

## ABSTRACT

**BAGGRUND** - Langerhanscelle-histiocytose er en sjælden blodsygdom, som kan afficere hud, knogler, indre organer, tandkød, øjne, øre og centralnervesystemet. Ætiologien og patogenesen er ukendt. Sygdommen er karakteriseret ved et unormalt højt antal af histiocytter og vævsdestruktion. Langerhanscelle-histiocytose udviser et varierende sygdomsbillede fra isolerede knogtelæsioner til en generaliseret lidelse med hududslæt, organinvolvement, smerter og diabetes insipidus. Sygdommen kan debutere i mundhulen og kæbeskelettet, men også optræder sekundært her i forbindelse med en generaliseret lidelse. Diagnosen stilles ved histologisk undersøgelse, og behandlingen afhænger af sygdommens udbredelse.

**PATIENTILFÆLDE** - En 42-årig mand blev henvist fra Hæmatologisk Afdeling til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital med henblik på diagnostik af en 10 x 16 mm radiolucent forandring i venstre side af underkæben. Patienten var kendt med Langerhanscelle-histiocytose. Excisionsbiopsi verificerede diagnosen Langerhanscelle-histiocytose i mandiblen. Patienten blev behandlet med lokal strålebehandling kombineret med intravenøs injektion med bisfosfonat.

**KONKLUSION** - En velafgrænset radiolucent forandring i mandiblen kan repræsentere forskellige patologiske tilstande. Klinisk og radiologisk undersøgelse kombineret med en vævsprøve er ofte nødvendigt for at stille den endelige diagnose.

**EMNEORD** diagnosis | histiocytosis | mandible | lymphatic diseases | pathology



Henvendelse til førsteforfatter  
**ANNE-METTE WEGGE-NYMANN**  
anwegg@rm.dk

## Langerhanscelle-histiocytose i mandiblen

**ANNE-METTE WEGGE-NYMANN**, uddannelsesstandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, og Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

**ILSE CHRISTIANSEN**, overlæge, dr.med., postgraduat klinisk lektor, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

**PIA BENEDIKTE ASSCHENFELDT**, overlæge, Patologisk Institut, Aalborg Universitetshospital

**THOMAS STARCH-JENSEN**, klinisk professor, overtandlæge, ph.d., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, postgraduat klinisk lektor, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

► Accepteret til publikation den 14. juni 2018

Tandlægebladet 2018;122;578-82

**L****ANGERHANSCELLE-HISTIOCYTOSE (LCH)** er en sjældent forekommende blodsygdom karakteriseret ved et unormalt højt antal af histiocytter og vævsdestruktion. Sygdommen blev første gang beskrevet som eosinofilt granulom i 1865 af den engelske læge Thomas Schmit (1). Efterfølgende blev sygdomskomplekserne eosinofilt granulom, Hand-Schüller-Christian og Letterer-Siwe samlet under betegnelsen Histiocytosis X, da de udviste samme histologiske karakteristika (2). LCH blev i 1987 introduceret af Histiocyte Society som fællesbetegnelse for de tre ovennævnte sygdomme, og WHO har efterfølgende kategoriseret LCH under benigne histiocytiske sygdomme (Tabel 1) (3-5).

LCH forekommende i Danmark med en årlig incidens på 0,6 pr. 100.000 (6). Sygdommen kan optræde i alle aldersgrupper, men ses overvejende hos børn, idet mere end halvdelen af patienterne er under 10 år, med en overvægt af drenge (2:1) (6,7). LCH udviser et varierende sygdomsbillede fra isolerede knogtelæsioner til en generaliseret lidelse med organinvolvement. LCH kan debutere i mundhulen eller kæbeskelettet. De hyppigste orale manifestationer er ulceration af mundslimhinden, gingivitis i relation til det afficerede område, løsløst af tænder, præmatur fældning af primære tænder og hævelse kombineret med smerter og funktionsnedsættelse (4,8). De radiologi-

