

Yard. Doç. Dr. İbrahim ALADAĞ*
Yard. Doç. Dr. Mehmet GÜVEN*
Yard. Doç. Dr. Ahmet EYİBİLEN*
Yard. Doç. Dr. Doğan KÖZSEOĞLU**
Araş. Gör. Dr. Fatih TURAN*

İletişim (Correspondance)

İbrahim ALADAĞ
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi
Anabilim Dalı
Tokat

Tel: +356 2129500 / 1086, 1242, 1244

e-mail: ibrahim@hotmail.com

* Kulak Burun Boğaz,
Baş Boyun Cerrahisi A.D.
GOÜ

** Patoloji A.D.
GOÜ

ARAŞTIRMA

MANDİBULANN EOZİNOFİLİK GRANÜLOMLARI

ÖZET

Eozinofilik granüloma (EG), Langerhans hücreli histiyositozis hastalık grubunun lokalize ve en iyi formudur. Tüm EG olgularının %10-20'sinde lezyonun yeri çenelerdir. En sık rastlanılan bulgular, palpe edilebilen kitle ve ağrıdır. Radyolojik görünümleri ile çoğu olgu, malign kemik tümörlerini taklit edebilirler. Kesin tanı ancak biyopsi ile konur. Hastalığın tedavisinde cerrahi küretaj, radyasyon terapisi, sistemik kemoterapi ile steroid uygulamalarını içeren yöntemler kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Langerhans Hücreli Histiyositozis, eozinofilik granüloma

RESEARCH

EOSINOPHILIC GRANULOMAS OF THE MANDIBLE

SUMMARY

Eosinophilic granuloma is a local and the mildest form of Langerhans' Cell Histiocytosis. Nearly 10% to 20% of all cases of eosinophilic granuloma occur in the jaws. The most frequent symptoms of the disease are palpable mass and pain. Radiographic appearance of several cases can mimic malignant bone tumors. Biopsy is necessary for definitive diagnosis. The methods of the treatment include surgical curettage, radiation therapy, systemic chemotherapy and corticosteroid therapy.

Keywords: Langerhans' Cell Histiocytosis, eosinophilic granuloma

GİRİŞ

Eozinofilik granuloma (EG), ilk defa 1893 yılında Histiyo-sitosis X olarak tarif edilen 3 lenfoproliferatif hastalığın en sık görülen formudur. Diğer iki tipi Letterer-Siwe Sendromu ve Hand-Schüller-Christian Hastalığı'dır. Asıl bozukluğun öncül Langerhans hücrelerinde olduğunun ortaya konulmasıyla beraber, son dönemde bu hastalık grubu Langerhans hücreli histiyositosis (LHH) olarak da anılır olmuştur.¹

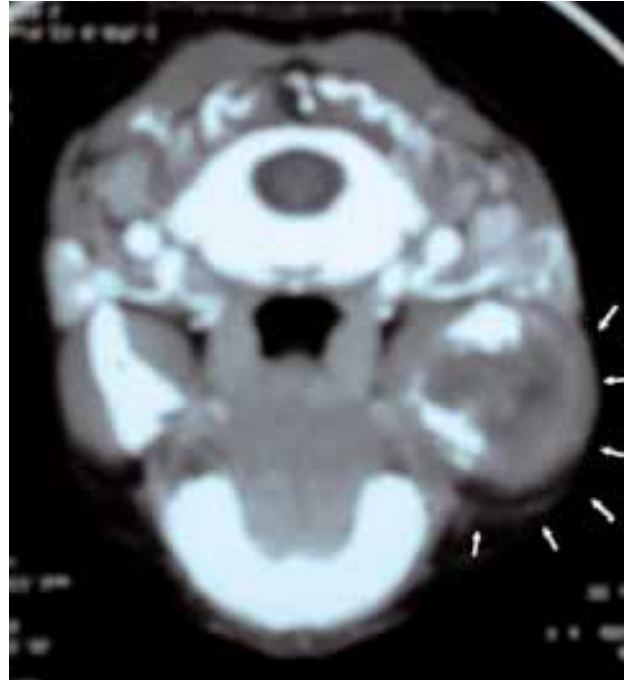
LHH kemik, akciğer, santral sinir sistemi, cilt, mukoza ve lenf nodları gibi retikulo-endotelial sisteme ait organlarda histiyositlerin anormal proliferasyonu ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastalığın sebep ve patogenezi henüz aydınlatılmamıştır. Sebep, enfeksiyonlar ve tekrarlayan enflamasyonlara bağlı olarak hücrel immünitede ortaya çıkan anormal cevap olabilir.² Hücrel immünitedeki oluşan bu bozukluğun, timus displazisine bağlı olduğu hipotezini savunanlar da vardır.³

