



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE

BIOMEDICHE

Indirizzo Odontostomatologia Preventiva

Coordinatore: Prof G. Chessa

XXI° Ciclo

**Chirurgia delle lesioni dei tessuti molli del cavo orale:
diagnosi differenziale con le neoformazioni maligne.**

Tesi di Dottorato di

Dott.ssa Maria Teresa Raho

Tutor:

Prof Antonio Tullio

Anno Accademico 2007-2008

Maria Teresa Raho Chirurgia delle lesioni dei tessuti molli del cavo orale:diagnosi differenziale con le neoformazioni maligne.

Tesi di Dottorato in Odontostomatologia Preventiva Università degli Studi di Sassari

INDICE

Introduzione.....	pag. 3
Lesioni benigne	pag. 6
Materiali e metodi.....	pag. 29
Risultati.....	pag. 42
Discussione.....	pag. 46
Bibliografia.....	pag. 51

INTRODUZIONE

I tessuti molli del cavo orale, estremamente eterogenei e specializzati da un punto di vista istologico ed anatomico, possono presentare lesioni di natura estremamente varia e di origine molto diversificata tanto da rendere particolarmente complesso un loro esaustivo inquadramento nosologico; inoltre molto spesso la loro presentazione clinica è sovrapponibile e questo, unitamente alla rarità di alcune di esse, può creare notevoli difficoltà nella diagnosi.

Tuttavia è ovviamente indispensabile una corretta diagnosi differenziale allo scopo di attuare la procedura terapeutica più idonea.

Scopo di questo progetto di ricerca è stato in primo luogo classificare le diverse lesioni dei tessuti molli del cavo orale presentate dai pazienti che si sono rivolti all'Unità di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università di Sassari nel triennio 2006-2008 ed in un secondo tempo, concentrandosi sulle lesioni di natura benigna, valutare i possibili strumenti a nostra disposizione per una corretta diagnosi differenziale.

La classificazione di tali lesioni, fatta grazie anche ad un'attenta disamina della letteratura scientifica presente su questo argomento, ci

ha permesso di distinguerle secondo un criterio eziopatogenetico in lesioni di natura infiammatoria e vere e proprie neoplasie.

Le lesioni infiammatorie costituiscono la reazione dei tessuti ad un insulto di natura fisica, chimica, batterica od immunologia e la mucosa orale è sottoposta spesso a stimoli infiammatori ripetuti che determinano reazioni comuni non specifiche sottoforma di lesioni quali il granuloma piogenico, la papillomatosi infiammatoria, il fibroma periferico ossificante o il granuloma periferico a cellule giganti.

I tumori veri e propri dei tessuti molli del cavo orale sono invece, come in tutto il resto del corpo, delle neoplasie ossia delle “masse anomale di tessuto la cui crescita è eccessiva e scoordinata rispetto a quella del tessuto normale e persiste nella sua eccessività anche dopo la cessazione degli stimoli che hanno evocato l’alterazione”¹.

Le neoplasie benigne dei tessuti molli del cavo orale si distinguono in due principali categorie: quelle di origine epiteliale, papillomi ed adenomi, e quelle di origine mesenchimale, fra le quali ci occuperemo in particolare solo di quelle a componente prevalentemente fibrosa come la fibromatosi gengivale, la fascite nodulare, l’istiocitoma fibroso e la miofibromatosi.

Un inquadramento più difficile presentano i cosiddetti “tumori di granulazione” che da una parte manifestano delle caratteristiche tumorali, di tipo ovviamente benigno, quali la crescita lenta ma distruente nei confronti dei tessuti limitrofi e la tendenza alla recidiva, e dall'altra hanno una patogenesi estremamente simile alle iperplasie reattive infiammatorie.

E' opportuno a questo punto, prima di procedere nel descrivere i materiali e metodi utilizzati nel progetto di ricerca ed i risultati ottenuti, effettuare una descrizione più esaustiva delle diverse lesioni, comprendendo sia quelle di natura infiammatoria che le neoplasie benigne del cavo orale.

LESIONI BENIGNE

Granuloma piogenico

Il granuloma piogenico è una lesione benigna caratterizzata dalla proliferazione di capillari ematici spesso localizzata a livello della cute degli arti superiori ed inferiori e del collo; a livello intraorale la sede più frequentemente coinvolta è quella gengivale ma sono stati descritti granulomi piogenici delle labbra, della lingua e della mucosa della guancia.

Si può presentare in qualsiasi età e non vi sono differenze di insorgenza fra i due sessi; esiste tuttavia il cosiddetto tumore della gravidanza: un granuloma piogenico gengivale che insorge nel 1-5% delle donne gravide e regredisce spontaneamente dopo il parto.

Molto spesso la sua insorgenza è causata da un ripetuto traumatismo causato ad esempio da una protesi dentaria incongrua o da un corpo estraneo penetrato nella gengiva.

