

Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Nordwestdeutsche Kieferklinik)
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Universität Hamburg

Die Langerhans-Zell-Histiozytose im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich
-eine retrospektive Aufarbeitung mit immunhistochemischen
Nachuntersuchungen und einem Klassifikationsvorschlag-



Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

vorgelegt von
Arnd Bartnick
aus Georgsmarienhütte

Angenommen von dem Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 13. Febr. 2001

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Dekan:

Sprecher: Prof. Dr. G.-P. Leichtweiß

Referent: Priv. Doz. Dr. R.E. Friedrich

Korreferent: Prof. Dr. Dr. R. Schmelzle

INHALTSVERZEICHNIS

<u>EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG</u>	<u>5</u>
GESCHICHTLICHER AUFRIB.....	5
ÄTIOLOGIE DER LANGERHANS-ZELL-HISTIOZYTÖSE	6
DIAGNOSTISCHER STANDARD.....	7
ANTIGEN KI-67 ALS PROLIFERATIONSMARKER IN DER LCH	8
THERAPEUTISCHER STANDARD	9
EPIDEMIOLOGIE UND LCH IM MKG-BEREICH.....	10
PROGNOSE	11
ZIELSETZUNG.....	11
<u>PATIENTEN UND METHODE</u>	<u>12</u>
RETROSPEKTIVE AUSWERTUNG	12
PATIENTENGUT	12
IMMUNHISTOCHEMIE	22
<u>ERGEBNISSE</u>	<u>24</u>
ALTER UND GESCHLECHT	24
KLINISCHE SYMPTOME UND BEFUNDE	24
DIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	25
VERTEILUNG DER LÄSIONEN IM MUND-KIEFER-GESICHTSBEREICH.....	25
HISTOLOGISCHE BEFUNDE	27
KONVENTIONELLE HISTOLOGISCHE BEFUNDE	27
IMMUNHISTOCHEMISCHE BEFUNDE	29
BEHANDLUNG.....	32
NACHBEOBACHTUNG.....	33
KLASSIFIKATIONSVORSCHLAG	35
<u>DISKUSSION</u>	<u>37</u>
KLASSIFIKATION	37
THERAPIE.....	37
ANTIGEN KI-67	40
<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>42</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>43</u>

DANKSAGUNG53

LEBENS LAUF54

ERKLÄRUNG.....55

EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Geschichtlicher Aufriß

Ursprünglich wurde von drei verschiedenen Erkrankungen ausgegangen. Im Jahr 1893 veröffentlichte Alfred Hand einen Fall, weitere folgten von Arthur Schüller 1915 und Henry Christian 1920. Diesen Fällen gemeinsam waren Defekte von membranösen Knochen, Exophthalmus und Polyurie bei Kindern. Bezeichnet wurde diese Erkrankung als Hand-Schüller-Christiansche Krankheit. Als weitere Erkrankung wurde von Letterer 1924 und neun Jahre später von Siwe (1933) eine akute, fulminante, nicht-leukämische Retikuloendotheliose beschrieben, die sich bei Kleinkindern durch Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, lokalisierte Knochentumore und eine Blutungsneigung mit konsekutiver Anämie manifestiert. Schließlich wurde 1940 unabhängig voneinander von Otani und Ehrlich und von Lichtenstein und Jaffe eine intraossäre histiozytäre Läsion, begleitet von einem eosinophilen Infiltrat, beschrieben. Diese wurde als eosinophiles Granulom bezeichnet (BROADBENT et al. 1994; KOMP 1987).

Die Zusammenfassung dieser Erkrankungen zu einer Entität aufgrund fehlender histologischer Abgrenzungen der einzelnen Krankheitsbilder wurde 1953 von Louis Lichtenstein in seinem klassischen Artikel durchgeführt. Als gemeinsame Bezeichnung wählte er „Histiozytosis-X“, wobei das „X“ für die unbekannte Herkunft stand. In seiner zusammenfassenden Einteilung (Abb. 1) wurden die alten Bezeichnungen weiterhin als Ausdruck der klinischen Ausprägung der Erkrankung beibehalten, die wesentlichen Unterscheidungen waren hier der lokalisierte oder disseminierte Befall, sowie der akute oder chronische Verlauf (LICHTENSTEIN 1953).

Der bisher letzte Schritt in der Nomenklatur folgte durch Nezelof 1973, dem in elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Nachweis von Birbeck'schen Granulationen im Zytoplasma von Zellen der Histiozytosis-X gelang. Diese waren erstmals von Birbeck et al. 1961 beschrieben worden und waren typisch für Langerhans-Zellen der Haut, regionaler Lymphknoten, Thymusepithel und Bronchialmukosa. Somit war der Ursprung der histiozytären Zellen geklärt und die Histiozytosis-X bestand im weiteren fort als Langerhans-Zell-Histiozytose.

ABB. 1: Einteilung nach Lichtenstein

TABLE 1.—*Histiocytosis X*

Distribution of Lesions	Clinical Expressions	Age Incidence	Treatment	Prognosis
Localized in bone (one, several, or many foci); no discernible visceral involvement	Eosinophilic granuloma of bone	Infants, children, and young adults (occasionally older adults)	Curettement or x-ray therapy	Cure (although additional skeletal lesions may sometimes appear)
Disseminated	Acute or subacute course	Letterer-Siwe syndrome	As yet nonspecific: Supportive—Antibiotics for secondary infections; x-ray therapy for skeletal and cutaneous lesions	Serious, though probably not invariably fatal; in occasional children, disease may become chronic or go into remission
	Subchronic or chronic course	Schüller-Christian syndrome (not necessarily Christian triad)	As for L-S syndrome; also x-ray therapy or β -hydroxybutyrate for diabetes insipidus; x-ray therapy for early pulmonary infiltration; cortisone?	Guarded, especially for children showing active progression and for patients (adults included) with pulmonary fibrosis and/or pituitary involvement

Ätiologie der Langerhans-Zell-Histiozytose

Die LCH-Zelle leitet sich von der Langerhans-Zelle (LC) ab. Die LC entwickelt sich aus CD34-positiven-Knochenmarkszellen. Diese entwickeln sich unter dem Einfluß von Granulozyten-Makrophagen-Coloniestimulierenden Faktoren (GM-CSF), Interleukin 3 (IL-3) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) zu Langerhans-Zellen. Diese finden sich in der Epidermis der Haut und Schleimhaut, in regionalen Lymphknoten, im Thymusepithel und in der Bronchialmukosa. Sie entsprechen ungefähr 1-2% der suprabasalen Hautzellen und haben eine antigen-präsentierende Funktion (CHU & JAFFE 1994). Wie in Abbildung 2 zu erkennen, weisen die physiologischen intraepidermalen Langerhans-Zellen eine dendritische Struktur auf. CD-1a-positiv Langerhans-Zell-Histiozytose-Zellen dagegen sind rund (RUCO et al. 1993). Unter den gebräuchlichen Markern von Langerhans-Zellen sind anti-CD-1a-Antikörper üblicherweise die zuverlässigsten zur Darstellung der Langerhanszelle im Epithelium (LOMBARDI et al. 1993).

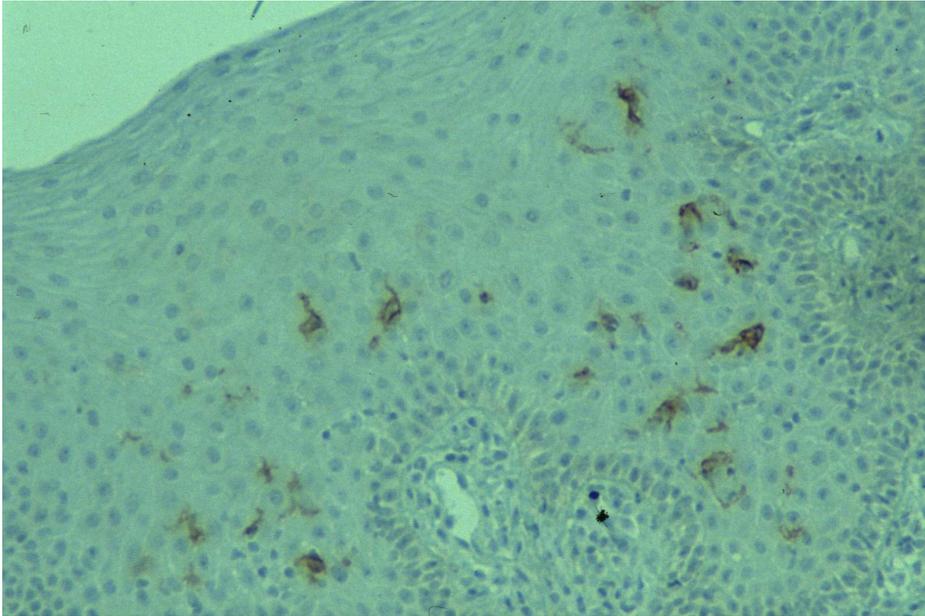


ABB. 2:
Nachweis von
Langerhans-
zellen in der
Haut mittels
immunhisto-
chemischer
CD-1a-AK-
Färbung

Histo-Nr.
6026/94
100x
1/30, f=6,7

Eine Klärung der ätiologischen Einordnung der LCH ist bisher nicht erfolgt. Ursächlich kann sowohl eine Störung der Immunregulation als auch eine Neoplasie sein (ARCECI 1994), aktuell wird derzeit auch die Möglichkeit einer viralen Genese debatiert (KAWAKUBO et al. 1999; McCLAIN & WEISS 1994). Zur sicheren Einordnung als Neoplasie müßte ein Nachweis einer genetischen Abnormalität erfolgen. Dieser könnte anhand der Chromosomenzahl oder deren Struktur (Translokationen, Deletionen, etc.) oder anhand des molekularen Nachweises von Mutationen (z.B. Punktmutationen in Onkogenen oder Tumorsuppressorgenen) erfolgen (BEVERLEY & ABBAS 1994). Trotz vieler Versuche (BETTS et al. 1998, ABDELATIF et al. 1990) gelang bisher nur in einzelnen Untersuchungen der Nachweis der Monoclonalität der CD1a+ -Zellen (WILLMAN 1994). Dieses reicht jedoch nicht aus, z.B. wird bei HIV ein hoher Anteil an monoclonalen CD8+ T-Zellen nachgewiesen, noch größere Clone an CD8+ Zellen werden z.B. bei HTLV-1 induzierten Erkrankungen nachgewiesen. Auch läßt sich eine monoclonale Expansion über eine chronische antigenetische Stimulation erklären (BEVERLEY & ABBAS 1994). Insofern bisher eine klare Einordnung der Erkrankung fehlt, variiert auch der therapeutische Ansatz.

Diagnostischer Standard

Bei einer ersten klinischen Untersuchung eines Patienten mit Verdacht auf eine LCH-Manifestation im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich (MKG-Bereich) fallen typischerweise eine umschriebene Schwellung, Schmerzen, Gingivitis und Zahnlockerungen (tanzende Zähne) auf (HARTMAN 1980). Die daraufhin angefertigte oromaxillofaciale Röntgendiagnostik zeigt

typischerweise entweder eine solitäre intraossäre Läsion oder mehrere Läsionen im Alveolarknochenbereich. Die Peripherie erscheint unversehrt, die Läsionen wirken wie ausgestanzt, v.a. bei den Läsionen im Alveolarknochenbereich kommt es, möglicherweise durch Superinfektionen, zu einer Sklerosezone, periostal kommt es oft zu einer Knochenneubildung, Wurzelresorptionen sind sehr schwach (DAGENAIS et al. 1992; LAVRENDIADOU et al. 1991). Das radiologische Erscheinungsbild im MKG-Bereich entspricht hierbei dem im übrigen Skelett (DAVID et al. 1989). Eine Diagnoseklärung ist mit klinischen und bildgebenden Verfahren nicht möglich, deshalb ist eine feingewebliche Untersuchung zwingend. LCH als Verdachtsdiagnose ist erlaubt nach konventionell aufgearbeiteter Histologie. Typisch sind dabei Ansammlungen von Histiocyten, Langerhanszellen mit leicht eosinophilem Zytoplasma in der HE-Färbung und Gruppenbildungen von eosinophilen Zellen, zumeist ausgereift, mit gelappten Kernen und fein granuliertem Kernplasma (LIEBERMAN et al. 1996). Sie werden von einem chronisch entzündlichem Infiltrat umgeben, v.a. Lymphozyten und Plasmazellen. In älteren Läsionen finden sich Fibrosen und die Anzahl der eosinophilen Zellen geht zurück. Für höhere Diagnosesicherheit spricht der immunhistochemische Nachweis von S-100-Protein (NAKAJIMA et al. 1982) in paraffineingebetteten Schnitten, ATP-ase in Gefrierschnitten, α -D-Mannosidase oder Peanut Agglutinin (PNA) in paraffineingebetteten Schnitten (REE & KADIN 1986). Die definitive Diagnosestellung ist nur erlaubt bei Nachweis von Oberflächen-CD1a-Molekülen oder über den Nachweis von Birbeck'schen Granulationen (Writing Group of the Histiocyte Society 1987). Der Nachweis der Birbeck'schen Granulationen kann elektronenmikroskopisch oder über anti-Lag, einen monoclonalen Antikörper, der spezifisch an ein Membranprotein an der zytoplasmatischen Seite der Birbeck-Granules bindet, erfolgen (CHU & JAFFE 1994). Dementsprechend sollte das Frischpräparat unfixiert gekühlt der histologischen Untersuchung zugeführt werden, da sonst einige Untersuchungen nur noch eingeschränkt möglich sind (HEFTI & JUNDT 1995).

Antigen Ki-67 als Proliferationsmarker in der LCH

Das Antigen Ki-67 ist ein Marker zur Darstellung von proliferierenden Zellen. Ki-67 ist ein nukleäres Antigen, es bindet selektiv an ein Kernantigen, das nur von proliferierenden Zellen exprimiert wird (OHSHIMA et al. 1991; UEBELHOER et al. 1995). Mittels des Ki-67-Nachweises läßt sich eine lokale Proliferation von Langerhans-Zell-Histiocytosis-Zellen nachweisen (RUCO et al. 1993). In der Abbildung 3 sieht man die physiologische

Proliferation in der Basalzellschicht der normalen Mundschleimhaut, hier dargestellt ebenfalls über das nukleäre Ki-67-Antigen.