LHH grubunu oluşturan 3 hastalık, vücudun farklı böl-gelerindeki değişik klinik bulgularla birbirinden ayrılır. Diabetes insipidus, ekzoftalmus ve kafa kemiklerinde defektlerle seyreden Hand-Schüller-Christian Hastalığı, kronik yaygın form olarak bilinmektedir. Sıklıkla ciltte ve iç organlarda yaygın lenfadenopatiler oluşturan hastalık genellikle kafatası ve hipofiz bezinin granümatöz infiltrasyonlarıyla sonuçlanmaktadır. Letterer-Siwe Sendromu ise yaygın multiple organ tutulumlarıyla hızlı progresyon gösteren, grubun akut yaygın formudur. Bu hastalık genellikle infantlarda görülür ve fatal seyreder.

EG ise soliter veya multifokal kemik lezyonlarıyla karakterizedir ve diğer iki hastalığa göre çok daha iyi huylu ve sınırlı bir seyir göstermektedir. EG, bütün LHH olgularının yaklaşık %50-60'ını oluşturmaktadır.⁴ El ve ayak kemikleri dışında insan iskeletinin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir.^{5,6} Bu yazıda, tanı ve tedavisi tarafımızdan yapılan bir olgu nedeniyle, mandibulanın eozinofilik granülomları gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Dört yaşında bayan hasta, Şubat 2004'de Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş ve Boyun Cerrahisi polikliniğine, sol yüz yarısında bir aydır devam eden şişlik ve ağrı şikayeti ile getirildi.



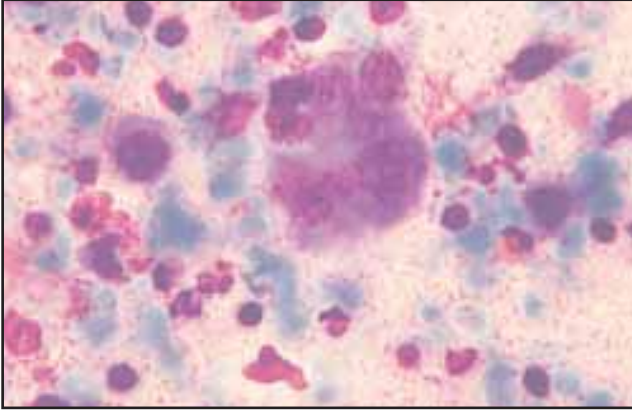
Şekil 1 : Olgunun preopretatif BT görünümü. Oklar angulus mandibuladaki destrüktif lezyonu göstermektedir.

Yapılan muayenesinde mandibula sol angulusu ve ramusu kaynaklı, 4x4 cm büyüklüğünde, sert, fiks, sınırları tam ayırt edilemeyen, düzgün yüzeyli, palpasyonla hassasiyet veren kitle saptandı. Kitle üzerindeki cilt ve oral mukoza normaldi. Temporomandibüler eklem hareketleri ve boyun muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Hastanın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde; sol mandibula angulusunu ve ramusunu kısmen destrükte eden, masseter ve pterigoid kas ile çevre dokulardan net sınırları ayırt edilemeyen, 30x35 mm ebatlarında, yer yer kistik alanlar içeren solid kitle görüldü (Şekil 1). Vücudun genel radyolojik taramasında ikincil bir lezyon tespit edilmedi. Yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) sonucunda sitolojik bulgular eozinofilik granüloma ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 2).

