

## Die Langerhanszell-Histiozytose mit multiplen eosiniphilen Granulomen im Ober- und Unterkiefer

**Sprache:** Deutsch

**Autoren:** Dr. med. Dr. med. dent. Christian Kleier, PD Dr. med. Dr. med. dent. Johannes Kleinheinz,  
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h.c. Ulrich Joos  
Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie, Münster

**Datum/Veranstaltung/Ort:**

1.-3. Juni 2000

51. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Bad Homburg

Poster Award

Poster-Preis der Tagung

### Einleitung

Im Jahre 1953 führte Lichtenstein den Begriff der Histiocytosis X ein (7), unter dem das eosinophile Granulom, der Morbus Hand-Schüller-Christian und die Letterer-Siwe Erkrankung subsumiert wurden. Immunhistologische Untersuchungen ergaben die überwiegend monoklonale Proliferation von CD 1 positiven Histiocyten (Langerhanszellen) (8), so daß 1987 die Erkrankungen dieses Formenkreises unter dem Begriff der Langerhanszell-Histiozytose zusammengefaßt wurden (12), die wiederum in die Klassifikation der histiozytären Veränderungen als Klasse-I-Histiozytose eingegliedert wurde (3). Das klassische Bild der Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung, als die chronische disseminierte Variante der Langerhanszell-Histiozytose beschrieben, wird durch die Trias Exophthalmus, Diabetes insipidus und Skelettveränderungen definiert. Die skelettalen Läsionen treten vor allem im Bereich des Kiefers, des Schädels, der Rippen und des Femur auf. Die Veränderungen der Augen und der Diabetes insipidus sind Folgen von Zellgranulomen im Bereich der Hypophyse, die als Typ IV Läsionen des ZNS klassifiziert werden (11). Die Therapie richtet sich vor allem nach der Anzahl und Lokalisation der beteiligten Organsysteme (6) und reicht von Exzision der Läsion über niedrigdosierte Cortisontherapie bis hin zur Chemotherapie. Eine Strahlentherapie wird allgemein abgelehnt (4).

### Fallbeschreibung

Beschrieben wird der Fall eines 30-jährigen Mannes, der erstmals im Mai 1997 eine schmerzhafte Schwellung rechts frontoparietal verspürte. Nach radiologischer Diagnostik (Abb. 1) wurde die Läsion in einem neurochirurgischen Eingriff entfernt und pathohistologisch als Langerhanszell-Histiozytose diagnostiziert (Abb. 6, 7 und 8).

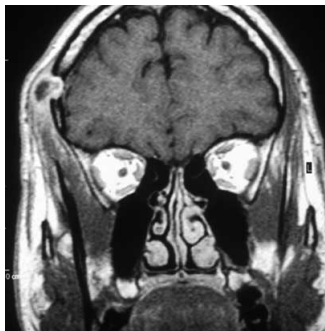


Abb. 1: MRT der frontoparietalen Läsion rechts



Abb. 2: MRT mit Darstellung der Hypophysenstielverdickung

6 Wochen nach der Entlassung traten bei dem Patienten ein quälendes Durstgefühl verbunden mit einer Xerostomie, rezidivierende Cephalgien und ein Bulbusdruckgefühl auf. Die weitere Diagnostik ergab eine unklare Hypophysenstielverdickung (Abb. 2) sowie einen manifesten Diabetes insipidus bei konstanten peripheren Hormonkonzentrationen und fehlendem Anhalt für eine hypothalamisch-adenohypophysäre Insuffizienz. Der Diabetes insipidus konnte mit Miniringabe zufriedenstellend eingestellt werden, eine Skelettszintigraphie ergab keinen Hinweis auf weitere Herde. Im Februar 1998 stellte sich der Patient erstmalig in der Poliklinik für Parodontologie zur Abklärung einer generalisierten Parodontitis vor (Abb. 3 und 4). Die angefertigte OPG Aufnahme (Abb. 5) zeigte ausgeprägte ossäre Destruktionen in allen vier Quadranten.



