

# Myelomatose med debut som ekspansivt voksende tumor i mandibula

## Et tilfælde

**Pierre Hintze, Peter Marker, Kai Schmidt og Annelise Krogdahl**

Myelomatose eller multiple myelomer (MM) er en malign systemsygdom der i ca. 70% af tilfældene vil medinddrage kæberne. Sygdommen kan også optræde i en solitær form, det solitære plasmocytom (SPC), som meget sjældent optræder i kæberne. Det typiske røntgenologiske billede af MM er karakteriseret ved multiple, udstansede, ofte cirkulære opklaringer – hyppigst i kraniet, pelvis og columna. Det histopatologiske billede er præget af klonal proliferation af abnorme immunglobulinproducerende plasmaceller.

Der præsenteres et tilfælde af MM der var usædvanligt ved at debuterede som en solitær og ekspansivt voksende mandibeltumor der klinisk/røntgenologisk kunne forveksles med en stor kæbecyste. Histologisk undersøgelse førte til diagnosen SPC. Senere i forløbet generaliseredes tilstanden, således at den endelige diagnose blev MM. Behandlingsforløbet beskrives, og vigtigheden af omhyggelig klinisk vurdering og bioptering af kæbelæsioner understreges.

Plasmacelletumorer udgør kun en lille del af de maligne tumorer der kan optræde i hoved- og halsregionen (1). Man klassificerer traditionelt disse tumorer i tre grupper, hvoraf de to første er knogleinvolverende og den tredje optræder i bløddelene. Det drejer sig om følgende: 1) Den disseminerede form, multiple myelomer (MM) eller myelomatose, 2) den solitære form, solitært plasmocytom (SPC) og 3) det ekstramedullære plasmocytom (EMP), der optræder som tumorer i non-ossøst væv (1-6). Der er ikke enighed om hvorvidt de tre typer er selvstændige enheder, eller om de er manifestationer af samme sygdom (2, 5-9). *Kanazawa et al.* (5) anfører fx at 17% af SPC i løbet af ét år udvikles til MM. Med en tidshorizont på op til 20 år angives procenten for transformation af SPC til MM af andre forfattere at være mellem 36 og 85 (10). Langt den hyppigste manifestation af disse tumorer er den multiple form (MM), der udgør 93%, mens SPC og EMP udgør henholdsvis 3 og 4% (1,4,5,7).

Det histologiske billede er ens ved MM og SPC (2,9-11). Det er karakteriseret ved proliferation af tumorceller der er runde med en hyperkromatisk, ekscentrisk lejret kerne med et karakteristisk arrangement af kromatinet. Der ses stedvis mitoser og flerkerne celler, undertiden kæmpeceller. Cellerne er ofte pakket i tætte hobe i et sparsomt stroma. Undertiden ses amyloidaflejringer (12). Der er tale om en klon af abnorme immunglobulinproducerende plasmaceller. Ethvert af de fem immunglobuliner kan forekomme, men IgG er det hyppigste (13). Der kan ved MM påvises en overproduktion af monoklonalt paraprotein (kaldet M-komponent) samt af hertil svarende såkaldte lette kæder, det såkaldte Bence-Jones' protein (13,14). Pga. samtidig secerneret af cytokiner og forøget osteoklastaktivitet ses knogledestruktion. Da der ikke er noget regenerationsrespons, ledsages læsionen af osteolyse (7,15). Det røntgenologiske billede ved MM er derfor karakteriseret ved multiple, udstansede, ofte cirkulære opklaringer, hyppigst i kraniet, pelvis og columna (1,16). Aldersmæssigt optræder MM oftest i 6. eller 7. decennium (9,13,14). Patienter med SPC er i gennemsnit 10 år yngre (5). Kønsfordelingen for MM er 1:1 (13), mens der er dobbelt så mange mænd som kvinder med SPC (2,4). De kliniske symptomer der ud over knoglesmerter kan forekomme ved MM, er almen svækkelse, vægttab, polyuri og dehydrering, ofte som følge af hypercalcæmi, paræstesier som udtryk for paraproteinrelateret polyneuropati, symptomer på nyreinsufficiens, øget blødningstendens, samt symptomer på nedsat infektionsresistens (1,2,13-16). De hæmatologiske fund omfatter anæmi, trombocytopeni og neutropeni. Ved laboratorieundersøgelser kan herudover påvises forhøjet sænkning, hypercalcæmi, monoklonalt paraprotein i serum og/eller urin, samt Bence-Jones' protein i urinen. Ved SPC optræder der sjældent

smarter eller paræstesier (5,7,10), og til forskel fra MM forekommer der ikke anæmi, hypercalcæmi eller nedsat nyrefunktion. M-komponent og Bence-Jones' protein, som undertiden kan påvises, forsvinder efter behandling af tumor (4,8,11).