Genel anestezi altında, transoral yolla, mandibula angulusundaki ve ramusundaki kitle total olarak çıkarıldı. İşlem sırasında mandibula bütünlüğü korunabildi ve greftlemeye ihtiyaç duyulmadı. Biyopsi materyalinin kesitlerinde, diffüz tarzda infiltrasyon gösteren neoplastik gelişim, başlıca veziküler görünümde kromatin paternine sahip yarıklanmalar ve lobülasyonlar gösteren nükleuslu, genişçe sitoplazmalı Langerhans hücrelerinden oluştuğu ve bu hücrelerin çoğunda multi-

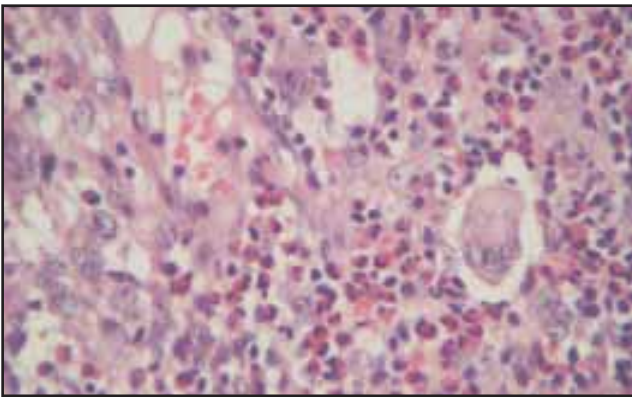
nükleer formlarının izlendiği dikkati çekti. İnfiltrasyona çok sayıda binükleer eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği gözlemlendi (Şekil 3). Hastanın yaşı ve yapılan cerrahi tedavinin yeterliliği göz önüne alınarak postoperatif radyoterapi planlanmadı. Hastamız postoperatif 39. ayda herhangi bir rekürrens olmaksızın takip edilmektedir. Operasyon sonrası 36. aydaki manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) şekil 4'te gösterilmektedir.



Şekil 2 : İnce iğne aspirasyon yaymalarında zeminde eozinofiller arasında multinükleer özellikte lobüle nükleuslu histiositik hücreler görülmektedir.

TARTIŞMA

LHH hastalık grubunun kronik lokalize formu olarak da bilinen EG, diğer iki formun aksine, lenfoproliferatif hastalıkların benign alt grubunda incelenmektedir.¹ Genellikle hayatın ilk dekadında olmak üzere, çocukluk ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar. Erkek cinsiyet kadınlara göre iki kat daha fazla etkilenmektedir.⁷



Şekil 3 : Multinükleer formların da eşlik ettiği çok sayıda langerhans hücresi ile eozinofil lökositlerden oluşan infiltrasyon görülmektedir.

Eozinofilik granülomlar soliter veya multifokal lezyonlar olarak ortaya çıkabilir.⁸ EG için, monositotik EG, polisitotik EG terimleri de kullanılmaktadır. Soliter EG'ye, multifokal tutulumu göre %70-75 oranında daha sık rastlanır.⁹ Lezyonlar ayak ve eller dışında vücudun herhangi bir yerinde kemik iskelette ortaya çıkabilir. Sıklıkla kafatası kemikleri, kaburgalar ve femur tutulur. Erişkinlerde mandibula ve kostaların tutulumu daha sıktır.^{9, 10} Çok nadir olarak, benzer lezyonlar tek başına veya multifokal hastalığın bir parçası olarak deri, akciğer ve midede de bulunabilir.