Abb. 3: Klinisches Bild der generalisierten Parodontitis mit Gingivarezession an Zahn 46

Abb. 4: Klinisches Bild der generalisierten Parodontitis mit Gingivarezession an den Zähnen 31 und 41

Aufgrund der Anamnese wurden Proben aus allen Bereichen gewonnen, die Läsionen komplett kürettiert und simultan die nicht erhaltungswürdigen Zähne extrahiert. Die pathohistologische Begutachtung ergab eine Langerhanszell-Histiozytose in allen Bereichen, lediglich der IV. Quadrant zeigte keinen Befall. Im Rahmen der interdisziplinären Knochentumorkonferenz wurde die abschließende Diagnose einer Langerhanszell-Histiozytose (Typ Hand-Schüller-Christian) gestellt, die aufgrund des Befallsmusters als Ein-System-Erkrankung mit Befall multipler Skelettanteile gewertet wurde. Nach Ausschluß weiterer Herde durch ein Ganzkörper-MRT wurde eine kombinierte Therapie mit Vinblastin (6mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36) und Decortin (40mg p.o. täglich über 28 Tage) eingeleitet, mit dem Ziel, die Regression der Granulome besonders in den betroffenen Kieferabschnitten zu verbessern und somit die Grundlage für eine notwendige Rekonstruktion zu schaffen. Nach Beendigung der Kombinationstherapie wurden erneut Biopsien aus den betroffenen Arealen gewonnen, die keinerlei Hinweis auf das Fortbestehen der Granulome ergaben. Eine MRT Untersuchung der Sella zeigte einen rückläufigen Befund im Bereich des Hypophysenstieles. Nach Abschluß eines zweiten identischen Therapiezyklus wurde die knöcherne Rekonstruktion und implantatgestützte Versorgung des Patienten geplant.



Abb. 5: OPG mit Darstellung ausgeprägter ossärer Destruktionen im Ober- und Unterkiefer

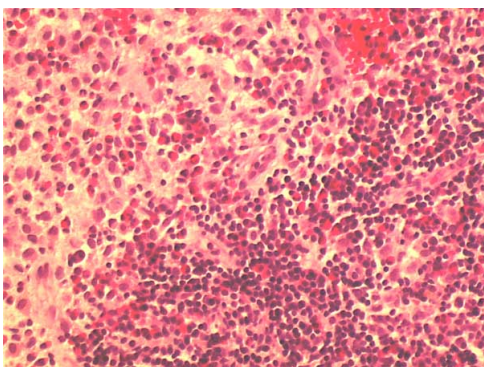


Abb. 6: Histologisches Bild (HE-Färbung)

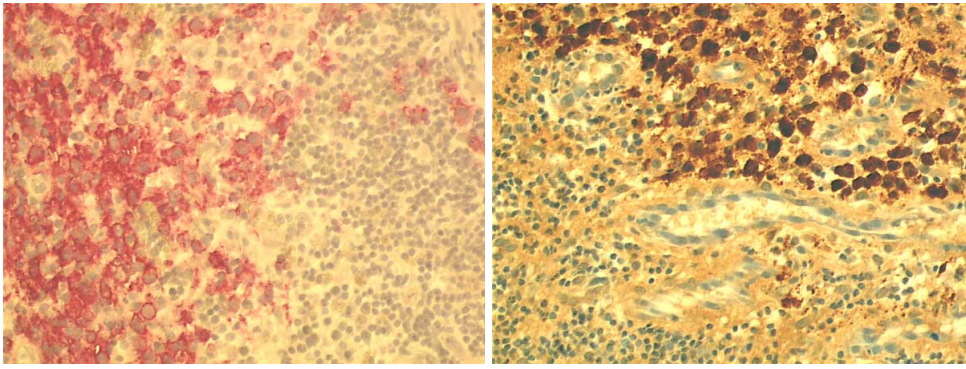


Abb. 7: Immunhistologisches Bild (CD 1a-Färbung)

Abb. 8: Immunhistologisches Bild (S-100-Färbung)

## Diskussion

Die Langerhanszell-Histiozytose stellt ein eher selten auftretendes Geschehen dar, welches am ehesten als Dysfunktion des Immunsystems (4) zu bezeichnen ist. Der Häufigkeitsspitzen liegt zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr, betroffen sind jedoch alle Altersgruppen. Die Ein-System-Erkrankung gilt als gutartig, Spontanremissionen nach Verläufen über Monate oder Jahre sind häufig zu beobachten. Einzelne Knochenläsionen, besonders häufig im Schädel auftretend, bedürfen nur der Therapie bei Schmerzen, in lasttragenden Knochen oder bei funktionellen Störungen. Eine intraläsionale Applikation von Steroiden erscheint nach ersten Ergebnissen vielversprechend (2). Säuglinge mit Multisystembefall haben jedoch auch heute noch, aufgrund von Organversagen, ein hohes Mortalitätsrisiko, trotz spezieller kombinierter Chemotherapien. Die Gruppe der Patienten mit Multisystembefall ohne Organversagen, die einer systemischen Therapie bedürfen, weisen oftmals einen fluktuierenden Verlauf auf, die Erkrankung kann sich sogar "ausbrennen" (1).