Macroscopicamente si presenta come un nodulo esofitico sessile o peduncolato, di colore rossastro, ricoperto da fibrina e facilmente sanguinante spontaneamente od in seguito a microtraumi.

Istologicamente si distinguono due forme di granuloma piogenico: una forma caratterizzata da un'elevata proliferazione di capillari frammentata ad infiltrato flogistico acuto con le caratteristiche di un'esuberante tessuto di granulazione ed una forma costituita da vasi ematici organizzati in aggregati lobulari associati anch'essi ad infiltrato flogistico acuto e stroma edematoso².

Clinicamente mostrano spesso una crescita iniziale molto rapida seguita da un successivo assestamento delle dimensioni.

Il granuloma piogenico è macroscopicamente indistinguibile da una proliferazione periferica a cellule giganti ed è inoltre importante la diagnosi differenziale rispetto a lesioni metastatiche di tumori del seno, del polmone, del rene, della prostata o al carcinoma squamocellulare, al linfoma non-Hodgkin, alla leucemia. La diagnosi differenziale rispetto a tutti questi tumori maligni viene fatta grazie all'esame istologico di un prelievo biotico.

Il trattamento di tale lesione, una volta accertata la diagnosi, può comprendere l'escissione chirurgica, che deve spingersi in profondità e mantenere un margine libero di 2 mm, la crioterapia, la cauterizzazione elettrica o chimica e l'uso del laser³.

Al trattamento della lesione deve seguire l'allontanamento dell'eventuale fattore traumatico individuato come possibile fattore eziologico.

La recidiva di tale lesione è estremamente bassa e solitamente legata ad una incompleta escissione o alla mancata rimozione del fattore eziologico irritante.

Papillomatosi infiammatoria

La papillomatosi infiammatoria o iperplasia papillare infiammatoria è una lesione che può colpire qualsiasi zona del cavo orale anche se la gengiva e soprattutto il palato duro sono le sedi più comunemente colpite.

La papillomatosi è una lesione causata da ripetuti traumatismi della mucosa orale e la cui patogenesi è quasi sicuramente di tipo infiammatorio.

Macroscopicamente queste lesioni presentano un aspetto granulare, multinodulare e sono ricoperte da mucosa eritematosa; istologicamente sono caratterizzate da una significativa iperplasia

epiteliale e da un infiltrato infiammatorio, causato dallo stimolo irritativi traumatico e spesso da una sovrainfezione da *Candida albicans*.

I pazienti con queste lesioni sono spesso portatori di protesi dentarie totali mobili e incongrue e presentano un'igiene orale trascurata.

Sebbene qualche autore attribuisca a queste lesioni un'eziologia multifattoriale, il virus da papilloma umano (HPV) non sembra essere una causa etiologica dell'iperplasia papillare infiammatoria⁴.

Studi immunoistochimici volti a dimostrare una correlazione tra l'incremento della proteina p53 e dell'antigene cellulo-nucleare proliferativo (PCNA) e l'eventuale trasformazione maligna della papillomatosi infiammatoria non hanno trovato conferma istologica in quanto non sono stati evidenziati quadri di displasia. L'incremento di p53 e PCNA può essere spiegato con la produzione secondaria di citochine da parte delle cellule infiammatorie.

La terapia consiste nell'escissione chirurgica della lesione e nella somministrazione di farmaci antimicotici qualora sia presente anche una candidosi⁵.

E'infine necessario ovviamente l'allontanamento dello stimolo irritativo che ne ha favorito lo sviluppo per prevenire la recidiva.

Fibroma ossificante periferico

Il fibroma ossificante periferico è una lesione reattiva su base infiammatoria simile clinicamente ad altre lesioni reattive gengivali quali il granuloma piogenico, il granuloma gigantocellulare periferico e l'iperplasia fibrosa.

Il fibroma ossificante periferico colpisce prevalentemente soggetti di giovane età (seconda, terza decade; età media: 28 anni) ed ha una leggera prevalenza per il sesso femminile.

Le lesioni generalmente hanno dimensioni inferiori a 1,5 cm ed interessano con maggiore frequenza il mascellare superiore nella sua porzione anteriore.

L'eziopatogenesi di tale lesione non è nota ma si suppone che sia la risposta infiammatoria a stimoli irritativi locali quali placca, tartaro, manufatti protesici o restauri dentari incongrui.

Si presenta generalmente come una lesione di consistenza dura, sessile o peduncolate. Gli elementi dentari ad essa associati in genere non presentano alcun grado di motilità.

Da un punto di vista istologico la lesione si presenta solitamente costituita da abbondante tessuto fibroso al cui interno si evidenziano

strutture vascolari e cellule infiammatorie, fra queste in particolare si evidenziano plasmacellule e talora cellule gigatocellulari.

In tale contesto si riscontrano inoltre aree di ossificazione sia sotto forma di depositi calcifici circolari che come trabecolature ossee.

