

Lesi Litik *Punched-Out* pada Tengkorak: Laporan Kasus Granuloma Eosinofilik dengan Temuan Radiologi dan Histopatologi

Zulda Musyarifah^{1,2}, Meta Zulyati Oktora^{3*}, Rahmi Ramadhani², Tiara Febrina⁴

¹ KSM Patologi Anatomi, RSUP Dr. M. Djamil, Padang, Indonesia

² Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

³ Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

⁴ KSM Radiologi, RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia

Email: metazulyantioktora@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Granuloma eosinofilik (EG) adalah bentuk terlokalisasi dari Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), suatu kelainan langka yang ditandai oleh proliferasi klonal sel Langerhans. Tengkorak merupakan salah satu tulang yang paling sering terkena, di mana EG muncul sebagai lesi litik berbatas jelas ("punched-out") yang dapat menyerupai kondisi patologis lainnya. Diagnosis yang akurat memerlukan korelasi antara temuan klinis, radiologis, dan histopatologis. **Laporan Kasus :** seorang anak perempuan berusia 8 tahun yang datang dengan massa tidak nyeri di tengkorak. Pasien menjalani pemeriksaan radiologi, termasuk CT-scan dengan kontras, yang dilanjutkan dengan biopsi bedah dan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan imunohistokimia (IHC) dilakukan untuk mengonfirmasi diagnosis, dengan penekanan pada ekspresi Cyclin D1 sebagai penanda alternatif dalam kondisi dengan keterbatasan sumber daya. Pemeriksaan CT-scan dengan kontras menunjukkan lesi litik *punched-out* dengan komponen jaringan lunak di tulang frontal kiri, yang meluas hingga ke atap orbita. Pemeriksaan histopatologi menunjukkan infiltrasi padat sel Langerhans, dengan ukuran 12–15 mikron, sitoplasma eosinofilik pucat yang melimpah, inti tidak teratur dan memanjang dengan lekukan dan lipatan nukleus yang menonjol, kromatin halus, serta nukleolus yang tidak mencolok. Latar belakang inflamasi mengandung banyak eosinofil, sel raksasa multinukleasi, dan pembentukan tulang reaktif. Pemeriksaan IHC menunjukkan ekspresi positif *Cyclin D1*, yang mendukung diagnosis granuloma eosinofilik. **Kesimpulan :** Kasus ini menyoroti pentingnya integrasi antara temuan radiologis dan histopatologis untuk memastikan diagnosis yang akurat pada lesi tengkorak pediatrik akibat granuloma eosinofilik. Korelasi antara gejala klinis, pemeriksaan radiologi, dan histopatologi sangat diperlukan. Mengenali morfologi sel Langerhans merupakan aspek krusial dalam diagnosis histopatologi. Pemeriksaan IHC diperlukan untuk mengonfirmasi asal sel tumor, dan Cyclin D1 dapat digunakan sebagai penanda alternatif yang berguna. Penilaian terpadu ini memungkinkan klasifikasi yang lebih akurat, sehingga dapat membimbing penatalaksanaan klinis yang tepat.

Kata kunci -- Granuloma Eosinofilik, Histopatologi, Radiologi, Imunohistokimia.

Abstract

Background: Eosinophilic granuloma (EG) is the localized form of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), a rare disorder characterized by the clonal proliferation of Langerhans cells. The skull is among the most commonly affected bones, where EG presents as a punched-out lytic lesion that may mimic other pathological conditions. Accurate diagnosis relies on clinical and radiologic-pathologic correlation. **Case report:** This case report describes an 8-year-old girl presenting with a painless skull mass. The patient underwent radiological assessment, including contrast-enhanced CT scanning, followed by surgical biopsy and histopathological examination. Contrast-enhanced CT imaging revealed a well-defined lytic lesion with a soft tissue component in the left frontal bone, extending to the orbital roof. Histopathological examination showed a dense infiltrate of

Langerhans cells exhibiting with size 12 - 15 microns in diameter with abundant, pale eosinophilic cytoplasm, irregular and elongated nuclei with prominent nuclear grooves and folds, fine chromatin and indistinct nucleoli and inflammatory background with numerous eosinophils, multinucleated giant cells, and reactive bone formation. IHC staining confirmed Cyclin D1 positivity, supporting the diagnosis of eosinophilic granuloma.

