

Eosinophiles Granulom des Unterkiefers

Fallbericht

Schlüsselwörter: Eosinophiles Granulom, Langerhanszell-Histiozytose, Therapie

CORNELIA HELBLING-SIEDER¹
JAN-OLAF GEBBERS²
JOHANNES KUTTENBERGER¹

¹ Klinik für Mund-, Kiefer-,
Gesichtschirurgie, Oralchirurgie
(Chefarzt: Dr. Dr. J. Kuttenger)

² Pathologisches Institut
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16

Korrespondenzadresse

Cornelia Helbling-Sieder
Klinik für Mund-, Kiefer-,
Gesichtschirurgie, Oralchirurgie
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
Switzerland
cornelia.helbling@ksl.ch
Tel. 0041-41-205 45 77
Fax 0041-41-205 45 75



Bild oben: Präoperatives OPT: irregulär begrenzte osteolytische Defektzone am linken Angulus mandibulae, pathologische präanguläre Fraktur (Pfeil).

Zusammenfassung Hintergrund: Beim eosinophilen Granulom, der lokalen Langerhanszell-Histiozytose, handelt es sich um eine lokale Proliferation der Langerhanszellen. Die Diagnose kann nur histopathologisch gestellt werden. Allerdings ist stets ein Staging erforderlich, um eine disseminierte Krankheit auszuschliessen.

Fallbericht: Ein 27-jähriger Patient wurde einen Monat nach alio loco durchgeführter Extraktion des Zahns 38 unter der Verdachtsdiagnose einer Osteomyelitis mit pathologischer Fraktur zugewiesen. Nach primär operativer

Therapie fanden sich in der histologischen Untersuchung Infiltrate einer Langerhanszell-Histiozytose. Im Staging zeigte sich, dass es sich um eine solitäre Läsion handelte. Nach erfolgter Wundheilung wurde eine niedrig dosierte Strahlentherapie mit 6 Gray durchgeführt. Zwei Jahre postoperativ ist der Patient symptom- und rezidivfrei.

Schlussfolgerung: Eine niedrigdosierte Radiotherapie ist eine Therapieoption beim eosinophilen Granulom, wenn dessen primäre chirurgische Entfernung nicht vollständig erfolgen konnte.

Einleitung

Das eosinophile Granulom gehört zur Gruppe der Langerhanszell-Histiozytose (LCH), zu der auch die Krankheitsbilder der Abt-Letterer-Siewe- und Hand-Schüller-Christian-Syndrome gehören. Diese Krankheiten wurden 1953 von Lichtenstein unter dem Begriff Histiocytosis X zusammengefasst (LICHTENSTEIN 1953). Das uni- oder multifokale eosinophile Granulom ist die häufigste und lokalisierte Form der Histiocytosen.

1973 beschrieb Nezelof die Langerhanszelle als Ursprungszelle dieser Krankheitsgruppe (NEZELOF ET AL. 1973). Es handelt sich bei den Histiocytosen um eine Proliferation der Langerhanszelle, eine vom Knochenmark stammende dendritische und wichtige antigenpräsentierende Zelle z. B. in der Epidermis. Ursächlich werden eine reaktive oder eine neoplastisch klonale Pathogenese diskutiert (FLURI & GEBBERS 2004).

Die meisten Patienten mit oralem eosinophilem Granulom suchen den Arzt oder Zahnarzt wegen einer Schwellung im Kieferbereich, Schmerzen, Gingivitis oder Zahnlockerungen auf. Radiologisch sieht man gut begrenzte, unregelmässige osteolytische Bezirke, die manchmal den Alveolarfortsatz so weit auflösen, dass die Zähne wie schwebend erscheinen (floating teeth) (GUNDLACH 2006, AZOUZ ET AL. 2005).

Die Diagnose ist der Symptomarmut wegen oft schwierig, und es kann lange dauern von den ersten uncharakteristischen Symptomen bis zur korrekten Diagnose, die allein histopathologisch gestellt wird. Die Therapieplanung erfordert ein umfassendes Staging mit klinischer Untersuchung, laborchemischen Analysen, Sonographie des Abdomens und radiologischer Untersuchung des Skeletts. Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind häufig ergänzend notwendig.