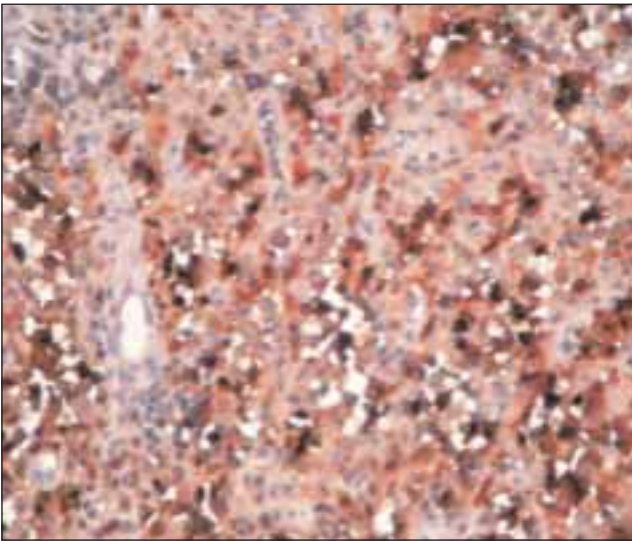
Mandibulanın EG'leri genellikle soliter lezyonlar olarak ortaya çıkmasına rağmen, diğer kafatası kemiklerinin multifokal tutulumu ile beraber görülmesi de seyrek bir durum değildir. Dagenais ve arkadaşlarının 29 olguluk serilerinde, alt ve üst çenenin EG'lerinin 28'inde mandibular tutulumun olduğunu ve tüm olguların %48,3'ünde ise mandibulada soliter lezyon olduğunu bildirmişlerdir.¹¹ Hartman ise, 114 maksillo-mandibular EG'li olgunun %76'sında mandibula tutulumunu bildirmiştir. Ayrıca lezyonların genellikle mandibula posteriorunda oluştuğunu ve sıklıkla dento-alveolar kısımla ilişkili olduğunu belirtmiştir.¹² Bu yazıda bildirilen olgumuzda, lezyon mandibula angulus ve ramusunu tuttuğu, dento-alveolar kısım, oral mukozaya ve cilt invazyonu yapmadığı gözlemlendi. Ayrıca yapılan klinik ve radyolojik değerlendirmelerle vücudun başka bir yerinde diğer bir tutulum tespit edilmedi.



Şekil 4 : Postoperatif 36. ayda olgunun MRG görüntülemesi. Nüksü düşündürdüğü herhangi bir bulgu gözlenmemektedir.

Hastalar genellikle ağrı ve şişlik nedeniyle hekime başvururlar. Ağız içi bulgular peridontitis, gingivitis, ülserasyonlar, kanama ve lökoplazidir. Lezyon ile ilişkili dişler mobilize olabilir. Kemik destrüksiyonlarına sonucu fasiyal asimetri, oklüzyon bozuklukları ve patolojik fraktürler görülebilir.^{12, 13, 14} Mandibula kondilinin tutulduğu olgularda çene hareketlerinde kısıtlılık görülebilir. Nadiren, asemptomatik olgularda, rutin radyolojik değerlendirmelerde lezyon tespit edilebilir. Radyolojik olarak, mandibula EG'leri radyolüsen olarak görülür. Dento-alveolar kısımla ilişkisi olmayan soliter interosseos lezyonlar, çevresel sınırları belirgin yuvarlak veya eliptik bir şekil gösterirler. Vücudun diğer bölgelerinde görülen EG'lerden farklı olarak, alveolar kısımla ilişkili mandibula lezyonlarında skleroz görülmektedir. Bu durumun, oral kontaminasyonlar nedeniyle sık tekrarlayan enflamatuvar olaylar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Periostal yeni kemik oluşumları EG'li olguların büyük bir çoğunluğunda gözlenmektedir.¹¹

Riskli olgularda, teknesyumlu kemik taramaları multifokal lezyonları ortaya koymada oldukça duyarlı bir tekniktir. Ancak, cilt, karaciğer, dalak, akciğerler ve hipofiz gibi etkilenebilecek diğer organların değerlendirilmesinde, tamamlayıcı radyografik görüntüleme teknikleri gerekebilir. Hastalığın kemik dışı tutulumları genellikle multifokal EG'li olgularda gözlenmektedir.¹⁵



