

ABSTRACT

BAGGRUND - Centralt kæmpecellegranulom (Central giant cell granuloma - CGCG) er en sjælden, godartet læsion, som nærmest udelukkende er lokaliseret til kæberne. Det har kliniske, radiologiske eller histologiske ligheder med flere andre intraossøse læsioner. Ætiologien er stadig ukendt, men det viser sig, at genetiske mutationer er associeret med forekomsten af CGCG.

PATIENTTILFÆLDE - Tre drenge i alderen fem og seks år blev alle diagnosticeret med og behandlet for større CGCG-læsioner med få måneders mellemrum på Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Aarhus Universitetshospital.

KONKLUSION - Det er yderst relevant at følge børn med spontant og tidligt tandtab i kommunal tandpleje. Ved mistanke om patologiske forandringer henvises til hurtig udredning og diagnostik i hospitalsregi for at klarlægge diagnose og minimere skader på blivende tandanlæg og omkringliggende strukturer.

EMNEORD Central giant cell granuloma | giant cell lesions | jaw neoplasm | benign bone diseases



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
CHRISTIAN LIND AXELGAARD
christianlindaxelgaard@gmail.com

Tre patienttilfælde med centralt kæmpecellegranulom hos børn under syv år

CHRISTIAN LIND AXELGAARD, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Speciaalklinik for kæbekirurgi, Silkeborg

KIMIE BOLS ØSTERGAARD, tandlæge i videreuddannelse til specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi. Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

SVEN ERIK NØRHOLT, klinisk professor, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, ph.d., overtandlæge, Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Aarhus Universitetshospital, og Sektion for Kæbekirurgi og Oral Medicin, Institut for Odontologi og Oral Sundhed, Aarhus Universitet

PER JOHAN SIXTEN BLOMLÖF, overtandlæge, docent, ph.d., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Aarhus Universitetshospital

STEEN BÆRENTZEN, overlæge, Patologiafdelingen, Aarhus Universitetshospital

OTTO THORSSON, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Aarhus Universitetshospital

Accepteret til publikation den 13. maj 2025

[Online før print]

CENTRALT KÆMPECELLEGRANULOM (CGCG) er en sjældent forekommende, benign, destruktiv læsion i kæberne, som af WHO karakteriseres ved en uindkapslet spredning af mononukleære spindelformede og polygonale celler med tilstedeværelsen af osteoklastlignende, multinukleære kæmpeceller i en vaskulær baggrund (1). CGCG udgør ca. 7 % af alle benigne, tumorøse læsioner i kæberne (2). CGCG ses med øget hyppighed ved patienter med RASopatier, som er fænotypisk homogene grupper af genetiske syndromer, forårsaget af patogenetiske stamcellevariationer i dele af RAS/mitogen-activated protein kinase (RAS/MAPK) pathway (Faktaboks) (3); heriblandt neurofibromatose type 1 (NF1) og Noonans syndrom (NS) (4). CGCG forekommer også sporadisk uden kendte stamcellemutationer. Ved patienter med sporadiske CGCG ses også ofte genmutationer i MAPK-pathway proteiner som *KRAS*, *FGFR1* eller *TRPV4*, hvilket tyder på en genetisk årsag for udvikling af CGCG (5-8).

FAKTABOKS

MAPK-pathway'en er en af de vigtigste og mest undersøgte signaleringspathways. Den er centrum i et molekylært signaleringsnetværk, der styrer vækst, proliferation, differentiering og apoptose. Meget forenklet signalerer den gennem tyrosinkinaserceptorer, der fosforylerer et målprotein som respons på en stimulus, og dette sætter gang i reaktioner, som afgrænses ved defosforylering af et protein downstream. Den fungerer således som en kontakt, der kan tænde og slukke. Hvis der er mutationer i et af proteinerne i denne pathway, kan denne sidde fast i tændt eller slukket tilstand (9).

Sporadiske tilfælde af CGCG forekommer oftest i den anteriore del af mandiblen og debuterer typisk i de første tre årtier af livet (5). I de syndromiske tilfælde ses mere end 90 % posterioart for hjørnetænderne (10).