I det følgende præsenteres et tilfælde som debuterede med tre isolerede plasmocytomer, ét i mandiblen, ét i klaviklen og ét i scapula; men som senere udviklede sig til MM.

### Eget tilfælde

En 76-årig, tidligere rask kvinde henvistes af egen tandlæge til vurdering af en tilsyneladende behandlingsrefraktær absces i venstre side af mandiblen. Patientens tandlæge havde ekstraheret 36. Efter fire dage henvendte hun sig imidlertid igen med en valnøddestor absces i regionen. Hverken behandling med penicillin eller forsøg på incision ændrede forholdene, hvorfor patienten henvistes til Kæbekirurgisk Afdeling.

Ved den objektive undersøgelse fandtes tydelig hævelse ekstraoralt i venstre side af underkæben. Hævelsen var øm ved palpation. Ingen palpable lymfeknuder.

Intraoral inspektion viste en stor udfyldning af sulcus i regio 35, 36. Øvrige slimhinder var normale. Tandsættet var alderen taget i betragtning, velbevaret, idet kun de fire P1 og den nyligt ekstraherede 36 manglede. Røntgenundersøgelse med panoramaoptagelse viste en ca. 40×20 mm stor osteolytisk proces i venstre side af mandiblen. Opklaringen, der nærmest var ellipseformet, havde en nogenlunde regelmæssig, men lidt uskarp afgrænsning (Fig. 1).

Under diagnosen cystis mandibulae planlagdes eksploration, biopsi og evt. indsættelse af dræn. Efter oplukning kom man ind på et blåligt og særdeles karrigt væv, der slet ikke havde cystisk karakter. Der blev udtaget to biopsier, der sendtes til histologisk undersøgelse.



Fig. 1. Panoramaoptagelse visende en ca. 40×20 mm stor cystelignende opklaring i venstre corpus mandibulae i tæt relation til regio 36.

Fig. 1. Panoramic radiograph showing an approx. 40×20 mm large cyst-like lesion in the body of the left mandible close to regio 36.

Peroperativt var der en del blødning, ligesom det voldte noget besvær at opnå tilfredsstillende hæmostase postoperativt. Der indlagdes derfor surgicel og sutureredes tæt til. Herudover ordineredes cyklocapron 600 mg hver fjerde time det første døgn, dernæst 500 mg × 3 det næste døgn. Postoperativt var der herefter ingen blødningsproblemer.

### Histologisk undersøgelse

Biopsimaterialet viste et meget cellerigt tumorvæv, opbygget af plasmaceller med varierende grad af differentiering. De mere modne plasmaceller havde en mørk kerne, der var ekscentrisk placeret, og et eosinofilt, velafgrænset cytoplasma. Med stigende immaturitet øgedes kerne:cytoplasma-ratio, og kernen blev mere centralt placeret (Fig. 2). Der sås få mitoser. Morfologisk repræsenterede tumorvævet et plasmocytom, og immunhistokemisk undersøgelse viste da også tydelig monoklonal immunglobulinproduktion af typen Kappa IgA (Fig. 3).

### Videre forløb

Sideløbende med undersøgelserne af den patologiske proces i mandiblen var patienten af sin læge henvist til undersøgelse på ortopædkirurgisk afdeling for en ca. 8×8 cm stor tumor ved den sternoklavikulære del af højre clavicula. Biopsi af denne viste ligeledes plasmocytom. Efter fundet af det mandibulære plasmocytom henvistes patienten til Hæmatologisk Afdeling mhp. supplerende diagnostisk udredning og videre behandling. Der gennemførtes knoglemarvsundersøgelse og røntgenundersøgelse af hele skelettet. Der påvistes herved yderligere et plasmocytom med en diameter på ca. 7 cm i højre scapula. Efter at knoglemarvsundersøgelsen ikke havde vist tegn på yderligere disseminering af sygdommen, gennemførtes herefter strålebehandling mod hvert af de tre plasmocytomer. På dette tidspunkt kunne der ikke påvises M-komponent i patientens serum eller i urinen. Ca. et halvt år senere udvikledes hurtigt efter hinanden en ca. 5 cm stor destruktiv proces i venstre scapula og en lignende, 2×4 cm stor osteolytisk proces proksimalt i højre ulna. Disse plasmocytomsuspekterede tumorer strålebehandlede også. Ej heller på dette tidspunkt var der tegn på knoglemarvsinvolvering, hvorimod man nu kunne påvise et paraprotein af typen IgA Kappa i serum i ret lav koncentration. Bortset fra en mindre fleksionsdefekt i højre albueled efterlod de beskrevne tumor-manifestationer ikke sequelae. Pga. det noget aggressive sygdomsforløb påbegyndtes efter afslutningen af strålebehandlingen cyklisk kemoterapi med melfalan og prednisolon, fire dages behandling hver sjette uge. Allerede efter to mdr. kunne der ikke påvises paraprotein i serum, og patienten har i den efterfølgende toårsperiode befundet sig vel. For kæbens