Als Differentialdiagnose müssen Osteomyelitis, zentrales Riesenzellgranulom, Metastasen oder ein malignes Lymphom bedacht werden.

Die Inzidenz der Langerhanszell-Histiozytosen beträgt fünf pro Million pro Jahr (NICHOLSON ET AL. 1998). Das mediane Alter liegt unter fünf Jahren (NICHOLSON ET AL. 1998), Langerhanszell-Histiozytosen kommen allerdings auch im Erwachsenenalter vor. Die Patienten sind zumeist männlich und fast nie über 50 Jahre alt (GUNDLACH 2006).

Bei Knochenbefall des eosinophilen Granuloms sind die Hauptlokalisationen beim Erwachsenen der Kiefer (31%), der Schädel (21%), die Extremitäten (17%), die Wirbelsäule (13%) und die Rippen (6%) (MCCLAINE 2006). Bei Kindern ist der Schädel zu 40% und der Kiefer nur in 8% der Fälle betroffen (MCCLAINE 2006).

Die Behandlung des eosinophilen Granuloms ist chirurgisch und bei unvollständiger Entfernung auch radiotherapeutisch. Auch intraläsionale Steroidinjektionen wurden beschrieben (WATZKE ET AL. 2000). Für die Behandlung der übrigen Langerhanszell-Histiozytosen fehlen bis heute etablierte Therapiekonzepte. Mit den zunehmenden Erkenntnissen über die klonalproliferative Ätiologie der Langerhanszell-Histiozytosen kommen vermehrt zytostatische Therapieansätze zur Anwendung (FLURI & GEBBERS 2004).

Fallbericht

Ein 27-jähriger Mann wurde mit einer perimandibulären Schwellung zugewiesen. Einen Monat zuvor war der Zahn 38 wegen Schmerzen entfernt worden; im Anschluss erfolgte aufgrund einer persistierenden Schwellung ohne Sensibilitätsstörung eine antibiotische Behandlung mit Clindamycin. Bei der Zahnextraktion durch den Privat Zahnarzt war keine histo-

logische Untersuchung des Zahnsäckchens bzw. mitentfernten Weichgewebes veranlasst worden.

Bei Erstkonsultation bestand eine druckdolente perimandibuläre Schwellung (Abb. 1). Intraoral fand sich eine mit Detritus gefüllte Extraktionsalveole sowie eine diskrete Schleimhautschwellung regio 38 (Abb. 2). Im Orthopantomogramm und Computertomogramm stellte sich eine ausgedehnte, unscharf begrenzte Osteolyse im basalen Anteil des linken Kieferwinkels und eine pathologische präanguläre Fraktur dar (Abb. 3+4). Das Magnetresonanztomogramm zeigte eine Signalanhebung peri-



Abb. 1 Perimandibuläre Schwellung bei Erstkonsultation.



Abb. 2 Intraorale Situation präoperativ.



Abb. 3 Präoperatives OPT: irregulär begrenzte osteolytische Defektzone am linken Angulus mandibulae, pathologische präanguläre Fraktur (Pfeil).

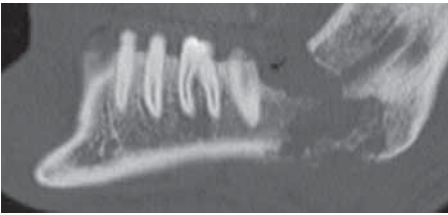


Abb. 4 Präoperatives CT (Sagittalschnitt): irreguläre Osteolyse linker Kieferwinkel.

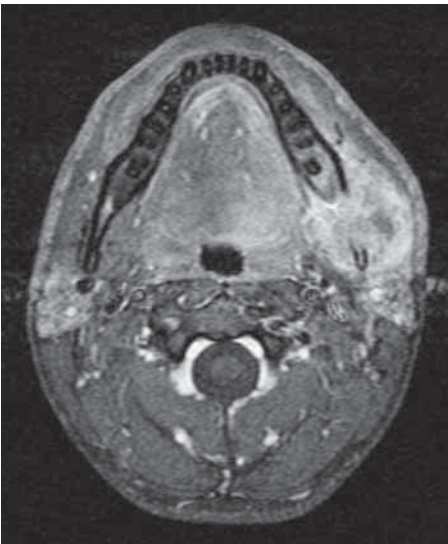


Abb. 5 Präoperatives MRI: ossärer Defekt linker Kieferwinkel und hyperintensere Weichteiltumor mit deutlich erhöhtem Kontrastenhancement.