Im Bereich der Therapie gibt es derzeit keine allgemeingültigen Konzepte (6). Aufgrund unterschiedlicher Ansichten über die Natur der Erkrankung (reaktiv oder maligne) entwickelten sich zwei Ansätze: (a) der konservative Ansatz mit Minimaltherapie (kurzzeitige Prednisolongabe und anschließender cytostatischer Therapie mit Vincristin, Vinblastin und VP-16 in Ausnahmefällen) und (b) die intensive Langzeit-Chemotherapie (Vinblastin, VP-16, Prednisolon, Methotrexat, Doxorubicin). Ein wesentliches Kriterium bei der Auswahl der Therapie stellt die Anzahl und die Lokalisation der befallenen Systeme dar (6). Es ist für alle Patienten mit der Diagnose Langerhanszell-Histiozytose zu fordern, den Diabetes insipidus und eine ZNS Beteiligung frühzeitig auszuschließen. Die Untersuchung der Wahl stellt dabei das MRT dar, die Szintigraphie erwies sich hierfür als nicht zuverlässig (11). Bei Befall der Kiefer stehen parodontale Veränderungen im Vordergrund (5, 9, 10) und sind oftmals der Einstieg zur Diagnose dieser Erkrankung.

## Literatur


1. Broadbent, V., Egeler, R.M., Nesbit, M.E.: Langerhans cell histiocytosis ? clinical and epidemiological aspects. Br J Cancer 70, Suppl. 23: S11-S16, 1994.
2. Egeler, R.M., Thompson, R.C., Voute, P.A., Nesbit, M.E.: Intraläsional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans? cell histiocytosis. J Pediatr Orthop 12: 811-814, 1992.
3. Favara, B.E., Feller, A.C., Pauli, M., Jaffe, E.S., Weiss, L.M., Arico, M., Bucsky, P., Egeler, R.M., Elinder, G., Gadner, H., Gresik, M., Henter, J.I., Imashuku, S., Janka-Schaub, G., Jaffe, R., Ladisch, S., Nezelof, C., Pritchard, J.: Contemporary classification of histiocytic disorders. Med Ped Oncol 29(3): 157-166, 1997.
4. Hefti, F., Jundt, G.: Langerhanszell Histiozytose. Orthopäde 24:73-81, 1995.
5. König, J., Plagmann, H.-C.: Differentialdiagnostische Überlegungen bei lokalisierten parodontalen Destruktionen: Langerhanszell-Histiozytose (LCH) vs. lokalisierte juvenile Parodontitis. Parodontologie 1: 33-43, 1998.
6. Ladisch, S., Gadner, H.: Treatment of Langerhans cell histiocytosis ? evolution and current approaches. Br J Cancer 70, Suppl. 23: S41-S46, 1994.
7. Lichtenstein, L.: Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer Siwe disease and Hand Schuller Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol 56: 84-102, 1953.
8. Nezelof, C., Basset, F., Rousseau, M.F.: Histiocytosis X; histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. Biomedicine 18: 365-371, 1973.
9. Saunders, J.G.C., Eveson, J.W., Addy, M., Bell, C.N.: Langerhans cell histiocytosis presenting as bilateral eosinophilic granulomata in the molar region of the mandible. J Clin Periodontol 25: 340-342, 1998.
10. Zimmermann, R., Rutsatz, K., Stengel, B., Gross, G.: Orale Langerhans-Zell-Granulomatose unter dem Bild einer nekrotisierenden Gingivostomatitis. Mund Kiefer GesichtsChir 2: 101-103, 1998.
11. Report of the Histiocyte Society Workshop on Central Nervous System (CNS) disease in Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Med Pediatr Oncol 29: 73-78, 1997.
12. Writing group of the Histiocyte Society: Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1: 208-209, 1987.




