

## **NEOPLASIE E LESIONI NON NEOPLASTICHE DELLE OSSA MASCELLARI**

Le lesioni neoplastiche e pseudoneoplastiche delle ossa mascellari sono numerose e sono importanti da riconoscere perché una diagnosi corretta ed un trattamento adeguato possono portare ad una prognosi ottima.

Trattando le singole lesioni è evidente che talora non è facile definire con certezza se la lesione ha partenza dall'osso oppure dai tessuti odontogeni. Nella pratica clinica tuttavia tale distinzione non ha molta importanza. Al contrario **E' IMPORTANTE DEFINIRE LA NATURA BENIGNA O MALIGNA** della lesione che si sta studiando.

**A TAL FINE È IMPORTANTE UNIRE I DATI CLINICI, RADIOLOGICI ED ISTOPATOLOGICI.**

**E' BENE RICORDARE CHE:** Non si può giungere ad una corretta definizione di una lesione ossea tralasciando anche uno solo di queste tre aspetti.

## LESIONE A CELLULE GIGANTI CENTRALE.

**Sinonimi:** GRANULOMA RIPARATIVO A CELLULE GIGANTI, granuloma gigantocellulare centrale Tale terminologia si basava su un'ipotesi, non provata, che alla base della lesione ci dovesse essere un trauma.

**Definizione:** Proliferazione di tessuto fibroso, con emorragie e deposito di emosiderina e caratterizzata dalla presenza di cellule giganti simili ad osteoclasti e dalla formazione di tessuto osseo reattivo. Tale proliferazione produce osteolisi. È in genere localizzata, ma in qualche caso può avere un comportamento aggressivo (WHO 2005).

La Lesione a cellule giganti centrale (LCGC) può colpire soggetti in tutte le età, anche se predilige soggetti giovani, al di sotto dei 30 anni e colpisce frequentemente anche soggetti in età pediatrica.

Si osserva una modesta prevalenza del sesso femminile, rispetto a quello maschile.

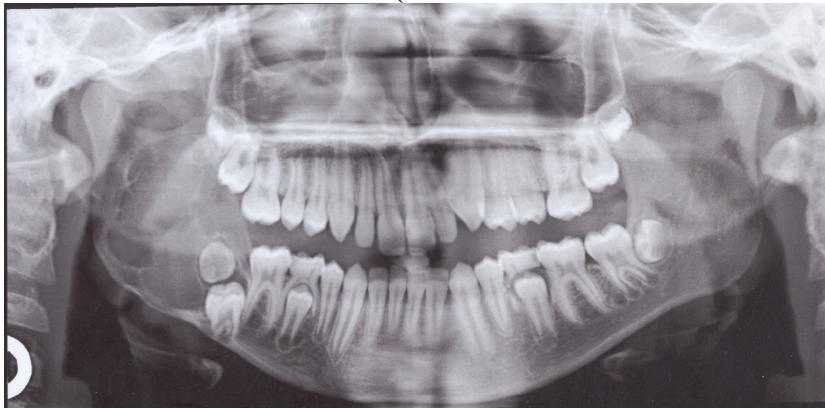
**Sede elettiva:** la mandibola, soprattutto nella parte posteriore.

In genere la lesione è unica, rari casi multipli sono stati descritti.

Può presentarsi come reperto radiologico occasionale, oppure come massa espansiva, non dolente.

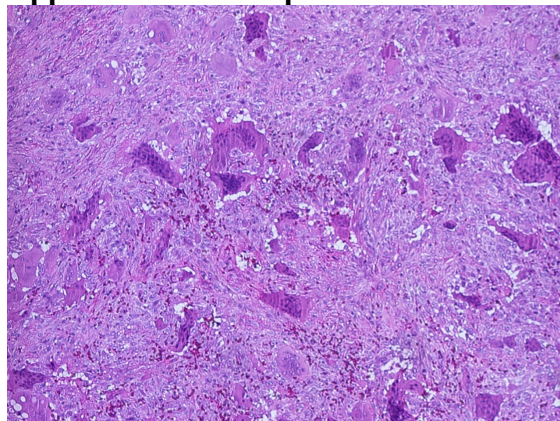
Come si può vedere dall'immagine sottostante è radiotrasparente e spesso multicistica all'indagine radiologica.

Pertanto va messa in diagnosi differenziale con tutte le lesioni odontogene che si presentano come lesioni ossee multicistiche (es ameloblastoma e cisti odontogene).

