

Sår i munnhulen som ikke vil tilhele kan være traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili (TUGSE)

Tine M. Søland, Eivind Andersen og Tore Solheim

FORFATTERE

Tine M. Søland, førsteamanuensis, Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo og Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus.

Eivind Andersen, Spesialist i oral kirurgi og oral medisin, Farmandstredet, 3110 Tønsberg.

Tore Solheim, professor emeritus, Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo.

Korresponderende forfatter: Tore Solheim, Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo. E-post: solheim@odont.uio.no

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Søland TM, Andersen E, Solheim T. Sår i munnhulen som ikke vil tilhele kan være traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili (TUGSE). Nor Tannlegeforen Tid. 2019; 129: 1008–13

Nøkkelord (MeSH): Kasusrapporter; Oral slimhinne; Ulcerasjoner i munnen; Granulom; Differensialdiagnose

Det hender at sår i munnhulen ikke vil gro av seg selv i løpet av rimelig tid. Ofte har disse vollformede kanter og tannlegen kan få inntrykk av at det kan være et plateepitelkarsinom. Dette kan være Traumatisk Ulcerert Granulom med Stromal Eosinofili (TUGSE). Disse to kasus er eksempler. Skriftlig samtykke til publisering er innhentet fra begge pasienter

Pasient nr 1 var en 89 år gammel kvinne.

Pasienten var henvist til Colosseumklinikken, avd. Tønsberg for utredning og eventuell behandling av et sår i orale slimhinne retromolart i venstre overkjeve (figur 1). Såret var sirkulært og kronestykke-stort med voldformet periferi. Ulcerasjonen var lett fiksert mot underlaget. Pasienten hadde merket såret for ca en mnd siden, men trolig hadde det persistert lenger. Det kunne ikke palperes forstørrede submandibulære eller cervikale lymfekjertler.

Klinisk diagnose: Major afte/Plateepitelkarsinom

Forandringen ble oppdaget av henviser 3 uker før konsultasjonen hos spesialist og hadde ikke forandret seg i perioden. Pasienten beskrev kun beskjedne symptomer i form av sårhet. Hun hadde høyt blodtrykk, var revmatisk og hadde Diabetes type 2. Hun brukte Arthrotec, Metoprolol, Paracetamol, Elocon, Travatan og Tramadol.

Det ble tatt insisjonsbiopsi som ble sendt Cito for histologisk undersøkelse til Oslo Universitetssykehus HF Rikshospitalet, Avde-



Figur 1. Pasient nr. 1 med ulcerasjon retromolart i venstre overkjeve.

ling for patologi. Histologisk diagnose var TUGSE. Ved kontroll etter 2 uker var såret blitt noe mindre fremtredende. Kontroll hos henvisende tannlege to mnd. senere viste at forandringen hadde gått i remisjon. Det ble ikke funnet tegn til residiv 2 år etter at det ble tatt biopsi.

Pasient nr. 2 var en 64 år gammel mann.

Klinikk

Pasienten var henvist til Colosseumklinikken, avdeling Tønsberg for utredning og behandling av en ulcerøs forandring sentralt i venstre kinnslimhinne (figur 2). Såret ble oppdaget av pasienten som selv hadde tatt kontakt med henvisende tannlege. Han hadde blitt klar over forandringen pga. forutgående hevelse og noe ubehag i området.

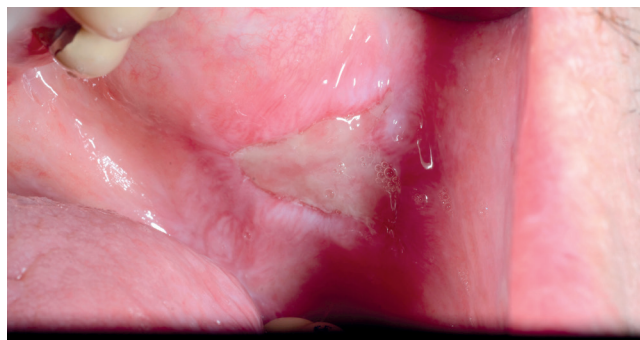
Ulcerasjonen var uforandret etter 3 uker vurdert hos spesialist. Den var triangulær, ca. 1,5 x 1 cm i størrelse og fibrinkledd med lett voldformet periferi. Det ble ikke registrert lymfadenopati. Pasienten var forøvrig frisk og brukte ingen medisiner.

