




Seltene Differenzialdiagnose bei osteolytischer Läsion des Unterkiefers einer jungen Erwachsenen

Hyunkyu Shin¹ · Andreas Naros² · Sinja Kieninger¹ · Joachim Polligkeit² · Falko Fend¹ · Jakob Milla¹ 

¹ Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung

Wir stellen einen seltenen Fall mit hämatologischer Neoplasie bei einer jungen Erwachsenen vor, welche zuerst 2008 beschrieben wurde und seit 2022 in beide gängigen Tumorklassifikationssysteme hämatologischer Neoplasien, ICC und WHO, aufgenommen wurde. Diese Neoplasie zeigt eine charakteristische immunhistochemische ALK-Positivität und entsprechend molekular ein ALK-Fusionsgen. Patholog*innen sollten diese Entität kennen, zumal eine Unterscheidung zwischen dieser Erkrankung und anderen häufiger auftretenden Erkrankungen des gleichen Formenkreises sowie einer mesenchymalen Neoplasie mit ALK-Aberration herausfordernd ist.

Schlüsselwörter

ALK-positive Histiozytose · ALK-Histiozytose · ALK · Histiozytose · Knochenläsion

Anamnese

Eine 22-jährige Patientin stellt sich mit einer seit einigen Wochen bemerkbaren Einsenkung der Mundschleimhaut auf der linken Innenseite des Unterkiefers vor, die lediglich beim Kauen Beschwerden mache. Es bestehen keine hämatologischen Symptome wie Anämie, Infektanfälligkeit oder Blutungsneigung.

Klinischer Befund

Man erkennt eine scharf begrenzte, tief reichende, ulzeröse Läsion auf der lingualen Lamelle des linken Unterkiefers in Regio 35–37 (**Abb. 1**) mit flächigem Granulationsgewebe, jedoch keinem freiliegenden Knochen. In der klinischen Untersuchung zeigt sich die Sensibilität und Motorik unauffällig. Die Sensibilitätsprüfung der Zähne ist ebenfalls unauffällig. Bei der Durchführung einer Probenentnahme

zeigt sich der Knochen in diesem Bereich osteolytisch mit gelockerten Zähnen 35 und 36 sowie ausgefüllt mit gelblichem Material.

Histologischer Befund

Man erkennt fragmentiertes Material aus dem Mundraum, teils überkleidet von reaktiv verändertem Plattenepithel mit Akanthose und elongierten, teils konfluierenden Reteleisten mit dem Aspekt einer pseudoepitheliomatösen Hyperplasie. Im Hintergrund zeigt sich ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat mit Ausbildung von Granulationsgewebe sowie neutrophiler Entzündungskomponente, jedoch keine signifikante Eosinophilie. Auffallend ist ein submukosales, monomorphes, überwiegend spindelzelliges, teils epitheloides Proliferat in solider Anordnung teils mit angedeutet wirbeligem Muster. Die Zellkerne sind 2- bis 3-mal



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

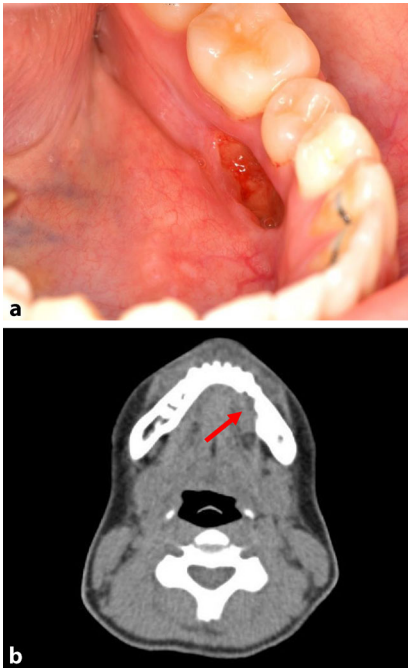


Abb. 1 ▲ **a** Im Mundraum erkennt man eine 2 cm durchmessende, scharf begrenzte, ulkusartig eingesunkene Läsion auf der linken linguale Seite des Alveolarkamms in Regio 35–37. **b** Im CT-Bild zeigt sich im korrespondierenden Bereich ein osteolytischer Befund mit stark unregelmäßiger Knochenkontur (Pfeil)