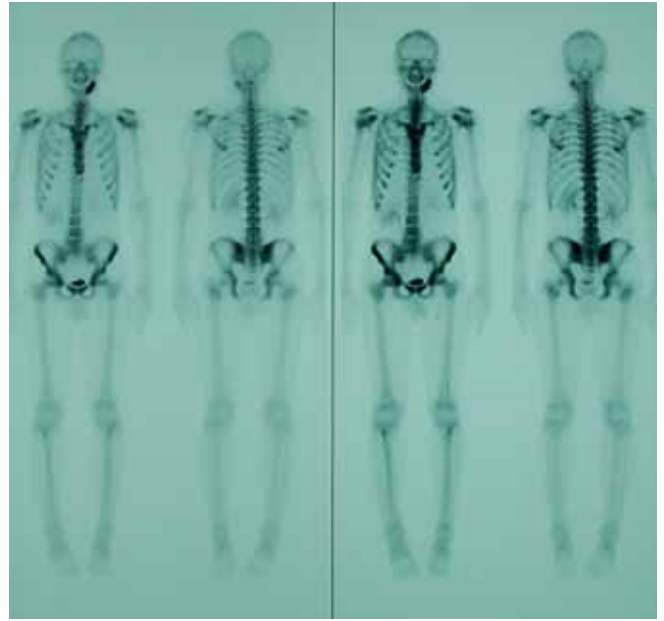


Abb. 6 Ganzkörper-Szintigraphie: deutlich erhöhter Uptake im linken Kieferwinkel.



Abb. 7 Intraoperativer Situs vor Dekortikation.

angulär (Abb. 5) und das Ganzkörperszintigramm einen deutlich erhöhten Uptake über dem Kieferwinkel (Abb. 6).

Unter klinischer Verdachtsdiagnose einer Osteomyelitis wurden eine Dekortikation mit Entfernung des veränderten Gewebes, eine Spongiosaplastik (Beckenspongiosa) sowie eine Osteosynthese durchgeführt (Abb. 7, 8).

In der histologischen Aufbereitung fanden sich jedoch Infiltrate einer Langerhanszell-Histiozytose (Abb. 9).

Da das postoperative Staging (Computertomogramm von Thorax und Abdomen) und die Inspektion der Haut keine Hinweise auf weitere Lokalisationen der Histiozytose ergaben, handelt es sich um ein eosinophiles Granulom.

Acht Wochen postoperativ wurde im Tumorbereich eine niedrig dosierte Strahlentherapie mit 6 Gray durchgeführt. Aus onkologischer Sicht bestand keine Indikation zur systemischen Chemotherapie.

Der postoperative Verlauf war unauffällig. Radiologisch zeigte sich eine stadiengerechte Durchbauung des Knochentransplantates (Abb. 10). 16 Monate nach der Primärbehandlung erfolgte die Entfernung des Osteosynthesematerials. Eine dabei

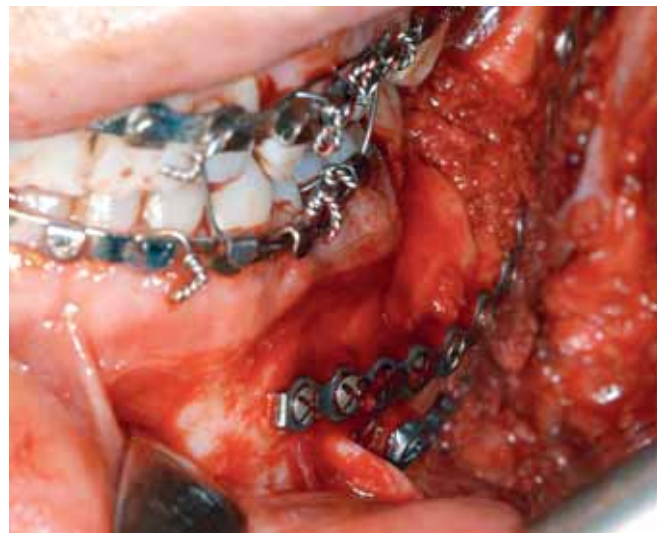


Abb. 8 Situs nach Osteosynthese und Einbringen der Beckenkamm-Spongiosa.