Klinisk diagnose: Eosinofilt granulom/Plateepitelkarsinom.

Det ble tatt insisjonsbiopsi hvor vevet ble sendt CITO til histologisk undersøkelse til Oslo Universitetssykehus HF Rikshospitalet, Avd for patologi. Histologisk diagnose var TUGSE. Kontroll etter en mnd viste kun arrvev hvor såret hadde vært. Det ble ikke registrert residiv etter 6 mnd.

Mikroskopi

Det mikroskopiske bildet var svært likt for begge pasientene. Man fant en delvis ulcerert plateepitelkledd slimhinne (figur 3). Epitelkantene var litt fortykket inn mot ulcerasjonen noe som kunne gi klinisk inntrykk av indurasjon. Under ulcerasjonen fant man et granulasjonsvev med tett infiltrasjon av kroniske betennelsesceller



Figur 2. Pasient nr. 2 med ulcerasjon i venstre kinnslimhinne.

samt mange granulocytter, hvorav en god del var eosinofile. Betennelsen strakk seg helt ned i muskulaturen mot den basale del av biopsien fra pasient nr. 1 (figur 4). I tillegg til mange eosinofile granulocytter fant man en del store celler med relativt runde kjerner slik det er vanlig ved TUGSE (figur 5).

Immunfarging viste at de fleste lymfocytter var CD-3 positive T celler (figur 6). Videre fant man en del CD-30 positive celler slik man ofte kan finne ved TUGSE (figur 7).

Diagnoser: Delvis ulcerert slimhinne med plateepitel hyperplasi og med TUGSE

Historie

En tilstand med ulcerasjon i tungen og som ligner TUGSE hos små barn, helst under 2 år og med nedsatt smertereaksjon, ble beskrevet av Riga allerede i 1881 og har blitt kalt Riga-Feds sykdom (1). Først i 1956 ble tilstanden beskrevet hos voksne av Popoff (2). Her i Skandinavia ble første kasus beskrevet av Hjørting-Hansen og Schmidt i 1961 (3). Shapiro og Juhlin (4) var de første som i 1970 pekte på at dette var en egen sykdom. Det eneste publiserte tilfelle fra Norge ble beskrevet på gingiva av Tornes og Bang i 1974 (2). De kalte tilstanden eosinofilt granulom på gingiva og trodde nok også at det var nettopp det.

Klinikk

Våre pasienter var 89 og 64 år gamle, en kvinne og en mann. De fleste pasienter er menn og oftest over 40 år (5) og de fleste mellom 41 og 60 år (6). Tornes og Bangs pasient var imidlertid kun 6 år (2)

Våre to tilfeller ble funnet i kinnslimhinnen og retromolart. TUGSE kan forekomme over alt i munnen inklusive underleppen og gingiva (2). Hyppigste lokalisasjon er imidlertid tungeryggen og tunge spissen (6).



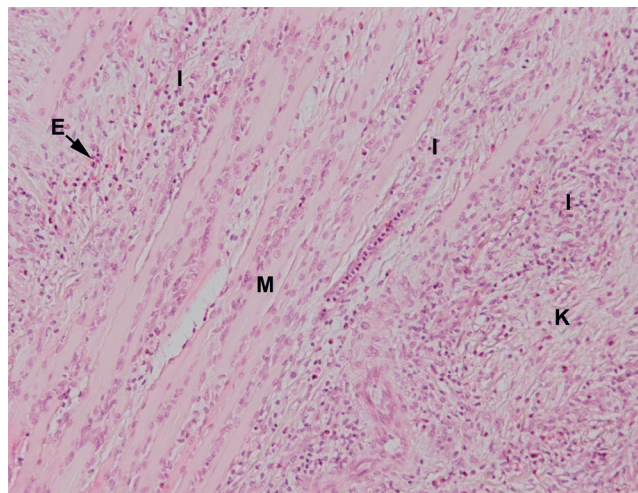
Figur 3. Pasient nr. 1 med mikroskopisk bilde av ulcerasjonen. Objektiv 4 x. U = fibrindekt ulcerasjon. E = hyperplastisk epitel inn mot ulcerasjonen. M = tverrstripet muskulatur. Viser også hvor Figur 4 og 5 er hentet fra.