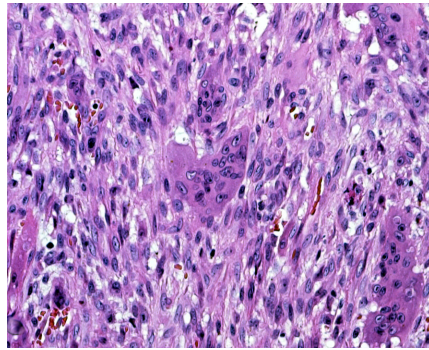


### **APETTO ISTOLOGICO**

All'esame istologico la LCGC è caratterizzata da una proliferazione di cellule fusate, di tipo fibroblastico, e da numerose cellule giganti multinucleate simili ad osteoclasti. L'immagine sottostante rappresenta un esempio classico di LCGC.



Come si vede nella figura sottostante le cellule giganti sono di ampie dimensioni e contengono numerosi nuclei, localizzati al centro della cellula.



Inoltre, all'esame istologico compaiono focali aspetti emorragici, macrofagi carichi di pigmento emosiderinico e focali aspetti di rigenerazione ossea.

#### **Lesione centrale a cellule giganti: DIAGNOSI DIFFERENZIALI.**

Nelle ossa mascellari possono insorgere lesioni diverse, che hanno tutte lo stesso aspetto istologico, caratterizzato da cellule giganti simili ad osteoclasti, indistinguibile da quello appena descritto per la LCCG.

Pertanto la diagnosi differenziale si può fare solo unendo il dato istologico con la clinica e l'aspetto radiologico delle singole lesioni.

Le lesioni che presentano simili aspetti istologici sono:

#### **1) Lesione periferica a cellule giganti (c.d. epulide gigantocellulare).**

Si tratta di una lesione molto frequente, che si presenta come una tumefazione sotto mucosa, in sede gengivale. In genere non supera 1 cm di asse maggiore. All'indagine radiologica NON si evidenzia coinvolgimento dell'osso sottostante. Queste lesioni sono benigne, le recidive compaiono nel 5-10% dei casi.

#### **2) Lesioni a cellule giganti da iperparatiroidismo.**

In corso di iperparatiroidismo, sia PRIMARIO CHE SECONDARIO (ad esempio in corso di insufficienza renale cronica) possono svilupparsi a carico delle ossa mascellari lesioni a cellule giganti. All'indagine radiologica è evidente il coinvolgimento dell'osso. Tali lesioni possono raggiungere ampie dimensioni ed essere localmente destruenti.

Per una diagnosi corretta sono importanti il dosaggio ematico del paratormone e la valutazione del metabolismo del calcio.

Se non viene corretto l'iperparatiroidismo le lesioni a cellule giganti relative possono avere un comportamento clinico aggressivo, localmente destruento.

Pertanto in caso di diagnosi di lesione a cellule giganti dell'osso è consigliabile eseguire sempre il dosaggio del paratormone, per escludere un eventuale iperparatiroidismo.

**3) Reazione a cellule giganti** che talvolta può mascherare un'altra lesione (es. osteosarcoma). Anche in questo caso il confronto con le immagini radiologiche e la presentazione clinica sono importanti per la diagnosi corretta.

**4) Cherubismo:** verrà trattato nella sezione seguente.

#### **Lesione centrale a cellule giganti: Prognosi.**

Il genere la prognosi è buona. Si verificano tuttavia:

1. Forme Non aggressive: prognosi è buona, non recidivano..
2. Forme aggressive che tendono a recidivare.

**Purtroppo non possiamo definire alla presentazione quali saranno i casi che hanno tendenza alla recidiva. Pertanto è importante il follow-up clinico e radiologico.**

**Unica eccezione a tale regola sono le forme che insorgono nel contesto della Malattia di Paget dell'osso.**

**Tale malattia è caratterizzata da un riassorbimento anomalo dell'osso, da parte di osteoclasti. Determina una distorsione e ed indebolimento delle ossa colpite. E' frequente nella regione Campania. Le cause sono ignote (virus? Familiarità?).**

**Si presenta in genere in soggetti adulti, sui 50 anni di età. Uno dei primi sintomi è un aumento di dimensioni del cranio (c.d. segno del cappello, in quanto i pazienti riferiscono di non riuscire ad indossare il cappello). All'indagine radiologica si evidenzia il tipico aspetto del cranio a "cotton wool".**

