

原文題目(出處)：	Gingival swelling in a 13-year-old girl with multiple recurrences Oral Surg Oral Pathol Oral Med Oral Radiol Endod 2007;103:85-91
原文作者姓名：	Lisa Cheng YS, Kessler H, Rees TD., Philofsky D, Pontikas A, Dallas and McKinney, TX, and Sacramento, CA
通訊作者學校：	TEXAS A&M HEALTH SCIENCE CENTER AND PRIVATE PRACTICES
報告者姓名(組別)：	葉裕全 Intern A 組
報告日期：	96-2-9

**內文：**

這是一個在診斷上非常具有挑戰性的case，它突顯出當我們遇到困難的case時，不僅需要不斷的研究探討，也要額外做許多測試檢驗，才能夠精準的診斷出來。但當許多病理學家在診斷上無法達成共識時，臨床上醫師必須要能夠知道不同的病理學家所採用的診斷依據並加以判斷何種診斷最為正確，作為治療的準則。

**Case report:**

13歲的女孩在2001年八月被轉診到Stomatology Center, Baylor College of Dentistry, Texas A&M Health Science Center，來治療左側上顎反覆的牙齦腫脹的問題。他第一次發現是11歲的時候，而在12歲的時候牙周病科醫師幫他切除，臨床檢查並無發現任何系統性疾病，除了偶而頭痛服用阿司匹靈外也沒有服用其他藥物。OE：22~27的牙齦腫大。X-ray：no bony destruction。血液檢查也正常，因此做切片診斷。

**Histologic exam:**

- Epithelioid cells surrounded by lymphocytes with several dilated blood vessels
- Epithelioid cells: round to ovoid nuclei with vesicular or stippled chromatin, inconspicuous nucleoli, and syncytial eosinophilic cytoplasm. Individual cell borders were not clearly
- Intracytoplasmic vacuoles of varies sizes within epithelioid cell
- No cytological atypia, no necrosis, and rarely mitosis
- Initial pathologic diagnosis: **noncaseating granulomatous inflammation**
- Result from implanted foreign materiall
- Cytoplasmic vacuolation is common
- Foreign material couldn't be identified and giant cell were not seen.
- Gormori's methenamine-silver stain: CD68, CD34, and S100 protein as immunohistochemistry →negative

■ Hence, a diagnosis of benign cellular infiltrate of undetermined origin was issued

病灶區在2001十二月被完全切除，傷口看來復原良好，但三個月後25, 26之間又腫起兩塊，復發區再度切除送病理診斷，組織學檢查與第一次相同，認為是benign cellular infiltrate of undetermined origin，而傷口再度復原。

但九個月後（2002年11月）24, 25, 26的buccal gingival又有些微的腫脹，X光片上顯示在腫脹的區域（25, 26）有bone destruction，因此在軟組織進行wide excision，bony defect處則是進行debridement和osteoplasty。

**Histologic exam:**

- Smaller nest of epithelioid cells (cell morphology與之前相同)
- Sometimes produced a signet-ring appearance
- Islands of epithelioid cells內的小空腔發現red blood cells
- Immunohistochemistry:
  - Positive: CD31 (A), factor VIII related antigen (B)
  - Negative: cytokeratin, smooth muscle actin, CD34,
  - MIB-1: 1% of epithelioid cells
- Diagnosis: **epithelioid hemangioma**

手術區域再度復原一直到一年九個月後(2004年8月)，當他16歲時再度回來，24~27的buccal gingival有erythematous, granular tissue，且26的palatal gingival有erosion，X光片上在24, 25及25, 26是有vertical bone loss。病灶區再度切除，組織學檢查也是和之前相同，review之前的切片與免疫化學染色所下的diagnosis是proliferating endothelial cell

neoplasm of uncertain biologic potential，但須與epithelioid hemangioendothelioma鑑別診斷。

在consult口外醫師之後，建議在24~27做surgical resection。同時也詢問德州大學醫師的意見，他們則認為是atypical vascular tumor，建議與hemangioendothelioma和papillary intralymphatic angioendothelioma做鑑別診斷。隨後病人接受left infraorbital maxillectomy (a modified hemimaxillectomy preserving the infraorbital rim and an obturator was placed)

手術切除之後組織學檢查依舊與之前相同，但發現cluster of epithelioid變的較為分散，且在深層結締組織發現有周邊神經的侵犯。德州大學醫師所下的診斷是**kaposiform hemangioendothelioma**。在經過五個月follow並沒有復發的狀況。

### Discussion

Differential diagnosis:

#### ➤ **Granulomatous inflammation:**

初期的組織學檢查clusters of epithelioid cells被lymphocytes所包圍，因此判斷為granulomatous inflammation，然而CD68染色呈現negative並不支持epithelioid來源。

#### ➤ **Intramucosal nevus**

這些epithelioid cells的細胞核型態與生長形式也與nevus cell相似，因此懷疑是intramucosal nevus，但是S100染色結果也排除了這個可能。