**Kontakt-Adresse:**

Dr. med. Dr. med. dent. Christian Kleier  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie  
Waldeyerstraße 30  
D-48149 Münster

**Poster Faksimile:**



Klinik und Poliklinik  
für Mund- und Kiefer-Gesichtschirurgie  
Waldeyerstraße 30  
48129 Münster



Westfälische Wilhelms-Universität  
Münster

P 16

## Die Langerhanszell-Histiozytose

### mit multiplen eosinophilen Granulomen im Ober- und Unterkiefer

Christian Kleier, Johannes Kleinheinz, Ulrich Joos

#### Einleitung

Im Jahre 1957 führte Lichtenstein den Begriff der Histiozytose X ein (1), unter dem die eosinophile Granulozytose, der Morbus Hand-Schüller-Cristow und die Langerhans-Zell-Erkrankung subsumiert wurden. Immunhistologische Untersuchungen ergaben die Überwiegend monoklonale Proliferation von CD1+ Histiozyten (Langerhanszellen) (2), so daß 1987 die Erkrankung dieses Fermentkrites unter dem Begriff der Langerhanszell-Histiozytose zusammengefaßt wurden (3), die wiederum in die Klassifikation der histiozytären Verleerungen als Klasse-S-Histiozytose eingegliedert wurde (4). Die klassische Bild der Hand-Schüller-Cristow-Erkrankung, als die chronische disseminierte Variante der Langerhanszell-Histiozytose betrachtet, wird durch die Trias Exophthalmos, Diabetes insipidus und Sklerotischenringbildung definiert. Die distalen Gliedmaßen treten vor allem im Bereich des Kiefers, des Schädels, der Rippen und des Femur auf. Die Verleerungen der Augen und der Diabetes insipidus sind Folgen von Zellinfiltrationen im Bereich der Hypophysen, die als Typ IV Langerhans-Zell-Histiozytose werden (11). Die Therapie richtet sich vor allem nach der Anzahl und Lokalisation der betroffenen Organorgane (8) und nicht von Extensio der Läsion über niedrig-dosierte Corticosteroidtherapie bis hin zur Chemotherapie. Eine Strahlentherapie wird allgemein abgelehnt (6).

#### Fallbeschreibung

Beschrieben wird der Fall eines 30-jährigen Mannes, der erstmals im Mai 1957 eine schmerzlose Schwellung rechts Intraoralis vermerkt. Nach radiologischer Diagnostik (Abb.1) wurde die Läsion in einem neurohistologischen Präparat erstmals und pathologisch als Langerhanszell-Histiozytose diagnostiziert (Abb.6, 7 und 8).


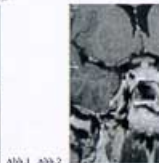



Abb.1 Abb.2

6 Wochen nach der Entlassung traten bei dem Patienten ein quiescentes Quasidagel verstanden als eine Neurose, rezidivierende Cephalgien und ein Diabetes mellitus auf. Der weitere Diagnostik ergab eine schwere Hypophysenverleerung (Abb.3) sowie einen manifesten Diabetes insipidus bei kortisoldepletter Hypophysenverleerung und fehlendem Anhalt für eine hypothalamisch-neurohypophysäre Insuffizienz. Der Diabetes insipidus konnte mit Miansintherapie (Miansin®) eingestellt werden, eine Strahlentherapie ergab keinen Hinweis auf weitere Heilung. Im Februar 1968 traten sich der Patient erstmals in der Zahnklinik für Parodontologie zur Abklärung eines generalisierten Parodontitis vor (Abb.3 und 4). Die angefertigte OPG Aufnahme (Abb.5) zeigte ausgeprägte eozinophile Destruktionen in allen vier Quadranten.






Abb.3 Abb.4

Aufgrund der Anamnese wählten wir bei allen Bereichen der Läsionen komplexe Begleittherapie und stützten die nicht erhaltungsbedingte Zahnelemente. Die pathologische Begleittherapie ergab eine Langerhanszell-Histiozytose in allen Bereichen, lediglich der IV. Quadrant zeigte keine Befall. Im Rahmen der immunologischen Knochenmarkuntersuchung wurde die abschließende Diagnose einer Langerhanszell-Histiozytose (Typ Hand-Schüller-Cristow) gestellt, die aufgrund des Befalles in allen Systemen als Typ-Syndrom-Formulierung mit Befall multipler Systemen gewertet wurde. Nach Anamnesis wies der Patient eine Quasidagel-MRT wurde eine konservative Therapie mit Vorhormontherapie (1) (Tab. 1, 8, 13, 22, 29, 30) und Diuretika (10) (z.B. nach einer 28-tägigen Zyklierung, mit dem Ziel, die Aggravation des Diabetes insipidus zu vermeiden) zu schaffen. Nach Beendigung der Kortikosteroidtherapie wurden erneut Therapien an den betroffenen Stellen begonnen.