Læsionerne vokser normalt langsomt, men aggressiv adfærd er ikke ualmindeligt (2). CGCG opdeles i nonaggressive og aggressive subtyper (11), hvilket er vigtigt for valget af behandling, da de aggressive subtyper har en højere recidivtendens (10,12). Histologisk er CGCG identisk med "Brown tumor", som ses ved hyperparatyroidisme, men denne tilstand rammer typisk patienter over 50 år. Derfor er det vigtigt med en

endokrinologisk udredning for at sikre korrekt diagnose (13). Yderligere er det væsentligt at pointere, at CGCG ikke er det samme som den ossøse kæmpecelletumor/osteoklastom (Fig 1.), der praktisk taget aldrig ses i kæberne, men i stedet i lange rørknoglers epifyser og aksiale skelet og har en helt anden genetisk baggrund med mutation i *H3F3A*-genet, er endnu mere lokalt aggressiv og endda har en ganske lille risiko for hæmatogen metastasering og malign omdannelse (14).

PATIENTTILFÆLDE 1

Anamnese

En seksårig dreng blev henvist til en second opinion fra Pædiatrisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, hvortil patienten i første omgang var henvist med mistanke om malignitet eller kæmpecelletumor. Patienten havde spontant tandtab i fireårsalderen uden andre symptomer.

Klinik

Ved klinisk undersøgelse blev der observeret en blålig hævelse anteriort i underkæbefrontregionen.

Røntgen

CT-scanning viste diffus osteolyse i mandiblen fra midtlinjen og mod venstre, med involvering af -1,2. Destruktionen og ekspansionen havde ikke forårsaget resorption af tænderne (Fig. 2-3).

Histologi

Tidligere biopsi havde vist CGCG eller perifert kæmpecellegranulom. Ved ny patologisk gennemgang af præparatet blev CGCG bekræftet. Molekylærpatologisk analyse viste en KRAS-mutation, der understøttede diagnosen. ▶

Histologi

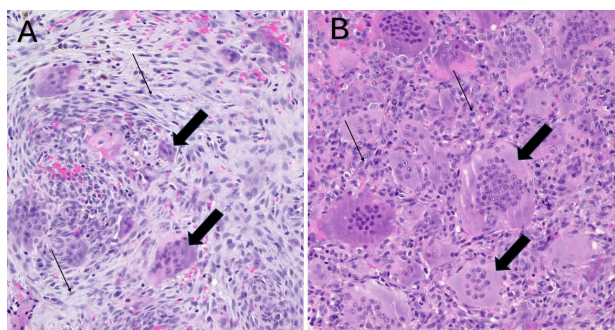


Fig. 1. Centralt kæmpecellegranulom i kæbe (A) med ossøs kæmpecelletumor/osteoklastom i os sacrum til sammenligning (B). Kæmpeceller af osteoklastlignende type (tykke pile) ses af lille til moderat størrelse i kæmpecellegranulomet og af moderat til stor størrelse i kæmpecelletumorer. De mononukleære celler (tynde pile) ses tenformede i fibrøs matrix i kæmpecellegranulomet og anderledes plumpe uden matrixdannelse i kæmpecelletumoren.

Fig. 1. Central giant cell granuloma in the jaw (A) with giant cell tumor of bone/osteoclastoma in the sacrum for comparison (B). Giant cells of osteoclast-like type (thick arrows) are seen in small to moderate size in the giant cell granuloma and in moderate to large size in the giant cell tumor. The mononuclear cells (thin arrows) appear spindle-shaped in a fibrous matrix in the giant cell granuloma and rather plump without matrix formation in the giant cell tumor.

Patienttilfælde 1 - Præoperativ CT-scanning

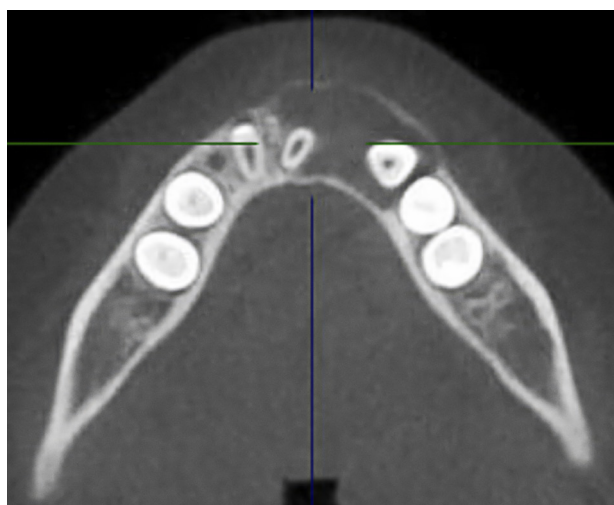


Fig. 2. Aksialt snit viser udtynding af både facial og lingval cortex.
Fig. 2. Axial view showing thinning of the labial and the lingual cortex.