ske forandringer kan variere fra en mindre isoleret opklaring til større destruktions i kæbeskelettet (4,9,10). Ætiologien og patogenesen er ukendt, men sygdommen er kendetegnet ved vækst af umodne Langerhansceller, der af ukendte årsager spredes lokalt i vævet svarende til affektionen, ledsaget af hvide blodlegemer og plasmaceller. Halvdelen af patienterne med LCH har mutation af B-Raf proto-oncogene (*BRAF*-genet), der har indvirkning på celledeling og differentiering (11,12). LCH klassificeres efter udbredelse, sværhedsgrad samt graden af organinvolvering (Tabel 2). Der er opstillet tre diagnostiske histopatologiske kriterier for at stille diagnosen LCH, hvoraf de to skal opfyldes (Tabel 3). Behandlingen afhænger af sygdommens udbredelse og kan involvere kirurgi, kemoterapi, strålebehandling og lokal injektion af kortikosteroid. Kortikosteroidinjektioner anvendes fortrinsvis i kombination med medicinsk behandling ved en generaliseret lidelse eller som lokal injektion i isolerede knoglelæsioner (5,13-15).

I nærværende artikel præsenteres en 42-årig mand med en symptomgivende hård fast hævelse langs underkanten af mandiblen, og de differentialdiagnostiske overvejelser diskuteres.

## PATIENTTILFÆLDE

### Anamnese

En 42-årig mand blev henvist fra Hæmatologisk Afdeling til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, med henblik på diagnostik af en radiolucet forandring i venstre side af mandiblen. Patienten var kendt med LCH siden 2009 med udbredelse til lungerne, ribben, mastoidet, mellemrøret, occipitalknoglen samt ryghvirvlerne. Tidligere behandling af patientens LCH involverede strålebehandling mod ryghvirvlerne, kemoterapi samt medicinsk behandling med kortikosteroider og bisfosfonatinjektioner. Patientens almenstilstand var kompromitteret af aortastenose med kunstig hjerteklap, leverpåvirkning og diabetes.

### Aktuelt

Patienten havde en måned forinden bemærket en mindre fast hævelse i venstre side af underkæben, der var smertefuld ved berøring. Patienten havde et igangværende ambulans kontrolforløb ved Hæmatologisk Afdeling, og computertomografisk scanning (CT-scanning) af underkæben viste en 10 x 16 mm radiolucet forandring langs underkanten af basis mandibulae strækkende sig fra -2 til -5 (Fig. 1).

### Objektiv undersøgelse

*Ekstraoralt* – Langs underkanten af basis mandibulae strækkende sig fra -3 til -5 fandtes en hård fast og immobil hævelse, der var lettere smertefuld ved berøring.

*Intraoralt* – Hævelsen langs basis mandibulae kunne ikke lokaliseres eller palperes gennem mundslimhinden. Der var ingen patologiske forandringer i tænder eller slimhinde, som kunne relateres til den ekstraorale hævelse.

### Radiologisk undersøgelse

Ortopantomografi samt CT-scanning kombineret med helkropspositronemissionstomografi, også kaldet PET-scanning, viste en 10 x 16 mm velafgrænset unilokulær radiolucet opklaring

## Histiocytiske sygdomme

### Benigne histiocytiske sygdomme

- Dendritisk cellerelateret
- Langerhanscelle-histiocytose
- Sekundær dendritisk celleproces
- Juvenil xanthogranulom
- Solitær histiocytom

### Maligne histiocytiske sygdomme

- Monocytrelateret
- Leukæmi
  - Monocytisk leukæmi
  - Akut myelomonocytisk leukæmi (AML)
  - Kronisk myelomonocytisk leukæmi (CMML)
- Ekstramedullær monocytisk sarkom
- Dendritisk cellerelateret histiocytisk sarkom
- Makrofagrelateret histiocytisk sarkom

**Tabel 1.** WHO's klassifikation af de histiocytiske sygdomme.

**Table 1.** WHO classification of histiocytic diseases.

## LCH klassifikation

Unifokal LCH med fokus i hud, knogle, lymfeknuder, slimhinde m.m.

Multifokal LCH uden organinvolvering med flere foci med hud og knogledestruktion

Multifokal LCH med organinvolvering, hvor kroppens indre organer, fx lunger, milt og lever, involveres

**Tabel 2.** LCH-klassifikationen er baseret på sygdomsudbredelsen, sværhedsgraden samt graden af organinvolvering.

**Table 2.** LCH classification is based on the location of the disease, severity of the disease and the number of organs involved.