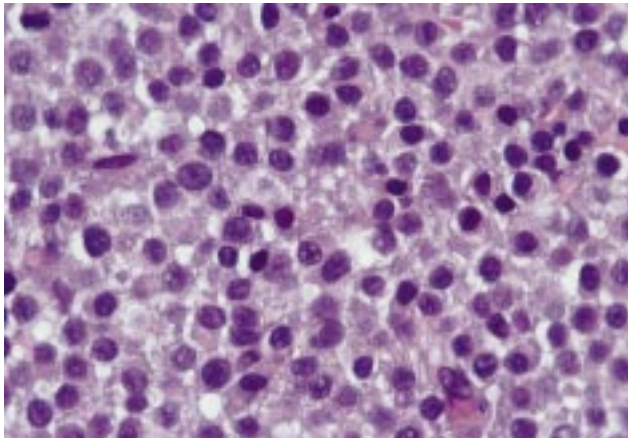


Fig. 2. Mikrofotografi visende plasmocytom med tætliggende, næsten modne plasmaceller. (HE×360).

Fig. 2. Micrograph showing a plasmocytoma with packed, almost mature plasma cells. (HE×360).

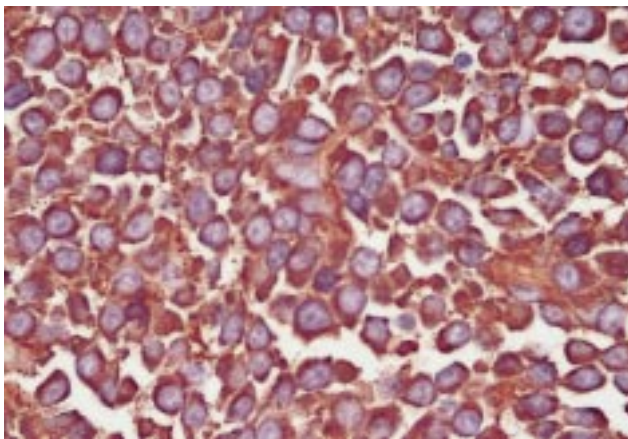


Fig. 3. Immunohistokemisk undersøgelse visende plasmocytom med ekspression af monoklonalt immunoglobulin af typen Kappa IgA (×360).

Fig. 3. A immunohistochemical examination showing a plasmocytoma with expression of monoclonal immunoglobulin of the type Kappa IgA (×360).

vedkommende fandt man halvandet år efter behandlingen næsten total heling af den primære læsion (Fig. 4).

### Diskussion

Tilfældet er ikke typisk for MM, der på diagnosetidspunktet oftest er karakteriseret ved tilstedeværelsen af multiple udstansede opklaringer i knoglerne (1,17). Dog kan MM i sjældne tilfælde præsentere sig som en solitær, ekspansivt voksende knogletumor i fx kæberne. *Raubenheimer et al.* (18) præsenterede således to tilfælde, ét i maksillen, og ét i mandiblen, hvor det sidste mindede om vort tilfælde. *Ramon et al.* (19)

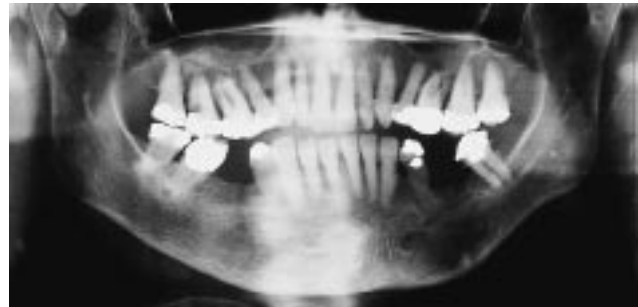


Fig. 4. Kontrolpanoramaoptagelse ca. 1½ år efter behandlingen visende god knogleheling sv. t. den tidligere læsion i venstre corpus mandibulae.