Patienttilfælde 1 - Præoperativ CT-scanning

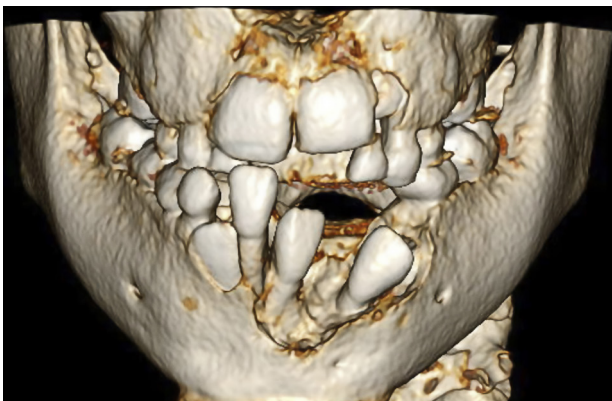


Fig. 3. 3D-rekonstruktion viser CGCG fra 2- til -2.

Fig. 3. 3D-reconstruction showing CGCG from 42 to 32.

Patienttilfælde 1 - Klinisk foto



Fig. 4. Præoperative forhold med blålig gennemskin og lokal hævelse.

Fig. 4. Preoperative conditions showing blue translucency and local swelling.

Patienttilfælde 1 - Klinisk foto



Fig. 5. Viser udtyndning af kortikal knogle og kavitet efter fjernelse af forandringen.

Fig. 5. Perioperative photo showing thinning of the cortical bone and the cavity after removal of the lesion.

Patienttilfælde 1 - 1-års kontrol

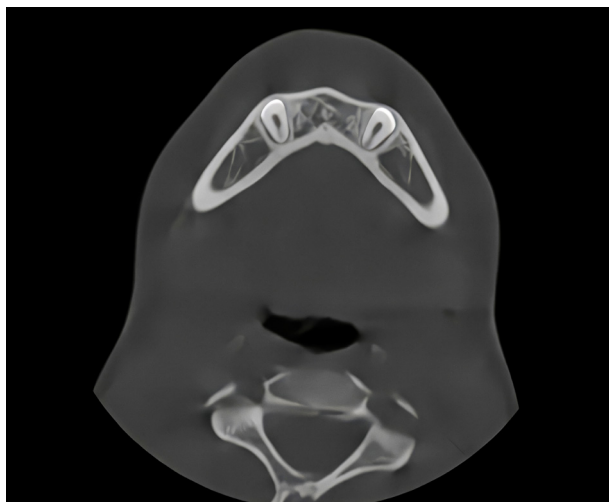


Fig. 6. Aksialt snit viser konsolidering af knogle i området.

Fig. 6. Axial view of consolidation of bone in the area.

Patienttilfælde 1 - 1-års kontrol

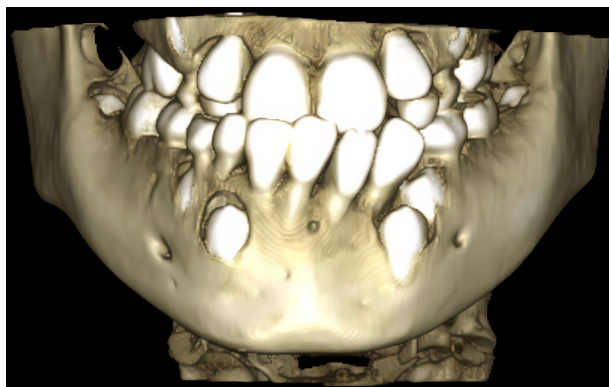


Fig. 7. 3D-rekonstruktion viser pågående opheling fra 2- til -2.

Fig. 7. 3D-reconstruction shows ongoing healing from 42 to 32.

Forløb

Patienten gennemgik en kirurgisk enukleering af tumor med bevaring af tænderne i samarbejde med Øre-, Næse- og Halskirurgisk Afdeling på AUH. Til etårs kontrol var der pågående ossøs healing og pæne kliniske forhold (Fig. 4-7).