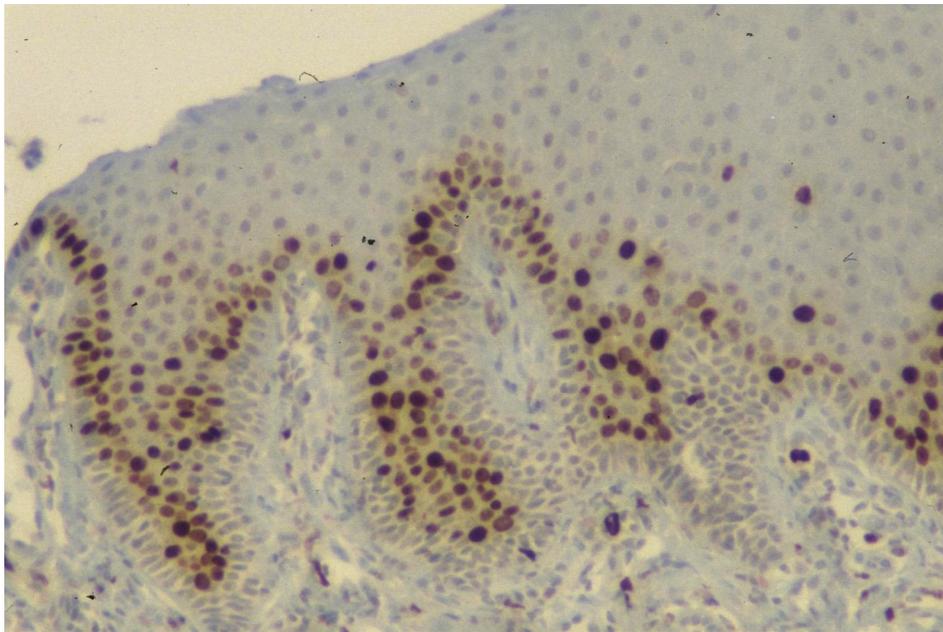


ABB. 3:
Nachweis von
Proliferation
in der Basal-
zellschicht
von Mund-
schleimhaut
mittels
immunhisto-
chemischem
Ki-67-
Antigen-
Nachweis

6026/94; 100x
f=6,7; 1/30

Therapeutischer Standard

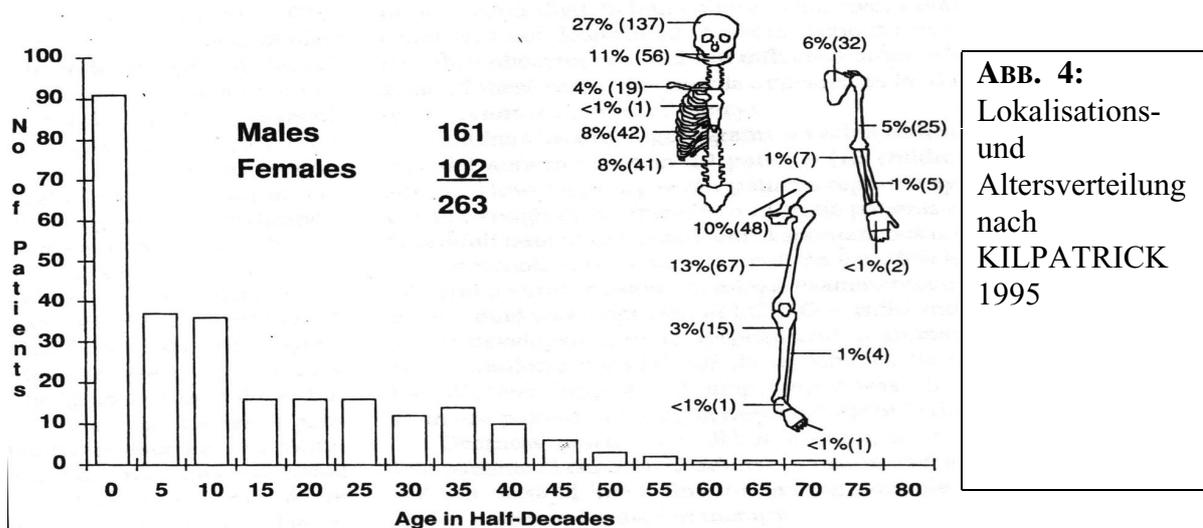
Die Therapie ist abhängig von der Ausdehnung der Erkrankung und der favorisierten ätiologischen Einordnung der Erkrankung durch den Behandler, unterschiedlichste Therapien wurden bereits in der Geschichte der LCH versucht. Allgemein hat sich bei lokalisierten Läsionen, solitär oder multipel, die **chirurgische Sanierung** durchgesetzt (HEFTI & JUNDT 1995). Die **Radiatio** wird bei Prozessen, deren chirurgische Sanierung eine Gefahr für Nachbarorgane darstellt, z.B. bei Befall der Wirbelsäule oder des Auges, sowie bei Patienten mit akut einsetzendem Diabetes insipidus infolge Befall der weichen Hirnhäute benachbart zum Hypophysenhinterlappen (HHL) angewendet (CASSADY 1987). Die **Chemotherapie** wird bei Viszeralbeteiligung, v.a. mit Organdysfunktion, eingesetzt (HEFTI & JUNDT 1995, LADISCH et al. 1994). Verwendet werden dabei z.B. Kombinationstherapien aus Etoposid (VP-16, ein halbsynthetisches Epipodophyllotoxinderivat) mit hochdosiertem Methylprednisolon (30 mg/kg/d) (GIONA 1997) oder alternativ Vinblastin (DUNCAN et al. 1988). Weitere Therapien, die mit geringerer Häufigkeit eingesetzt werden, oder sich derzeit noch in der Erprobungsphase befinden, sind zum Beispiel die **intraläsionale Steroidinjektion** (BERNSTRAND et al. 1996, JONES et al. 1989, EGELER et al. 1992, WATZKE et al. 2000), die **monoklonale CD1a-AK-Therapie** (KELLY & PRITCHARD 1994), der **Gen-Transfer** in hämatopoetische Stammzellen (BRENNER 1994), die

Knochenmarkstransplantation nach myeloablativer Chemotherapie (MORGAN 1994), die immunsuppressive **Cyclosporin A-Therapie**, **Topoisomeraseinhibitoren** (SMITH & SOUES 1994) oder die intraläsionale **Interferon-beta-Injektionen** (MATSUSHIMA & BABA 1991).

Komplikationen infolge von Behandlungen reichen von vereinzelt Osteomyelitiden (EGELER et al. 1992) und Abszessen (JONES et al. 1989) bei der intraläsionalen Steroidinjektion bis zu einer therapiebedingten Malignitätsrate von 1-5% (LADISCH et al. 1994).

Epidemiologie und LCH im MKG-Bereich

Die häufigsten Skelettmanifestationen sind in absteigender Reihenfolge bei Kindern der Schädel, der Femur, der Kiefer, das Becken und die Wirbelsäule, bei Erwachsenen der Schädel, die Rippen, die Kiefer, der Femur und das Becken (KILPATRICK et al. 1995). Die Erkrankungshäufigkeit nimmt mit steigendem Alter ab (siehe Abbildung 4), bei Farbigen ist die Erkrankung extrem selten (HARTMAN 1980). In Fällen, wo eine Kieferbeteiligung vorliegt, ist der Unterkiefer häufiger betroffen als der Oberkiefer. Nach Kilpatrick et al. bestanden unter den 263 untersuchten Patienten in 15% eine MKG-Beteiligung. Hartman fand unter 1120 untersuchten Fällen in 114 Fällen (10,2%) eine MKG-Beteiligung. Die häufigste Lokalisation am Unterkiefer liegt in der Kieferwinkelregion (HARTMAN 1980; KILPATRICK et al. 1995; BERRY & BECTON 1987).



Prognose

Die allgemeine Prognose ist altersabhängig (BERRY & BECTON 1987, HEFTI & JUNDT 1995), mit steigendem Alter wird sie besser, bei isolierten Kieferläsionen ist sie sehr gut (HARTMAN 1980). Weitere prognostisch schlechte Faktoren sind Hepatosplenomegalie, Thrombozytopenie und Befall von mehr als drei Knochen (KILPATRICK et al. 1995). Einige Autoren vertreten die Meinung, daß der Verlauf der Erkrankung unabhängig vom eingeschlagenen Therapieregime ist (KILPATRICK et al. 1995).

Zielsetzung

Die Langerhans-Zell-Histiozytose ist eine seltene Erkrankung im MKG-Bereich. Genauso, wie man sich die einzelnen Erkrankungsfälle, selbst an einer Klinik mit einem großen Patientengut, über die einzelnen Jahre verstreut zusammensuchen muß, existieren auch keine breiten therapeutischen Erfahrungen im Umgang mit der Erkrankung. Auch handelt es sich bei dem Krankheitsbild um einen sehr weit gefaßten Oberbegriff, der sowohl asymptomatische, harmlose Krankheitsfälle, wie auch foudroyante, letale Verläufe umfaßt. Bei solchen Rahmenbedingungen ist es für Behandler schwierig, die adäquate Therapie zu finden. Oftmals gibt es keinen therapeutischen Standard und es wird in der Behandlung auf Erfahrungen aus der Literatur zurückgegriffen. Dieses Angebot wollen wir erweitern. Zum anderen wollen wir versuchen, daß Erkrankungsbild für uns faßbarer zu machen, indem wir versuchen werden, einen Einteilungsvorschlag für unser Fachgebiet vorzuschlagen. So mannigfaltig die Erkrankung insgesamt sich auch darstellt, so unterscheiden sich die einzelnen Erkrankungsfälle im MKG-Bereich nicht so stark. Anhand unserer Erfahrungen und Vergleiche mit der Literatur wird angestrebt eine therapeutische Richtschnur zu geben.

Mittels des immunhistochemischen Ki-67-Nachweises als Proliferationsmarker wird untersucht, ob es Korrelationen gibt zwischen dem quantitativen Vorkommen des Ki-67-Antigens und der Aktivität bzw. des Verlaufes der Krankheit.

PATIENTEN UND METHODE

Retrospektive Auswertung

In der Zeit zwischen 1984 und 1999 wurden in der Nordwestdeutschen Kieferklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf neun Patienten mit Manifestationen der Langerhans-Zell-Histiozytose im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich behandelt. Es erfolgte die retrospektive Aufarbeitung der Fälle anhand der klinisch verfügbaren Materialien (Akten, Poliklinikkarten, Röntgenbilder, Fotos, Skelettszintigraphien und Histologien). Die aktuellen Adressen der Patienten wurden recherchiert, eine telefonische Befunderhebung wurde durchgeführt und soweit möglich wurden die Patienten anschließend klinisch und röntgenologisch nachuntersucht.

Patientengut

Patient 1: Am 29.5.1984 stellte sich in der Poliklinik ein 11-jähriger Junge vor. Ungefähr 4 Wochen vorher war der Patient laut seines Kinderarztes an einem Pfeifferschen Drüsenfieber erkrankt. Nach 2-wöchiger antibiotischer Behandlung verblieb eine derbe Schwellung auf der rechten Masseterregion. Daraufhin erfolgte die Vorstellung in unserer Abteilung. Der extraorale Befund zeigte eine 1,5 cm messende derbe nicht verschiebliche Schwellung im Bereich des Masseteransatzes mit lokalem Druckschmerz. Die durchgeführte Panoramaschichtaufnahme (PSA) sowie die Tomographie rechts seitlich zeigten einen unklaren osteolytischen Knochenprozeß regio 47. Die Aufnahme erfolgte am 13.06.1984 auf die Kinderstation AE. Die allgemeine Anamnese ergab keine Vorerkrankungen, die Aufnahmeuntersuchung zeigte einen ansonsten unauffälligen körperlichen Untersuchungsbefund. Nach kinderärztlichem Konsil und der üblichen präoperativen Routinediagnostik erfolgte am 15.06.1984 in ungestörter Allgemeinanästhesie die Knochen-Exzisionsbiopsie am Unterkiefer regio 47-Kieferwinkel. Hierbei wurde das erweichte Gewebe komplett entfernt. Die durchgeführte Schnellschnittdiagnostik ergab ein eosinophiles Granulom. Dieses bestätigte sich in den abschließenden Histologien. Der postoperative Heilungsverlauf gestaltete sich unauffällig. Nach Vorstellung in der hämatologisch-onkologischen-Ambulanz der Kinderklinik wurde sowohl ein Ganzkörperröntgen, sowie eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Beides ergab keinen Anhalt für weitere Manifestationen. Die Nachsorge erfolgte in zuletzt einjährigen Intervallen bis zum August 1991. Eine

telefonische Rücksprache mit dem Patienten erfolgte am 19.04.2000. Der Patient hatte in den vergangenen Jahren keine weitere Manifestation und zeigte sich aktuell beschwerdefrei.

Patient 2: Am 25.7.1988 stellte sich ein damals 38-jähriger Patient in der Poliklinik mit einer Osteolyse im Unterkieferast links vor. Anamnestisch war bei dem Patienten im Oktober 1986 im Rahmen einer Lungenreihenuntersuchung eine Verschattung im rechten Oberlappen aufgefallen. Bei weiteren Kontrollen erfolgte eine deutliche Zunahme mit im Verlauf miliarer Beherdung aller Lungenabschnitte bei subjektivem Wohlbefinden. Hieraufhin erfolgte Anfang Juni 1988 die Aufnahme ins Krankenhaus Großhansdorf, das hiesige Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie. Dort wurde mittels Bronchoskopie, offener Lungenbiopsie und histologischer Untersuchung das Vorliegen einer Langerhans-Zell-Histiozytose gesichert. Aufgrund der raschen Progredienz wurde eine Steroidtherapie mit 40mg/d Urbason für 4 Wochen eingeleitet. In der dort durchgeführten Knochenszintigraphie fand sich eine Mehrbelegung im Bereich des linken Unterkieferwinkels. In der durchgeführten radiologischen Kontrolle ließ sich dort ein osteolytischer Defekt nachweisen. Am 27.07.1988 erfolgte die stationäre Aufnahme des Patienten. Die Aufnahmeuntersuchung zeigte einen unauffälligen klinischen intra- und extraoralen Befund. Nach der üblichen präoperativen Diagnostik wurde der Tumor im Bereich des Unterkieferastes am 01.08.1988 exzidiert. Der durch den Tumor ziehende N. alveolaris inferior wurde perineural von Tumorgewebe befreit und in seiner Kontinuität erhalten. Die Histologie bestätigte die Diagnose eines eosinophilen Granuloms. Die telefonische Nachkontrolle vom 19.04.2000 bestätigte keine weiteren bekannten Manifestationen, auch von seiten der Lunge sei es im Verlauf der Jahre zu keinen weiteren Problemen gekommen.

Patient 3: Am 17.7.1989 stellte sich ein 21-jähriger Patient aus dem Bahrain zur stationären Aufnahme vor. Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung gab er an, daß er seit dreieinhalb Jahren Veränderungen der Mundschleimhaut bemerkt. Vor einem Jahr sei ein Knoten in Ägypten entfernt worden. Die durchgeführte Histologie habe ein eosinophiles Granulom ergeben. In letzter Zeit waren dem Patienten erneute Schleimhautneubildungen aufgefallen. Die weitere Anamnese des Patienten war unauffällig. Die intraorale Inspektion beidseitig bukkal, sowie palatinal im Molaren-/Prämolaren-Bereich, sowie im Unterkiefer im Molarenbereich Schleimhautulzerationen. In ungestörter Allgemeinanästhesie wurden die Läsionen am 18.07.1989 exzidiert. Die durchgeführte Histologie ergab den Befund multipler eosinophiler Granulome. Die Adresse des Patienten, der sich nur kurzzeitig in Deutschland aufhielt, konnte für die Nachkontrolle leider nicht ermittelt werden.