**I portatori di malattia di Paget dell'osso sono più soggetti a sviluppare osteosarcoma e tumore a cellule giganti che possono colpire vari distretti ossei, tra i quali sono comprese le ossa del massiccio facciale.**

**In questi pazienti le lesioni a cellule giganti hanno sempre un comportamento aggressivo caratterizzato da frequenti recidive e pertanto, in analogia a quanto si osserva nelle ossa lunghe non si parla di lesione a cellule giganti centrale, ma di tumore a cellule giganti.**

**Il tumore a cellule giganti è una neoplasia ossea (non cranio-facciale) ad elevata aggressività locale, caratterizzato da recidive frequenti. Morfologicamente è sovrapponibile alla lesione a cellule giganti centrale.**

## **CHERUBISMO**

**Definizione:** Il Cherubismo è una malattia ereditaria, autosomica dominante, caratterizzata da una espansione simmetrica, bilaterale delle ossa mascellari che determina una tipica conformazione del viso. L'aspetto istologico è indistinguibile da quello di altre lesioni a cellule giganti delle ossa mascellari. (WHO, 2005).

Il termine di cherubismo deriva dalla conformazione del viso che i pazienti assumono, e che ricorda quello dei cherubini rappresentati nei dipinti rinascimentali.

Si tratta di una malattia familiare, che si manifesta in pazienti di età compresa tra i 14 mesi e i 4 anni. Raramente può manifestarsi tardivamente, in età adolescenziale.

Il cherubismo è legato ad alterazioni sul cromosoma 4p16.3. In particolare in 12 famiglie è stata riscontrata una mutazione del gene SH3BP2. Tuttavia la stessa mutazione non è stata riscontrata in altre famiglie, pertanto è possibile che esistano forme legate a mutazioni di altri geni.

### **Aspetto clinico:**

I pazienti presentano un'espansione bilaterale e simmetrica delle ossa mascellari. L'aspetto radiologico è tipico ed evidenzia alterazioni bilaterali, radiotrasparenti.

### **Aspetto istologico:**

L'aspetto istologico è caratterizzato da una proliferazione di cellule fusate e da numerose cellule giganti simili ad osteoclasti. L'aspetto istologico, come già sottolineato in precedenza, è simile a quello delle altre lesioni a cellule giganti delle ossa mascellari.

### **Prognosi:**

In molti casi può verificarsi la risoluzione spontanea della malattia, alla pubertà. Questi casi vanno seguiti per eventuali problemi alla dentizione.

Tuttavia in alcuni casi la malattia può lasciare deformità permanenti del viso.

## **SINDROME DI NOONAN**

Il cherubismo può essere parte della Sindrome di Noonan, caratterizzata da bassa statura e ritardato sviluppo sia somatico che mentale. In questi casi possono verificarsi multiple lesioni a cellule giganti con tendenza alla recidiva.

## **DISPLASIA FIBROSA**

Malattia dell'osso che può interessare una sola sede (Forma Monostotica) oppure sedi multiple (Forma Poliostotica) oppure sedi multiple del distretto cranio-facciale (Displasia Fibrosa Craniofacciale).

La forma monostotica interessa sia maschi che femmine, mentre la forma poliostotica interessa prevalentemente il sesso femminile.

Compare in età pediatrica e in giovani adulti.

E' correlata ad alterazioni del gene GNAS che codifica per una proteina che regola la proliferazione e il differenziamento degli osteoblasti.

Può far parte della sindrome di McCune-Albright (caratterizzata da displasia fibrosa poliostotica, pigmentazione cutanea e precocità sessuale).

**In ambito craniofacciale interessa il mascellare e lo sfenoide più frequentemente della mandibola.**

**L'aspetto radiologico varia a seconda della fase di presentazione, ma è caratteristico l'aspetto a "vetro smerigliato".**

**L'aspetto istologico è caratterizzato da depositi di tessuto fibroso tra le lamelle ossee, che assumono un aspetto cosiddetto a "ideogramma cinese".**

**Prognosi:**

**La displasia fibrosa si stabilizza con la maturazione dell'osso.**

**Va seguita per evitare deformità ossee.**

**In alcuni casi può complicare in osteosarcoma.**

## **ESOSTOSI**

Sono lesioni costituite dalla crescita di lamelle di **OSSO COMPATTO**.