PATIENTTILFÆLDE 2

Anamnese

En femårig dreng blev henvist fra den kommunale tandpleje med mistanke om cyste i underkæbefronten. Patienten havde mistet sine primære underkæbeincisiver som toårig og blev fulgt med intraorale røntgenbilleder. Han havde ikke haft symptomer, men oplevede let mobilitet af tænderne i området.

Patienttilfælde 2 – Præoperativ CBCT-scanning

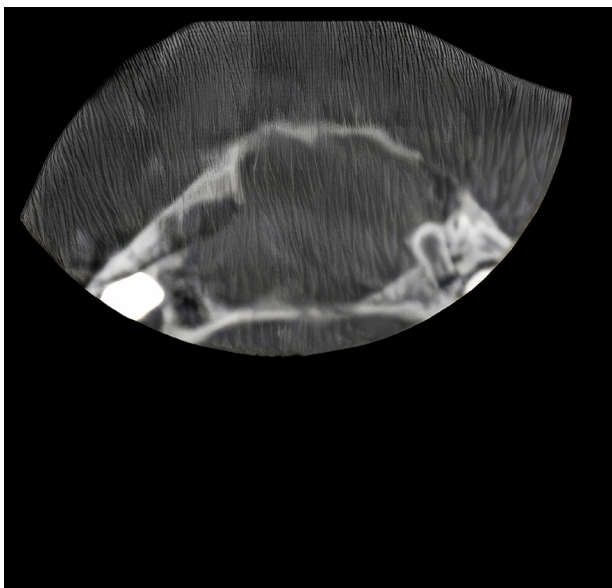


Fig. 8. Aksialt snit viser udtynding af både facial og lingval cortex.

Fig. 8. Axial view showing thinning of the labial and the lingual cortex.

Patienttilfælde 2 – Præoperativ CBCT-scanning

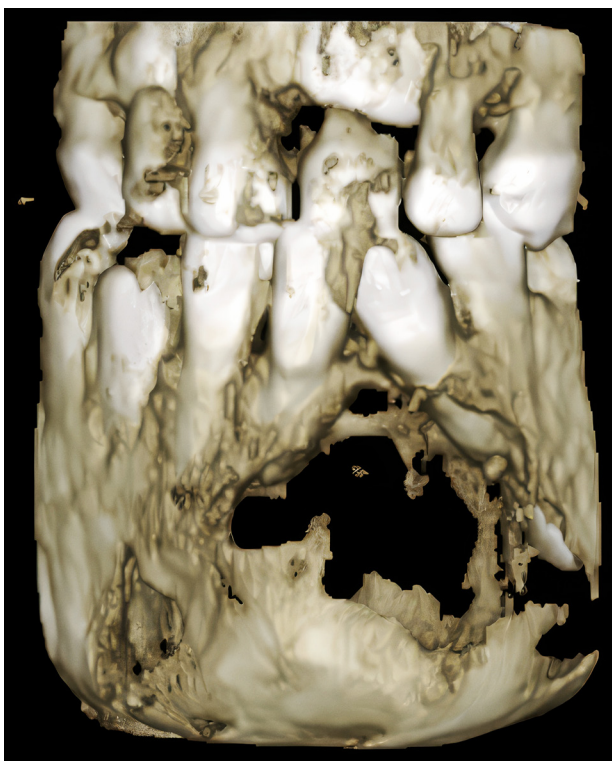


Fig. 9. 3D-rekonstruktion viser stor ossøs destruktion og displacering af rødder på nabotænder.

Fig. 9. 3D-reconstruction showing large intrabony lesion and displacement of the roots.

klinisk relevans

Sporadisk og tidligt tandtab kan skyldes forskellige patologiske tilstande med meget forskellige prognoser og behandlinger. Derfor er tidlig diagnostik vigtigt for at sikre den rigtige behandling på det rigtige tidspunkt.

Patienttilfælde 2 – 1-års kontrol



Fig. 10. Aksialt snit viser konsolidering af knogle i området.

Fig. 10. Axial view of consolidation of bone in the area.