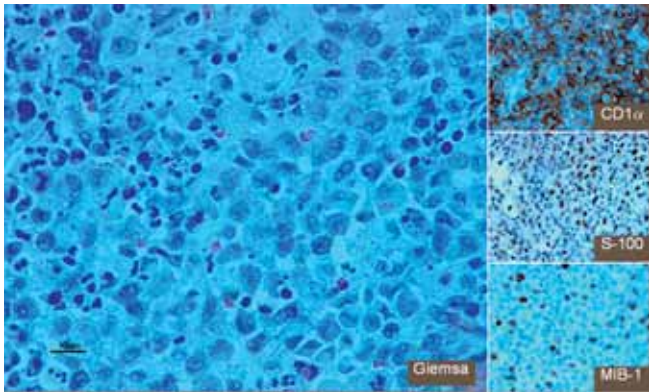


Abb. 9 Histologie des Kürettagematerials: Kleinherdig umschriebene Infiltrate einer Langerhanszell-Histiozytose (Immunhistochemie: CD1a+, S-100+, CD68+, CD20-, CD30-, MIB1-Proliferationsfraktion fokal bis 20%).



Abb. 10 OPT 16 Monate postoperativ: vollständige knöcherne Durchbauung.

entnommene Biopsie ergab keine Anhaltspunkte für ein Rezidiv des eosinophilen Granuloms. Zwei Jahre postoperativ ist der Patient weiterhin symptomfrei ohne radiologische Zeichen eines Rezidivs.

Diskussion

Langerhanszell-Histiozytosen können solitär oder als Multisystemkrankheit auftreten. Das solitäre Auftreten wird als eosinophiles Granulom bezeichnet. Das eosinophile Granulom tritt im Kieferbereich vor allem bei Patienten jenseits des 20. Lebensjahres auf (OELERICH & VESTING 1993, SCHAJOWIEZ 1994).

Meist finden sich erosiv expandierende Tumoren in der Markhöhle der Knochen, die in der Regel schmerzhaft sind und pathologische Frakturen verursachen können. Da ein Befall von Kopf und Hals relativ häufig ist, soll das eosinophile Granulom bei lokalen osteolytischen Knochenaffektionen differentialdiagnostisch stets erwogen werden.

Radiologisch stellt sich meist eine Osteolyse mit unscharfer Begrenzung dar. Im fortgeschrittenen Stadium kann nach Auflösung der Lamina dura das Bild der «schwimmenden Zähne» entstehen.

Die Diagnose wird allein histopathologisch gestellt. Histologisch imponieren die Langerhanszell-Läsionen als vorwiegend histiozytäres Infiltrat oder als granulomatöse Mischpopulation mit Histiozyten, Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und mehrkernigen Riesenzellen. Die histologische Variabilität erschwert die Diagnose. Oft wird eine immunhistochemische Zusatzuntersuchung benötigt. Die Langerhanszellen sind immunhistochemisch CD1a- und S100-positiv. Ultrastrukturell

sind die zytoplasmatischen Birbeck-Granula pathognomonisch (FLURI & GEBBERS 2004).

Die Ätiologie der Langerhanszell-Histiozytosen ist ungeklärt (FLURI & GEBBERS 2004). Folgende Mechanismen werden diskutiert: (1) ein Defekt im Immunsystem, der zur Zellproliferation führt oder (2) ein Defekt der Langerhanszelle selber, welcher eine Zellvermehrung bewirkt (STOLL ET AL. 1990). Andere Autoren beschreiben die Langerhanszell-Histiozytose als Erkrankung mit klonaler neoplastischer Proliferation (RAPIDIS ET AL. 1978, WILLMANN 1994, WILLMANN ET AL. 1994).