Fig. 4. A control panoramic radiograph roughly 18 months after treatment showing good bone healing corresponding to the earlier lesion in the body of the left mandible.

rapporterede ligeledes et tilfælde hvor en røntgenundersøgelse af hele skelettet kun viste forandringer i mandiblen, idet man her fandt en stor, uskarpt afgrænset opklaring omfattende venstre corpus. I begge rapporter viste den histologiske undersøgelse et billede foreneligt med plasmocytom, men de supplerende undersøgelser viste at sygdommen var generaliseret. Vort tilfælde af MM manifesterede sig i starten som tre isolerede plasmocytomer, ét i mandiblen, ét i clavicula og ét i scapula. Senere generaliseredes sygdommen, idet der udvikledes yderligere to læsioner med ledsagende forekomst af et IgA paraprotein i serum. Man valgte derfor at supplere strålebehandlingsserierne med kemoterapi.

I litteraturen angives MM at involvere kæberne i op til 70% af tilfældene (2,11,14,20), og i ca. 14% er de orale symptomer de første tegn på sygdommen (1,14). SPC optræder derimod meget sjældent i kæberne, og når det forekommer, er det ofte lokaliseret til mandiblens posteriore del, hvor det røntgenologisk kan optræde som en multi- eller unilokulær opklaring (1,2,5,7,10). Denne kan minde om billedet af en benign odontogen tumor eller cyste (ameloblastom, myksom, keratocyste, residual eller radikulær cyste) (4,5,21,22). På røntgenbilledet kan SPC dog også undertiden være uskarpt og uregelmæssigt og umiddelbart give mistanke om malignitet (5). Det aktuelle tilfælde gav i første omgang ikke mistanke om noget malignt, idet der var tale om en forholdsvis velafgrænset opklaring der stod i forbindelse med en tand med nekrotisk pulpa og en intraoral absces. Efter ekstraktion af tanden og behandling af infektionen med incision og systemisk antibiotikaterapi opnåede man en vis reduktion af de orale symptomer. Alt i alt drejede det sig om et forløb der var foreneligt med sekundær infektion af en stor kæbecyste. Vi eksplorerede derfor processen under den tentative diagnose kæbecyste. Det kliniske udseende efter opklapning viste imidlertid klart at der ikke

var tale om nogen epitelial kæbecyste. Indholdet, der blev beskrevet som et blåligt, lidt løst struktureret karrigt væv, kunne meget vel være foreneligt med andre benigne kæbecystomer, fx kæmpecellegranulom eller aneurysmal knoglecyste. Histologisk undersøgelse viste imidlertid at det drejede sig om et plasmacytom.

Det beskrevne forløb viser hvor vigtigt det er at man altid udfører biopsi af kæbelæsioner. Ved behandling af store kæbecyster anvendes undertiden et konservativt behandlingsprincip (dekompensation, marsupialisation eller cystotomi), og det er i denne forbindelse særdeles vigtigt at understrege at der ved disse procedurer, ud over en klinisk vurdering af kavitetens indhold, altid udføres biopsi for at sikre diagnosen før den videre behandling.

Det anføres i litteraturen at MM som debuterer med manifestationer i kæberne, er i et fremskredent stadium med en dårlig prognose til følge (23). I lyset heraf, og fordi det ved MM sjældent lykkes at eliminere produktionen af paraprotein helt (24), må behandlingsresultatet i det aktuelle tilfælde betegnes som gunstigt. Påbegyndelse af behandlingen tidligt i sygdomsforløbet kan have bidraget hertil.

### English summary

#### *Multiple myelomatosis with primary manifestation as an expansile jaw tumour*

Myelomatosis or multiple myeloma (MM) is a malignant systemic disease, which in roughly 70% of the cases involves the jaws. The disease can also occur in a solitary form, the solitary plasmacytoma (SPC), which very rarely occurs in the jaws. The typical radiological image of MM is characterized by multiple punched-out, often circular lesions, most frequently in the cranial vault, pelvis and spine. The histopathological picture is marked by clonal proliferation of abnormal immunoglobulin-producing plasma cells. A case is presented of MM, which was unusual inasmuch as it commenced as a solitary extensive growing mandibular tumour, which clinically/roentgenologically could have been mistaken for a large mandibular cyst. The histological examination resulted in the diagnosis SPC. Two additional SPCs were demonstrated in the right clavicle and in the right scapula. Tests carried out on the patient's bone marrow, serum and urine did not show further signs of dissemination of the disease. Radiation therapy was given to each of the three SPCs. Roughly six months later two new SPCs developed, which were similarly treated by radiation therapy. It was then possible to demonstrate a paraprotein of the type Kappa IgA in low concentrations. Due to the aggressive nature of the illness, cyclic chemotherapy was commenced. The paraprotein in the serum subsequently disappeared, and at the same time

the lesion in the jaw healed. The rapid treatment after the examination, including biopsies of the cyst-like changes in the jaw, is considered as the primary reason for the favourable results of the treatment.