Patient 4: Am 05.06.1990 stellte sich in der Poliklinik ein 13-jähriger Junge mit seit 3 Wochen bestehenden Zahnschmerzen am Unterkiefer links und einer Schwellung der linken Wange vor. Am Unterkiefer links regio 37 ließ sich eine Knochenaufreibung tasten. Das darüber befindliche Gewebe war gut verschieblich. Die PSA und die Tomographie regio 37 zeigen dort einen osteolytischen Defekt (Abbildung 5). Am 07.06.1990 erfolgte die stat. Aufnahme. Nach Kinderartzkonsil und der üblichen präoperativen Diagnostik erfolgte am 08.06.00 die Osteotomie 37 und die vollständige Ausräumung der erweichten Knochenhöhle. Die erstmalige durchgeführte Histologie ergab einen chronischen Entzündungsprozeß, ein Anhalt für ein eosinophiles Granulom ließ sich nicht bestätigen. Somit wurde der Patient unter der Diagnose einer chronischen apikalen Parodontitis am 18.06.1990 mit Antibiose in die ambulante Behandlung entlassen.

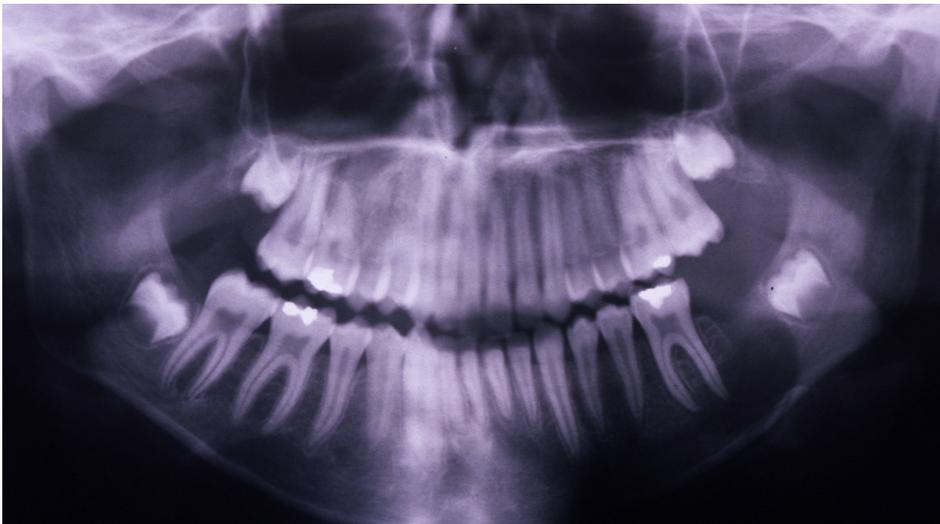


ABB. 5:
Patient 4
(T.H.)
Osteolyse
kaudal regio
37
vor der
Resektion

PSA vom
12.06.1990

Unter progredienter Schwellung bis nach submandibulär und nach Inzisionsversuch durch einen niedergelassenen Zahnarzt erfolgte am 27.07.1990 die erneute Probenentnahme, dort wurde das eosinophile Granulom bestätigt. Die erneute stationäre Aufnahme erfolgte am 01.08.1990. In der durchgeführten Computertomographie kam es neben dem Defekt im Unterkiefer links zum Nachweis eines weiteren Herdes im Bereich der fazialen Kieferhöhlenwand am Ansatz des Jochbeins. Korrespondierend dazu stellte sich auch die Mehranreicherungen in der durchgeführten Knochenszintigraphie dar.

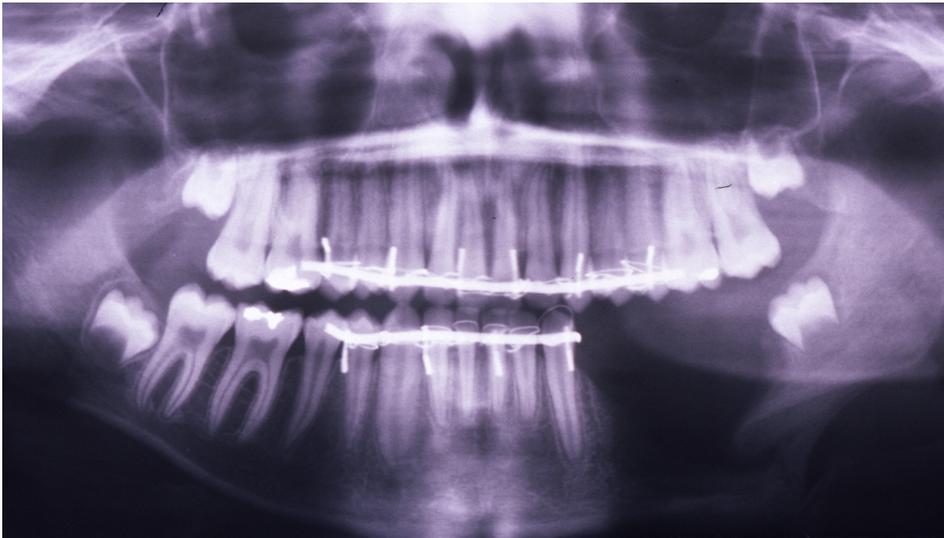


ABB. 6:
Patient 4
(T.H.):
Z.n. Resektion

PSA vom
01.10.1990

In der Operation vom 7.08.1990 erfolgte die Tumorsektion mit Dekortikation des Unterkiefers links und des Jochbeins rechts, sowie die Wangenteilresektion links und Extraktion der Zähne 34-36. Nach Schienung nach Schuchardt erfolgte die intermaxilläre Fixation (Abbildung 6). In der Histologie konnte erneut das eosinophile Granulom bestätigt werden. Der weitere stationäre Verlauf und die ambulanten Nachkontrollen gestalteten sich unauffällig (Abbildung 7).



ABB. 7:
Patient 4
(T.H.):
Knochen-
bildung ein
Jahr nach der
Resektion

PSA vom
27.08.91

In der im Verlauf angefertigten Skelettszintigraphie vom September 1991 zeigte sich ein rückläufiger Unterkieferbefund ohne weitere Befunde. Im Dezember 1992 erfolgte eine stationäre Wiederaufnahme zur Weisheitszahntransplantation in den III. Quadranten. Die Zähne 18 und 48 konnten transplantiert werden, die Anheilung gelang problemlos (Abbildung

8). Der Patient war zuletzt im März 1993 bei der Nachsorge gewesen, zu weiteren Nachuntersuchungen konnte der Patient leider nicht ausfindig gemacht werden.



ABB. 8:
Patient 4
(T.H.):
Z.n.
Zahnkeim-
transplan-
tation 18 und
48 zu 34 und
37

PSA vom
08.03.93

Patient 5: Die 36-jährige Patientin erschien am 11.03.1992 mit einer Überweisung vom Hauszahnarzt wegen eines unklaren Röntgenbefundes im Oberkiefer rechts. Anamnestisch war ein eosinophiles Granulom der Halslymphknoten bei der Patientin seit 1975 (Erstdiagnose im Alter von 20 Jahren) bekannt. 1975 und 1987 erfolgten zervikale Lymphknotenresektionen im AK-Altona (Hamburg), im Juli 1991 wurde die 8. Rippe links reseziert. Im Oberkiefer vestibulum der Patientin fand sich regio 14 eine druckdolente Auftreibung von 5mm Durchmesser. Die am 16.03.1992 durchgeführte Probenentnahme bestätigte die Verdachtsdiagnose des eosinophilen Granuloms. Ein Termin zur operativen Revision des rechten Oberkiefers wurde vereinbart. Die stationäre Aufnahme erfolgte am 17.06.1992. Nach üblicher präoperativer Diagnostik wurde am 22.06.1992 die Oberkieferblockresektion regio 14-15. Die Histologie ergab jedoch keine weiteren Anteile des Eosinophilen Granuloms. Der weitere Verlauf gestaltete sich komplikationslos, bis Mai 1994 war die Patientin regelmäßig in der ambulanten Nachkontrolle. Die telefonische Nachkontrolle vom 03.05.2000 ergab im Verlauf der Jahre keine weiteren Manifestationen, die angebotene ambulante Nachkontrolle wurde von der Patientin nicht wahrgenommen.

Patient 6: Der damals 28-jährige Werbekaufmann stellte sich erstmalig am 14.12.1994 in unserer Poliklinik mit V.a. eine ausgedehnte und schnell wachsende Zyste in der Oberkieferfront regio 16-26 und der linken Kieferhöhle vor. Die Zuweisung erfolgte über einen niedergelassenen MKG-Chirurgen. Seit dem Sommer 1994 verspürte der Patient

Schmerzen im Oberkiefer, die in den letzten 6-8 Wochen vor der Zuweisung stärker geworden waren. Die Weißheitszähne waren 10 Jahre zuvor gezogen worden, die letzte Zahnsanierung lag 4 Jahre zurück. Die allgemeine Anamnese des Patienten war unauffällig bis auf ein seit 10 Jahren bekanntes Duodenalgeschwür. Klinisch waren alle Oberkieferzähne von 16-26 II-III° gelockert, die Vitalitätsprobe war an keinem Zahn auslösbar. Mit Hilfe der durchgeführten Röntgendiagnostik ließ sich insbesondere um die Oberkieferfrontzähne keine Knochenstruktur mehr erkennen (Abbildung 9).

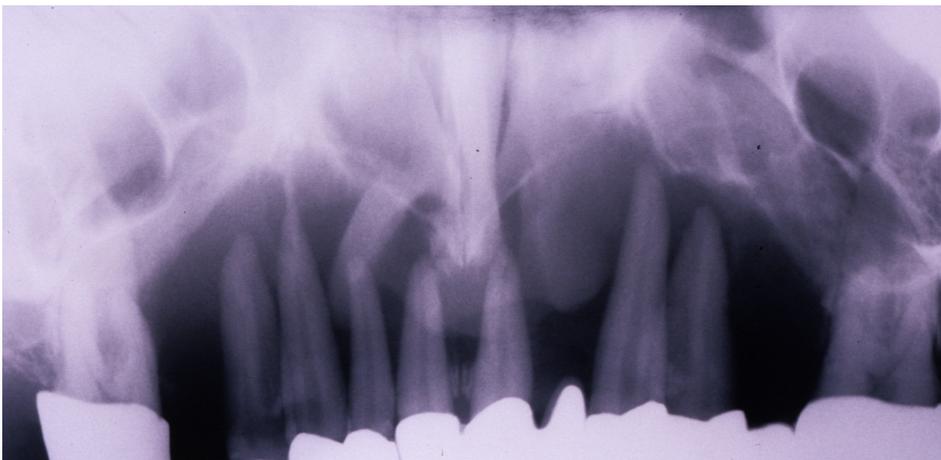


ABB. 9:
Patient 6
(S.C.):
massive
Osteolysen im
Bereich der
Oberkiefer-
front

PVA vom
14.12.1994

Die stationäre Aufnahme erfolgte am 15.12.1994. Am 16.12.1994 wurde eine Probenentnahme in Lokalanästhesie aus der Oberkieferfront durchgeführt, die Histologie ergab ein eosinophiles Granulom. Die durchgeführte Skelettszintigraphie ergab keine weitere Manifestation, so daß am 10.01.1995 in ungestörter Allgemeinanästhesie die Extraktion der Zähne 16-26, die Ausräumung des betroffenen Oberkieferknochens, sowie die Osteoplastik mittels Beckenkammpongiosa erfolgte. Histologisch wurde das eosinophile Granulom im Knochen und im angrenzenden Weichgewebe bestätigt. Im weiteren Verlauf kam es zu multiplen Mund-Antrum-Verbindungen im Resektionsbereich (Abbildung 10).



ABB. 10:
Patient 6
(S.C.):
Z.n. Resektion
der LCH mit
breitfächiger
Mund-
Antrum-
Verbindung

Foto vom
02.01.1996

Deckungsversuche wurden mittels verschiedener Lappen, z.B. Nasolabiallappen von links im Januar 1996, versucht (Abbildung 11). Der Restlochverschluß gelang im Februar 1997, zur letztmaligen Nachsorge erschien der Patient im April 1998.



ABB. 11
Patient 6
(S.C.):
Z.n.
Deckungs-
versuch der
Mund-
Antrum-
Verbindung

Foto vom
05.06.1996

Laut telefonischem Gespräch mit dem Patienten vom 18.05.2000 besteht aktuell bei dem Patienten kein Weichteildefekt, es besteht jedoch der Wunsch zu einer knöchernen Rekonstruktion. Weitere Manifestationen der Langerhans-Zell-Histiozytose waren bei dem Patienten nicht aufgetreten. Die weitere rekonstruktive Behandlung wurde dem Patienten angeboten, ist aktuell jedoch noch nicht wahrgenommen worden.

Patient 7: Der damals 33-jährige Patient stellte sich am 12.09.1996 mit Schmerzen submandibulär links und einer seit 3 Wochen bestehenden Gefühlsstörung der Unterlippe links in der Poliklinik vor. Vor 2 Wochen war wegen der bestehenden Schmerzen der Zahn 38 extrahiert worden, bei weiter bestehenden Schmerzen war am 09.09.1996 eine Computertomographie der Kopf-Hals-Region durchgeführt worden. Dort zeigte sich eine Raumforderung im linken Ast des Unterkiefers mit linguale Knochendestruktion. In der klinischen Untersuchung ließ sich eine druckschmerzhaft, 2x1cm² messende, tumorartige Veränderung auf der linguale Kieferwinkelseite links palpieren. Die durchgeführte fachspezifische Röntgendiagnostik zeigte einen osteolytischen Knochenherd im Bereich des linken Kieferwinkels, die Skelettszintigraphie ergab keinen Anhalt für weitere Manifestationen. Die stationäre Aufnahme erfolgte am 24.09.1996. Am 30.09.1996 erfolgte in ungestörter Allgemeinanästhesie die Probenentnahme und die Dekortikation des Kieferwinkelbereichs. Klinisch war der Musculus masseter infiltriert. Histologisch konnte ein eosinophiles Granulom nachgewiesen werden. Eine Nachresektion erfolgte am 5.12.1996. Der N. alveolaris inferior verblieb intakt. Bei diesem Eingriff konnten jedoch keine weiteren Anteile des eosinophilen Granuloms nachgewiesen werden. Die letztmalige ambulante Nachsorge war im September 1998 durchgeführt worden. Die telefonische Rückfrage vom 10.04.2000 ergab bisher keine weiteren Manifestationen, die Nachsorge wurde dem Patienten angeboten.