größer als umliegende Lymphozyten, oval bis länglich, teils reniform mit Einkerbung. Das Chromatin ist zart und gleichmäßig verteilt, teils mit winzigen Nukleoli. Kaum mitotische Aktivität (1 Mitose/10 HPF; Gesichtsfelddurchmesser 0,5 mm). Das Zytoplasma ist mäßig breit und eosinophil. Außerdem eingestreut sind Schaumzellen mit reichlichem granulärem Zytoplasma. Das Zellproliferat infiltriert teils bis direkt unterhalb des Oberflächenepithels, ohne Infiltration des überkleidenden Epithels (▣ **Abb. 2**).

Immunhistochemisch sind die neoplastischen Zellen positiv für CD68, heterogen für CD163, CD4, CD14 sowie CD45 mit unterschiedlicher Färbeintensität. Ein weiterer monozytärer Marker, Lysozym, bleibt negativ, ebenso wie S100 und CD1a. Die Färbung für ALK (Roche D5F3) zeigt eine kräftige, granulär-zytoplasmatische Positivität (▣ **Abb. 3**). Weitere immunhistochemische Marker sowie molekulare Untersuchungen zum Ausschluss der in Frage kommenden Differenzialdiagnosen wie ein solitärer fibröser Tumor (STAT6), ein inflammatorischer myofibroblastärer Tumor (sm-

Aktin) und eine noduläre Fasziiitis (*USP6*-Translokation in der FISH) bleiben negativ.

Zur Detektion möglicher Genfusionen wurde eine NGS-Sequenzierung durchgeführt. Hierzu wurde RNA aus Formalin-fixierten Paraffinschnitten mit dem Maxwell® RSC RNA FFPE Kit und dem Maxwell® RSC Instrument (Promega, Madison, WI, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers extrahiert. Zur Analyse von Fusionsgenen wurde eine gezielte Multigenmutationsanalyse von 63 Genen mit dem Archer™ FusionPlex™ Sarcoma v2 Kit (ArcherDX, Integrated DNA Technologies, Coralville, Iowa, USA) mittels Next Generation Sequencing (Ion GeneStudio S5, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) nach Angaben der Hersteller durchgeführt. Die Archer™ FusionPlex Technologie basiert auf der sog. Anchored Multiplex Polymerasekettenreaktion (AMP™), welche den Nachweis bekannter und neuer Fusionspartner ermöglicht. Die Analyse und Interpretation der Sequenzierdaten erfolgte mit der Archer™ Analysis v6.2.7 Software und ergab den Nachweis des Fusionsgens *EML4::ALK* (chr2:42472827, chr2:29446394); *EML4* (Exon 2, NM_019063.4), *ALK* (Exon 20, NM_004304.4) mit den für die Archer-Analyse relevanten Parametern: Unique Start Sites: 106, Reads: 447 und %Reads: 100.

Diagnose

- ALK-positive Histiozytose, uniläsional.

Therapie und Verlauf

Nach histologischer Sicherung des Befunds erfolgten die weitere hämatologische Abklärung und Durchführung eines PET-CT zum Ausschluss weiterer Manifestationen.

Bei einem umschriebenen Tumor im Sinne einer Singlesystemhistiozytose wurde ein operatives Vorgehen mit R0-Resektion angestrebt. Hierfür erfolgte in ambulanter Narkose die Extraktion der Zähne 34 und 35 mit Kürettage und anschließendem Ausfräsen und modellierender Osteotomie der Osteolyse. Der weitere Verlauf gestaltete sich unauffällig, bei guter Wundheilung und ohne klinischen Verdacht auf ein lokales Rezidiv. Nach weiteren klinischen und radiologischen Kontrollen ist im tu-

morfreien Intervall eine Versorgung des Kieferabschnitts mit Zahnimplantaten angedacht.

