیر اختصاصی نیز تظاهر یابد. در بررسی پرتونگاری استخوان آلونل فرسودگی استخوان به همراه پرودنتیت شدید دیده می‌شود که در بیمار مورد نظر نیز در ناحیه‌ی دندان‌های مولر شیری هر دو فک فرسودگی آشکار استخوان و اکسپوز فورکای مولرهای شیری وجود داشت. لته‌ها نیز متورم و تمایل به خونریزی بودند^(۹).

در پژوهشی که توسط باترا (Batra) و همکاران انجام گرفت درگیری مندیبل را با LCH نادر یاد کرد^(۱۱).

آنها گزارش کردند، که درگیری مجمله و استخوان ران بیشتر در سنین زیر دو سال و درگیری دنده‌ها و استخوان مندیبول

کودکان ارجاع داده شد که به دنبال آن در آغاز، برای بیمار اسکن همه‌ی بدن درخواست گردید. اسکن استخوانی همه‌ی بدن فرآیندی است، که در آن سه ساعت پس از تزریق 555 MBq و Tc-99m MDP، اسکن همه‌ی بدن از دو جنبه‌ی پیشین و پشتی انجام می‌گیرد. نتیجه‌ی اسکن استخوانی بدن بیمار یاد شده، آسیب موضعی کوچکی را در منطقه‌ی سوپرا ارییتال سمت راست و نیز در صفحه رشد (Physis) دیستالی تیبیای راست نشان داد. در منطقه‌ی ماگزبلا و مندیبول جذب بالای رادیو اکتیو یاب (Radiotracer) وجود داشت. البته اسکن استخوان برای تشخیص هیستوسیتوز سلول لانگرهانس اختصاصی نیست.

در پرتونگاری مجمله از نمای جانبی (نگاره‌ی ۲-پ) و پیشین پشتی، آسیب لیتیک در استخوان تمپورال سمت چپ و نیز تنه‌ی سمت راست فک زیرین دیده شد و سلاتو ریسکا طبیعی گزارش گردید. نیز در نمای پرتونگاری ساق پای دو سمت هیچ گونه ضایعه‌ی آسیب شناختی در استخوان و بافت نرم گزارش نشد. بیمار با تشخیص قطعی هیستوسیتوزیس سلول لانگرهانس وارد فاز درمانی گردید و برای بیمار کورتیکواستروئید تراپی به دوز ۲۰ میلی گرم روزانه به مدت یک سال و نیز درمان شیمی درمانی سفارش شد.

بحث

هیستوسیتوزیس سلول‌های لانگرهانس یک بیماری با سبب شناسی ناشناخته است، که البته امروزه ناهنجاری‌های سیستم ایمنی در بروز پرولیفراسیون سلول‌های لانگرهانس موثر شناخته شده است. سلول‌های لانگرهانس از اجزای طبیعی پوست و مخاط هستند. احتمالاً ویروس‌ها هم با ایجاد نقص در سیستم ایمنی میزبان در این رابطه نقش دارند. با توجه به منوکلونال بودن سلول‌های آسیب، روند نئوپلاستیک بودن آن نیز مطرح است. احتمال دیگر، ایجاد موتاسیون‌های سوماتیک است، که به پرولیفراسیون سلول‌های لانگرهانس می‌انجامد. این نظریه اهمیت نقش ویروس‌ها را در بروز LCH نیز در بر می‌گیرد، چرا که در DNA سلولی آلوده به ویروس احتمال بروز (جهش) موتاسیون بیشتر است^(۷).

در این بیماری آسیب‌های لیتیک گوناگون در چندین استخوان به گونه‌ی همزمان ایجاد می‌شود. مجمله و فک پایین از نواحی شایع برای بروز شکل مزمن و موضعی هستند (در ۱۰ تا

در افراد بالای بیست سال بیشتر دیده می‌شود و در بسیاری از بیماران آسیب‌های دهانی جزو نخستین نشانه‌ها و یا حتی تنها تظاهر این بیماری می‌تواند باشد.^(۳)

هووارث (Howarth) و همکاران نیز، همراهی نئوپلاسم را با LCH گزارش کردند. در ۲۷ بیمار که مورد بررسی قرار گرفتند ۱۴ مورد (۴ درصد همه‌ی بیماران)، از آغاز تشخیص بیماری یا پس از مدتی نئوپلاسم داشتند.^(۱۰)

بیماری سلول لانگرهانس گرچه که اشکال گوناگون دارد، اما همیشه احتمال بیشتر یک شکل بیماری به اشکال دیگر وجود دارد.^(۳) در اشکال حاد و یا مزمن که به گونه‌ی منتشر هستند در صورت ابتلا مغز استخوان، نشانه‌هایی همچون آنمی پیشرونده، لکوپنی، ترموسیتوپنی به وجود می‌آیند و در هر حال، تشخیص قطعی افزون بر مجموعه‌ی نشانه‌های بالینی و پرتونگاری به انجام بیوپسی و مشاهده‌ی نمای میکروسکوپی خاص بیماری بستگی دارد.^(۲)

در بیمار مورد بررسی غیر از ارزیابی نمای میکروسکوپی نمونه‌ی بیوپسی شده از طریق روش ایمنوهیستوشیمیایی و استفاده از نمایه‌ی CDa₁ (پروتئین با وزن ملکولی ۴۹KDa که در تیموسیت‌های کورتیکال و سلول‌های دندرتیک همچون سلول‌های لانگرهانس تظاهر می‌یابد) تشخیص بیماری سلول لانگرهانس قطعی گردید.