Patienttilfælde 2 – 1-års kontrol

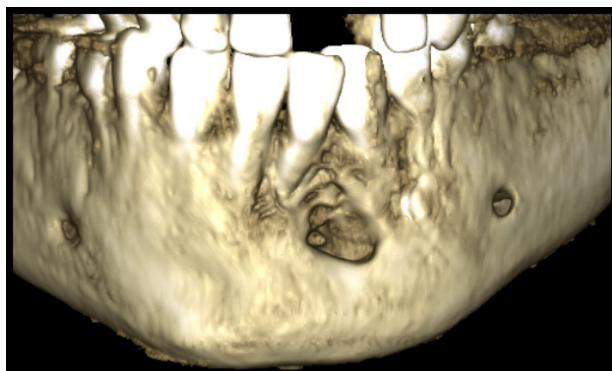


Fig. 11. 3D-rekonstruktion viser pågående ophealing i det afficerede område.

Fig. 11. 3D-reconstruction shows ongoing healing in the affected area.

Klinik

Ved klinisk undersøgelse blev der observeret blålig hævelse anterior i underkæbefronten.

Røntgen

En CBCT-scanning viste omfattende ossøs destruktion og displacement af rødderne (Fig. 8-9).

Histologi

Ved CGCG og enukleering blev der påvist KRAS-mutation.

Forløb

Initialt blev læsionen bioteret, hvorefter patienten blev udredt for eventuel hyperparatyroidisme, som blev afkræftet. Læsionen blev herefter enukleeret, og ved etårs kontrol var der pågående ossøs healing, forbedret tandstilling og fortsat udvikling af rødderne på nabotænderne (Fig. 10-11).

PATIENTTILFÆLDE 3

Anamnese

En femårig dreng blev henvist fra den kommunale tandpleje grundet spontant tandtab af 03+ og 02+ indenfor få måneder samt sporadiske smerter i området.

Klinisk

Klinisk undersøgelse viste en blålig hævelse af processus alveolaris.

Røntgen

Panoramaoptagelse viste radiolucens i region 3, 2, 1+ med resorption af 01+ (Fig. 12-14).

Histologi

Biopsi var foreneligt med CGCG, og molekylærpatologisk analyse viste en mutation i FGFR1. Der blev ikke fundet RNA-fusioner, som indikerede, at der ikke var tale om aneurysmal knoglecyste.

Forløb

Den indledende behandling blev udført i generel anæstesi med biopsi samt blodprøver til udredning for hyperparatyroidisme. Blodprøver viste let forhøjet parathyroideahormon (PTH) på 8,4 og normale værdier for plasma calcium, totalt calcium og fosfat. Den videre udredning for hyperparatyroidisme blev foretaget af Center for Sjældne Sygdomme. Opfølgende blod- og urinprøver viste alle normale forhold og ligeledes ingen tegn på hyperparatyroidisme. Den endelige behandling blev udført kort tid efter i form af enukleering af læsionen. Til etårs kontrol var der pæne kliniske og radiologiske forhold. Tandanlæggene var forskubbet, men erupterende og kontrolleres i børne- og ungetandplejen.

DISKUSSION

CGCG deler kliniske og radiologiske træk med andre kæmpecellelæsioner såsom kæmpecelletumor, solid aneurysmal knoglecyste, kerubisme og Brown tumor samt andre læsioner uden