## Histiopatologiske kriterier for diagnosen LCH

Ved standard Hematoxylin-Eosin-farvning ses en stor komponent af Langerhansceller og eosinofile granulocytter

Immunhistokemisk farvning med antigenmarkører skal påvise histiocytære celler, der farves positivt for antigenerne CD1A og S100

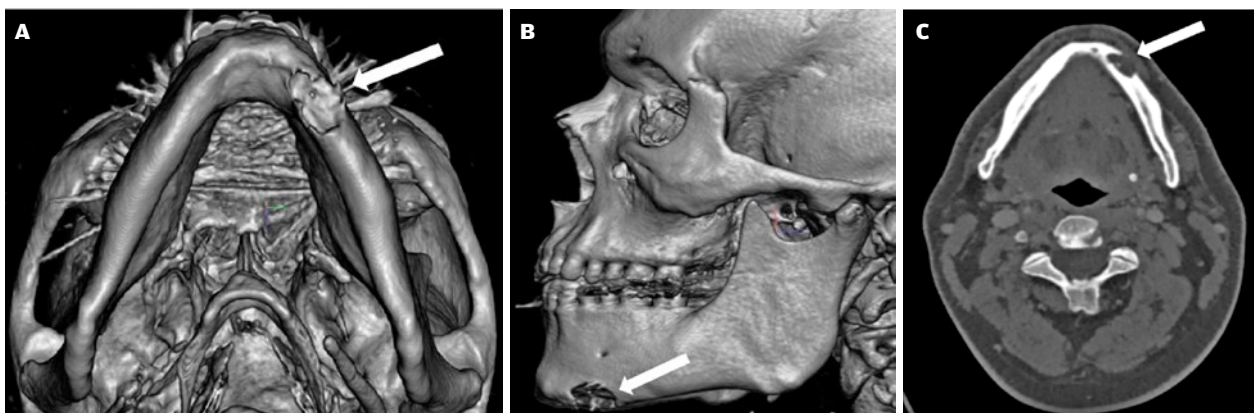
Ved elektromikroskopi skal der forekomme såkaldte Bierbecks granulæ i Langerhanscellen. Denne metode anvendes sjældent, idet immunhistokemiske indfarvninger foretrækkes

**Tabel 3.** Der er tre diagnostiske histopatologiske kriterier for at stille diagnosen LCH, hvoraf de to skal opfyldes.

**Table 3.** There are three diagnostic histopathological criteria for diagnosing LCH, two of which must be met.

strækkende sig fra -2 til -5 (Fig. 2). Der var ingen radiologiske forandringer i tænderne eller omliggende knogle, som kunne relateres til opklaringen i mandiblen. ▶

## CT-scanning



**Fig. 1.** Tredimensionel CT-scanning illustrerende en velafgrænset unilokulær radiolucent opklaring langs underkanten af basis mandibulae (hvid pil). **A.** Tredimensionel rekonstruktion af aksialt snit. **B.** Tredimensionel rekonstruktion af sagittalt snit. **C.** Aksialt snit.

**Fig. 3.** Three-dimensional CT-scan illustrating a well-defined unilocular radiolucent lesion at the lower border of the mandible (white arrow). **A.** Three-dimensional reconstruction axial image. **B.** Three-dimensional reconstruction sagittal image. **C.** Axial image.

### Tentativ diagnose og behandlingsplan

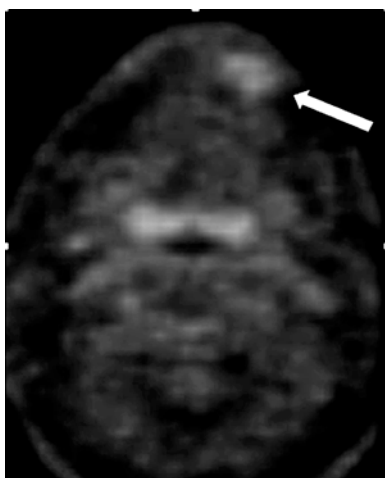
På baggrund af ovenstående anamnese samt klinisk og radiologisk undersøgelse blev der stillet følgende tentative diagnose: neoplasma benignum mandibulae (LCH). Til verificering af den kliniske diagnose fandtes indikation for excisionsbiopsi.

### Behandling

I generel anæstesi blev der lagt en 3 cm skarp incision gennem hud og underhud langs indersiden af basis mandibulae.