### Litteratur

1. González J, Elizondo J, Trull JM, De Torres I. Plasma-cell tumours of the condyle. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1991; 29: 274-6.
2. Cataldo E, Meyer I. Solitary and multiple plasma-cell tumors of the jaws and oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966; 22: 628-39.
3. Chamyal PC, Mehta AK. Plasmacytoma of maxilla. *J Indian Med Assoc* 1993; 91: 183-4.
4. Lambert F, Iriarte Ortae JI, Noel H, Marbaix E, Reyckler H. Plasmacytome isolé. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993; 94: 348-53.
5. Kanazawa H, Shoji A, Yokoe H, Midorikawa S, Takamiya Y, Sato K. Solitary plasmacytoma of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg* 1993; 21: 202-6.
6. Hillerup S. Myelomatose – to tilfælde med manifestation i mandiblen. *Tandlægebladet* 1974; 8: 315-21.
7. Tamir R, Pick AI, Calderon S. Plasmacytoma of the mandible: A primary presentation of multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 408-13.
8. Corwin J, Lindberg RD. Solitary plasmacytoma of bone vs. extramedullary plasmacytoma and their relationship to multiple myeloma. *Cancer* 1979; 43: 1007-13.
9. Lucas RB. Pathology of tumours of the oral tissues. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984. p. 253-9.
10. Mellesi W, Enislidis G, Lindner A, Schobel G, Ewers R, Drach J, et al. Solitary plasmacytoma of the mandible – a combined approach for treatment and reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26: 295-8.
11. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. A textbook of oral pathology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1983: p. 191-4.
12. Salisbury PL, Jacoway JR. Oral amyloidosis: A late complication of multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 48-50.
13. Sirois DA, Cohen SG, Greenberg MS. Maxillofacial plasmacytoma resulting in intraoral haemorrhage in a patient with multiple myeloma. *Special Care in Dentistry* 1991; 11: 168-1.
14. Epstein JB, Voss NJS, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestation of multiple myeloma. An unusual case and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 267-71.
15. Kearns GJ, Pogrel MA, Hanks DK, MacIntosh RB. Simultaneous masses of the palate and body of mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 783-6.
16. Hillerup S, Machtens E, Austermann KH. Diagnostische und therapeutische Aspekte des Myeloms für den Zahnärzte und Kieferchirurgen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1976; 31: 331-4.
17. Lee SH, Huang JJ, Pan WL, Chan CP. Gingival mass as the primary manifestation of multiple myeloma. Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 82: 75-9.
18. Raubenheimer EJ, Lello GE, Dauth J, Fayman MS, Dvornak N,

- Senekal JC. Multiple myeloma presenting as localized expansile jaw tumour. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17: 382-5.
19. Ramon Y, Oberman M, Horowitz I, Freedman A, Tadmor R. A large mandibular tumor with a distinct radiological »sun-ray effect« as the primary manifestation of multiple myeloma. *J Oral Surg* 1978; 36: 52-4.
  20. Raubenheimer EJ, Dauth J, Van Wilpe E. Multiple myeloma: a study of 10 cases. *J Oral Pathol* 1987; 16: 383-8.
  21. Ilankovan V, Moos KF, El Attar A. Intramedullary plasma cell tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19: 323-6.
  22. Wood NK, Goaz PW. Differential diagnosis of oral lesions. St Louis: Mosby; 1975. p. 319-51.
  23. Sippel HW, Natiella JR, Greene GW. Multiple myeloma: review and report of case. *J Oral Surg* 1969; 27: 808-19.
  24. Galton DAG, Brito-Babapulle F. The management of myelomatosis. *Eur J Haematol* 1987; 39: 385-98.

### **Forfattere**

*Pierre Hintze*, tandlæge, og *Peter Marker*, specialtandlæge, overtandlæge  
Kæbekirurgisk Afdeling K, Odense Universitetshospital

*Kai Schmidt*, overlæge, dr.med.  
Hæmatologisk Afdeling R1, Odense Universitetshospital

*Annelise Krogdahl*, overlæge, dr.med.  
Patologisk Institut, Odense Universitetshospital