در پژوهشی که توسط جلیل (Jalil) و هین لائو (Hin-lau)، بر روی کودکان مالزیایی انجام گرفت از سال ۱۹۶۷ تا ۲۰۰۷ تنها ۱۷ مورد LCH در کودکان با سنین ۱ تا ۷ سال گزارش شد، که تنها دو مورد از آن‌ها درگیری دو فک را همراه با هم نشان دادند و نیز چهار مورد دارای آسیب‌های لیتیک حجیم بودند.^(۱۳)

در موردی که توسط سراج و همکاران، از دانشکده‌ی

دندانپزشکی تهران گزارش گردید، در پیوند با درگیری استخوانی بیمار تنها درگیری فک‌ها گزارش شده است.^(۱۲) در دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان از سال ۱۳۶۸ تاکنون تنها یک مورد LCH (گونه‌ی لترر سیو) در یک نوزاد ۵۷ روزه گزارش شده که پس از دوره‌ی سوم شیمی درمانی به علت تشنج‌های پی‌اپی جان سپرد.^(۱۴)

در بیمار گزارش شده به جز تظاهرات دهانی که شامل تورم منتشر لثه و فرسودگی شدید استخوان در ناحیه‌ی مولرهای دو فک به همراه لقی دندان‌ها بود، وجود کانون‌های فعالیت غیر طبیعی و هیپرپلازی سلول‌های لانگر هانس در سیستم استخوانی بیمار در غیر از نواحی فک‌ها از موارد مهم گزارش مورد است.

نتیجه‌گیری

هیستوسیتوزیس سلول لانگرهانس یک بیماری نادر است، که بیشترین شیوع آن در کودکان دیده می‌شود. از آنجا که بیمارانی که نخستین نشانه‌های بیماری را در سنین بسیار پایین نشان می‌دهند، پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند و با توجه به این که که در بیمار مورد نظر درگیری سوپرا ارییتال و صفحه رشد (Physis) تیبیای راست و نیز در گیر شدن اسکال در مراحل آغازین بیماری دیده شد و این نکته‌ی کلیدی تشخیصی که درگیری استخوان‌های فک‌ها و نشانه‌های دهانی می‌توانند از نخستین نشانه‌های این بیماری باشند، بنابراین دندانپزشک می‌تواند نقش به‌سزایی را در تشخیص آغازین و ارجاع زود هنگام آن به متخصص خون شناسی و سرطان شناسی و در نتیجه بالا بردن پیش‌آگهی بیماری و بقای بیمار داشته باشد.

References

1. Hernández-Juyol M, Boj-Quesada JR, Gallego Melcon S. Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis. Case study of a two-year-old boy. *Med Oral* 2003; 8: 19-25.
2. Neville BW, Damm D, Allen Cm, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology*. 3th ed., Philadelphia: WB Saunders; 2008: 590-592.
3. Kokelj F, Plozzer C. Severe oral involvement in a case of Hand-Schuller-Christian disease. *Dermatovenerologica* 2001; 10: 1-6.
4. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999; 85: 2278-2290.
5. Narula G, Bhagwat R, Arora B, Banavali S, Pai S, Nair C, et al. Clinico-biologic profile of Langerhans cell histiocytosis: a single institutional study. *Indian J Cancer* 2007; 44: 93-98.
6. 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; 51: 71-75.
7. Balikó Z, Schreiner M, Kishindy KK, Hegedüs G, Kosztolányi G. Different manifestations of langerhans cell histiocytosis affecting two members of a family. *Respiration* 2000; 67: 583-585.
8. Ha SY, Helms P, Fletcher M, Broadbent V, Pritchard J. Lung involvement in Langerhans' cell histiocytosis: prevalence, clinical features, and outcome. *Pediatrics* 1992; 89: 466-469.
9. Smets A, Mortelé K, de Praeter G, François O, Benoit Y, Kunnen M. Pulmonary and mediastinal lesions in children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 873-876.
10. Hefti F, Jundt G. Langerhans cell histiocytosis. *Orthopade* 1995; 24: 73-81.
11. Batra P, Roychoudury A, Parkash H. Langerhans' cell histiocytosis - A Case Report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2004; 22: 168-171.
12. Seraj B, Ramiar A, Ahmadi R. A case report of Langerhance Cell Histiocytosis in three years old boy with primary oral manifestations. *J Tehran Dent Med* 1385; 19: 99-103.
13. Jalil AA, Hin-Lau S. Oral Langerhans cell histiocytosis in Malaysian children: a 40-year experience. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19: 349-353.
14. Ghaliani P, Tavangar A, Aminzade A. Langerhance Cell Histiocytosis with Primary Cutaneous and oral manifestations. *J Isfahan Dent Sch* 2007; 3: 82-87.