Med stump dissektion blev platysma og halsfascien gennemskåret til periost under hensyntagen til nervus facialis ramus marginalis, hvorefter der blev skåret skarpt igennem periost. Hævelsen blev frilagt i hele sin udstrækning, hvor der fandtes gennembrud af den kortikale knogle langs basis mandibulae (Fig. 3). Kaviteten var beklædt med en tyk bræmme af blødtvæv, som blev løsnet fra omliggende knogle og sendt til histologisk undersøgelse. Der blev foretaget grundig sårtoilette og lagvis suturering.

## PET-CT



**Fig. 2.** PET-CT aksialt snit illustrerende en velafgrænset unilokulær opklaring langs underkanten af basis mandibulae (hvid pil).

**Fig. 2.** PET-CT axial image illustrating a well-defined unilokulær radiolucent lesion at the lower border of the mandible, (white arrow).

## Klinik

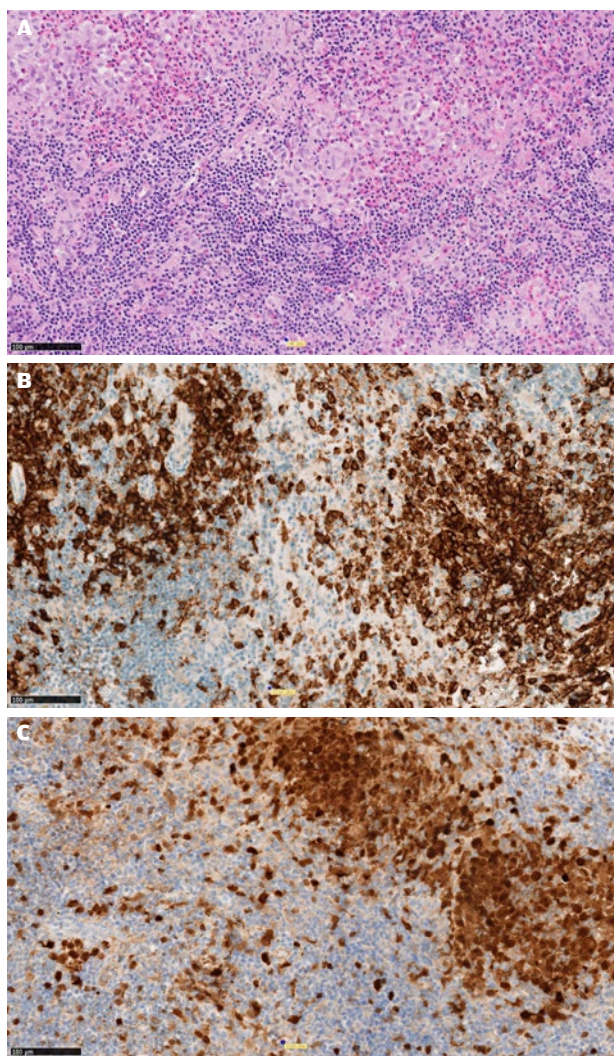


**Fig. 3.** Klinisk foto viser basis mandibulae under fjernelse af det patologiske væv.

**Fig. 3.** Clinical photo showing basis mandibulae during removal of the pathologic tissue.



## Histologi



**Fig. 4. A.** HE (Hematoxylin-Eosin farvning) 10x viser udsnit af LCH med tætte ansamlinger af Langerhanske celler med ledsagende eosinofile granulocytter og lymfocytære celler. **B.** CD1a 10x viser immunhistokemisk farvning for antigen CD1a med kraftig reaktion i de Langerhanske celler. **C.** S100 10x viser immunhistokemisk farvning for S100 protein med markering i de Langerhanske celler.

**Fig. 4. A.** HE (Hematoxylin-Eosin staining) 10x shows LCH with clustering of Langerhans cells with eosinophilic granulocytes and lymphocytes. **B.** CD1a 10x shows immunohistochemical staining for antigen. CD1a shows a strong reaction of the Langerhans cells. **C.** S100 10x shows immunohistochemical staining for the S100 protein with marking of the Langerhans cells.