Diskussion

Unter einer Histiozytose im weiteren Sinne versteht man ein breites Spektrum von teils klonalen, teils reaktiven Proliferationen unterschiedlicher Histiozytentypen, d. h. gewebeständigen Makrophagen, dendritischen Zellen oder Langerhans-Zellen unterschiedlicher Dignität, somit sehr variablem klinischem Verhalten. Die Klassifikation der Histiocyte Society unterteilt Histiozytosen je nach klinischen, histologischen und molekularen Charakteristika in fünf Gruppen, nämlich L- (Langerhans-related), C- (cutaneous and mucocutaneous), R- (Rosai-Dorfman disease), M- (malignant) und H-Gruppe (haemophagocytic) [1].

Die ALK-positive Histiozytose ist eine sehr seltene histiozytäre Neoplasie, die in 2008 zum ersten Mal in drei Säuglingen beschrieben wurde und mittlerweile in den beiden gängigen Klassifikationssystemen hämatologischer Neoplasien (International Consensus Classification von 2022 und WHO-Klassifikation HAEM5 von 2022) im Kapitel histiozytärer Neoplasien aufgenommen worden ist [2, 3, 8]. Durch darauffolgende weitere Berichte und Metaanalysen wurden klinisch-pathologische Merkmale dieser neuen Entität der Histiozytose näher charakterisiert, welche in nahezu jeder Lokalisation und jeglicher Altersgruppe auftreten kann [5, 6]. Entsprechend der Befallsmuster kann die ALK-positive Histiozytose gemäß der Arbeit von Kempf weiter in drei klinisch-phänotypische Gruppen eingeteilt werden: Gruppe IA Multisystemerkrankung mit Beteiligung von Leber und Hämatopoese, Gruppe IB Multisystemerkrankung mit Beteiligung anderer Organe, Gruppe II Singlesystemerkrankung [4].

H.E.-morphologisch können sich die läsionalen Zellen der ALK-positiven Histiozytose sowohl epitheloid mit reichlichem schaumigem Zytoplasma, als auch spindelzellig darstellen, und sie sind bevorzugt in dichten Zellrasen angeordnet, ohne Epidermotropismus. Die Kerne sind häufig reniform und weisen eine unregelmäßige Kernkontur mit Einkerbungen auf, allerdings ohne prominente Kernpleomorphie