Patient 8: Der 30-jährige Patient stellte sich am 23.08.1999 mit großen Osteolysen im I und IV Quadranten in der Poliklinik vor. Auffallen war dem Patienten ein partieller Gefühlsverlust in der rechten Unterlippe. Die Zähne im Oberkiefer 12-16, sowie die Zähne im Unterkiefer 43-46 waren II-III° gelockert und im Ober- und Unterkiefer im Okklusionsniveau eingebrochen. Die ambulant durchgeführte Skelettszintigraphie zeigte keine weiteren Lokalisationen. Die stationäre Aufnahme erfolgte am 31.08.1999. Die allgemeine Anamnese des Patienten war leer, die allgemeine körperliche Untersuchung unauffällig. Nach der üblichen präoperativen Diagnostik wurde am 01.09.1999 die Extraktion der Zähne 12-16 und 43-45, sowie die Exkochleation und Exzision des befallenen Knochens durchgeführt. Der intraoperative Schnellschnitt bestätigte die Verdachtsdiagnose des eosinophilen Granuloms. Dieses wurde auch von der abschließenden Histologie bestätigt. Im Bereich des Resektionsgebietes im Oberkiefer rechts entstand postoperativ eine Mund-Antrum-Verbindung. Hier erfolgte die Deckung mittels eines Palatinallappens von links in einem weiteren stationären Aufenthalt im Oktober 1999. Die bei dieser Operation entnommene Probenentnahme enthielt ebenfalls Anteile des zuvor diagnostizierten eosinophilen

Granuloms. Laut onkologischem Konsil wurde die Nachbestrahlung empfohlen. Der Patient hat den Beginn der Nachbestrahlung allerdings aus persönlichen Gründen auf diesen Sommer verlegt. In der letztmaligen ambulanten Nachsorge vom 12.04.2000 war kein Anhalt für ein weiteres bestehen eines eosinophilen Granuloms zu entdecken, die vorbestehende Mund-Antrum-Verbindung war geschlossen.

Patient 9: Am 3.09.1999 wurde in unserer Poliklinik konsiliarisch ein 20-Monate altes Kind mit einem unklaren Tumor im Glabellabereich vorgestellt. Im Schädelröntgen zeigte sich eine Osteolyse. Die durchgeführte Skelettszintigraphie vom 1.09.1999 wies neben dem Nasenwurzelherd keine weiteren ossären Beteiligungen auf. Am 7.09.1999 erfolgte die stationäre Übernahme auf unsere Kinderstation. Die allgemeine Anamnese des Kindes war bis dahin leer, der allgemeine körperliche Untersuchungsbefund unauffällig. Nach der üblichen präoperativen Diagnostik erfolgte am 9.09.1999 die Tumorresektion über einen Bügelschnitt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, die Nachsorge erfolgt alle 3 Monate über die Kinderonkologie. Laut telefonischer Rücksprache vom 31.05.2000 ist bisher kein Rezidiv vorgekommen und der vorhandene Defekt verknöchert.

TAB. 1: Zusammenfassende Übersicht über die Patienten

Name	Anamnese	Symptome	Befund	Therapie	Nachsorge
Patient 1 C.S. 11J.	Fragliches Pfeiffersches Drüsenfieber	Schwellung Druckschmerz	Osteolyse kaudal 47	6/84: Tu-Enukleation	Ambulante Nachsorge bis 1991 Tel. Recall 19.04.2000: ohne Rezidiv
Patient 2 W.K. 38J.	seit 10/86 Befund Lunge OL re.; 7/88: offene Lu-Biopsie in KRH Großhansdorf ->LCH in Skelett-Szinti Befund UK li.	ohne klinische Beschwerden	Osteolyse KW/ aufsteigender Ast UK li.	8/88: TU-Exkochleation unter Erhalt des N. alveo. inf. Steroidtherapie über KRH Großhansdorf	Tel.-Recall 19.04.2000: ohne Rezidiv
Patient 3 U.E. 21J.	88 in Ägypten SH-Veränderung entfernt	Ulzerationen	Multiple Ulzerationen buccal und palatinal Molarenbereich	7/89: PE/ Exzision	Pat. aus Bahrain, nicht erreichbar
Patient 4 T.H. 13J.	Zahnschmerzen UK links	Schwellung Schmerzen	Osteolyse kaudal 37 Szintibefund Jochbeinmassiv re.	6/90: Ex 37, ohne Granulomnachweis 8/90: Tu-Resektion UK li., Jochbeinmassiv re. 12/92: Zahnkeimtransplantation UK li.	-3/93: ohne Rezidiv Pat. nicht erreichbar
Patient 5 C.G. 36J. ED: 20J.	75 + 87 LCH zervikale LK 7/91: LCH 8. Rippe 4/92: Schmerzen OK re.	Schwellung Druckschmerz Schmerzen	Osteolyse regio 14	3/92: PE regio 14 6/92: Blockresektion OK regio 14/15	4/94: ohne Rezidiv Tel.-Recall 03.05.2000: ohne Rezidiv
Patient 6 S.C. 28J.	Starke zunehmende Schmerzen im Oberkiefer	Schmerzen Zahnlockerung	Starke periradikuläre Osteolysen OK 16-26	1/95: OK-Teilresektion, Beckenspongiosa 4/95: MAV, Deckungsversuche 1/96: Nasolabiallappen 4/96: erneut Becken 2/97: MAV-Verschluß	4/98: ohne Rezidiv, Tel.-Recall 18.05.2000: ohne Rezidiv, wünscht weitere Rekonstruktionen
Patient 7 A.S. 33J.	Schmerzen submandibulär li., Gefühlsstörung Unterlippe li.	Schmerzen Gefühlsstörung Unterlippe	Osteolyse kaudal 38	9/96: Dekortikation KW li. + TU-Exkochleation	9/98: ohne Rezidiv Tel.-Recall 10.04.2000: ohne Rezidiv
Patient 8 O.J. 30J.	Unterlippen-gefühlsstörung	Infraokklusion Zahnlockerung Gefühlsstörung Unterlippe	Osteolysen 12-16 und 43-45	9/99: OK/UK-Alveolarfortsatzteilresektion 10/99: MAV, Palatinallappen,	Ambulante Nachsorge zuletzt 12.04.2000: ohne Rezidiv RT geplant
Patient 9 S.K. 20 Mo.	Unklarer TU im Glabellabereich 9/99	Schwellung	Osteolyse	9/99: Tu-Resektion	Nachsorge in Kinderonkologie, 31.05.2000: ohne Rezidiv

Immunhistochemie

Bei allen Patienten wurden zur Diagnosesicherung konventionelle und immunhistochemische (ICH) Färbungen durchgeführt. Bei den älteren Fällen, bei denen im Rahmen der Routine noch keine CD-1a-AK-Färbung erfolgte, wurde diese immunhistochemisch nach Gewinnung neuer Schnitte aus den vorhandenen Blöcken durchgeführt (Tabelle 2). Bei den mit * gekennzeichneten Färbungen handelt es sich um die im Routinebetrieb nicht durchgeführten und im Rahmen dieser Arbeit nachträglich angefertigten Schnitte. Von zwei Patienten waren die Präparateblöcke leider nicht verfügbar (C.S., S.K.).

TAB. 2: Histologische und Immunhistochemische Befunde

Patient	Histologie-Nr.	Eingangsdatum	konv. Färbungen	ICH-Färbungen
C.S.	17352/84	18.06.1984		
W.K.	2419/88	02.08.1988	HE	
U.E.	3515/89	14.07.1989	HE	S-100*, CD-1a*, Ki-67*
	3601/89	20.07.1989	HE	S-100*, CD-1a*, Ki-67 *
T.H.	3966/90	27.07.1990	HE	S-100*, CD-1a*, Ki-67*
	4147/90	08.08.1990	HE	S-100*, CD-1a*, Ki-67 *
C.G.	1744/92	17.03.1992	HE	S-100*, CD-1a*, Ki-67*
S.C.	6026/94	19.12.1994	HE	S-100*, CD-1a*, Ki-67 *
	75/95	11.01.1995	HE	
A.S.	1741/96	15.10.1996	HE	S-100*, CD-1a*, Ki-67*
O.J.	5147/99	01.09.1999	HE	S-100, CD-1a, CD-68, LCA, MA-902, MA-903
S.K.	19454/99	10.09.1999		

Die immunhistochemischen Färbungen erfolgten ausgehend von paraffineingebetteten Blöcken. Von diesen wurden einzelne Schnitte abgehoben und mit einem Färbungsprotokoll, das dem des Routinelabors entspricht, durchgeführt. Es wurden Antikörper gegen die oben angeführten Zielantigene verwendet. Die Färbung erfolgte mit der Avidin Biotin Komplex-Methode (ABC-Methode) und wurde mittels einer DAB-Reaktion (3,3'-Diaminobenzidin Tetrahydrochlorid) dargestellt (NAISH 1989). Die Auswertung der histologischen und

immunhistochemischen Präparate, sowie die Dokumentation erfolgte mittels eines Mikroskops mit Fototubus (BH-2, OLYMPUS) und einer Spiegelreflexkamera (OM-Ti, OLYMPUS).

ERGEBNISSE

Alter und Geschlecht

Das Patientenkollektiv besteht aus 7 Männern und 2 Frauen, der Anteil der Männer beträgt 77%. Das Durchschnittsalter bei allgemeinem Erkrankungsbeginn liegt bei 21,7 Jahren, das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich bei 23,5 Jahren. Bei den Männern liegt das Erkrankungsalter im Durchschnitt bei 24,9 Jahren, bei den Frauen der allgemeine Erkrankungsbeginn bei 10,8 Jahren, bzw der Erkrankungsbeginn im MKG-Bereich bei 18,8 Jahren.

TAB. 3: Klinische Daten und Symptome der Patienten

Patient	Alter bei Diagnose	Geschlecht	Symptome
C.S.	11	m	Schwellung, Druckschmerz
W.K.	38	m	k.A.
U.E.	21	m	Ulzeration
T.H.	13	m	Schwellung, Schmerz
C.G.	20/36	f	Schwellung, Schmerz, Druckschmerz
S.C.	28	m	tanzende Zähne, Schmerzen
A.S.	33	m	Schmerzen, Sensibilitätsstörungen Unterlippe
O.J.	30	m	Infraokklusion tanzende Zähne, Schmerzen Sensibilitätsstörungen Unterlippe
S.K.	1,5	f	Schwellung

Klinische Symptome und Befunde

Das häufigste klinische Symptom waren Schmerzen (n=5; 56%), gefolgt von Schwellung (n=4; 44%), mobilen Zähnen (n=2; 22%), Sensibilitätsstörungen in der Unterlippe (n=2;

22%), lokalem Druckschmerz (n=2; 22%), Ulzeration (n=1; 11%) und krankheitsbedingter, neu aufgetretener Infraokklusion (n=1; 11%) (siehe Tabelle 3).

Diagnostische Untersuchungen

Neben einer klinischen Untersuchung erfolgten bei allen Patienten Gewebe- und Röntgenuntersuchungen des Mund-Kiefer-Gesichtsbereiches. Auf die Ergebnisse der histologischen und röntgenologischen Untersuchungen wird im Verlauf näher eingegangen. Bei nahezu allen Patienten wurde eine Skelettszintigraphie durchgeführt (n=8; 89%). Bei einem Patienten war der MKG-Befund erst durch sie aufgedeckt worden (W.K.), bei einem anderen Patienten war infolge der Skelettszintigraphie ein weiterer Befund im MKG-Bereich aufgedeckt worden (T.H.; Jochbeinbefall rechts). Eine diagnostische Computer- oder Magnetresonanztomographie wurde in 4 Fällen durchgeführt (44%) (siehe Tabelle 4).

TAB. 4: Befunde der Patienten

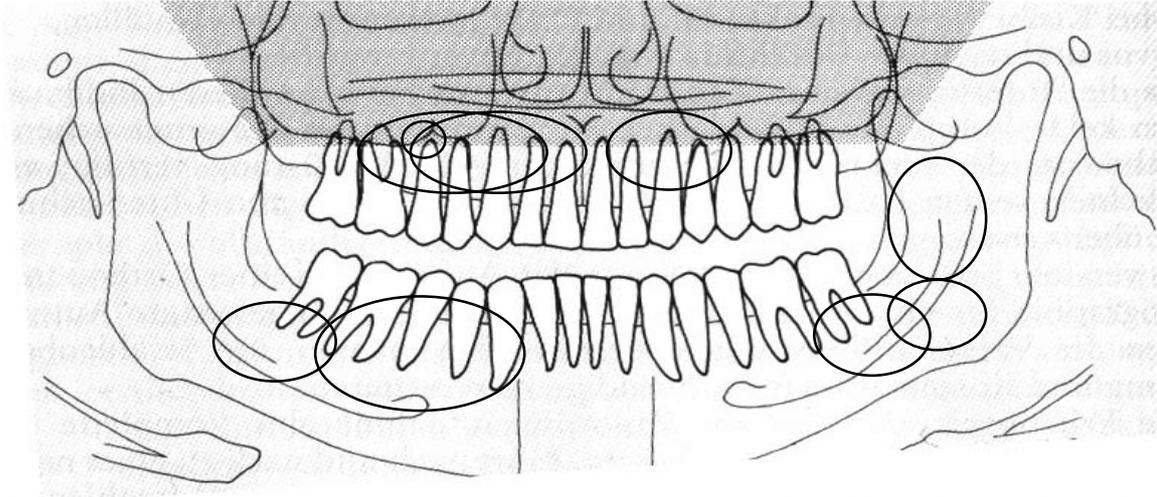
Patient	Histologie	Röntgen	Skelettszinti	CT/MRT
C.S.	x	x	x	x
W.K.	x	x	x	
U.E.	x	x		
T.H.	x	x	x	
C.G.	x	x	x	
S.C.	x	x	x	x
A.S.	x	x	x	
O.J.	x	x	x	x
S.K.	x	x	x	X

Verteilung der Läsionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich

Die Mehrzahl der knöchernen Läsionen verteilt sich auf den hinteren Anteil des Unterkiefers und den vorderen Anteil des Oberkiefers. In der Abbildung 12 sind zwei Patienten nicht registriert. Patient 9 (S.K.) hatte eine singuläre Lokalisation im Glabellabereich an der

Nasenzwurzel und Patient 3 (U.E.) hatte keine knöchernen Beteiligung sondern nur multiple Schleimhautläsionen im intraoralen Bereich. Patient 4 (T.H.) hatte eine zusätzliche Manifestation im Jochbeinmassiv rechts.

ABB. 12: Radiologische Verteilung der Läsionen anhand eines PSA-Schemas:



Der typische radiologische Befund zeigt eine umschriebene, zumeist scharf begrenzte Osteolyse mit gut definierbaren Rändern. Das Ausmaß der Osteolyse ist stark variabel. In zwei Fällen führte die Osteolyse zum klassischen Symptom der tanzenden Zähne. Pathologische Frakturen sind in unserem Kollektiv nicht aufgetreten. Der Defekt im Nasenzwurzelbereich (Patient S.K.) wirkt radiologisch wie ausgestanzt.