#### Diskussion

Die Langerhanszell-Histiozytose stellt ein eher seltenes Geschehen dar, welches sich ebenso als Dysfunktion des Immunsystems (9) zu beschreiben ist. Der Häufigkeitsgrad liegt zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr, betroffen sind jedoch alle Altersgruppen. Die Ein-Syndrom-Erkrankung gilt als gutartig, Spontanremissionen nach Verläufen über Monate oder Jahre sind häufig zu beobachten. Eosinophile Knochenläsionen, besonders häufig an Schmelz mittelekt, bedingen eine Therapie bei Schmerzen, in hartnäckigen Knochen oder bei funktionellen Störungen. Eine intraskeletale Applikation von Steroiden erscheint nach einem Ergebnissen vorteilhaft (2). Beteiligte mit Multisystembefall haben jedoch auch heute noch, aufgrund von Organversagen ein hohes Mortalitätsrisiko, was spezielle konservative Chemotherapie. Die Gruppe der Patienten mit Multisystembefall ohne Organversagen, die einer systemischen Therapie bedürfen, weisen oftmals einen fulminanten Verlauf auf, die Erkrankung kann sich sogar „autonoma“ (1).

Im Bereich der Therapie gibt es derzeit keine allgemeingültigen Kriterien (6). Aufgrund unterschiedlicher Ansichten über die Natur der Erkrankung (reaktiv oder maligne) entwickelten sich zwei Ansätze: a) der konservative Ansatz mit Minimaltherapie (kurzzeitige Prednisolongabe und anschließende systemischer Therapie mit Vincristin, Vinorelbine und VP-16 in Antriebsfeld) und b) die intensive Langzeit-Chemotherapie (Vinorelbine, VP-16, Prednisolon, Mithramycin, Doxorubicin). Ein wesentliches Kriterium bei der Auswahl der Therapie stellt die Anzahl und die Lokalisation der betroffenen Systeme dar (6). Es ist für alle Patienten mit der Diagnose Langerhanszell-Histiozytose zu fordern, ein Diabetes insipidus und eine ZNS-Beteiligung frühzeitig anzuschließen. Die Untersuchung der WHO stellt über die MRT dar, die Strahlentherapie erwies sich hierfür als nicht verlässlich (11). Bei Befall der Kiefer sind parodontale Veränderungen im Vordergrund (3, 9, 10) und sind oftmals die Einstieg zur Diagnose dieser Erkrankung.

**Literatur:**

1. Brachtel, V., Egler, R.M., und Nöcker, E. *Rev J Cancer* 70, Suppl. 23: S11-S14, 1994. 2. Egler, R.M., Hertzog, R.C., Voss, P.A., Welsh, M.E. *J Pediatr Oncol* 11: 411-414. 3. Foster, B.E., Feller, A.C., Pugh, M., Hitt, E.S., Weiss, L.M., Aoyagi, M., Bosky, P., Egler, R.M., Flacker, G., Galanter, H., Gresek, M., Harter, J.L., Imshiki, S., Jones-Schick, G., Jaffe, R., Leibel, S., Neidof, C., and Pincard, J. *Med Pediatr Oncol* 23(3): 337-346, 1997. 4. Herfi, F. und Janak, O. *Orbital* 24(73-81), 1995. 5. König, J. und Pagnan, H.-C. *Parodontologie* 1: 33-43, 1991. 6. Lachish, S. und Galanter, H. *Rev J Cancer* 70, Suppl. 23: S41-S46, 1994. 7. Langerhans, J. *Arch Pathol* 34: 84-102, 1953. 8. Nishizaki, C., Inoue, M., Horiuchi, H. *Immunol* 11: 365-371, 1973. 9. Saito, S., Saito, J., O.C., Iwama, J.W., Auld, M., and Bell, C.N. *J Clin Pathol* 25: 340-341, 1994. 10. Zimmmerman, R., Saitani, K., Stoppel, D., und Gress, G. *Med Kopf Gesicht* 2: 211-210, 1998. 11. Report of the Histiozytose Society Workshop on CNS Disease in Langerhans Cell Histiozytose *Med Pediatr Oncol* 29: 73-78, 1997. 12. Writing group of the Histiozytose Society *Lancet* 1: 204-208, 1987.