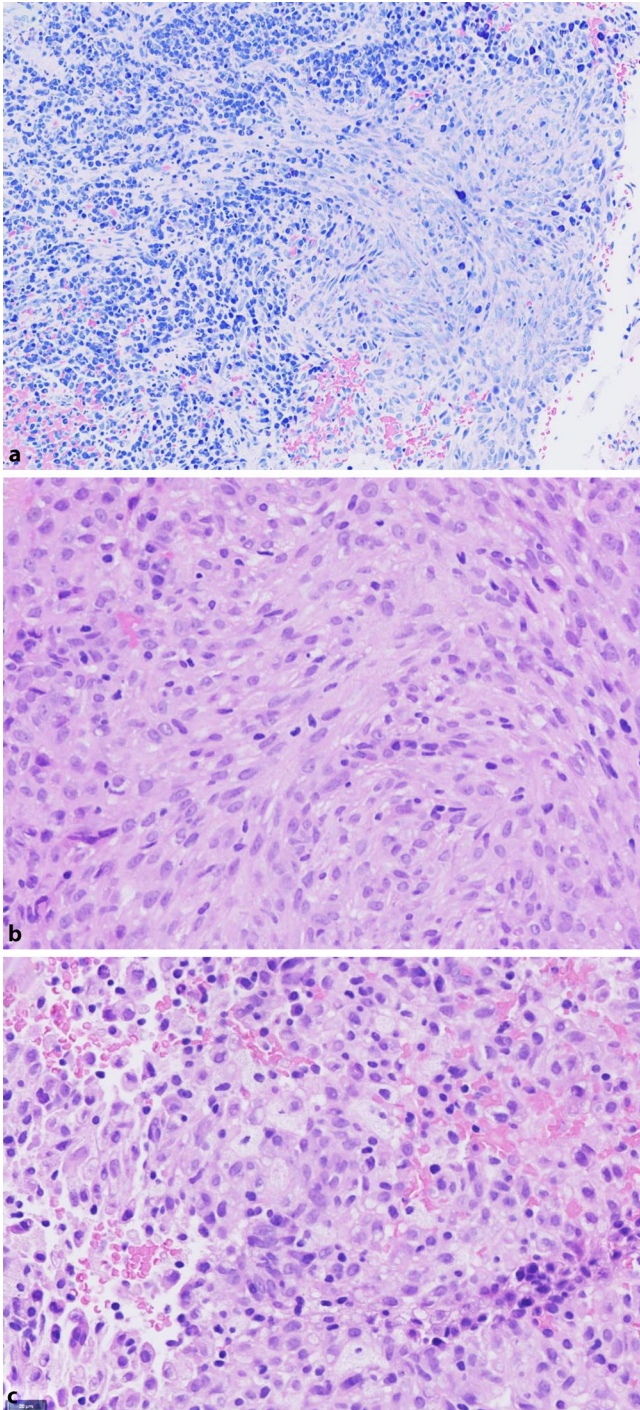


Abb. 2 ▲ **a** Bezug vom läSIONalen histiozytären Infiltrat zur ausgeprägten, periläsionalen, lymphoplasmazellulären Entzündung (Giemsa, 20 ×). **b** In der starken Vergrößerung zeigt sich der eher spindelzellige Charakter der Histiocyten mit schmalem eosinophilem Zytoplasma mit „strömendem“ Muster (H.E., 40 ×). Vereinzelt sieht man in **c** auch reife (epitheloide) Histiocyten mit großleibigem, schaumigem Zytoplasma (H.E., 40 ×)

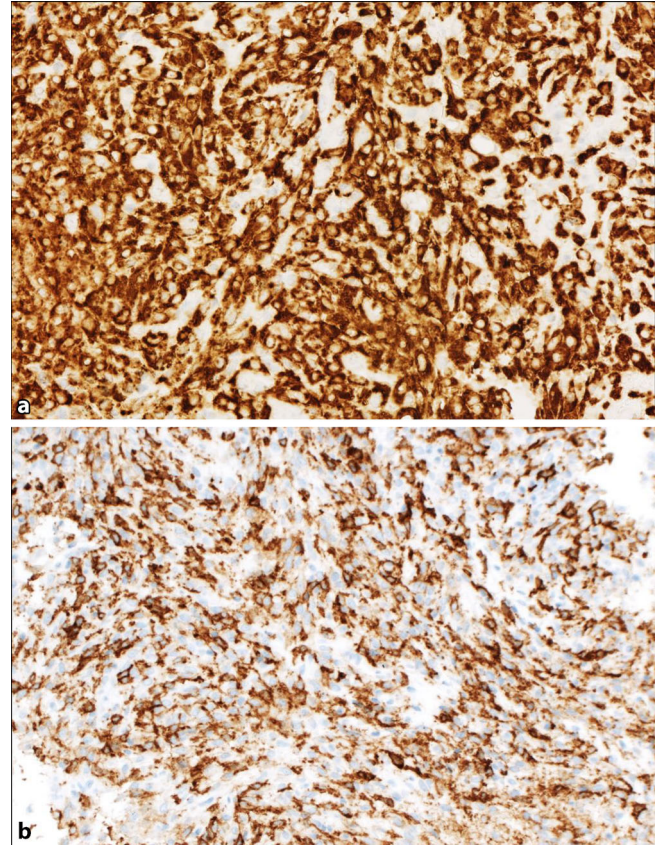


Abb. 3 ▲ **a** Per definitionem zeigt die ALK-positive Histiocytyose eine kräftige, zytoplasmatisch-membranäre Positivität für ALK (Roche D5F3). **b** In der Färbung für CD14 als monozytärem Marker zeigt sich eine deutliche Positivität der neoplastischen Histiocyten