Våre to tilfeller var ulcerasjoner som ikke grodde etter normal tid og både pasient og tannlege ble urolig for om det kunne være noe mer enn en vanlig ulcerasjon. Det er typisk for TUGSE at ulcerasjon ikke gror på normal tid. Dersom ulcerasjonen ikke blir eksidert, vil den imidlertid etter hvert gro av seg selv (5), men det kan ta måneder og opptil et år (6, 8).

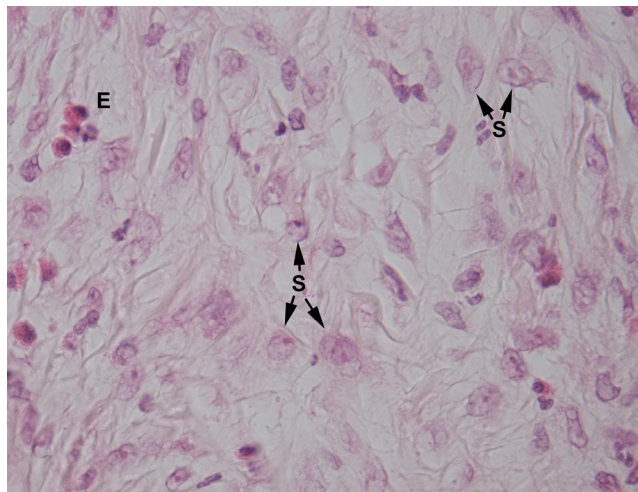
Kantene av ulcerasjonene er ofte indurerte, noe som leder kirurgen til å mistenke plateepitelkarsinom (9,10). Slik var det også i begge våre to tilfeller. Dette er helt vanlig og gjør at det som oftest tas biopsi av TUGSE.

Noen pasienter kan ha gjentatte episoder med ulcerasjon (11). Det hevdes også at det kan opptre en kul før det blir en ulcerasjon (12,9). I en undersøkelse hadde kun halvparten av 38 pasienter ulcerasjoner (12). De andre hadde harde kuler. Fra vår biopsitjeneste kjenner vi kun et mulig slikt tilfelle. Vår ene pasient anga imidlertid at det først var en hevelse i området. Atypiske former som manifesterer seg som røde flekker, uspesifikk erytroplaki og endog leukoplaki har vært beskrevet (8).

Våre pasienter anga at ulcerasjonene følte som sårhet eller ubehag. Smerte har vært angitt som et hyppig forekommende symptom, og i en undersøkelse hadde halvparten av pasientene smerter



Figur 4. Pasient nr. 1 med mikroskopisk bilde av celleinfiltrasjon dypt ned i muskulatur. Objektiv 10 X. M = muskel fibre. K = kollagenfibre i bindevev. I = Infiltrat av betennelsesceller, E = eosinofile granulocytter.



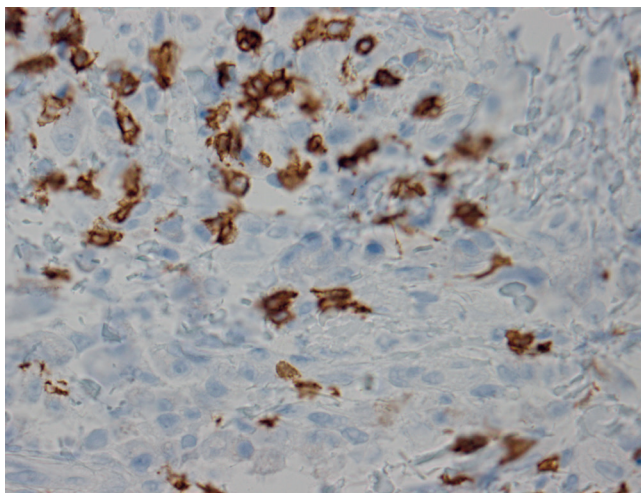
Figur 5. Pasient nr. 1 med mikroskopisk bilde av celleinfiltrat. Objektiv 40 X. S = Store celler med runde kjerner. E = eosinofile granulocytter.

(9) og i Fonseca et als materiale hadde de fleste av 19 pasienter smerter (13).