Şekil 5: S-100 ile kuvvetli sitoplazmik pozitif boyanma gösteren Langerhans hücreleri

Osteomyelitis, lenfoma, mandibulanın odontojenik veya non odontojenik kistleri bu lokalizasyonda sık görülen ve benzer klinik bulgular gösteren lezyonlardır. Bu lezyonlarla ve özellikle malign tümörlerle ayırıcı tanıları mutlaka yapılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile tanıya yaklaşılmasına rağmen, kesin tanı frozen incelemelerle konulur.¹⁶ Mikroskopik bakıda, histiyosit tabakaları arasında değişik oranlarda eozinofil, lenfosit plazma hücreleri ve nötrofiller gözlenir. Eozinofilik komponentler dağınık olgun hücrelerden geniş hücre kümelerine kadar değişebilir. Elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerde, proliferatif hücrelerin stoplazmalarında Birbeck granülleri (HX cisimcikleri) olarak adlandırılan tübüler yapıların görülmesi LHH için karakteristiktir. S-100 protein ve CD1 antijeniyle pozitif immün boyama ile tanı kesinleştirilir.^{7, 13} Olgumuza ait immüno-histokimyasal görüntüleme şekil 5'te görülmektedir.

Günümüzde, EG tedavisinde cerrahi küretaj, düşük doz radyasyon tedavisi ve kemoterapi, tek başına veya kombine olarak başarılı şekilde kullanılmaktadır.^{17, 18} Ulaşılabilir bölgelerde lezyonun cerrahi küretajı ilk seçenektir.¹² Kısmi küretaj sonrası, büyük damar ve sinirlere yakın kısımların ultrasonik cerrahi aspirasyon ile tam olarak çıkarılabileceği bildirilmiştir.¹⁹ Küretaj sonrası patolojik fraktür olabilecek olgularda aynı seansta kemik greftleme yapılmalıdır.⁹ Soliter EG olgularında intralezyonel steroid kullanımına ait çalışmalar mevcuttur.^{20, 21} Etki mekanizması tam açıklanamamasına rağmen, uygulama sonrası ağrının hızlı bir şekilde kaybolması ve hızlı radyolojik düzelme, steroidin diğer bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

Cerrahi yaklaşımın zor olabileceği bölgelerde, rekürren lezyonların tedavisinde, radyoterapi cerrahiye alternatif olabilir.^{19, 22, 23} Radyoterapinin fokal EG olgularında, ilk tedavi seçeneği olarak kullanımı da bildirilmiştir.²⁴ Ancak, radyoterapinin sekonder malign transformasyonlar oluşturabileceği ve özellikle çocuklarda büyüme merkezlerini, lensi ve dental folikülleri olumsuz yönde etkileyeceği unutulmamalıdır.

Kemoterapi cerrahi tedavi ve radyoterapiye yardımcı bir metot olarak kullanılmaktadır.^{23, 25} Cerrahi tedavi radyoterapi-den alınan sonuçların genellikle tatminkar olması nedeniyle, kemoterapi sıklıkla tedavinin başarısız kaldığı veya çevresel yayılımın olduğu olgularda tercih edilir.²⁴

Benign bir neoplazi olmasına rağmen, mandibulanın EG'leri oluşturdukları kemik deformiteleri nedeniyle ciddi fonksiyon kayıplarına yol açabilir. Hastalığın, oldukça dramatik seyreden öteki LHH formlarından ve diğer malign kemik neoplazilerinden ayrıca tanısının yapılması gereklidir. Tanı, biyopsi ile alınan spesimenin histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeleriyle konulmaktadır. Bu yazıda bildirilen olguda olduğu gibi, özellikle soliter lezyonlarda olmak üzere, mandibulanın EG'lerinde lezyonun cerrahi küretajı hemen her zaman yeterli olmaktadır. Hastalık, multifokal tutulumlar açısından araştırılmalı ve seyrek de olsa rekürrens riski nedeniyle olguların klinik ve radyolojik takipleri yapılmalıdır.