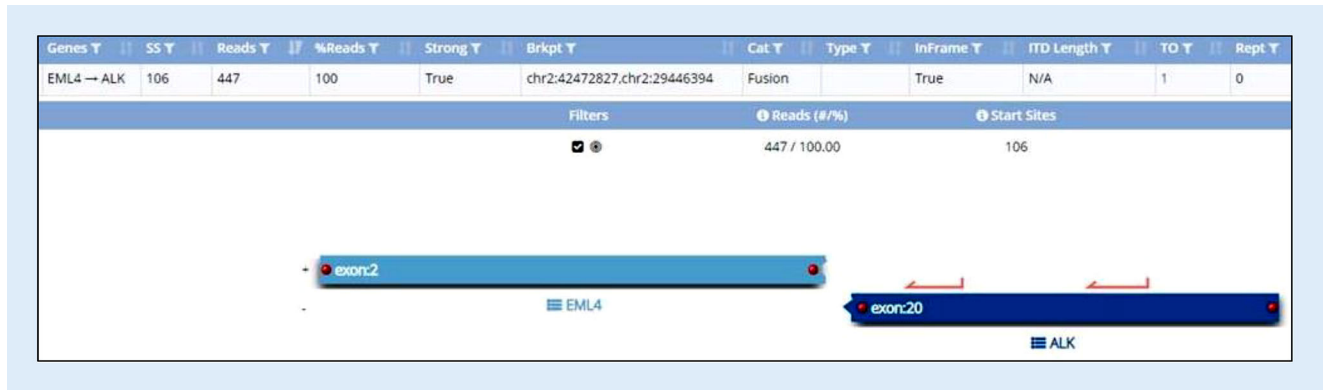


Abb. 4 ▲ In der Next-generation-sequencing (NGS)-Analyse mittels Archer® FusionPlex® Sarcoma V2 Kit (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts USA) wurde das Fusionsgen *EML4* (Exon 2)::*ALK* (Exon 20), beide auf dem Chromosom 2, detektiert

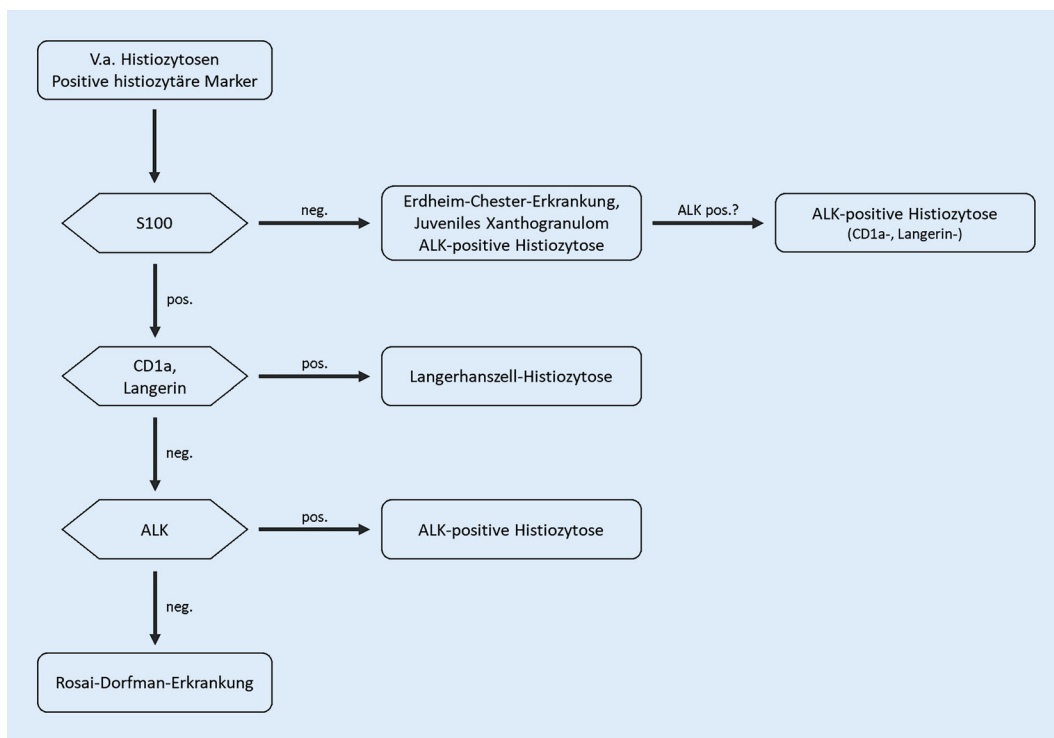


Abb. 5 ◀ Vorschlag zu einem Flussdiagramm beim immunhistochemischen Befundvorgang der differenzialdiagnostisch infrage kommenden Histiocyosen. Die am Ende des jeweiligen Wegs stehenden Diagnosen müssen H.E.-morphologisch oder molekularpathologisch weiter differenziert oder bestätigt werden

oder erhöhte mitotische Aktivität. Mehrkernige läSIONALE Zellen, wie Touton-Zellen, können beobachtet werden.