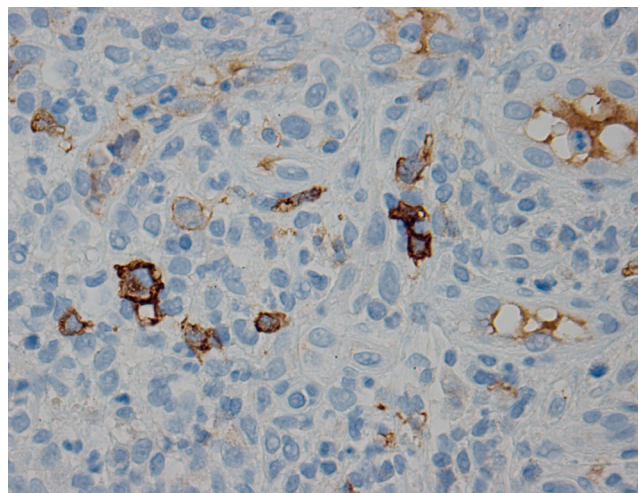
Man tror TUGSE er underrapportert og kanskje forekommer hyppigere enn man tror (5).

Histopatologi

I tillegg til ulcerasjonen hvor det var nøytrofile granulocytter, fant man store mengder eosinofile granulocytter. Disse fant man spesielt dypere ned i preparatet og helt ned i muskulaturen mot det basale av biopsien i det ene tilfelle. Det er typisk funn ved TUGSE, men antallet kan variere fra tilfelle til tilfelle (7). Det er også beskrevet



Figur 6. Pasient nr. 2 med farging av CD-3 positive lymfocytter Objektiv 40 X. Brun farge = mange CD-3 positive T lymfocytter.



Figur 7. Pasient nr. 2 med farging av CD-30 positive celler. Objektiv 40 X. Brun farge = CD-30 positive celler. Ikke så mange

degenerasjon av muskelfibrene med betennelsesceller og histiocytter mellom muskelfibrene (12,14).

De fleste kroniske betennelsescellene var lymfocytter og de fleste av disse CD-3 positive T lymfocytter. I tillegg er det vist at en del av lymfocyttene er CD-8 positive og altså cytotoksiske T-lymfocytter (6). Disse kan bidra til å opprettholde ulcerasjonen.

I tillegg til de eosinofile granulocytter fant man en del større mononukleære celler. En del av disse var CD-30 positive. Disse er svært merkelige og man vet egentlig ikke hva slags celler det er, men flere teorier eksisterer. Cellene var i en undersøkelse kun vimentin positive (12). Dette mente de indikerte at de egentlig var myofibroblaster. Det er imidlertid vist at de CD-30 positive cellene ofte er T lymfocytter (5). Ca 70 % av T-cellene var CD30- positive ved en undersøkelse (11). Man har også ment at de kunne være makrofager eller dendrocytter (9). I en undersøkelse fant man store celler hos kun 7 av 12 pasienter og kun hos 5 av 12 fant man CD 30 positive celler (7).

De CD-30 positive cellene har TUGSE til felles med enkelte typer lymfomer (6). Dette har TUGSE også til felles med primær kutan CD30+ lymfoproliferativ sykdom som også har ulcerasjoner som tilheler etter en tid (5). Elektronmikroskopiske studier syntes å indikere at de CD-30 positive cellene er aktivt fagocytterende (11).

Fra 10 til 50 % av cellene er Ki 67 positive, noe som er typisk for maligne svulster (1).

Etiologi

Etiologien til TUGSE er ukjent, men man mener traume kan være en viktig faktor. Lokalisasjon på tungen hvor man ofte biter seg, er

noe som støtter denne teorien. Ved Riga-Feds sykdom er denne utvilsom og eksperimentelt på rotter har Bhaskar og Lilly (14) vist at traumer kunne gi ulcerasjoner som var like TUGSE. Traume kan initiere T-celle mediert immunrespons (15). T-celle mediert immunreaksjon kan spille en rolle ved å degranulere eosinofile granulocytter (1, 12). Fonseca et al (13) fant imidlertid ingen klar sammenheng mellom traumer og TUGSE.

Eosinofile granulocytter synes normalt å kunne være viktig for tilhelingen fordi de produserer «Epidermal Growth Factor» (EGF) og «Transforming Growth Factor alfa» (TGF alfa) (16,17). Det er imidlertid vist at de eosinofile granulocytter ved TUGSE produserer verken TGF alfa eller TGF beta 1 hos 11 av 12 pasienter, og det kan forklare den langsomme tilhelingen (17). Det er også hevdet at eosinofile granulocytter produserer «Tumor Nekrose Faktor» (TNF) som fører til vevsskade (1). Det kan være at cytotoksiske T celler og toksiske produkter fra degranulering av eosinofile granulocytter fører til forsinket tilheling(18).