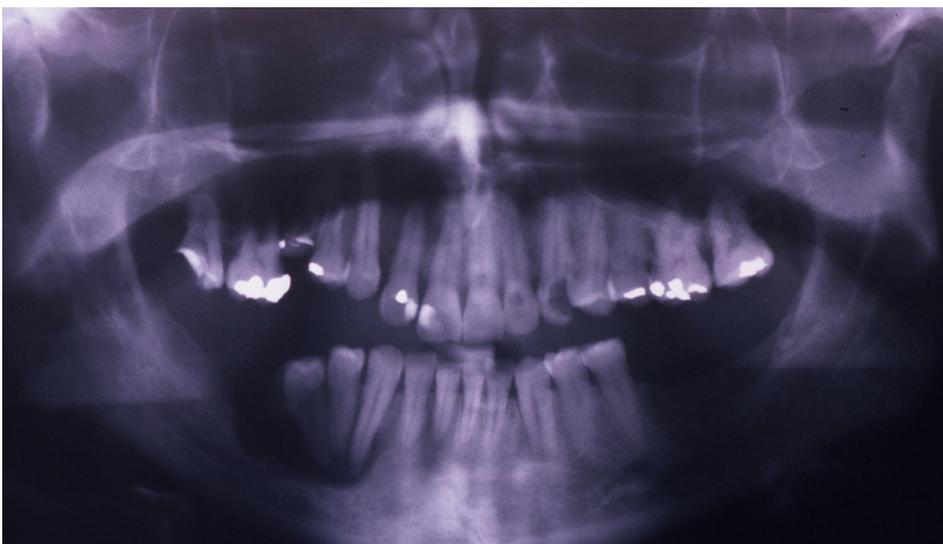


ABB. 13:
Patient 8
(O.J.):
Ausgedehnte
Osteolysen im
Alveolar-
kambereich

PSA vom
23.08.1999

Der Patient 8 (O.J.) suchte unsere Poliklinik auf, da er einen partiellen Gefühlsverlust der Unterlippe bemerkte. Man kann in der Abbildung 13 deutlich die massiven osteolytischen Herde im I. und IV.Quadranten im Bereich der Alveolarfortsätze erkennen. Dieses führte bei dem Patienten zu einem Okklusionshöhenverlust mit teilweiser Nonokklusion im Seitenzahnbereich rechts. Ausgedehnte Zahn- oder Wurzelresorptionen wurden jedoch in unserem Kollektiv nicht beobachtet. Der intermaxilläre Herd links des Patienten 2 (W.K.) wurde durch eine Skelettszintigraphie entdeckt (Abbildung 14 und 15).



ABB. 14: Links:
Ausschnitt aus
PSA prä-OP

ABB. 15:
Rechts: Aus-
schnitt aus der
PA-15 prä-OP

PSA+ PA-15
vom 25.7.88

Histologische Befunde

Alle histologischen Befunde in unserem Kollektiv sind vollkommen unspezifisch für den Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. Sie entsprechen denjenigen, die durch die Langerhans-Zell-Histiozytose in jedem Knochen- oder Weichgewebe zu erwarten wären. Eine Abgrenzung oder Zuordnung der Manifestationen im MKG-Bereich von anderen Bereich ist über histopathologische Befunde nicht möglich.

Konventionelle histologische Befunde

An allen Präparaten wurden Hematoxylin-Eosin-(HE)-Färbungen als Standardfärbung durchgeführt (Abbildung 16 und 17).

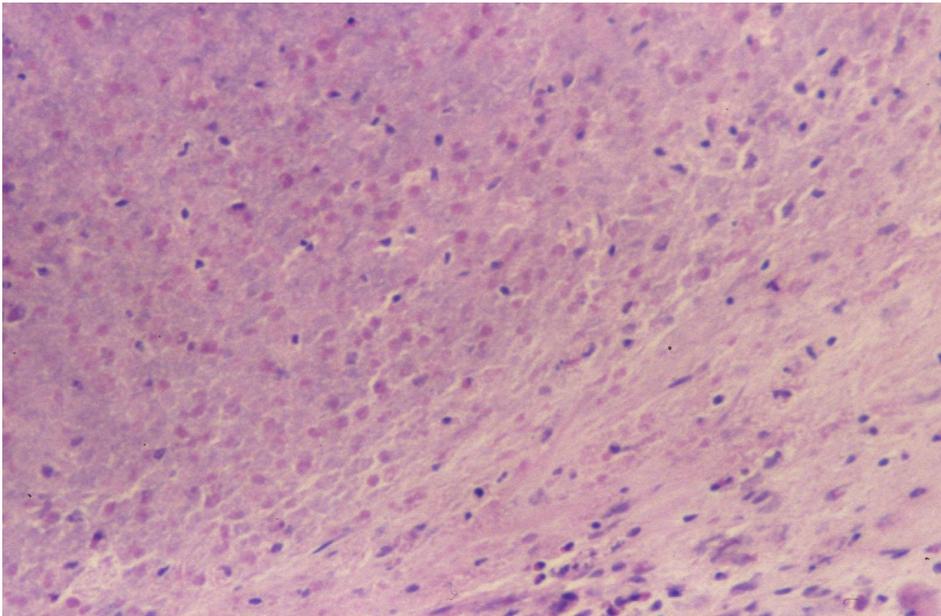


ABB. 16:
Typische HE-
Färbung mit
multiplen
eosinophilen
Zellen

4147/99 HE
100x
f=6,7; 1/30

Das histologische Bild in der HE-Färbung ist geprägt von Ansammlungen von Histozyten, eosinophilen Leukozyten und Riesenzellen. Die Histozyten haben in der Regel einen großen, oft gebuchteten oder gelappten Kern, der in der Regel einen deutlich sichtbaren Nukleolus enthält. Die eosinophilen Leukozyten fallen durch ihr kräftig gefärbtes Zytoplasma auf. Die Riesenzellen enthalten oft mehrere Kerne. Sie entsprechen in ihrem Erscheinungsbild den Toutonschen Riesenzellen (HARTMAN 1980).

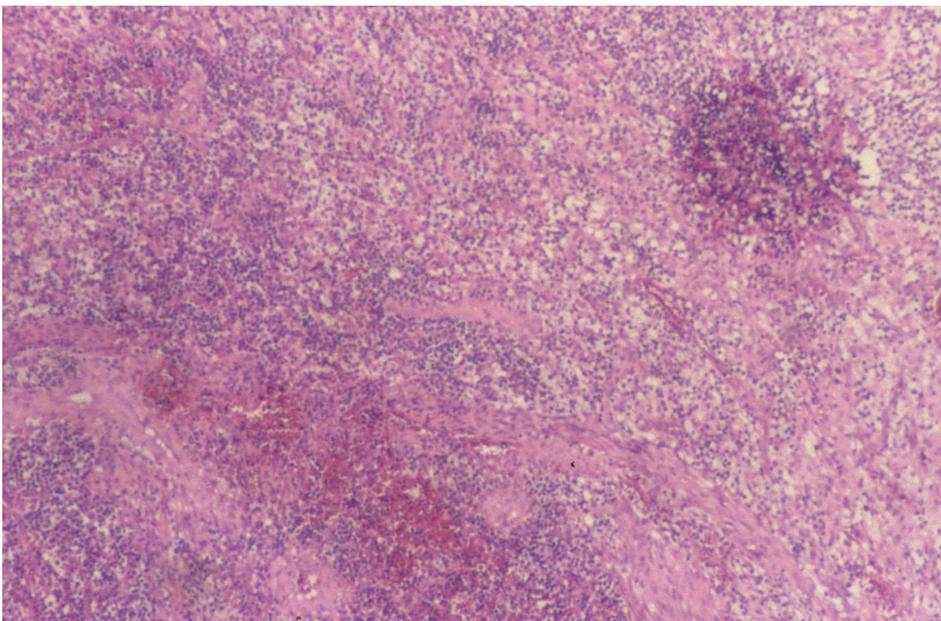


ABB. 17:
Granulo-
matöse
Zellanhäufung
mit Nekrosen

4147/99 HE
40x
f=6,7; 1/30

In Abbildung 17 zeigen sich zwei weitere Merkmale der Langerhans-Zell-Histiozytose. Im rechten oberen Bereich erkennt man eine rundliche Zone einer eosinophilen Nekrose, die

stark zellulär infiltriert ist. Im vorderen Bereich erkennt man schräg streifige Ansammlungen von xanthomatösen Zellen in der näheren Umgebung von blassen Nekrosen. Bei gehäuftem Auftreten von Veränderungen dieser Art besteht die Möglichkeit der Fehlinterpretation als lipoide Granulomatose.

Immunhistochemische Befunde

Wegweisende immunhistochemische Befunde zur Diagnosestellung gehen von den Färbungen mit anti-S-100 und anti-CD-1a aus. An den uns verfügbaren Präparaten führten wir zudem Färbungen mit anti-Ki-67 durch. Alle durchgeführten und vorhandenen immunhistochemischen Färbungen wurden anhand des Ausmaßes der positiven Reaktion in vier Gruppen unterteilt (Tabelle 5).

TAB. 5: Quantitative Einteilung der immunhistochemischen Gewebepositivität für das Zielantigen

- 0: Gewebenegativität für das Zielantigen
- +: leichte Gewebepositivität für das Zielantigen
- ++: mäßige Gewebepositivität für das Zielantigen
- +++: starke Gewebepositivität für das Zielantigen

Die Beurteilung erfolgte subjektiv über den Färbungsgrad bei 100-facher Vergrößerung (Tabelle 6).

TAB. 6: Immunhistochemische Befunde

Patient	Histo-Nr.	S-100	CD-1a	Ki-67
U.E.	3515/89	++	++	++
	3601/89	++	++	+++
T.H.	3966/90	+	+	+++
	4147/90	++	+	+++
C.G.	1744/92	++	++	+
S.C.	6026/94	+++	+++	++
A.S.	1741/96	++	++	+
O.J.	5147/99	+++	++	fehlt

Alle untersuchten Präparate reagieren positiv auf S-100 und CD-1a. In allen Fällen bestätigt die Immunhistochemie die Diagnose der Langerhans-Zell-Histiozytose.

Die Aufschlüsselung der Häufigkeit der Befunde ist in Tabelle 7 dargestellt.

TAB. 7: Häufigkeit der Befunde für die einzelnen Antigene

Anti-S-100	3x +++	2x ++	1x +	
Anti-CD-1a	1x +++	5x ++	2x +	
Anti-Ki-67	3x +++	2x ++	2x +	1x fehlt

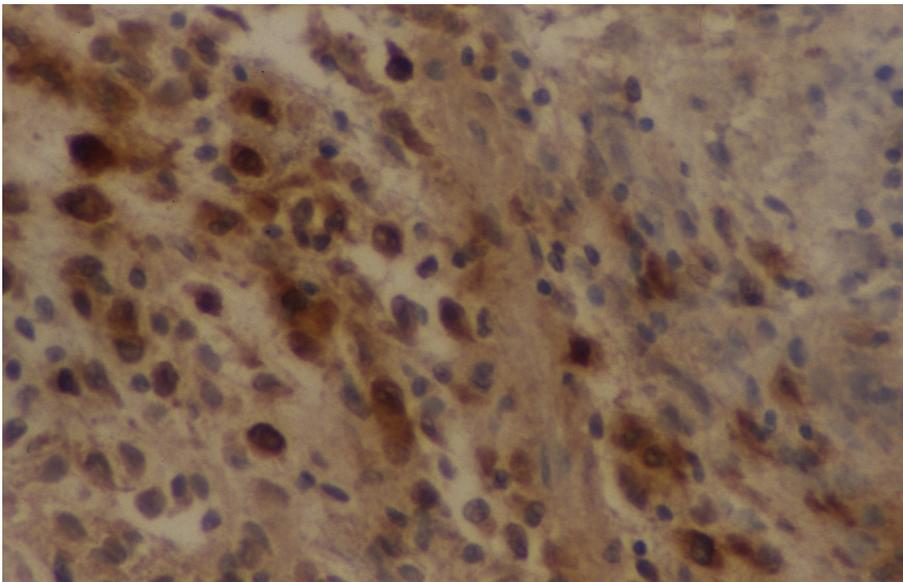


ABB. 18:
Immunhisto-
chemischer
Nachweis für
S-100

Patient 8 (O.J.)
5147/99
anti-S-100
Vergrößerung
100x,
f=6,7; 1/30s

S-100 und CD-1a sind zytoplasmatische und Oberflächenantigene, Ki-67 ist ein nukleäres Antigen. Dementsprechend zeigen sich die Färbungen von S-100 und CD-1a-Antigen hauptsächlich intrazytoplasmatisch (siehe Abbildungen 18 und 19).

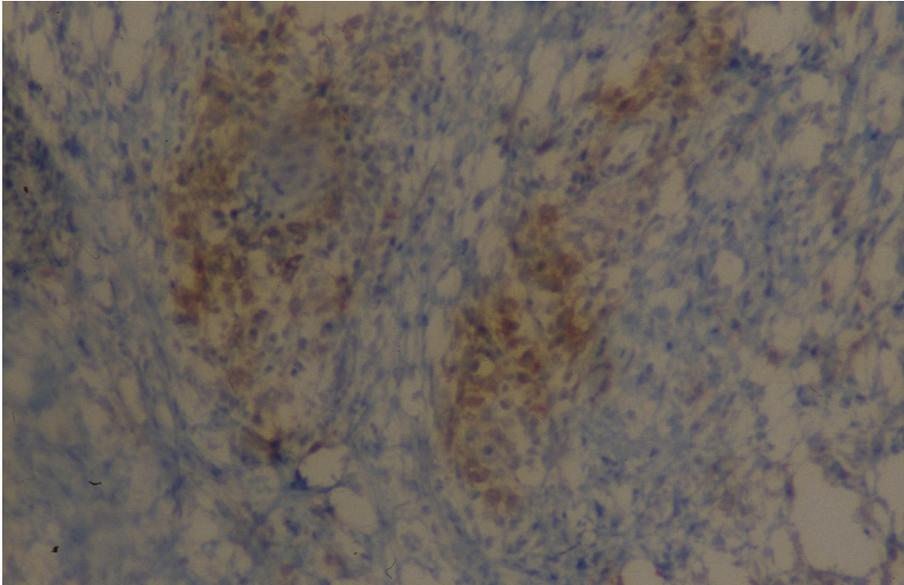


ABB. 19:
Immunhisto-
chemischer
Nachweis für
CD-1a

Patient 8 (O.J.)
5147/99
anti-CD1a
Vergrößerung
40x
f=6,7; 1/30s

In der immunhistochemischen Ki-67-Färbung stellen sich infolge des nukleären Antigens und der durchgeführten DAB-Färbung die positiven Zellen mit einer braunen Kernfärbung dar (siehe Abbildungen 20 und 21).