Immunhistochemisch sind die läSIONALE Zellen aus der monozytär-histiocyären Linie variabel positiv für die entsprechenden Marker wie CD68, CD163, CD14, CD4 sowie Lysozym. S100 kann eine Positivität zeigen. Fascin und Faktor XIIIa sind auch häufig positiv. CD1a und Langerin, welche auf eine Langerhans-Zell-Histiocyotose hinweisen, bleiben negativ. Per definitionem sind die läSIONALE Zellen kräftig und überwiegend zytoplasmatisch positiv für ALK, wobei zu betonen ist, dass verschiedene Klone unterschiedlicher Hersteller, z. B.

D5F3, 5A4, 1A4 und ALK1 zur Verfügung stehen und gemäß Expertenmeinung davon stets mehr als ein Klon zur Diagnose verwendet werden soll, um falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden.

In der NGS-Analyse mittels Archer-Fusionspanel für den vorliegenden Fall wurde das Fusionsgen *EML4*::*ALK* nachgewiesen, was unsere Diagnose bestätigte (Abb. 4). Als Fusionspartner von *ALK* wurden zahlreiche weitere Gene identifiziert, unter denen *KIF5B* der häufigste Fusionspartner von *ALK* darstellt (je nach Studie, bis zu 83% der Fälle; [7]). Die vom Adenokarzinom der Lunge bekannte *EML4*::*ALK*-Translokation wurde aber ebenfalls mehr-

fach in der ALK-positiven Histiocyotose beschrieben. Das Fusionsgen führt zu einer dauerhaften ligandenunabhängigen Aktivierung der Rezeptortyrosinkinase (ALK) und deren Downstream-Signalwege, wie dem PI3K-AKT-mTOR- oder dem RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg. Dadurch kommt es zu einer pathologischen Vermehrung des den Zellzyklus regulierenden Proteins Cyclin D1, welches die neoplastische Proliferation der läSIONALE Zellen fördert.

Da die ALK-positiven Histiocyotose eine sehr seltene Erkrankung darstellt, müssen andere häufiger vorkommende Histiocyotosen histomorphologisch und immunhistochemisch ausgeschlossen werden,

Rare differential diagnosis of an osteolytic lesion of the mandible in a young adult

We report a rarely occurring hematologic neoplasm in a young adult. Hematologic neoplasms were first described in 2008 and are now included in both accepted tumor classification systems, i.e., International Consensus Classification and World Health Organization. This hematologic neoplasm shows a characteristic ALK positivity in immunohistochemical examination and correspondingly, ALK fusion genes in the molecular analysis. Pathologists should be aware of this entity, particularly as it is challenging to differentiate from other more frequent neoplasms of the same disease group or mesenchymal neoplasm with ALK aberration.

Keywords

ALK-positive histiocytosis · ALK-related histiocytosis · ALK-rearranged histiocytosis · ALK · Histiocytosis

Tab. 1 Hier sind naheliegende Differenzialdiagnosen zur ALK-positiven Histiozytose mit deren immunohistochemischem und molekularem Profil sowie diagnostisch wegweisender wichtiger H.E.-Morphologie aufgeführt. Diese Histiozytosen zeigen ebenfalls grundsätzlich eine Positivität für histiozytäre Marker wie CD68, CD163, CD4, CD14, Lysozym