REFERANSLAR

1. Cline MJ. Histiocytes and histiocytosis. *Blood*. 1994; 84: 2840-53.
2. J Granda FM, McDaniel RK. Multiple progressive eosinophilic granuloma of the jaws. *Oral Maxillofac Surg*. 1982; 40: 174-8.
3. Pringle GA, Daley TD, Veinot LA, Wysocki GP. Langerhans' cell histiocytosis in association with periapical granulomas and cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 74: 186-92.
4. Jones LR, Toth BB, Cangir A. Treatment for solitary eosinophilic granuloma of the mandible by steroid injection: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989; 47: 306-9.
5. Dunfee BL, Sakai O, Pistey R, Gohel A. Radiologic and pathologic characteristics of benign and malignant lesions of the mandible. *Radiographics*. 2006; 26: 1751-68.
6. Underhill TE, Katz JO, Pope TL Jr, Dunlap CL. Radiologic findings of diseases involving the maxilla and mandible. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159: 345-50.
7. Henry RJ, Sweeney EA. Langerhans' cell histiocytosis: case reports and literature review. *Pediatr Dent*. 1996; 18: 11-6.
8. Slater JM, Swarm OJ. Eosinophilic granuloma of bone. *Med Pediatr Oncol*. 1980; 8: 151-64.
9. Whitcher BL, Webb DJ. Treatment of recurrent eosinophilic granuloma of the mandible following radiation therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986; 44: 565-70.
10. Wester SM, Beabout JW, Unni KK, Dahlin DC. Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X) of bone in adults. *Am J Surg Pathol*. 1982; 6: 413-26.
11. Dagenais M, Pharoah MJ, Sikorski PA. The radiographic characteristics of histiocytosis X. A study of 29 cases that involve the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 74: 230-6.
12. Hartman KS. Histiocytosis X: a review of 114 cases with oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980; 49: 38-54.
13. Cleveland DB, Goldberg KM, Greenspan JS, Seitz TE, Miller AS. Langerhans' cell histiocytosis: report of three cases with unusual oral soft tissue involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 82: 541-8.
14. Gorsky M, Silverman S Jr, Lozada F, Kushner J. Histiocytosis X: occurrence and oral involvement in six adolescent and adult patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983; 55: 24-8.
15. Kumar R, Balachandran S. Relative roles of radionuclide scanning and radiographic imaging in eosinophilic granuloma. *Clin Nucl Med*. 1980; 5: 538-42.
16. Peckitt NS, Wood GA. Eosinophilic granuloma of the mandibular condyle. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1988; 26: 306-10.
17. Ardekian L, Peled M, Rosen D, Rachmiel A, Abu el-Naaj I, Laufer D. Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws: review of 41 lesions treated by surgery and low-dose radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87: 238-42.
18. Holzhauer AM, Abdelsayed RA, Sutley SH. Eosinophilic granuloma: a case report with pathologic fracture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87: 756-9.
19. Landrito J, Sakurai K, Ohshima K. Use of the ultrasonic surgical aspirator in the treatment of a solitary eosinophilic granuloma of the mandible. *J Philipp Dent Assoc*. 1996; 47: 22-6.
20. Cohen M, Zornoza J, Cangir A, Murray JA, Wallace S. Direct injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of solitary eosinophilic granuloma of bone: a report of 9 cases. *Radiology*. 1980; 136: 289-93.
21. Jones LR, Toth BB, Cangir A. Treatment for solitary eosinophilic granuloma of the mandible by steroid injection: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 1989; 47: 306-9.

22. Granda FM, McDaniel RK. Multiple progressive eosinophilic granuloma of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982; 40: 174-8.
23. Zuendel MT, Bowers DF, Kramer RN. Recurrent histiocytosis X with mandibular lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984; 58: 420-3.
24. Richter MP, D'Angio GJ. The role of radiation therapy in the management of children with histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1981; 3: 161-3.
25. Duncan WK, Post AC, McCoy BP. Eosinophilic granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 65: 736-41.