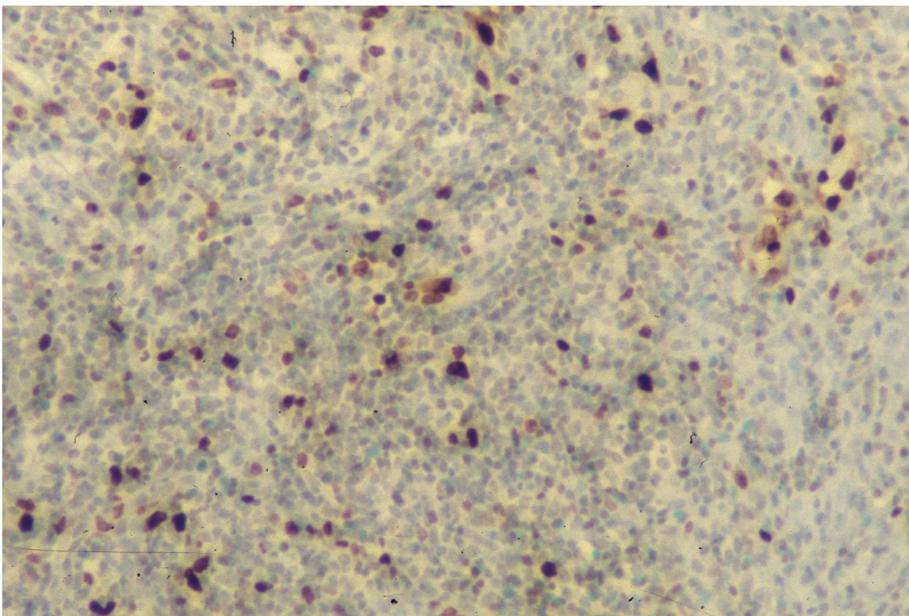


ABB. 20:
Positiver Ki-67-
Antigen-
Nachweis
-Nachweis von
relativ wenig
Antigenen im
Gesichtsfeld bei
100x
Vergrößerung

6026/94
100x
f=6,7; 1/30

Wenngleich es auch bei anti-S-100 und anti-CD-1a-Färbungen zu Schwankungen im Ausmaß der positiven Zellen kam (siehe Tabelle unten), so konnte man die größte Bandbreite bei der anti-Ki-67-Färbung beobachten. Zum direkten Vergleich die Abbildungen 20 und 21.

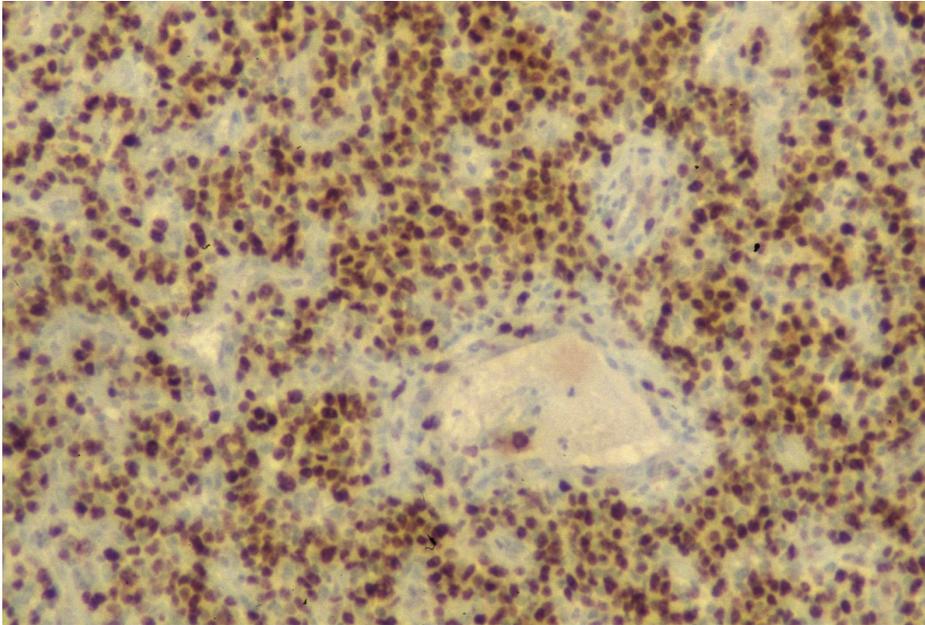


ABB. 21:
Nachweis von
multiplen Ki-67-
Antigenen
mittels ICH im
Gesichtsfeld bei
100x
Vergrößerung

4147/90
100x
f=6,7; 1/30

Wir sind der Überzeugung, daß über den Nachweis der Menge von lokalen Proliferationen sich eine Aktivitätsbeurteilung der Langerhans-Zell-Histiozytose treffen läßt. Bei Patient 4 (T.H.) bestand eine klinisch hohe Krankheitsaktivität mit kurzer Anamnese und stark symptomatischen Verlauf. In den entsprechenden Ki-67-Färbungen des Patienten lassen sich die stärksten LCH-Proliferationen unter unseren Präparaten nachweisen.

Behandlung

Alle Patienten wurden in der Nordwestdeutschen Kieferklinik chirurgisch behandelt zwischen 1984 und 1999. Die operativen Maßnahmen wurden von verschiedenen Operateuren durchgeführt. Angestrebt wurde stets die Entfernung aller Veränderungen im Gesunden. Es erfolgte jedoch nicht zwingend die Einhaltung eines ausgedehnten Sicherheitsabstandes, der dem bei malignen Tumoren entspricht. Oberkieferresektionen wurden bei zwei Patienten (S.C.; O.J.) durchgeführt. Unterkieferkontinuitätsunterbrechungen wurden nicht durchgeführt. Wenn es zu einer Exposition des N. alveolaris inferior im Rahmen der Resektion der tumorösen Veränderung kam, wurde stets nerverhaltend vorgegangen. Zähne, die von der Langerhans-Zell-Histiozytose-Manifestation betroffen waren, konnten nicht erhalten werden. Bei einem Patienten (U.E.) handelte es sich um einen reinen Weichteileingriff.

Ein Patient (W.K.) mit einer zeitgleichen thorakalen Langerhans-Zell-Histiozytose-Manifestation wurde uns aus dem Krankenhaus Großhansdorf - Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie- zugewiesen. Dieser war dort bereits mit einer oralen Steroidtherapie (40 mg/d) anbehandelt worden. Bei einem weiteren Patienten (O.J.) war eine Radiatio geplant gewesen, diese wurde von seiten des Patienten nicht angetreten. Weitere Vor- oder Nachbehandlungen fanden bei keinem Patienten statt (siehe Tabelle 8).

TAB. 8: Therapie der Langerhans-Zell-Histiozytose

Patient	Chirurgie	Bestrahlung	Chemotherapie	Steroide
C.S.	Mai 84	nein	nein	nein
W.K.	Jul 88	nein	nein	Jun 88
U.E.	Jun 89	nein	nein	nein
T.H.	Jul 90	nein	nein	nein
C.G.	Mar92	nein	nein	nein
S.C.	Dez 94	nein	nein	nein
A.S.	Aug 96	nein	nein	nein
O.J.	Jul 99	nein	nein	nein
S.K.	Aug 99	nein	nein	nein

Nachbeobachtung

Nach Abschluß der stationären Therapie wurden die Patienten über unsere Poliklinik in die weitere ambulante Nachkontrolle übernommen. Lediglich bei Patient 3 (U.E.) fand keine Nachsorge statt, da der Patient aus dem Bahrain stammt und vermutlich dorthin wieder zurückgekehrt ist. Eine im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Suche über den Verbleib des Patienten blieb erfolglos. Ein weiterer Patient erschien drei Jahre nach dem stationären Behandlungsabschluß regelmäßig zur Nachkontrolle, letztmalig im März 1993, sein aktueller Aufenthalt konnte jedoch nicht geklärt werden. Bei allen weiteren Patienten wurden ambulante Nachsorgen regelmäßig durchgeführt. Im Rahmen dieser Nachsorgen wurden klinische Untersuchungen, ergänzend mit röntgenologischer Verlaufsbeobachtung als Basisprogramm bei den Patienten vorgenommen. In Einzelfällen bei bestehender Indikation wurden zusätzlich Skelettszintigramme und Computer- oder Magnetresonanztomogramme

durchgeführt. Die in der Tabelle 9 angegebenen Zeiten unter Nachsorge beziehen sich auf den Abstand zwischen Abschluß der primären stationären Therapie und der Nachuntersuchung im Rahmen dieser Arbeit. Die Werte sind in Jahren angegeben. Auf eine genaue Aufschlüsselung dieses Bereiches wurde hier aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Sie ist vorhanden im Material- und Methodenteil im Rahmen der Patientenübersicht.

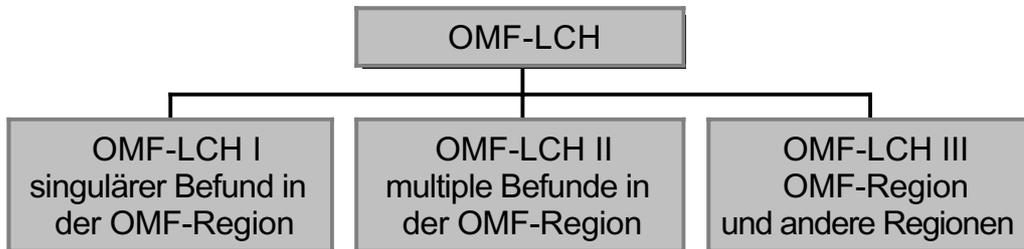
TAB. 9: Primärstadium der LCH und Nachsorge

Patient	OMF-LCH Stadium	Nachsorge (Jahre)	aktueller Status
C.S.	la	16	ohne Rezidiv
W.K.	IIIc	12	ohne Rezidiv
U.E.	IIb	ohne	unbekannt
T.H.	IIb	3	unbekannt
C.G.	IIIc	8	ohne Rezidiv
S.C.	Ib	5	ohne Rezidiv
A.S.	la	4	ohne Rezidiv
O.J.	IIb	0,8	ohne Rezidiv
S.K.	la	0,75	ohne Rezidiv

Die zweite Spalte der Tabelle 9 greift dem nachfolgenden Kapitel vorweg. Hier wurde eine Einstufung des Erkrankungsgrades nach dem von uns vorgeschlagenem Klassifikationsentwurf (siehe Tabelle 10) durchgeführt.

Klassifikationsvorschlag

Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich
OMF: oral-maxillo-facial (syn.: MKG-Bereich)



a: nur ossäre Beteiligung
b: mit Weichgewebsbeteiligung
c: mit Organbeteiligung

TAB. 10: Einteilungsvorschlag der Langerhans-Zell-Histiozytose im MKG-Bereich

Die Auswertung unserer Patienten ergibt die folgenden Stadien in entsprechender Häufigkeit (Tabelle 11).

TAB. 11: Stadienhäufigkeit unserer Patienten

Ia	3-fach
Ib	1-fach
IIb	3-fach
IIIc	2-fach

Obwohl eine statistische Beurteilung anhand der geringen Fallzahl nicht möglich ist, zeichnen sich einige Trends ab. Diese Aussagen beziehen sich nur auf Manifestationen der Langerhans-Zell-Histiozytose im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich.

- Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, das heißt, wenn multiple Befunde vorhanden sind, kommt es häufig zu einer nicht mehr auf den Knochen begrenzten Erkrankung. Hohe Ziffern ziehen auch hohe Folgebuchstaben hinter sich her. In der letzten Konsequenz würde sich hier die Klassifikation durch Weglassen der Buchstaben vereinfachen lassen. Man hätte jedoch keine Möglichkeit mehr, die Ausnahmen entsprechend hervorzuheben.
- Ein rein im Knochen lokalisierter Befund ohne Weichgewebsbeteiligung spricht für eine singuläre LCH-Manifestation. Dennoch müssen auch hier, in Anbetracht möglicher Ausnahmen, durch gründliche Untersuchungen weitere Herde ausgeschlossen werden.
- Infolge der häufig engen Beziehung zum Alveolarfortsatz und der dünnwandigen Knochenverhältnisse im MKG-Bereich kommt es schnell im Krankheitsverlauf zu einer Weichgewebsbeteiligung.
- Für die Klassifikationsgruppen OMF-LCH I und II, a und b, empfehlen wir die chirurgische Therapie als alleinige Therapie; für die Klassifikationsgruppe III oder c empfehlen wir die Abstimmung der Therapie in Kooperation mit den anderen Disziplinen.

DISKUSSION

Klassifikation

Da der umfassende Begriff der Langerhans-Zell-Histiozytose Erkrankungen der unterschiedlichsten Ausdehnungen und Prognosen in sich vereint, ist es hierbei von besonderer Wichtigkeit, daß eine Therapieform nicht die gesamte Erkrankung erfassen kann. Hierbei ist also von entscheidender Bedeutung, daß eine Therapie ausgewählt wird, welche sich der individuellen Erkrankungssituation anpaßt. Wichtig ist dabei das Vorhandensein einer überschaubaren Klassifikation. Anhand dieser Klassifikation läßt sich nicht nur das Prognosestadium ablesen, eine wichtige Bedeutung einer Klassifikation (LAVIN & OSBAND 1987), sondern auch der Weg zur angepaßten Therapie finden. In der gesichteten Literatur fand sich kein Hinweis auf eine Klassifikation der Langerhans-Zell-Histiozytose-Manifestationen im MKG-Bereich. Mit ein Grund mag sein, daß die meisten Autoren derzeit bemüht sind, die vormals verschiedenen Entitäten zu einer einzigen zu vereinen (siehe Geschichtlicher Aufriß, Einleitung). Ein weiterer Grund mag sein, daß diese Abgrenzung sich histologisch oder immunhistochemisch nicht unterstützen läßt. In der Pädiatrie wird gelegentlich ein Scoring-System nach Lahey oder in der Modifikation nach Greenberger benutzt. In diesem wird jedes befallene Organsystem mit einem Punkt bewertet. Die Anzahl der Punkte läßt einen Rückschluß auf die Mortalität zu, bei einem Punkt ohne Mortalität, bei 4 Punkten 35% Mortalität, ab 8 Punkten 100% Mortalität (McLELLAND et al. 1987, LAHEY 1975, GREENBERGER et al. 1981).

Therapie

Bei Erkrankungen unklarer Ätiologie kann man Therapieempfehlungen nur nach Auswertung prospektiver oder retrospektiver Daten geben. Zur Gewinnung größerer prospektiver Daten sind von der 1987 gegründeten Gesellschaft für Histiozytose zwei große prospektive Studien durchgeführt worden, die LCH I von 1991 bis 1995 und die LCH II seit 1994 (Writing Group of the Histiocyte Society). Die Eingangsvoraussetzung für die LCH-I-Studie bezog sich auf unbehandelte Patienten unter 18 Jahren mit einer Multisystemerkrankung und einer definitiven LCH-Diagnose. Das Hauptanliegen der Studie war die Beurteilung der Rolle der Chemotherapie. Die Therapie erfolgte randomisiert initial entweder mit Etoposid (VP-16) oder Vinblastin in Kombination mit Hochdosis-Methylprednisolon (LADISCH et al. 1994).