### Histologisk undersøgelse

Præparatet bestod af bløddelsvæv, men også knoglepartikler med reaktive forandringer. Hovedparten af materialet bestod af et fibrøst stroma, der i flere områder var infiltreret af lymfocytter og histiocytære celler samt en del eosinofile granulocytter. De histiocytære celler sås ofte med rigeligt eosinofilt cytoplasma og langovale kerner med let indsnøring. Disse celler var positive for CD1a samt S100, som er markører for Langerhansceller. Billedet var foreneligt

## klinisk relevans

Langerhanscelle-histiocytose er en sjælden blodsygdom med ukendt årsag. Sygdommen forekommer hyppigst ved børn under 10 år, men kan optræde i alle aldersgrupper. Langerhanscelle-histiocytose udviser et varierende sygdomsbillede, og behandlingen afhænger af sygdoms-udbredelsen. Langerhanscelle-histiocytose kan debutere i mundhulen og kæbeskelettet eller optræde sekundært i mundhulen til en generaliseret lidelse. Løsning af tænder, tidlig fældning af primære tænder, ulcerationer, større eller mindre knoglelæsioner, hævelser og smerter er de hyppigst forekommende mundhulelæsioner. Kendskab til de kliniske og radiologiske fund samt differentialdiagnoser til Langerhanscelle-histiocytose er væsentligt ved vurdering af radiologiske forandringer i kæbeskelettet.

med Langerhanscelle-histiocytose. Der blev ikke vist mutation i BRAF-genet for mutationerne V600E, V600K og V600D (Fig. 4).

### Behandling og kontrol

Der blev iværksat lokal strålebehandling af mandiblen med 24Gray/12 fraktioner samt bisfosfonat intravenøs injektion hver 4. uge. Behandling med kemoterapi kombineret med kortikosteroid blev fravalgt grundet patientens diabetes og arbejde med længerevarende rejseperioder. Patienten vil blive kontrolleret ved regelmæssig ambulant undersøgelse i Hæmatologisk og Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

### DISKUSSION

I nærværende artikel præsenteres en 42-årig mand med en symptomgivende hård fast hævelse langs underkanten af mandiblen. Radiologisk undersøgelse viste en velafgrænset radiolucent forandring strækkende sig fra -2 til -5. Patienten var kendt med LCH med udbredelse til lungerne, ribben, mastoidet, mellemøret, occipitalknoglen samt ryghvirvlerne. Hævelsen i mandiblen blev derfor tentativt diagnosticeret som LCH i forbindelse med en generaliseret lidelse, hvilket blev verificeret ved excisionsbiopsi.

Differentialdiagnostik indbefatter at skelne mellem forskellige sygdomme med overlappende symptomer. I aktuelle patienttilfælde var diagnosen LCH oplagt, da patienten tidligere havde fået stillet denne diagnose. Imidlertid vil de radiologiske differentialdiagnoser til en velafgrænset unilokulær radiolucent forandring i mandiblen omfatte et bredt spektrum af neoplastiske og ikke-neoplastiske tilstande, heriblandt kæbecyster og odontogene tumorer (16).

I det aktuelle patienttilfælde fandtes en mindre velafgrænset unilokulær radiolucent forandring i mandiblen, der differentialdiagnostisk kunne repræsentere en kæbecyste. Imidlertid viste den radiologiske forandring beliggende under canalis mandibulae et ekspansivt vækstmønster og fandtes ikke i relation til en tand. Det radiologiske billede var således ikke karakteristisk for en kæbecyste. ▶

Størstedelen af de benigne odontogene tumorer præsenterer sig klinisk og radiologisk som velfrænsede, langsomt voksende og asymptomatiske forandringer (17,18). Imidlertid kan benigne tumorer som ameloblastom, odontogent myxom/myxofibrom og forkalkende epitheliale odontogene tumorer (Pindborg tumor) have et aggressivt vækstpotentiale og en høj recidivfrekvens (17,18). I det aktuelle patienttilfælde fandtes en symptomgivende, velfrænset forandring i underkæben med ekspansiv vækst uden relation til nærliggende tand. En odontogen tumor kunne derfor ikke udelukkes.

De hyppigste maligne tumorer i kæbeskelettet inkluderer osteosarkomer, metastaser og karcinomer. Maligne tumorer i kæberne er oftest hurtigt voksende, diffust afgrænsede, vokser invasivt, respekterer ikke de omgivende anatomiske strukturer og kan metastasere (19). Aktuelle patienttilfælde viste ikke oplagte kliniske eller radiologiske forandringer i kæbeskelettet, som kunne give mistanke om en malign tumor.