Conclusion: *This case highlights the importance of integrating radiological and histopathological findings to ensure accurate diagnosis of eosinophilic granuloma in pediatric skull lesions. The clinical symptoms correlation with radiologic and histopathology examination. Recognizing the morphology of Langerhans cells is crucial in histopathological diagnosis. IHC examination is necessary to confirm the tumor cell origin, and Cyclin D1 can serve as a useful alternative marker. The combined assessment allows for a more precise classification, guiding appropriate clinical management. Giant Cell Tumor of the Bone (GCTB) is a rare, locally aggressive bone neoplasm that primarily affects the epiphysis of long bones. This case report presents a 39-year-old male with a progressively enlarging mass in the right knee over two years. The patient had a history of trauma to the right knee. MRI of the femur with contrast revealed an expansile osteolytic lesion in the distal femoral epiphysis. Histopathological examination confirmed the diagnosis of GCTB, showing multinucleated giant cells within a mononuclear stromal background. Treatment involved intralesional curettage with bone grafting to minimize recurrence risk. GCTB pathophysiology is driven by RANK/RANKL interactions, promoting osteoclast-mediated bone resorption. Although generally benign, GCTB has a high recurrence rate and, in rare cases, may undergo malignant transformation. Comparative analysis with other cases highlights the importance of adjuvant therapy and targeted treatment approaches, such as denosumab, in improving patient outcomes.*

Keywords – *Eosinophilic Granuloma, Histopathology, Radiology, Immunohistochemistry*

I. PENDAHULUAN

Granuloma eosinofilik (GE) adalah bentuk dari fokal Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), suatu kelainan langka yang ditandai oleh proliferasi klonal sel Langerhans¹. Penyakit ini terutama terjadi pada anak-anak dan remaja, dengan angka kejadian sekitar 1 hingga 5 anak per 1 juta per tahun, dan insidensi puncaknya terjadi pada usia 0–5 tahun^{2,3}. Granuloma eosinofilik umumnya terbatas pada tulang, dengan gambaran berupa lesi litik yang dapat menyerupai kondisi infeksi, inflamasi, atau neoplastik³. Presentasi klinis dan radiologis GE yang bervariasi sering menjadi tantangan diagnostik bagi klinisi, radiolog, dan ahli patologi.

Tulang tengkorak merupakan salah satu lokasi yang paling sering terkena GE, mencakup sekitar 15–25% kasus⁴. Secara radiologis, tidak ada temuan khas untuk GE, tetapi biasanya muncul sebagai lesi litik berbatas jelas (*punched-out*) tanpa reaksi sklerotik, periosteal, atau keterlibatan kortikal, dan terkadang disertai sequester tulang⁴⁻⁷. Pada pasien pediatrik, temuan ini dapat disalahartikan sebagai osteomyelitis, penyakit metastatik, atau tumor tulang primer seperti Ewing sarcoma⁸. Oleh karena itu, korelasi radiologi dan histopatologi sangat penting untuk memastikan diagnosis yang akurat.

Pemeriksaan histopatologi tetap menjadi standar emas dalam konfirmasi GE, meskipun dapat menjadi tantangan, terutama di fasilitas dengan keterbatasan pemeriksaan imunohistokimia (IHK). Lesi ini ditandai oleh proliferasi sel Langerhans, yang memiliki inti berbentuk reniform (ginjal) dan mengekspresikan CD1a, S100, serta Langerin (CD207) pada pemeriksaan IHK. Tanpa konfirmasi IHK, mengenali karakteristik sitologi sel Langerhans dan lingkungan selulernya menjadi kunci dalam diagnosis. Evaluasi kontur inti, pola kromatin, dan latar belakang inflamasi dalam

pemeriksaan histopatologi rutin sangat penting untuk membedakan GE dari lesi tulang pediatrik lainnya⁹.

Laporan kasus ini pada seorang anak perempuan berusia 8 tahun yang datang dengan massa tidak nyeri di tengkorak, yang kemudian didiagnosis sebagai granuloma eosinofilik melalui evaluasi radiologis dan histopatologis. Pada artikel ini kami membahas karakteristik pemeriksaan pencitraan, temuan histopatologi, dan diagnosis banding, serta menekankan pentingnya pendekatan diagnostik yang terintegrasi.