Eine weitere prospektive Studie wurde als italienische Multicenterstudie AIEOP-CNR-HX an 83 Patienten durchgeführt. Hierbei wurde zwischen zwei Patientengruppen mit oder ohne Organbeteiligung zum Diagnosezeitpunkt unterschieden. Beide Gruppen erhielten ein jeweils festgesetztes Schema an Chemotherapeutika (gute Prognosegruppe: sequentielle Monotherapie, erst Vinblastin über 3 Monate, dann Doxorubicin für 3 Monate, zum Abschluß Etoposid für 3 Monate; schlechte Prognosegruppe: 9 Monate Kombinationstherapie mit Vincristin, Cyclophosphamide, Doxorubicin und Prednisolon). Die Schlußfolgerung aus dieser Studie war, daß durch aggressivere Chemotherapie kein weiterer therapeutischer Benefit erzielt werden kann (CECI et al. 1993). Desweiteren testete die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (DAL) an 106 neu diagnostizierten LCH-Patienten ein relativ intensives Chemotherapieprotokoll bei disseminierter LCH. Dieses Protokoll umfaßte als Basis Prednisolon, Etoposid und Vincristin und wurde je nach Risikogruppe mit Mercaptopurin oder Methotrexat erweitert (GADNER et al. 1994). Inwieweit in diesen Kollektiven erzielte Ergebnisse Einfluß auf die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie haben, ist fraglich, da das Kollektiv in großen Teilen nicht unsere Patienten widerspiegelt. Auch macht es aus unserer Sicht wenig Sinn, systematisch Patienten mit Befunden im MKG-Bereich in entsprechende Protokolle einzuschleusen, um dadurch zu neuen Therapieerkenntnissen zu gelangen, da bisher die eigenen Patienten chirurgisch saniert werden konnten. Im Einzelfall kann das bei Patienten mit einem Multiorganbefall oder bei Rezidiven angezeigt sein (SCHULTZE & ECKARDT 1999).

Üblicherweise erfolgt bei Manifestationen der LCH im MKG-Bereich das therapeutische Vorgehen bisher wegen der geringen Fallzahlen anhand von Ergebnissen von retrospektiven Studien und Fallstudien. Die größte retrospektive Studie über Fälle mit Beteiligung der Mund-Kiefer-Gesichtsregion wurde 1980 von Hartman veröffentlicht. Unter 1120 Histiozytose-Fällen waren 114 mit oraler Beteiligung. Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit bei den 114 Patienten betrug 8,3 Jahre. Die durchschnittliche Rezidivrate unter allen Patienten lag bei 16%, wobei unter den nur chirurgisch behandelten Patienten die Rezidivrate lediglich bei 12% lag, unter den nur bestrahlten Patienten lag sie bei 25%. Hieraus folgt, daß die chirurgische Kürettage im Kieferbereich als alleinige Therapie für Kiefer-Läsionen empfohlen wird (HARTMAN 1980). Radiatio und Chemotherapie sollte nur bei chirurgisch nicht erreichbaren Läsionen eingesetzt werden (HARTMAN 1980). Alle weiteren bekannten therapieorientierten retrospektiven Studien über die LCH-Beteiligungen im MKG-Bereich beziehen sich auf Kleingruppen (CLEVELAND et al. 1996- 3 Fälle; FINNEY et al. 1987- 2 Fälle; ROYCHOUDHURY et al. 1998- 6 Fälle; STEURER et al.

1991- 5 Fälle; SCHULTZE et al. 1999- 8 Fälle; ZACHARIADES et al. 1987- 4 Fälle) oder Einzelfallberichte (ASAUMI et al. 2000; BALAKRISHNAN et al. 1997; BHASKAR et al. 1993; BOTTOMLEY et al. 1987; DUNCAN et al. 1988; JONES et al. 1989; SCHMELZLE 1980; MOGHADAM et al. 1991; OELERICH & VESTRING 1993; PECKITT & WOOD 1987; SHEEHAN & CHU 1991; WATSON et al. 1995; WATZKE et al. 2000; WHITCHER & WEBB 1986; ZIMMERMANN et al. 1998). Die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen in den Einzelfallberichten umfassen chirurgische, radiotherapeutische, chemotherapeutische und lokal chemotherapeutische (Steroidinjektion). Die therapeutischen Ergebnisse schwanken, sind im Einzelfall jedoch stark von der Erkrankungsmanifestation und nicht von der Therapie allein abhängig. Allgemein hat sich bei lokalisierten Läsionen, solitär oder multipel, die chirurgische Sanierung durchgesetzt (HEFTI & JUNDT 1995).

Die Radiatio wird bei Prozessen angewendet, deren chirurgische Sanierung eine Gefahr für Nachbarorgane darstellt, z.B. bei Befall der Wirbelsäule oder des Auges, sowie bei Patienten mit akut einsetzendem Diabetes insipidus infolge Befall der zum Hypophysenhinterlappen (HHL) benachbarten weichen Hirnhäute (CASSADY 1987). Der bevorzugte Einsatz der Radiotherapie in Wachstumsregionen (DUNCAN et al. 1988, HARTMAN 1980) hat sich nicht durchgesetzt, so wird 1980 von Schmelzle ein Fall eines viereinhalbjährigen Jungens mit einem eosinophilem Granulom der Kiefergelenkpfanne beschrieben, wo sich im Verlauf ein Jahr nach Resektion eine fast vollständige morphologische und funktionelle Restitution wiedereingestellt hat (SCHMELZLE 1980). Die Chemotherapie sollte bei Viszeralbeteiligung, v.a. mit Organdysfunktion, eingesetzt werden (HEFTI & JUNDT 1995). Verwendet werden dabei z.B. Kombinationstherapien aus Etoposid (VP-16, ein halbsynthetisches Epipodophyllotoxinderivat) mit hochdosiertem Methylprednisolon (30 mg/kg/d) (GIONA 1997) oder alternativ Vinblastin (DUNCAN et al. 1988). Wenig erfolgversprechend bei Befall der Kieferknochen zeigte sich die intraläsionale Steroidinjektion (BERNSTRAND et al. 1996) bis auf Einzelfallberichte (JONES et al. 1989), wenngleich auch bei anderen Lokalisationen gute Ergebnisse erreicht werden konnten (EGELER et al. 1992). Bei Multisystemerkrankung mit Organdysfunktionen, bei chronisch rezidivierender Erkrankung, bei neueingetretener HHL-Beteiligung mit Diabetes insipidus und bei Komplikationen nach Langzeitverlauf (Lungenfibrose, Leberzirrhose, ZNS-Beteiligung) befinden sich einige neue Therapieschemata in der klinischen Erprobung: monoklonale CD1a-AK-Therapie (KELLY & PRITCHARD 1994), Gen-Transfer in hämatopoetische Stammzellen (BRENNER 1994), Knochenmarkstransplantation nach myeloablativer Chemotherapie (MORGAN 1994), immunsuppressive Cyclosporin A-

Therapie, Topoisomeraseinhibitoren (SMITH & SOUES 1994), intraläsionale Interferon-beta-Injektionen (MATSUSHIMA & BABA 1991). Komplikationen infolge von Behandlungen reichen von vereinzelt Osteomyelitiden (EGELER et al. 1992) und Abszessen (JONES et al. 1989) bei der intraläsionalen Steroidinjektion bis zu Sekundärmalignomen.

Bedacht werden muß bei allen Therapien die Nutzen-Risiko-Abwägung, da bei aggressiveren Therapien mit einer therapiebedingten Malignitätsrate von 1-5% ausgegangen werden muß (LADISCH et al. 1994). Auch nach Etoposid, das nach früheren Meinungen nicht onkogen sei (MAYOU et al. 1990), - bekannte Nebenwirkungen sind eine vorübergehende Knochenmarksdepression, Haarausfall und gastrointestinale Störungen-, muß mit Leukämieraten von 1% nach Therapien gerechnet werden (LADISCH et al. 1994). Wie wichtig die Risiko-Nutzen-Abwägung ist, muß insbesondere klar werden, wenn man das junge Durchschnittsalter der Patienten berücksichtigt. Langzeitfolgen von Chemotherapie sind endokrinologische Störungen, Infertilität und Wachstumsretardierungen (McLELLAND et al. 1987). Das voraussichtliche Mortalitätsrisiko für einen Patienten kann abgeleitet werden aus retrospektiven Studien und nach Bestimmung des Krankheitsstadiums zum Diagnosezeitpunkt. Für den Mund-Kiefer-Gesichtsbereich haben wir eine Klassifikation vorgeschlagen, deren praktische Brauchbarkeit an einem größerem fachchirurgischen Patientenkollektiv überprüft werden muß. Die meisten Patienten in unserem Bereich haben keine disseminierte Langerhans-Zell-Histiozytose (HARTMAN 1980). Die zu erwartende Prognose ist bei diesen Patienten sehr gut (HARTMAN 1980). Insofern sollte man sich nach unserer Überzeugung so oft wie möglich zu der chirurgischen Therapie entscheiden. Vielleicht kann hierfür unser Vorschlag der obigen Klassifikation und des Behandlungsschemas eine Entscheidungshilfe darstellen.

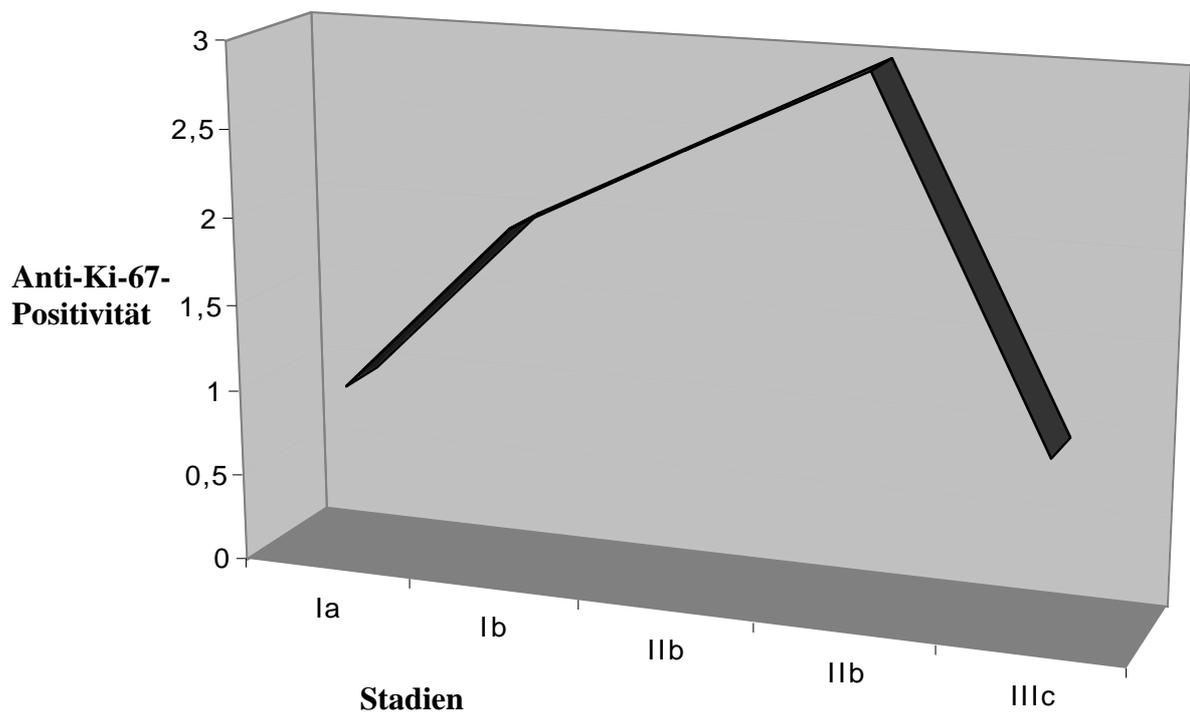
Antigen Ki-67

Das Antigen Ki-67 ist als Proliferationsmarker auch in der Langerhans-Zell-Histiozytose von Bedeutung (OHSHIMA et al. 1991; UEBELHOER et al. 1995; RUCO et al. 1993). Es ist geeignet, lokale Proliferationen von Langerhans-Histiozytose-Zellen anzuzeigen (RUCO et al. 1993). Unser Vorschlag besteht darin, daß sich anhand der Quantität der Proliferation die Aktivität der Langerhans-Zell-Histiozytose einordnen lassen müßte. Dieser Aktivitätsfaktor hätte für die LCH eine vergleichbare Aussagekraft, wie das Grading im Rahmen maligner Tumorerkrankungen und könnte Einfluß nehmen auf die Therapiestrategie. Auch ist dieses kein Parameter, der nur auf Manifestationen im MKG-Bereich beschränkt bleiben muß. In

einem weiterem Diagramm (Tabelle 12) haben wir die Positivität der Anti-Ki-67-Färbungsreaktion in Beziehung gesetzt zum Erkrankungsgrad der Patienten, beurteilt anhand der von uns vorgeschlagenen Einteilung.

TAB. 12: Beziehung zwischen Erkrankungsstadium und Antigen-Ki-67-Positivität

Beziehung zwischen Erkrankungsstadium und Antigen-Ki-67-Positivität



Ein stärkere positive Antigen-Ki-67-Reaktion läßt sich gerade in den mittleren Erkrankungsstadien mit Weichgewebsbeteiligung darstellen. Eine Erklärungsmöglichkeit wäre, daß bei höherer Krankheitsaktivität es im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich vor therapeutischen Maßnahmen zu einem Einbruch in die Weichgewebe kommt. Anhand der geringen Fallzahlen lassen sich hier aber nur Vermutungen anstellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Aim:

A clinical and immunohistochemical presentation of Langerhans`cell histiocytosis (LCH) in the oral maxillofacial region. Our aim is to compare the different methods of treatment available, to propose a classification and to provide a grading for disease severity.

Method:

Records and clinical data of 9 Patients were retrospectively evaluated. The patients ages ranged from 20 months to 38 years. Seven had manifestations in the maxillo-facial region (MF-region), of which four had a single oral manifestation only, with the three remaining having multiple manifestation in MF-region. Two patients had manifestations in the MF-region and upper thorax (coming to a total of nine patients). All of the patients were surgically treated with one treated additionally, previously with a steroid-therapy. The longest duration of investigation in this study was 16 years. Immunohistochemical stains for antigen-CD-1a, antigen-S-100 and antigen-Ki-67 were performed.

Results:

All of the patients under investigation showed no signs of LCH recurrence, which seems to imply that surgical treatment is very effective in the eradication and curing of the LCH. A proposal for a classification of the manifestations in the oral-maxillo-facial-region was made. The intensity of the antigen-Ki-67 stains were evaluated.

Conclusions:

The evaluation of our clinical study suggests that LCH is a disease that should be treated surgically. Only in very severe cases should the surgical treatment be complimented by either radio-therapy or chemotherapy, whereas especially in disseminated cases the chemo-therapy seems to improve the diseases outcome. The antigen Ki-67 as proliferation marker is suggested as a grading parameter of the LCH.

LITERATURVERZEICHNIS

Asaumi J, Konouchi H, Hisatomi M, Matsuzaki H, Kishi K (2000)

Two cases of polyostotic eosinophilic granuloma.

Dentomaxillofacial Radiology 29: 382-385

Abdelatif OM, Chandler FW, Pantazis CG, McGuire BS (1990)

Enhanced expression of c-myc and H-ras oncogenes in Letterer-Siwe disease. A sequential study using colorimetric in situ hybridization.