Sono frequenti, interessano soprattutto giovani adulti e sono localizzate a livello del palato e della mandibola. Si distinguono pertanto:

**TORUS PALATINUS**: che si trova nella parte posteriore e mediana del palato.

**TORI MANDIBOLARI**: in genere sono bilaterali ed interessano la superficie linguale della mandibola.

Sono lesioni benigne e vengono asportate chirurgicamente solo quando interferiscono con la masticazione.

## **OSTEOMA**

Neoplasia benigna dell'osso.

In genere viene riconosciuta radiologicamente per l'aspetto compatto e per i margini netti. All'esame istologico è composta da tessuto osseo compatto.

Si tratta di una lesione benigna che viene asportata solo se raggiunge dimensioni tali da creare fastidio o difficoltà masticatorie.

**OSTEOMA MULTIPLIO** può essere espressione della **SINDROME DI GARDNER**, caratterizzata da osteomi multipli del cranio e della mandibola, cisti cheratiniche cutanee, e polipi multipli intestinali.

## **OSTEOMA OSTEODE**

Neoplasia benigna dell'osso, che colpisce soprattutto le ossa del cranio. Nell'ambito del distretto orale colpisce più frequentemente la mandibola e solo molto raramente il mascellare. Colpisce soprattutto soggetti giovani, maschi, al di sotto dei 30 anni.

Si presenta caratteristicamente con **DOLORE SOPRATTUTTO NOTTURNO, ALLEVIATO DA ANTINFIAMMATORI**.

L'aspetto radiologico è caratteristico. La neoplasia si presenta con margini netti, interessa prevalentemente l'osso corticale, e presenta un nidus radiotrasparente, circondato da osso denso. L'osteoma osteode in genere è di piccole dimensioni e non supera i 2 cm.

L'aspetto istologico ricalca quello radiologico. Infatti si osserva una parte centrale costituita da osteode circondata da una rima di osteoblasti immersa in connettivo, e da una parte periferica di osso compatto.

La prognosi è ottima e l'asportazione chirurgica è curativa.

## **OSTEOBLASTOMA**

Si tratta di una lesione molto rara, che colpisce pazienti di sesso maschile, al di sotto dei 30 anni.

Si presenta con **DOLORE CHE NON RISPONDE AL TRATTAMENTO CON ANTIDOLORIFICI**.

Cresce progressivamente, provocando una tumefazione e qualche volta anche la perdita di elementi dentari.

L'indagine radiologica evidenzia una massa rotondeggiante, localizzata nella midollare ossea, radiolucida con aree di mineralizzazione variabili. Può raggiungere dimensioni ampie.

All'esame istologico è composta da osteoblasti immersi in matrice osteode. L'osteoblastoma ha margini netti.

La diagnosi differenziale con osteosarcoma non è sempre semplice e richiede un'attenta valutazione del quadro clinico, radiologico ed istologico.

La prognosi è buona L'osteoblastoma è **BENIGNO**.

L'asportazione chirurgica è curativa. Tuttavia la progressione verso l'osteosarcoma è rara, ma possibile.

## OSTEOSARCOMA

Costituisce la neoplasia più frequente dell'osso.

Colpisce in genere le ossa lunghe, solo il 7% circa degli osteosarcoma insorge nel distretto orale. La trattazione seguente è limitata all'osteosarcoma che colpisce il distretto orale.

L'osteosarcoma quando insorge nelle ossa lunghe colpisce soggetti giovani, di età compresa tra 10 e 25 anni.

Al contrario quando insorge nel distretto orale colpisce soggetti in tutte le età (sono descritti casi dai 2 ai 90 anni!), con una prevalenza della III – IV decade di vita.

Colpisce in eguale misura maschi e femmine, sia la mandibola che il mascellare.

Tra i Fattori predisponenti vanno ricordati la Malattia di Paget, l'esposizione a Radiazioni e la Displasia fibrosa. Al contrario è ormai noto che un pregresso trauma non predispone all'insorgenza di osteosarcoma.

Si presenta come una tumefazione ossea, in genere presente da qualche mese, che cresce progressivamente. Possono comparire dolore ed anestesia. Tuttavia, nel 50% circa dei casi, uno dei primi segni è la perdita di elementi dentari.

L'aspetto radiologico è estremamente importante e può variare da lesioni iniziali nelle quali si osservano solo modeste alterazioni a lesioni tardive caratterizzate dalla massiva distruzione dell'osso.