Differenzialdiagnosen	Immunohistochemisches Profil	Weitere diagnostische Kriterien
Langerhans-Zell-Histiozytose	S100+, CD1a+, Langerin+	Eosinophilie im Hintergrund, häufig <i>BRAF</i> -Mutation
Rosai-Dorfman-Erkrankung	S100+, CD1a-, Langerin-, OCT2+	Prominente Emperipolose, gelegentlich <i>KRAS</i> - und <i>MAP2K1</i> -Mutationen
Erdheim-Chester-Erkrankung	S100-, CD1a-, Langerin-, OCT2-	Eher hohes Erkrankungsalter, häufig <i>BRAF</i> -Mutation
Juveniles Xanthogranulom	S100-, CD1a-, Langerin-	Eher niedriges Erkrankungsalter (Kinder), keine <i>BRAF</i> -Mutation
ALK-positiv Histiozytose	S100+/-, CD1a-, Langerin-, Faktor XIIIa+, Cyclin D1	ALK-Translokation (am häufigsten mit <i>ALK::KIF5B</i>)
Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor	ALK+, SMA+, negative histiozytäre marker	Ggf. vermehrte Histiozyten im Hintergrund

z.B. Langerhans-Zell-Histiozytose und juveniles Xanthogranulom (■ Tab. 1 und ■ Abb. 5). Unter Umständen kann auch eine mesenchymale Neoplasie, v.a. ein inflammatorischer myofibroblastärer Tumor (ebenfalls ALK+, jedoch sm-Aktin+), differentialdiagnostisch in Betracht kommen, zumal die Histomorphologie der ALK-positiven Histiozytose oft ein solides, wirbeliges Wachstumsmuster von Spindelzellen zeigt. Wie andere ALK-rearrangierte Erkrankungen, z.B. der inflammatorische myofibroblastäre Tumor, wird die ALK-positiv Histiozytose vorrangig bei weiblichen Individuen beobachtet [4].

Die Prognose der ALK-positiven Histiozytose ist trotz deren offensichtlich neoplastischer Genese (ALK) generell gut, und so wird in der Literatur eine spontane Remission unter alleiniger supportiver Therapie berichtet; in anderen Fällen ist ei-

ne Behandlung mit ALK-Inhibitoren indiziert, was eine definitive korrekte Diagnose dieser Erkrankung, v.a. zur Abgrenzung von häufigeren Histiozytosen erforderlich macht. Die bei der Langerhans-Zell-Histiozytose gut bekannten, prognoseverschlechternden Faktoren wie Multisystemerkrankung oder Beteiligung der Risikoorgane (Leber, Milz, Hämatopoese) scheinen bei der ALK-positiven Histiozytose nicht unbedingt mit schlechtem Verlauf assoziiert zu sein. Es gab allerdings auch Einzelfälle mit letalem Krankheitsverlauf [4].

Fazit für die Praxis

- Zusammenfassend sollte insbesondere bei CD1a- und Langerin-negativen Histiozytosen eine ALK-Färbung durchgeführt werden.
- Ein positives Ergebnis sollte durch eine weiterführende NGS-Analyse bestätigt

werden, um Patient:innen bei Bedarf nicht eine klinisch hoch wirksame ALK-Inhibitortherapie vorzuenthalten.

Korrespondenzadresse

Dr. Jakob Milla

Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universitätsklinikum Tübingen
Tübingen, Deutschland
jakob.milla@med.uni-tuebingen.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Shin, A. Naros, S. Kieninger, J. Polligkeit, F. Fend und J. Milla geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patient/-innen zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern/Vertreterinnen eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung

nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Emile et al for the Histiocyte Society (2016) Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 127(22):2672–2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>
2. Campo et al (2022) The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood* 140(11):1229–1253. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>
3. Chan et al (2008) ALK+ histiocytosis: a novel type of systemic histiocytic proliferative disorder of early infancy. *Blood* 112(7):2965–2968. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-147017>
4. Kemps et al (2022) ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood* 139(2):256–280. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013338>
5. Wang et al (2023) Anaplastic lymphoma kinase positive histiocytosis presenting as hemocytopenia in an infant. *Pediatr Blood Cancer* 70:e30010. <https://doi.org/10.1002/pbc.30010>
6. Fraitag S, Emile JF (2022) Cutaneous histiocytoses in children. *Histopathology* 80:196–215. <https://doi.org/10.1111/his.14569>
7. Chang et al (2019) ALK-positive histiocytosis: an expanded clinicopathologic spectrum and frequent presence of KIF5B-ALK fusion. *Mod Pathol* 32(5):598–608. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0168-6>
8. WHO WHO classification of tumours editorial board. Haematolymphoid tumours. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon (<https://publications.iarc.fr>)

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.