#### ➤ **Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA)**

含有液泡的細胞以及空腔內所含的紅血球都將線索指向endothelial cell origin，儘管CD34染色結果為negative，但是CD31及factor VIII related antigen依舊支持這項結果，認為是vascular endothelial cell origin。PILA好發於小孩，且處於接近惡性的邊緣，具有轉移的可能性，他是由於血管周圍的空間有papillary endothelial cell的增生，且會表現出lymphatic markers。常發生在大腿、手、腹部、腳跟的真皮或皮下層，還未看過發生在口腔中的案例。根據各方面的表徵都不足以顯示PILA的可能性，因此被排除。

#### ➤ **Epithelioid hemangioma (EHG)**

為良性的epithelioid vascular tumor，常在頭頸部皮膚呈現nodular lesion。口內的案例也曾發表過，好發唇部、頰黏膜、舌頭。還未有發生在牙齦的案例，只有一位學者發表過從mucobuccal fold延伸到牙齦且影響齒槽骨的case。組織學上EHG有明顯的血管增生，伴隨著epithelioid endothelial cells with abundant eosinophilic cytoplasm。常位於dermis或submucosa。EHG也與發炎細胞的浸潤有關，包括lymphocytes，以及大量的eosinophils等，也許可見cytoplasmic vacuoles。雖然etiology未知，但多數EHG為benign的，且完全切除後的復發不常見。EHG與EHE的細胞特徵相似，不同在於EHG有well-formed blood vessels以及發炎細胞，且缺乏EHE所有擁有的isolated or cords of endothelial cells in chondromyxoid matrix。因為與本case的相似度也不高，此診斷也是有爭議的。

#### ➤ **Epithelioid hemangioendothelioma (EHE)**

EHE為血管瘤，罕見於口腔中，至今只有21個case發生在oral cavity，而gingival是好發區之一，在口腔外的EHE極少發生在小孩子，但小孩口內的EHE則是曾經發現過，且這些case都好發在牙齦。

組織學上，EHE是epithelioid cell增生聚集，為round to slightly spindle, with large nuclei, pale eosinophilic cytoplasm, and ill-defined borders，mitotic activity很少見，常見lymphocytic infiltrate及intracytoplasmic vacuoles，有些vacuole會形成pseudolumina且含有紅血球(與本case相同)。

免疫組織化學染色在EHE對於factor VIII related antigen, CD34, CD31, Ulex europaeus lectin通常為positive，都表示endothelial cell origin。

根據以上這個高的相似度，我們認為這個case最合適的診斷應為EHE。

#### ➤ **Cutaneous epithelioid angiomatous nodule (CEAN)**

為良性的epithelioid vascular lesion，臨床上呈現single or multiple的紅藍色的nodules，主要發生在軀幹或四肢的皮膚。

組織學上為well-circumscribed nodule of proliferation of epithelioid cells，常見intracytoplasmic vacuoles和chronic inflammatory cell infiltrate。

對於CD31、CD34和factor VIII related antigen的染色都是positive的。手術切除後的復發未曾被報告過。且CEAN到目前為止尚未在口腔中發現，加上本case缺乏well-circumscribed nodule以及高度的復發率，因此此項診斷也是有爭議的。

► **Kaposiform hemangioendothelioma (KHE)**

KHE好發在小孩，常會有Kasabach-Merritt phenomenon (血小板減少以及危及性命的出血)。組織學上與capillary hemangioma和Kaposi sarcoma相似，會有長條狀的capillary space。KHE表現出lymphatic markers且對於CD34為positive的，但對於factor VIII related antigen的反應則是不顯著的。雖然case的年齡相似，但組織學的特徵卻不大相同，且免疫組織化學染色的結果也與本case相反，因此排除KHE的可能性。

EHE現今認為是intermediate grade malignancy，具有recur與meta的可能，但還是遠不及angiosarcoma。多數口內EHE的case切除後復發是很常見的，有兩個case作en bloc resection，一個七歲的妹妹follow52個月後未復發，一個是45歲男性先前復發過兩次，現今follow12個月未復發。雖然我們case的組織學檢查並未發現具有侵犯性的特徵，但是他一再的復發也顯示出他這種潛在的侵犯性表徵。

根據組織學上的特徵，免疫組織化學染色的結果，以及這個case臨床檢查，我們認為這個13歲的小女孩為EHE, a rare intermediate malignant vascular neoplasm in oral cavity。

題號	題目
1	下列何者對於S100 protein studies of immunohistochemistry的反應為negative? (A) Nodular melanoma (B) Intramucosal nevus (C) Epithelioid hemangioendothelioma (D) Blue nevus
答案(C)	出處：Oral & maxillofacial pathology p332, 336, 376
題號	題目
2	下列何者不是Kasabach-Merritt syndrome的特徵? (A) 吃多喝多尿多 (B) 血小板減少 (C) 容易出血 (D) 死亡率高達3~4成
答案(A)	出處：Oral & maxillofacial pathology p468