**L'ASPETTO ISTOLOGICO E' ESTREMAMENTE VARIABILE.**

L'osteosarcoma è una neoplasia dell'osso e pertanto l'aspetto fondamentale per la diagnosi istologica è la comparsa di materiale osteoide. Tale materiale tuttavia può essere presente solo focalmente ed in piccola quantità, rendendo pertanto difficoltosa la diagnosi differenziale con altre neoplasie maligne dell'osso, soprattutto nelle piccole biopsie incisionali pre-operatorie.

Inoltre le cellule neoplastiche possono assumere vari aspetti e sulla base dei quali l'osteosarcoma viene suddiviso in diversi istotipi, che vengono elencati di seguito.

- osteosarcoma CONDROBLASTICO (+ FREQUENTE NEL DISTRETTO TESTA COLLO), quando compaiono aspetti di differenziazione cartilaginea.
- osteosarcoma OSTEOBLASTICO: è la forma classica, con cellule che ricordano l'aspetto degli osteoblasti.
- osteosarcoma FIBROBLASTICO, quando le cellule neoplastiche assumono caratteristiche simili a fibroblasti.
- osteosarcoma TELEANGECTASICO, caratterizzato da ampie lacune vascolari.
- osteosarcoma A PICCOLE CELLULE composto da cellule piccole con scarso citoplasma. Questa forma va messa in diagnosi differenziale con gli altri sarcomi a piccole cellule, quali il rhabdomyosarcoma ed il sarcoma di Ewing.

**Prognosi:**

L'osteosarcoma è una neoplasia rapidamente invasiva:

- Prima è aggressiva localmente, poi da metastasi a distanza (polmoni).

**Fattori prognostici importanti sono:**

- Interessamento della corticale ossea: Neoplasie che alla diagnosi sono confinate all'interno della corticale ossea e non hanno infiltrato tessuti hanno prognosi migliore.
- Dimensioni alla diagnosi: neoplasie di piccole dimensioni e asportabili chirurgicamente in maniera completa hanno prognosi migliore.

I questi ultimi anni il trattamento chirurgico radicale, associato a radioterapia e chemioterapia ha portato ad un miglioramento netto della prognosi, con una sopravvivenza a 10 anni pari all'80% dei pazienti, vivi, liberi da malattia.

## CONDROMA

E' una neoplasia benigna con differenziazione cartilaginea. E' molto raro nella cavità orale mentre è più frequente nel naso e nei seni paranasali.

Nell'ambito del cavo orale colpisce maggiormente l'osso mascellare.

Istologicamente è costituito da tessuto cartilagineo, con cellule simili ai condrociti, prive di atipie.

E' importante differenziare il condroma dal condrosarcoma. Anche in questo caso è necessario unire i dati clinici, radiologici ed istopatologici per raggiungere una diagnosi corretta.

La prognosi è ottima e l'asportazione chirurgica è curativa.

### **CONDROSARCOMA**

Il condrosarcoma è una neoplasia maligna con differenziazione esclusivamente in senso cartilagineo. E' molto raro nel cavo orale.

- Colpisce in eguale misura maschi e femmine, in genere in III / IV decade di vita, anche se può colpire tutte le età. Insorge sia a carico della mandibola che del mascellare e si presenta inizialmente come area osteolitica a margini mal definiti.

All'esame istologico il condrosarcoma è composto da condrociti atipici in stroma cartilagineo o mixoide. Sono presenti mitosi atipiche. Va effettuato un grading (GRADO I / II / III) sulla base delle caratteristiche istologiche.

E' importante differenziare il condrosarcoma dall'osteosarcoma condroblastico. L'osteosarcoma condroblastico presenta sempre aree (anche se talora piccole e focali) di differenziazione ossea, con formazione di osteoide.

Prognosi: si tratta di una neoplasia aggressiva ed invasiva, con capacità di dare metastasi a distanza (soprattutto ai polmoni) e di infiltrare localmente.

E' indispensabile un intervento chirurgico ampio e radicale.

### ***Voci bibliografiche:***

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidranski D. *Pathology and genetics Head and Neck tumours. World Health Classification of Tumours, Lyon, 2005.*
2. Cawson RA, Binnie WH, Speight PM, Barrett AW, Wright JM: *Lucas's pathology of tumors of the oral tissues. Churchill Livingstone, London, 1998.*