Zur Abschätzung des Ausmasses der Erkrankung und der notwendigen Therapiemassnahmen ist stets ein umfassendes Staging erforderlich.

Die Prognose unifokaler Knochenläsionen, also des eosinophilen Granuloms, ist sehr gut. Die Prognose der Langerhanszell-Histiozytosen sinkt allerdings mit (1) zunehmender Zahl der beteiligten und funktionsbeeinträchtigten Organe, (2) mit einer schnellen Progression, (3) mit schlechtem therapeutischen Ansprechen und (4) mit niedrigem Patientenalter (SCHULTZE ET AL. 1993, BURGNER 1977, STOLL ET AL. 1990).

Die Behandlungsmethoden der systemischen Langerhanszell-Histiozytosen haben sich im Laufe der Jahre mit zunehmenden Kenntnissen der Pathophysiologie gewandelt. Es fehlen jedoch immer noch einheitliche Therapiekonzepte (FLURI & GEBBERS 2004).

Bei bestätigtem unifokalem Befall von Knochen im Kieferbereich ist eine Exzision oder Tumorkürettage meist ausreichend (FLURI & GEBBERS 2004). Dabei müssen jedoch involvierte Zähne und Zahnkeime entfernt werden. Es resultiert in der Regel ein knöcherner Defekt (PUTTER ET AL. 2005).

Eine Behandlung mit intraläsionaler Kortisoninjektion wurde als erfolgreich und wenig invasiv beschrieben (PUTTER ET AL. 2005, WATZKE ET AL. 2000). Es wurde sogar die komplette Heilung einer Spontanfraktur nach alleiniger und einmaliger Injektion von Methylprednisolon in die Läsion beschrieben (PUTTER ET AL. 2005). Allerdings ist hierbei der Wirkmechanismus der Kortikosteroide unklar.

Einige Autoren sind der Meinung, dass schon durch eine Biopsie die Knochenheilung angeregt wird und Remissionen möglich sind (PUTTER ET AL. 2005, NAMAI ET AL. 2001). Auch Spontanheilungen, vor allem bei rein kutanen Formen Neugeborener, sind bekannt (FLURI & GEBBERS 2004).

Je nach Lokalisation kann eine Strahlentherapie die schonendste Behandlung sein, wird jedoch aufgrund der Gefahr metachroner Neoplasien nicht regelmässig eingesetzt (FLURI & GEBBERS 2004). Ihr Stellenwert ist in der Literatur eher umstritten, es wurde jedoch häufig ein Rückgang der Symptome beschrieben (SCHULTZE ET AL. 1993).

Bei unserem Patienten konnte eine vollständige klinische und radiologische Regeneration mit der Kombination von Kürettage und niedrig dosierter Bestrahlung erreicht werden.

Bei Multisystembefall einer Langerhanszell-Histiozytose werden grundsätzlich zwei therapeutische Ansätze empfohlen: Der konservative Therapieansatz behandelt die Patienten nur während der Exazerbation. Hingegen empfiehlt ein aggressiverer Ansatz, die Krankheit bei Multisystembefall chemotherapeutisch zu behandeln (FLURI & GEBBERS 2004).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Es wird ein 27-jähriger Patient vorgestellt, bei dem es nach einer Zahnextraktion zu einer Unterkieferfraktur kam. Unter Verdachtsdiagnose einer Osteomyelitis erfolgte eine Kürettage, Dekortikation und eine Spongiosaplastik. Nach Vorliegen der

histologischen Diagnose eines eosinophilen Granuloms (solitäre Form einer Langerhanszell-Histiocytose) wurde eine niedrig dosierte Radiotherapie mit 6 Gray angeschlossen, welche eine relativ komplikationsarme Therapieoption beim solitären ossären eosinophilen Granulom darstellt. Nach zweijährigem Follow-up ist der Patient symptom- und rezidivfrei.

Das eosinophile Granulom sollte bei unscharf begrenzten diffusen Osteolysen des Kiefers differentialdiagnostisch erwogen werden. Das bei Zahnextraktionen mitentfernte Gewebe sollte stets histopathologisch untersucht werden.