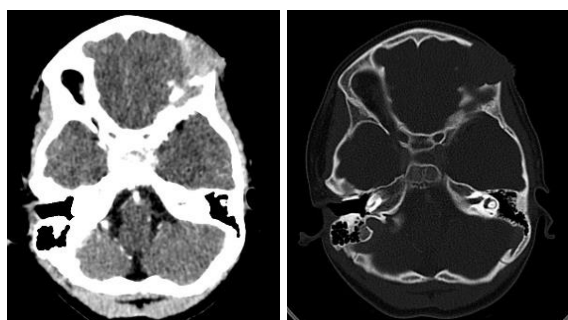
Melalui laporan kasus ini, kami berharap dapat meningkatkan kesadaran akan GE sebagai diagnosis banding untuk lesi litik pada tengkorak anak. Pengenalan dini dan diagnosis yang akurat dapat membantu dalam penatalaksanaan yang tepat, meminimalkan prosedur invasif, dan mencegah komplikasi, seperti destruksi tulang atau deformitas sekunder.

II. LAPORAN KASUS

Laporan kasus ini didasarkan pada evaluasi klinis, radiologis, dan histopatologis dari seorang anak perempuan berusia 8 tahun yang datang dengan keluhan benjolan di dahi kiri yang telah ada selama satu bulan. Benjolan tidak terasa nyeri, tidak mengalami sakit kepala, kejang, mual, muntah, atau penurunan kesadaran. Pada pemeriksaan fisik, ditemukan massa berukuran 4 × 3 × 1 cm yang teraba di daerah frontal kiri. Selanjutnya pasien menjalani pemeriksaan pemeriksaan pencitraan radiologi, termasuk pemeriksaan *roetngen* tengkorak polos dan *CT-scan* otak dengan kontras, untuk menilai sifat lesi. Lalu dilakukan biopsi bedah, dan spesimen dilakukan pemeriksaan histopatologi rutin.

Diagnosis terutama didasarkan pada pemeriksaan hematoxilin dan eosin (H&E) serta pemeriksaan IHK yang terbatas, dengan

penekanan pada karakteristik sitomorfologi dan komponen inflamasi pada latar belakang jaringan. Pemeriksaan mikroskopik dilakukan pada sediaan yang diwarnai dengan H&E, dan diagnosis akhir ditegakkan berdasarkan korelasi komprehensif antara temuan klinis, radiologis, dan histopatologis.

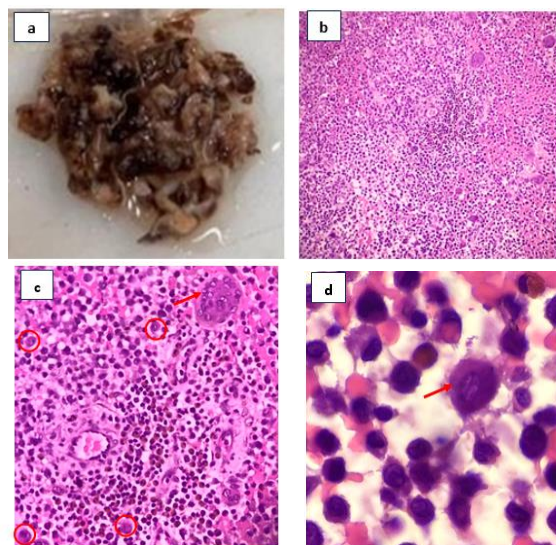


GAMBAR 1 PEMERIKSAAN CT SCAN. A. CT SCAN OTAK PASCA KONTRAS MENUNJUKKAN LESI LITIK DENGAN KOMPONEN JARINGAN LUNAK PADA TULANG FRONTAL KIRI (TANDA PANAH). B. BONE WINDOW MENUNJUKKAN LESI LITIK DENGAN KOMPONEN JARINGAN LUNAK YANG MELUAS HINGGA KE ATAP ORBITA KIRI. PEMINDAIAN PASCA-KONTRAS MENUNJUKKAN ENHANCEMENT YANG TIDAK HOMOGEN (TANDA PANAH).

Hasil pemeriksaan CT-scan otak dengan kontras, menunjukkan lesi litik dengan komponen jaringan lunak di tulang frontal kiri, yang meluas hingga ke atap orbita kiri (*Gambar 1.a*). Pemindaian pasca-kontras menunjukkan enhancement yang heterogen. Sulkus kortikal, girus, fisura Sylvii bilateral, serta fisura interhemisfer tampak normal. Ventrikel lateral tampak simetris, dengan ukuran ventrikel ketiga dan keempat dalam batas normal. Tidak ditemukan densitas patologis di parenkim serebri, serebelum, atau pons.