Aktuelle patienttilfælde repræsenterer et godt eksempel på en generaliseret lidelse med orale manifestationer og illustrerer nødvendigheden for tandlæger af at have en bred viden om patologi. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

**BACKGROUND** - Langerhans cell histiocytosis is a rare blood disease, which can affect skin, bone, internal organs, gingiva, eyes, ear and central nervous system. The disease is of unknown etiology and characterized by an abnormal high histiocyte count and tissue destruction. Langerhans cell histiocytosis exhibits a varying disease pattern from isolated bone lesions to a generalized condition with skin rash, organ involvement, pain and diabetes insipidus. The disease can initially appear in the oral cavity and jaws, but also appear secondary in the oral cavity in connection to a general condition. The diagnosis is verified by a histologic examination and treatment depends on the spread of the disease.

**CASE REPORT** - A 42-year-old man was referred from the Haematology Department to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aalborg University Hospital, for diagnosis of a 10 x 16 mm radiolucent lesion in the left side of the lower jaw. The patient had previously been diagnosed with Langerhans cell histiocytosis. An excision biopsy verified the diagnosis Langerhans cell histiocytosis in the mandible. Treatment with local radiation therapy and intravenous injection of bisphosphonate was initiated.

**CONCLUSION** - A defined radiolucent cavity in the mandible can represent different pathologic conditions. Clinical and radiologic examination in combination with histologic examination is required for a definite diagnosis.

## LITTERATUR

- Coppes-Zantinga A, Egeler RM. Historical review. The Langerhans cell Histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;116:3-9.
- Nezelof C, Basset F. Langerhans cell histiocytosis research. Past, present and future. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:385-406.
- Favara BE, Feller AC, Pauli M et al. Contemporary classification of histiolytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
- WORLD HEALTH ORGANISATION. World Health Organisation classification of tumors. Pathology & genetics. Head and neck tumors. *Ear Nose Throat J* 2006.
- HISTIOCYTE SOCIETY. LCH-IV International collaborative treatment protocol for Langerhans cell histiocytosis. (Set april 2018). Tilgængelig fra: URL: <https://histiocytesociety.org/pages/2011-hs--lch-iv>
- Carstensen H, Ørnvold K. Langerhanscelle-histiocytose (histiocytose X) hos børn. *Ugeskr Læger* 1993;155:1779-83.
- Carstensen H, Ørnvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark 1975-89. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:387-8.
- Marcussen M, Jensen T, Rosthøj S et al. Langerhanscelle-histiocytose – en oversigt og præsentation af et patienttilfælde. *Tandlægebladet* 2009;113:290-6.
- Hartman KS. Histiocytosis X: a review of 114 cases with oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49:38-54.
- Eckardt A, Schultze A. Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients. *Oral Oncol* 2003;39:687-94.
- Badalian-Very G, Vergilio JA, De-gar BA et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919-23.
- Loo E, Khalili P, Beuhler K et al. BRAF V600E mutation across multiple tumor types: correlation between DNA-based sequencing and mutation-specific immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017. [Epub ahead of print]
- Lee SH, Yoon HJ. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localized langerhans cell histiocytosis of the mandible: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116:255-60.
- Baptista AM, Camargo AF, de Camargo OP et al. Does adjunctive chemotherapy reduce remission rates compared to cortisone alone in unifocal or multifocal histiocytosis of bone? *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:663-9.
- Bartnick A, Friedrich RE, Röser K et al. Oral Langerhans cell histiocytosis. *J craniomaxillofac Surg* 2002;30:91-6.
- Reibel J, Kragelund C. Ny WHO-klassifikation: Odontogene cyster og tumorer samt potentielt maligne lidelser – en opdatering. *Tandlægebladet* 2018;3:2-12.
- Marx RE, Stern D. Oral and Maxillofacial Pathology. A rationale for Diagnosis and Treatment. Illinois; Quintessence Books 2003;635-81.
- WORLD HEALTH ORGANISATION. World Health Organisation classification of tumors. Pathology & genetics. Head and neck tumors. *Ear Nose Throat J* 2006.
- White SM. Malignant Lesions in the Dentomaxillofacial Complex. *Radiol Clin North Am* 2018;56:63-76.

# Giv dine patienter god information

Se og bestil brochurerne på [Tdlnet.dk](http://Tdlnet.dk)