Degenerasjon og tap av muskelceller ble funnet i alt 38 tilfeller (12) og er blitt foreslått som årsak til eosinofilien, men Fonseca et al (13) fant at det også var tett infiltrasjon av eosinofile granulocytter ved TUGSE selv om det ikke fantes muskelvev i nærheten. Det var også tilfelle hos vår pasient nr. 2.

TUGSE har også blitt observert i en HIV positiv pasient (19). I en undersøkelse fant man TUGSE på samme sted hvor det før var operert bort et plateepitelkarsinom (6).

Kun 7 av 37 pasienter hadde genetiske forandringer i T-celle reseptor gamma genet, men dette syntes ikke å ha noen betydning for prognosen (20).

Det har vært diskutert om TUGSE er en egen sykdom, men er best ansett som en reaktiv tilstand med uklar etiologi (8).

Differensialdiagnoser

Alle ulcerasjoner som kan forekomme i munnslimhinnen utgjør differensialdiagnoser. Spesielt er plateepitel karsinom en viktig differensialdiagnose. I våre kasuistikker mistenkte klinikerne i begge tilfellene at det kunne være plateepitelkarsinom. Undersøkelser har vist at i behandler ofte mistenkte at det nettopp kunne være karsinom (6,10).

Ved pasient nr 2 foreslo klinikerne at det kunne være eosinofilt granulom. TUGSE har blitt kalt eosinofilt granulom, men dette er uheldig da den histologisk kan ligne intraossøst eosinofilt granulom eller Langhans celle sykdom, men dette er to distinkt forskjellige sykdommer (21).

Andre differensialdiagnoser kan være Major after, Wegeners granulomatose, Syfilis, Histiocytose X, Discoid lupus erythematosus, Lymfom og Tuberkulose (10). Primær syfilis, Sarcoidose og Langhans celle histiocytose og Angiolymfoid hyperplasi med eosinofili er også foreslått i en god diskusjon av ulike differensialdiagnoser

(8). En omfattende oversikt over differensialdiagnoser er også gitt av Abdel-Naser et al (15).

Behandling

Behandling er unødvendig (21,5). Likevel er det å anbefale biopsi siden ulcerasjonen ligner på det vi kan se ved plateepitelkarsinom. Etter en eksisjon gror såret som regel raskt (17).

Det har også vært anbefalt å bruke antibiotika som penicillin (1). Andre typer behandling kan være triamcinolon acetonid munnskylling, steroider, bestråling og flytende nitrogen.(15) Steroidbehandling kan være et tveegget sverd idet det kan sinke tilhelingen, men enkelte har likevel rapportert positive resultater med dette (5, 12), Man har også gitt injeksjon av kortikosteroider direkte inn i ulcerasjonen (8).

Antibiotikasalver, kryoterapi og røntgenterapi har også vært anvendt (8).

Det er en viss recidivfare og det anbefales å følge opp pasienten i 2 år (1,12).