Terdapat kalsifikasi fisiologis di kelenjar pineal dan pleksus koroideus bilateral. Sel-sel udara mastoid dan sinus paranasal dalam batas normal, dan tidak ditemukan pergeseran garis tengah otak. Temuan ini menunjukkan adanya lesi litik dengan komponen jaringan lunak di tulang frontal kiri yang meluas ke atap orbita, yang mengarah pada dugaan eosinophilic granuloma.

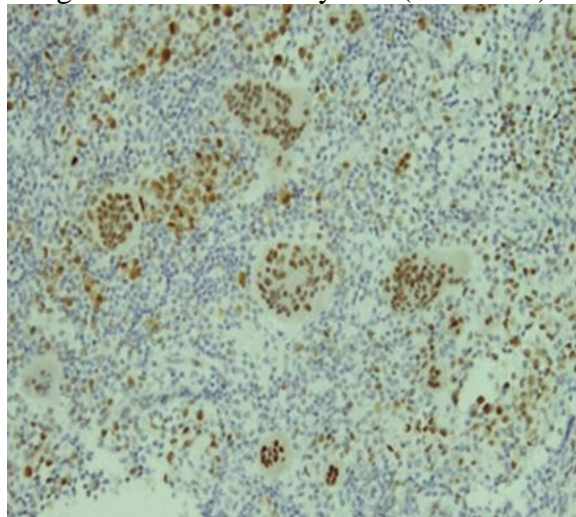
Pasien menjalani biopsi pada tumor di regio frontal, dengan rencana kraniektomi dan biopsi tumor. Pemeriksaan makroskopik menunjukkan beberapa fragmen jaringan berwarna putih kecoklatan, kenyal, dan padat, dengan beberapa area yang lebih keras, berukuran $4,5 \times 3,5 \times 0,6$ cm. Penampang jaringan tampak putih kecoklatan (*Gambar 2.a*).



GAMBAR 2. A. BIOPSI TUMOR, B. HISTOPATOLOGI MENUNJUKKAN INFILTRASI DIFUS SEL LANGERHANS, DISERTAI LATAR BELAKANG SEL-SEL INFLAMASI YANG TERDIRI DARI LIMFOSIT, SEL PLASMA, NEUTROFIL, DAN BANYAK EOSINOFIL, C. SEL LANGERHANS (LINGKARAN), MULTINUCLEATED GIANT CELL (PANAH), DAN NEUTROFIL DALAM JUMLAH BANYAK (KEPALA PANAH), D. SEL LANGERHANS (TANDA PANAH) MEMILIKI SITOPLASMA EOSINOFILIK SEDANG HINGGA BANYAK, INTI BERLEKUK (*GROOVED*) ATAU BERBENTUK *RENIFORM*, SERTA NUKLEOLUS YANG TIDAK PROMINEN

Pemeriksaan mikroskopik menunjukkan infiltrat inflamasi padat, terutama terdiri dari eosinophil, limfosit, sel plasma, netrofil, hemosiderofag, dan pigmen kecoklatan. Banyak kelompok sel dengan inti sedikit spindel, sitoplasma eosinofilik yang banyak, serta adanya inti *groove*, disertai *multinucleated giant cells* (*Gambar 2.b-d*). Berdasarkan temuan histopatologi ini, diagnosis mengarah pada granuloma eosinofilik (*focal Langerhans Cell Histiocytosis*).

Untuk konfirmasi diagnosis, dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHC) dengan Cyclin D1, yang menunjukkan positivitas pada sel Langerhans, mendukung diagnosis Langerhans Cell Histiocytosis (Gambar 3).



GAMBAR 3. PEMERIKSAAN IHC CYCLIN D1. HASIL PEWARNAAN IHC CYCLIN D1 MEMBERIKAN HASIL POSITIF PADA SEL LANGERHANS

III. DISKUSI

Granuloma eosinofilik adalah bentuk dari fokal *Langerhans Cell Histiocytosis* (LCH) dan merupakan manifestasi terbanyak dari LCH, sekitar 60–80% kasus. Meskipun demikian, GE hanya menyumbang kurang dari 1% dari seluruh tumor tulang⁸. Tulang tengkorak merupakan salah satu lokasi yang paling sering, mencakup 15–25% kasus, diikuti oleh tulang panjang (femur, tibia, humerus), tulang rusuk, pelvis, dan vertebra. Jika GE mengenai tulang belakang, terutama pada vertebra torakal, dapat menyebabkan vertebra plana, yang merupakan temuan khas dari LCH. Berbeda dengan bentuk multisistem LCH, GE biasanya terbatas pada satu lesi tulang tunggal dan memiliki prognosis lebih baik⁸.