Patienttilfælde 3 - Panoramarøntgen

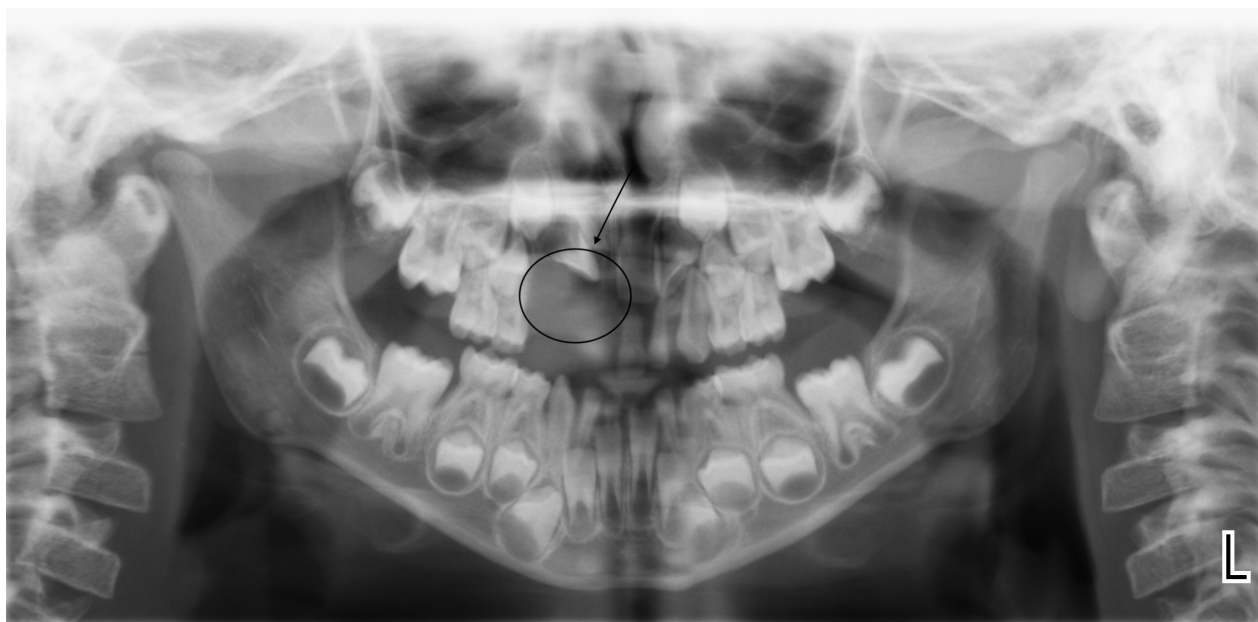


Fig. 12. Præoperativt panoramarøntgen viser større radiolucens regio 3,2,1+. Sort ring og pil viser udbredelse af læsionen.

Fig. 12. Preoperative panoramic x-ray showing a large radiolucency in region 3,2,1+. Black ring and arrow showing the extent of the lesion.

Patienttilfælde 3 - 1-års kontrol

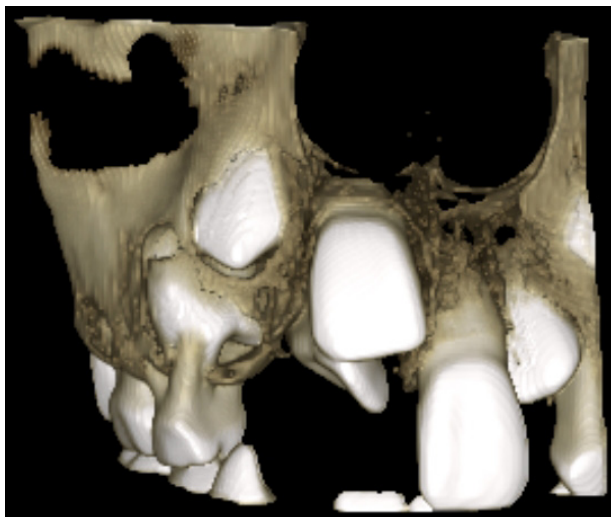


Fig. 13. Aksialt snit viser konsolidering af knogle i området.
Fig. 13. Axial view of consolidation of bone in the area.

kæmpeceller såsom ameloblastom og keratocyste. Grundig udredning med anamnese, biokemi og biopsi er afgørende for at sikre korrekt diagnose og valg af behandlingsmetode. Den primære behandlingsmetode ved CGCG forbliver enukleering, men ved større læsioner kan resektion og samtidig rekonstruktion være indiceret (15). Kæmpecelletumorer behandles mere radikalt pga. risiko for metastasering og malign transformation (14). Således kan korrekt diagnose forhindre unødvendige, mutilerende indgreb.

Der er fortsat debat om medicinsk behandling som alternativ eller supplement, men evidensen for medicinske interventioner såsom calcitonin, glukokortikoid eller bisphosphonat er indtil videre begrænset (16). Tandlægerne i den kommunale tandpleje, hvor patienterne ses regelmæssigt, kan medvirke

Patienttilfælde 3 - 1-års kontrol

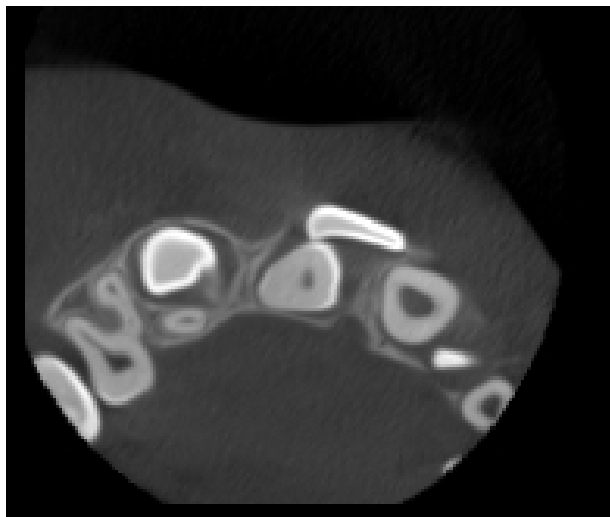


Fig. 14. 3D-rekonstruktion viser pågående opheling i det afficerede område.
Fig. 14. 3D-reconstruction shows ongoing healing in the affected area.