Abstract

HELBLING-SIEDER C, GEBBERS J-O, KUTTENBERGER J: **Eosinophilic granuloma of the mandible – A case report** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 119: 887–891 (2009)

Background: Langerhans cell histiocytosis is characterized by a clonal proliferation of Langerhans cells. The clinical manifestation varies from a localized lesion (eosinophilic granuloma) to a systemic disease. The diagnosis can only be con-

firmed histopathologically. A comprehensive staging is necessary to determine the extent of the disease and to establish an adequate therapy.

Case report: We report on a 27 years old patient who was referred to our clinic with the diagnosis of an osteomyelitis of the mandibular angle and a pathological fracture after extraction of tooth 38 one month before. Curettage and primary bone grafting were performed. In the histological examination of the specimen infiltrates of a Langerhans cell histiocytosis were found. The clinical and radiological staging demonstrated a solitary mandibular lesion (eosinophilic granuloma). After wound healing a low-dose radiotherapy with 6 Gray was performed. Two years after completion of the therapy the patient is asymptomatic and does not show any evidence of recurrence.

Conclusion: Langerhans cell histiocytosis has to be included in the differential diagnosis of osteolytic lesions of the mandible. A low-dose radiotherapy is a reasonable and well-tolerated treatment option.

Literatur

- AZOUZ E M, SAIGAL G, RODRIGUEZ M M, PODDA: Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol* 35: 103–115 (2005)
- BURGENER F A: Die Röntgenmanifestation der disseminierten Histiocytosis X beim Erwachsenen. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verf* 126: 466 (1977)
- FLURI S, GEBBERS J-O: Langerhanszell-Histiocytosen: 50 Jahre Histiocytosis X. *Praxis* 93: 559–567 (2004)
- GUNDLACH K K: Periphere und zentrale sogenannte Kiefergranulome. In: Horch H H (ed): *Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie*. 4. Aufl. Urban & Fischer bei Elsevier, München, Jena, pp 311–313 (2006)
- LICHTENSTEIN L: Histiocytosis X, integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. *Arch Pathol* 56: 84–102 (1953)
- MCCLAINE K L: www.uptodate.com, licensed to Rudolf Joss 2006
- 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* 59: 1485–1492 (2001)
- NEZELOF C, BASSET F, ROUSSEAU M F: Histiocytosis X. Histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 18: 365–71 (1973)
- NICHOLSON H S, EGELER R M, NESBIT M E: The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 12: 379–84 (1998)
- OELERICH M, VESTING T: Unklare Osteolyse des rechten Unterkiefers. *Radiologe* 33: 597–599 (1993)
- PUTTER TH, DE VISSCHER J, VAN VEEN A, SPIJKERVET F: 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* 34: 571–575 (2005)
- RAPIDIS A O, LANGDON J D, HARVEY P W, PAEL M F: Histiocytosis X: an analysis of 50 cases. *Int J Oral Surg* 7: 76–81 (1978)
- SCHAJOWIEZ F: Eosinophilic granuloma. In: Schajowiecz (ed): *Tumors and tumorlike lesions of bone: pathology, radiology and treatment*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 552–566 (1994)
- SCHULTZE A, ECKARDT A, KUSKE M: Langerhanszell-Histiocytose mit oraler Manifestation. *Mund Kiefer Gesichtschir* 3: 158–164 (1993)
- STOLL M, FREUND M, SCHMIDT H, DEICHER H, RIEHM H, POLIWODA H, LINK H: Allogenic bone marrow transplantation for Langerhans' cell histiocytosis. *Cancer* 66: 284–288 (1990)
- WATZKE I, MILLESI W, KERMER C, GISSLINGER H: Multifocal eosinophilic granuloma of the jaw: long-term follow-up of a novel intraosseous corticoid treatment for recalcitrant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90: 317–22 (2000)
- WILLMAN C L: Detection of clonal histiocytes in Langerhans cell Histiocytosis: biology and clinical significance. *Br J Cancer Suppl* 23: 29–33 (1994)
- WILLMANN C L, BUSQUE L, GRIFFITH B B, FAVARA B E, MCCLAINE K L ET AL: Langerhans-cell histiocytosis (histiocytosis X) – a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 331: 154–60 (1994)