Meskipun tergolong penyakit langka, angka kejadian pasti dari GE sulit ditentukan karena variabilitas presentasi klinis dan kemungkinan resolusi spontan. Studi populasi memperkirakan bahwa insidensi tahunan LCH (seluruh tipe) berkisar antara 2–9 kasus per juta anak, dengan GE menjadi

mayoritas kasus LCH yang terbatas pada satu sistem¹⁰. Namun, karena sering kali bersifat *self-limited*, GE mungkin kurang terdiagnosis atau disalahartikan sebagai lesi tulang lainnya.

Granuloma eosinofilik (GE), bentuk unifokal dari Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), umumnya muncul sebagai lesi litik tulang pada pemeriksaan pencitraan. *Rontgen* polos (X-ray) biasanya menunjukkan lesi osteolitik berbatas jelas (*punched-out*) tanpa reaksi sklerotik di sekitarnya. Pada tengkorak, GE sering menunjukkan penampilan "beveled edge", yang disebabkan oleh destruksi tulang yang asimetris antara lamina interna dan lamina eksterna kalvarium. Temuan ini sangat penting untuk membedakan GE dari lesi litik tengkorak lainnya, seperti penyakit metastatik, osteomielitis, atau tumor tulang primer³.

Pemeriksaan *CT-scan* memberikan informasi lebih rinci tentang luas lesi dan keterlibatannya dengan struktur sekitarnya. Pada GE, *CT-scan* biasanya menunjukkan defek tulang yang jelas dengan komponen jaringan lunak, yang dapat meluas ke area anatomi terdekat, seperti atap orbita pada keterlibatan tulang frontal. Pemindaian pasca-kontras sering menunjukkan *enhancement* yang heterogen, mengindikasikan adanya proses inflamasi aktif atau neoplastik. Berbeda dengan keganasan yang agresif, GE jarang menyebabkan destruksi kortikal yang ekstensif atau reaksi periosteal, yang membuatnya berbeda dari sarkoma derajat tinggi atau lesi metastatik^{2,3,6,7}.

Pemeriksaan MRI sangat berguna untuk mengevaluasi keterlibatan jaringan lunak dan infiltrasi sumsum tulang yang berhubungan dengan GE. Pada MRI, lesi ini biasanya tampak hipointens pada citra *T1-weighted* dan hiperintens pada citra *T2-weighted*, dengan *enhancement* bervariasi setelah pemberian gadolinium. Edema sumsum tulang di sekitar lesi sering ditemukan, yang

dapat menyerupai kondisi infeksi atau inflamasi lainnya. Namun, tidak adanya reaksi periosteal yang agresif dan keberadaan lesi yang berbatas jelas mendukung diagnosis GE. Kombinasi temuan radiologi, klinis, dan histopatologi sangat penting untuk menegakkan diagnosis GE dan menentukan manajemen yang tepat³.

Pemeriksaan histopatologi memainkan peran penting dalam menegakkan diagnosis Granuloma eosinofilik. Secara mikroskopik, GE dicirikan oleh infiltrasi difus sel Langerhans, yang memiliki sitoplasma eosinofilik yang sedang hingga banyak, inti berlekuk (*grooved*) atau berbentuk ginjal (*reniform*), serta nukleolus yang tidak mencolok. Sel-sel ini disertai oleh latar belakang inflamasi campuran, yang terdiri dari limfosit, sel plasma, neutrofil, dan banyak eosinofil, yang merupakan ciri khas GE. Selain itu, *multinucleated giant cells* dan area pembentukan tulang reaktif dapat ditemukan, terutama pada lesi yang lebih kronis. Pada beberapa kasus, perdarahan dan deposisi hemosiderin juga dapat terlihat¹¹.

Pemeriksaan IHK sangat penting untuk mengonfirmasi diagnosis dan membedakan GE dari lesi histiositik atau neoplastik lainnya. Sel Langerhans menunjukkan ekspresi positif untuk CD1a dan Langerin (CD207), yang merupakan penanda paling spesifik untuk LCH. Selain itu, S100 protein juga positif pada sel Langerhans, meskipun bukan penanda eksklusif untuk LCH. Dalam fasilitas dengan keterbatasan IHK, Cyclin D1 telah terbukti sebagai penanda alternatif yang berguna, karena menunjukkan positivitas inti pada sel LCH, membedakannya dari histiosit reaktif¹². Positivitas Cyclin D1 dalam kasus ini semakin memperkuat diagnosis LCH.