Arch Pathol Lab Med 114(12): 1254-60

Arceci RJ (1994)

Treatment Options- Commentary.

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 58-60

Balakrishnan R, Nayak DR, Murty KD (1997)

Letterer-Siwe disease with bilateral temporal bone involvement.

Am J Otolaryngol 18(1): 76-9

Bernstrand C, Bjork O, Ahstrom L, Henter JI (1996)

Intralesional steroids in Langerhans cell histiocytosis of bone.

Acta Paediatr 85(4): 502-4

Berry DH, Becton DL (1987)

Natural History of Histiocytosis X.

Hematol Oncol Clin North Am 1: 23-34

Betts DR, Leibundgut KE, Feldges A, Plüss HJ, Niggli FK (1998)

Cytogenetic abnormalities in Langerhans cell histiocytosis.

Br J Cancer 77: 552-555

Beverly PCL, Abbas AK (1994)

The scientific challenge of Langerhans cell histiocytosis.

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 61-63

Bhaskar PB, White CS, Baugham RA (1993)

Eosinophilic granuloma of the mandibular condyle.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 76: 557-60

Birbeck MS, Breathnach AS, Everall JD (1961)

An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo.

J Invest Dermatol 37: 51-63

Bottomley WK, Gabriel SA, Corio RL, Jacobson RJ, Rothchild N (1987)

Histiocytosis X: report of an oral soft tissue lesion without bony involvement.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 63(2): 228-31

Brenner M (1994)

Current status of gene transfer into haemopoietic progenitor cells: application to Langerhans cell histiocytosis.

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 56-57

Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME Jr. (1994)

Langerhans cell histiocytosis- clinical and epidemiological aspects.

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 11-16

Cassady JR (1987)

Current role of radiation therapy in the management of histiocytosis-X.

Hematol Oncol Clin North Am 1(1): 123-9

Ceci A, De Terlizzi M, Colella R, Loiacono G, Balucci D, Sarico G, Castello M, Testi AM, De Bernadi B, Indolfi P, Macchia P, Madon E, Mancini A, Rosati D (1993)

Langerhans Cell Histiocytosis in Childhood: Results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-H.X `83 Study.

Med Pediatr Oncol 21: 259-264

Christian HA (1920)

Defects in membranous bones, exophthalmus and diabetes insipidus; an unusual syndrome of dyspituitarism.

Med Clin North Am 3: 849

Chu T, Jaffe R (1994)

The normal Langerhans cell and the LCH cell.

Br J Cancer (Suppl)23: 4-9

Cleveland DB, Goldberg KM, Greenspan JS, Seitz TE, Miller AS (1996)

Langerhans' cell histiocytosis: report of three cases with unusual oral soft tissue involvement.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 82(5): 541-8

Dagenais M, Pharoah MJ, Sikorski PA (1992)

The radiographic characteristics of histiocytosis X. A study of 29 cases that involve the jaws.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 74(2): 230-6

David R, Oria RA, Kumar R, Singleton EB, Lindell MM, Shirkhoda A, Madewell JE (1989)

Radiologic features of eosinophilic granuloma of bone.

AJR Am J Roentgenol 153: 1021-1026

Duncan WK, Post AC, McCoy BP (1988)

Eosinophilic granuloma.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 65(6): 736-41

Egeler RM, Thompson RC Jr., Voute PA, Nesbit ME Jr. (1992)

Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans`cell histiocytosis.

J Pediatr Orthop 12: 811-14

Finney DS, Rees TD, Wright JM, Blanton PL (1988)

Solitary eosinophilic granuloma (histiocytosis X) of the gingiva. A report of two cases.

J Periodontol 59(7): 457-60

Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S (1994)

A treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis.

Med Ped Oncol 23: 72-80

Giona F, Caruso R, Testi AM, Moleti ML, Malagnino F, Martelli M, Ruco L, Giannetti GP, Annibaldi S, Mandelli F (1997)

Langerhans` cell histiocytosis in adults. A clinical and therapeutic analysis of 11 patients from a single institution.

Cancer 80: 1786-91

Greenberger JS, Crocker AC, Vawter G, Jaffe N, Cassady JR (1981)

Results of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis (Letterer-Siwe Syndrome, Schüller-Christian Syndrome and multifocal eosinophilic granuloma).

Medicine 60: 311-338

Hand A (1893)

Polyuria and tuberculosis.

Arch Pediatr 10: 673

Hartman KS (1980)

Histiocytosis X: a review of 114 cases with oral involvement.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 49: 38-54

Hefti F, Jundt G (1995)

Langerhans cell histiocytosis.

Orthopade 24(1): 73-81

Jones LR, Toth BB, Cangir A (1989)

Treatment for eosinophilic granuloma of the mandible by steroids injection.

J Oral Maxillofac Surg 47: 306-9

Kawakubo Y, Kishimoto H, Sato Y, Yanagimoto K, Tsuruta T, Ogawa Y, Kameya T (1999)

Human cytomegalovirus in foci of Langerhans cell histiocytosis.

Virch Arch 434: 109-115

Kelly KM, Pritchard J (1994)

Monoclonal antibody therapy in Langerhans cell histiocytosis- feasible and reasonable?

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 54-55

Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK (1995)

Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis of bone).

Cancer 76: 2471-84

Komp DM (1987)

Historical perspectives of Langerhans cell histiocytosis.

Hematol Oncol Clin North Am 1: 9-21

Ladisch S, Gardner H (1994)

Treatment of Langerhans cell histiocytosis- evolution and current approaches.

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 41-46

Ladisch S, Gardner H, Arico M, Broadbent V, Grois N, Jakobson A, Komp D, Nicholson H (1994)

LCH-I: A randomized trial of etoposide versus vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis.

Med Ped Oncol 23: 107-110

Lahey ME (1975)

Histiocytosis X: an analysis of prognostic factors.

J Pediatr 87: 184-189

Lavin TP, Osband ME (1987)

Evaluating the role of therapy in histiocytosis-X: clinical studies, staging and scoring.

Hematol Oncol Clin North Am 1: 35-47

Lavrendiadou E, Hatzifotiadis D, Eleftheriadis M, Iakovidis D (1991)

Histiocytosis X: Röntgenologische Beobachtungen an 23 Fällen.

Dtsch Stomatol 41(11): 424-6

Letterer E (1924)

Aleukämische Retikulose (ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates).

Frank Z Pathol 30: 377

Lichtenstein L (1953)

Histiocytosis X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer Siwe disease and Hand Schüller Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity.

Arch Pathol 56: 84-102

Lichtenstein L; Jaffe HL (1940)

Eosinophilic granuloma of bone with report of a case.

Am J Pathol 16: 595

Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, Erlandson RA, Smith J, Gee T, Huvos A, Garin-Chesa P, Filippa DA, Urmacher C, Gangi MD, Sperber M (1996)

Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years.

Am J Surg Pathol 20(5): 519-52

Lombardi T, Hauser C, Budtz-Jorgensen E (1993)

Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions.

J Oral Pathol Med 22(5): 193-202

Matsushima Y, Baba T (1991)

Resolution of cutaneous lesions of histiocytosis X by intralesion injections of interferon-beta.

Int J Dermatol 30: 373-4

Mayou SC, Chu AC, Munro DD, Plowman N (1991)

Langerhans-cell histiocytosis--excellent response to etoposide.

Clin Exp Dermatol 16(4): 292-4

McClain K, Weiss RA (1994)

Viruses and Langerhans cell histiocytosis: is there a link?

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 34-36

McLelland J, Pritchard J, Chu AC (1987)

Current controversies.

Hematol Oncol Clin North Am 1: 147-162

Moghadam BK, Saedi S, Gier RE (1991)

Adult-onset multifocal histiocytosis X presenting as a periodontal problem.

J Oral Maxillofac Surg 49(4): 417-9

Morgan G (1994)

Myeloablative therapy and bone marrow transplantation for Langerhans cell histiocytosis.

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 52-53

Naish SJ (1989)

Handbuch immunchemischer Färbemethoden II.

DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornien, USA

Nakajima T, Sato Y, Watanabe S (1982)

Immunoelectron microscopical demonstration of S-100 protein in epidermal Langerhans cells.

Biomed Res 3: 226

Nezelof C, Basset F, Rousseau MF (1973)

Histiogenetic arguments for a Langerhans`cell origin.

Biomed 18: 365

Oelerich M, Vestring T (1993)

Unklare Osteolyse des rechten Unterkiefers: Histiocytosis X.

Radiologe 33(10): 597-9

Ohshima K, Kikuchi M, Sumiyoshi Y, Masuda Y, Mohtai H, Eguchi F (1991)
Proliferating cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis.
Virchows Archiv B Cell pathology 61: 97-100

Osband ME (1987)
Immunotherapy of Histiocytosis-X.
Hematol Oncol Clin North Am 1: 131-145

Otani S, Ehrlich J (1940)
Solitary eosinophilic granuloma of bone simulating primary neoplasma.
Am J Pathol 16: 479

Peckitt NS, Wood GA (1988)
Eosinophilic granuloma of the mandibular condyle.
Br J Oral Maxillofac Surg 26: 306-310

Ree HJ, Kadin ME (1986)
Peanut agglutinin. A useful marker for histiocytosis X and interdigitating reticulum cells.
Cancer 15; 57(2): 282-7

Roychoudhury A, Shah N, Parkash H, Mukhopadhyay S, Chopra P (1998)
Eosinophilic granuloma of the jaw.
Br J Oral Maxillofac Surg 36: 380-383

Ruco LP, Remotti D, Monardo F, Uccini S, Cristiani ML, Modesti A, Baroni CD (1988)
Letterer-Siwe disease: immunohistochemical evidence for a proliferative disorder involving
immature cells of Langerhans lineage.
Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 413(3): 239-47

Ruco LP, Stoppacciaro A, Vitolo D, Uccini S, Baroni CD (1993)
Expression of adhesion molecules in Langerhans' Cell Histiocytosis.
Histopathology 23: 29-37

Schmelzle R (1980)

Diagnose und Therapie des eosinophilen Granuloms (Histiozytose X) der Fossa mandibularis.
Fortschr Kiefer-GesichtsChir 25:125-129

Schüller A (1915/16)

Ueber eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter.
Fortschr Röntgenstr 23: 12

Schultze-A; Eckardt-A; Kuske-M (1999)

Langerhans-Zell-Histiozytose mit oraler Manifestation: Therapiestrategien mit Beteiligung der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie.
Mund-Kiefer-Gesichtschir 3(3): 158-64

Sheehan MP, Chu AC (1991)

Oral, skin and bone multisystem Langerhans cell histiocytosis and its response to etoposide--a case report.
Clin Exp Dermatol 16(6): 463-6

Siwe SA (1933)

Die Reticuloendotheliose- ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien.
Z Kinderh 55: 212

Smith PJ, Soues S (1994)

Multilevel therapeutic targeting by topoisomerase inhibitors.
Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 47-51

Steurer J, Furrer J, Rhyner K, Vetter W, Siegenthaler W (1991)

Histiocytosis X. Klinik und Verlauf bei fünf Patienten.
Dtsch Med Wochenschr 116: 1702-9

Uebelhoer M, Bewig B, Sternberg K, Rabe K, Nowak D, Magnussen H, Barth J (1995)

Alveolar macrophages from bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary histiocytosis X: Determination of phenotypic and functional changes.
Lung 173: 187-95

Watson LC, Mendelsohn SS, Nash J (1995)

Adult-onset Langerhans cell histiocytosis associated with severe abscesses.

Clin Exp Dermatol 20(5): 415-8

Watzke IM, Millesi W, Kermer C, Gisslinger H (2000)

Multifocal eosinophilic granuloma of the jaw: Long-term follow-up of a novel intraosseous corticoid treatment for recalcitrant lesions.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 90: 317-322

Whitcher BL, Webb DJ (1986)

Treatment of recurrent eosinophilic granuloma of the mandible following radiation therapy.

J Oral Maxillofac Surg 44: 565-570

Willman CL (1994)

Detection of clonal histiocytes in Langerhans cell histiocytosis: biology and clinical significance.

Br J Cancer 70 (Suppl. 23): 29-33

Writing Group of the Histiocyte Society (1987)

Histiocytosis syndromes in children.

Lancet 1: 208-209

Zachariades-N; Anastasea-Vlachou-K; Xypolyta-A; Kattamis-C (1987)

Uncommon manifestations of histiocytosis X.

Int-J-Oral-Maxillofac-Surg 16(3): 355-62

Zimmermann R, Rutsatz K, Stengel B, Gross G (1998)

Orale Langerhans-Zell-Granulomatose unter dem Bild einer nekrotisierenden Gingivostomatitis.

Mund-Kiefer-Gesichtschir 2(2): 101-3

Danksagung

Herrn OA PD Dr. med Dr. med dent R.E. Friedrich (MKG-Chirurgie, Nordwestdeutsche Kieferklinik, UKE) möchte ich danken für die Überlassung des Themas, für die intensive wissenschaftliche Betreuung, für anregende Diskussionen und insbesondere für die zügige Korrektur.

Frau Dr. K. Röser (Abt. für Gynäkopathologie, ehemals Abt. für Oralpathologie, UKE) möchte ich danken für die Mithilfe bei der Patientenrecherche und für die Einarbeitung und Mithilfe bei der Immunhistochemie.

Anja und meinen Eltern möchte ich insbesondere für die Unterstützung dieser Arbeit danken.

Lebenslauf

28.Sept. 1971	Geboren in Georgsmarienhütte, Kreis Osnabrück, Klavierunterricht vom 6.- 19. Lebensjahr, darunter zweimalige Teilnahme an der „Jugend musiziert“- Regionalauscheidung
Aug. `82- Juni `91	Besuch des Graf-Adolf-Gymnasium in Tecklenburg
Juni 1991	Abitur
Juli `91- Okt. `92	Zivildienst in der Paracelsus-Klinik in Osnabrück,
Okt. 1992	Beginn des Zahnmedizinstudiums in Aachen, parallel externes Humanmedizinstudium in Aachen,
Okt. `93	naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung an der RWTH Aachen
März 1995	Ärztliche Vorprüfung an der RWTH Aachen
März 1995	Zahnärztliche Vorprüfung an der RWTH Aachen
März 1996	1. Staatsexamen in Humanmedizin an der RWTH Aachen
Juli `97- Nov. `97	Staatsexamen in Zahnmedizin an der RWTH Aachen
Dez. 1997	Approbation als Zahnarzt (Bezirksregierung Köln)
März 1998	2. Staatsexamen in Humanmedizin an der RWTH Aachen
April `98- März `99	Praktisches Jahr an der Uni Hamburg
April 1999	3. Staatsexamen in Humanmedizin an der Uni Hamburg
Mai `99- Okt. `00	Arzt im Praktikum in der Nordwestdeutschen Kieferklinik, UKE
Nov. 2000	Approbation als Arzt
Seit Nov. `00	Assistenzarzt in der Nordwestdeutschen Kieferklinik, UKE

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.