REFERANSER

1. Sarangarajan R, Vaishnavi Vedem VK, Sivasdas G, Sarangarajan A, Meera S. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia – Mystery of pathogenesis revisited. *J Pharm Bioallied Sch*. 2015 (Supple 2) S420-S423.
2. Tornes K, Bang G. Traumatic eosinophilic granuloma of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974; 38, 99–102.
3. Hjørtting-Hansen E, Schmidt H. Ulcerated granuloma eosinophilicum diutinum of the tongue. *Acta Dermatol Venerol*. 1961; 41, 235–9.
4. Shapiro I, Juhlin EA. Eosinophilic ulcer of the tongue. *Dermatologica*. 1970, 140, 242–50.
5. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC ed. *Oral and maxillofacial pathology*. 4 ed. Elsevier 2016. Pp 260–2.
6. Shen WR, Chang J YF, Wu YC, Cheng SJ, Chen HM, Wang YP. Oral traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: A clinicopathological study of 34 cases. *J Formosan Med Assoc*. 2015, 114, 881–5.
7. Hirshberg A, Amariglio N, Akrish S, Yahalom R, Rosenbaum H, Okon E, Kaplan I. Trumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia. A reactive lesion of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol*. 2006, 126, 522–9.
8. Segura S, Pujol RM. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: a distinct entity or a non-specific reactive pattern? 2008; 14, 287–95.
9. Regezi, J.A., Zarbo, R.J., Daniels, T.E., and Greenspan, J.S. Oral traumatic granuloma. Characterization of the cellular infiltrate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 75: 723–7.
10. Sah K, Chandra S, Singh, A Sign S. Eosinophilic ulcers of the tongue masquerading a malignant ulcer. An unexplored distinct pathology. *J Oral Maxillofac Pathol* 2017; 21: 321–6.
11. Ficarra, G., Prignano, F., and Romagnoli, P. Traumatic eosinophilic granuloma of the oral mucosa: a CD30+(-Ki-1) lymphoproliferative disorder? *Oral Oncol*. 1997; 5: 375–9.
12. El-Mofty SK, Swanson PE, Wick MR, and Miller AS. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa Report of 38 new cases with immunohistochemical observations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993; 75: 716–22
13. Fonseca FP, de Andrade BAB, Coletta RD et al. Clinicopathological and histochemical analysis of 19 cases of oral eosinophilic ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 115: 532–40.
14. Bhaskar, S.N. and Lilly, G.E. Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1964; 18: 206–18
15. Abdel-Naser MB, Tsatsou F, Hippe S, Knolle J, Anagnostopoulos I, Stein H, Zouboulis CC. Oral eosinophilic ulcer, an Epstein-Barr virus-associated CD30+ lymphoproliferation? *Dermatol*. 2011; 222: 113–8.
16. Todd R, Donoff BR, Chiang T, Chou MY, Elovic A., Gallagher GT, and Wong DTW. The eosinophils as a cellular source of TGF alpha in healing wounds. *Am J Pathol*. 1991; 138: 1307–13.
17. Elovic A.E, Gallagher G.T, Kabani S, Galli S.J, Weller P.F, and Wong DT. Lack of TGF-alpha and TGF-beta 1 synthesis by human eosinophils in chronic oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81: 672–81.
18. Chavan SS, Reddy P. Traumatic ulcerative eosinophilic granuloma with stromal eosinophilia of tongue. *South Asian J Cancer*. 2013; 2: 144–6.
19. Villani ME, Anodal ML, Pyke MA, Chuchurru J, Sanchez G, Merola G. Ulcera eosinofílica de la mucosa oral en paciente HIV positive. *Arch Argent Dermatol*. 2011; 61: 242–5.
20. Salisbury CL, Budnick SD, Li S. T-cell receptor gene rearrangement and CD 30 immunoreactivity in traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia of the oral cavity. *Am J Clin Pathol*. 2009; 132: 722–7.
21. Butler JN, Kobayashi TT. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: A malignant-appearing benign lesion. *Cutis*. 2017; 100: E28-E31.

ENGLISH SUMMARY

Søland TM, Andersen E, Solheim T.

A non-healing ulcer may be a «Traumatic Ulcerative Granuloma with Stromal Eosinophilia (TUGSE)»

Nor Tannlegeforen Tid. 2019; 129: 1008–13

Traumatic Ulcerated Granuloma with Stromal Eosinophilia (TUGSE) is a reactive process often presenting as a solitary ulcer of weeks or months duration. The borders are often indurated and the dentist frequently suspects a squamous cell carcinoma. Consequently, a biopsy is performed and the surgical procedure often induces a wound-healing response. However, TUGSE will eventually heal without surgery, but it may take several months. Histologically, an ulcerated stratified squamous epithelium with infiltration of eosinophilic granulocytes in addition to other inflammatory cells is seen. The eosinophils are characteristic for TUGSE in addition to large cells with pale nucleus and usually a

nucleoli resembling macrophages, although, their origin is not clear. The inflammatory cells often infiltrate deep into the muscular tissue.

Here, we present two patients with TUGSE, an 89-year-old woman and a 64 year-old male. They both had a non-healing ulcer with indurated borders. In both cases, the surgeon suspected a squamous cell carcinoma and a biopsy was performed. The lesion healed two months after the biopsy in the first case and one month after the biopsy in the second case. During follow-up for two years and six months, respectively, no recurrence is reported. TUGSE may be more frequent than previously assumed.

For mer informasjon – se vår hjemmeside www.dentalstoep-import.no



Dentalstøp Import as
KVALITET TIL LAVPRIS
Vår ekspertise din trygghet