Kombinasi antara temuan histopatologi dan IHK sangat penting untuk menegakkan diagnosis GE secara definitif. Meskipun beberapa kasus dapat ditegakkan hanya berdasarkan pemeriksaan histologi, konfirmasi dengan IHK dibutuhkan dalam

kasus atipikal atau saat infiltrasi eosinofilik tidak dominan⁸. Kemampuan mengenali karakteristik histopatologi GE memungkinkan diagnosis yang lebih akurat dan penatalaksanaan yang sesuai.

Korelasi antara pemeriksaan radiologi dan histopatologi sangat penting dalam diagnosis GE, karena kedua modalitas ini memberikan informasi yang saling melengkapi. Pemeriksaan radiologi (CT dan MRI) membantu dalam mengidentifikasi lokasi, ukuran, dan luas lesi, sedangkan pemeriksaan histopatologi menegaskan diagnosis dengan mengungkapkan karakteristik seluler yang khas. Integrasi dari kedua pendekatan ini memastikan diagnosis yang akurat dan mencegah kesalahan interpretasi terhadap lesi yang menyerupai EG.

IV. KESIMPULAN

Laporan kasus ini menyoroti pentingnya integrasi antara temuan radiologis dan histopatologi dalam memastikan diagnosis Granuloma Eosinofilik pada lesi di tulang tengkorak anak. Korelasi gejala klinis dengan pemeriksaan radiologi dan histopatologi sangat diperlukan. Mengenali morfologi sel Langerhans merupakan aspek krusial dalam diagnosis histopatologi. Pemeriksaan IHK diperlukan untuk mengonfirmasi asal sel tumor, dan Cyclin D1 dapat digunakan sebagai penanda alternatif yang berguna. Penilaian terpadu ini memungkinkan klasifikasi yang lebih akurat, sehingga dapat menjadi panduan penatalaksanaan klinis yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. 1. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015 Jul;126(1):26–35.
- [2]. 2. Cochrane L-A, Prince M, Clarke K. Langerhans' cell histiocytosis in the paediatric population: presentation and treatment of head and neck manifestations. *J Otolaryngol*. 2003 Feb;32(1):33–7.
- [3]. 3. Zhao SS, Yan LF, Feng XL, Du P, Chen BY, Dong WT, et al. Incidence and radiological

-
- pattern of eosinophilic granuloma: A retrospective study in a Chinese tertiary hospital. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):1–8.
- [4]. 4. Dukmak ON, Abualia SMS, Meqbil YJI, Emar M, Basal SI, Itaidek S. Eosinophilic granuloma affecting the parietal bone of the skull: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2022;96(May):107371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107371>
- [5]. 5. Inci MF, Inci R, Ozkan F. Multidetector CT findings of calvarial eosinophilic granuloma. *BMJ Case Rep.* 2013;1–3.
- [6]. 6. Ardekian L, Peled M, Rosen D, Rachmiel A, El-Naaj IA, Laufer D. Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws: Review of 41 lesions treated by surgery and low-dose radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87(2):238–42.
- [7]. 7. Davis TA, Mosquea TRJ, Belzarena AC. Multifocal eosinophilic granuloma with femoral epiphyseal lesion mimicking an aneurysmal bone cyst. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2022;17(11):4176–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.08.024>
- [8]. 8. Angelini A, Mavrogenis AF, Rimondi E, Rossi G, Ruggieri P. Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone. *J Orthop Traumatol.* 2017;18(2):83–90.
- [9]. 9. Harmon CM, Brown N. Langerhans cell histiocytosis a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(10):1211–4.
- [10]. 10. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter J-I. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51(1):76–81.
- [11]. 11. Sconocchia T, Foßelteder J, Sconocchia G, Reinisch A. Langerhans cell histiocytosis: current advances in molecular pathogenesis. *Front Immunol.* 2023;14(October):1–13.
- [12]. 12. Shanmugam V, Craig JW, Hornick JL, Morgan EA, Pinkus GS, Pozdnyakova O. Cyclin D1 Is Expressed in Neoplastic Cells of Langerhans Cell Histiocytosis but Not Reactive Langerhans Cell Proliferations. *Am J Surg Pathol.* 2017 Oct;41(10):1390–6.