til tidlig diagnose og intervention. Hvis man oplever tidligt og spontant tandtab, som ikke kan forklares af traumer, kan man overveje udredning for eventuel patologisk tilstand. Da aggressiv vækst kan forekomme, er hurtig diagnostik værdifuldt for at kunne fjerne processen skånsomt og uden mutilerende indgreb.

KONKLUSION

Det er vigtigt at følge børn med spontant og tidligt tandtab. Mistanke om patologiske tilstande bør føre til udredning og diagnostik eventuelt i hospitalsregi for at udelukke patologisk tilstand samt minimere skader på blivende tandanlæg og omkringliggende strukturer. Korrekt diagnostik er essentielt for at sikre det rigtige behandlingsvalg. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

THREE BOYS UNDER THE AGE OF SEVEN WITH CENTRAL GIANT CELL GRANULOMAS

BACKGROUND - Central giant cell granuloma (CGCG) is a rare, benign lesion almost exclusively located in the jaw. It has similarities either clinically, radiologically or histologically to many other intraosseous lesions. The etiology is still unknown, but genetic mutations are linked to the occurrence of CGCG.

STUDY CASES - Three boys between the age of 5 and 6 years were diagnosed and treated for large CGCGs as much as the

same time at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aarhus University Hospital.

CONCLUSION - It is highly relevant to monitor children with spontaneous and early tooth loss in municipal dental care. With suspected pathological changes referral for rapid assessment and diagnostics in a hospital setting is important for minimizing damage to permanent tooth buds and surrounding structures.

LITTERATUR

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO classification of head and neck tumours, 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017.
2. Etoz M, Asantogrol F, Akyol R. Central giant cell granulomas of the jaws: retrospective radiographic analysis of 13 patients. *Oral Radiol* 2020;36:60-8.
3. Rauen KA. Defining RASopathy. *Dis Model Mech* 2022;15:dmm049344.
4. Miloro M, Quinn PD. Synchronous central giant cell lesions of the jaws: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:1350-5.
5. Ramesh V. "Central giant cell granuloma" – an update. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020; 24: 413-5.
6. Ruddocks LA, Nascimento AF, Bhattacharyya I et al. Central odontogenic fibroma in association with brown tumor of hyperparathyroidism in a patient with neurofibromatosis type 1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2022;133:e26-32.
7. Luna M, Wolsefer N, Zambrano CX et al. Giant cell lesions of the jaws involving RASopathy syndromes. *Acta Stomatol Croat* 2022;56:77-88.
8. Gomes CC, Gayden T, Bajic A et al. TRPV4 and KRAS and FGFR1 gain-of-function mutations drive giant cell lesions of the jaw. *Nat Commun* 2018;9:4572.
9. Orton RJ, Sturm OE, Vyshemirsky V et al. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. *Biochem J* 2005;392 (Pt2):249-61.
10. Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RS et al. Central giant cell lesion of the jaws: an updated analysis of 2270 cases reported in the literature. *J Oral Pathol Med* 2018;47:731-9.
11. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H et al. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:708-13.
12. Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C et al. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:346-54.
13. Keyser JS, Postma, GN. Brown tumor of the mandible. *Am J Otolaryngol* 1996;17:407-10.
14. Hoarau E, Quilhot P, Baaroun V et al. Oral giant cell tumor or giant cell granuloma: how to know? *Heliyon* 2023;9:e14087.
15. Thesbjerg K, Reibel J, Pinholt EM. Centralt kæmpecellegranulom – diagnostik og behandling. *Tandlægebladet* 2010;114:876-84.
16. de Lange J, van den Akker HP, Veldhuijzen van Zanten GO et al. Calcitonin therapy in central giant cell granuloma of the jaw: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:791-5.