Il fibroma ossificante periferico, così come il granuloma piogenico ed il granuloma gigatocellulare, è una lesione mesenchimale di origine gengivale che deriva dal legamento parodontale ed in quanto tale si sviluppa a partire dallo spazio interdentale.

Le aree di ossificazione presenti al suo interno originano dal cemento e dall'osso alveolare; a volte nel suo contesto si riscontrano elementi di natura odontogena di derivazione dai residui epiteliali del Malassez presenti nel parodonto.

La diagnosi differenziale del fibroma ossificante periferico deve essere fatta innanzi tutto rispetto a lesioni di aspetto e natura simili quali il granuloma piogenico ed il granuloma gigatocellulare ed in secondo luogo rispetto a lesioni precancerose e metastatiche. La diagnosi di certezza può essere raggiunta solo dopo una conferma istopatologica.

Il fibroma ossificante periferico è una lesione di natura benigna che ha tuttavia una elevata frequenza di recidiva (20% dei casi).

La terapia è chirurgica e deve comprendere, unitamente all'escissione della lesione, l'estrazione dell'elemento dentario interessato ed un accurato courettage dei tessuti limitrofi.

Papilloma squamoso

Il papilloma squamoso è una lesione esofitica benigna piuttosto frequente (2,5% delle lesioni intraorali biopsiate) che può presentarsi ovunque a livello della mucosa orale, anche se le aree maggiormente interessate da questa neoformazione sono il palato sia duro che molle e le labbra.

L'eziopatogenesi di tale lesione è tuttora incerta: se da una parte infatti numerosi studi indicano un'origine virale del papilloma collegandolo ad un'infezione da papilloma virus umani (HPV 16-18), d'altra parte una diversa tesi sostiene che la lesione sia il risultato di una risposta reattiva ad uno stimolo irritativo ripetuto e che l'isolamento di virus HPV in alcune di tali neoformazione sia causata solamente da una sovrainfezione successiva allo sviluppo della lesione stessa⁶.

Un'eziologia particolare caratterizza i papillomi squamosi in pazienti affetti da sindrome di Cowden, in quanto in questo caso la lesione è geneticamente determinata.

La neoformazione si presenta in genere come una singola lesione nodulare pedunculata o sessile, di consistenza non aumentata. Istologicamente si caratterizza come una proliferazione benigna di epitelio squamoso non cheratinizzato che si organizza in multiple estroflessioni papillifere ciascuna delle quali sostenuta da un'asse centrale di tessuto connettivo fibrovascolare.

Le indagini immunoistochimiche evidenziano che nel papilloma squamoso citocheratine quali CK 10-13-14-16, caratteristiche delle cellule epiteliali, vengono sovraesprese rispetto all'epitelio normale e questo dimostra sia la presenza di una iperproliferazione cellulare che l'elevato grado di differenziazione di tale lesione e quindi la sua benignità⁷.

Da un punto di vista clinico la lesione è generalmente non dolente e la sintomatologia è legata essenzialmente alla sua posizione che può favorire traumi da morsicamento quando localizzata a livello delle labbra o della lingua o risultare ingombrante per il corretto posizionamento di protesi dentarie quando localizzata a livello palatale.

La diagnosi differenziale di tale lesione deve essere fatta rispetto ad altre lesioni esofitiche quali il carcinoma verrucoso o il carcinoma squamoso esofitico, soprattutto quando il papilloma si presenta come lesione sessile, il condiloma acuminato quando la lesione è pedunculata e lo xantoma verruciforme, che tuttavia si presenta solitamente a livello della gengiva aderente di creste alveolari edentule.

La biopsia escissionale con margini di sicurezza è la terapia d'elezione del papilloma squamoso, terapia che ci permette inoltre la diagnosi differenziale con le altre numerose lesioni similari.

Adenoma delle ghiandole salivari minori

L'adenoma del cavo orale è una neoplasia benigna di origine epiteliale derivante dalle ghiandole salivari minori, presenti ovunque a livello della mucosa orale ad eccezione delle gengive.

I tumori delle ghiandole salivari minori rappresentano meno del 25% di tutte le neoplasie derivanti dalle ghiandole salivari; tuttavia, a differenza che nella ghiandola parotide, il rapporto tra tumori benigni e maligni a questo livello è di 1:1⁸.

Gli adenomi delle ghiandole salivari minori hanno un picco di incidenza nella 5^a-7^a decade di vita ed una maggiore prevalenza nel sesso femminile, soprattutto nelle popolazioni asiatica ed africana.

Il palato è la sede più frequentemente coinvolta, seguita dalla mucosa geniena, dal labbro superiore e dalla pelvi orale.

Macroscopicamente le neoplasie benigne delle ghiandole salivari minori si presentano solitamente come neoformazioni di consistenza solida, ad impianto sessile e a lenta crescita. Solitamente la mucosa che le ricopre è normotrofica, raramente si presenta ulcerata.

Da un punto di vista istologico questi tumori rappresentano il gruppo di neoplasie più eterogeneo del tratto aereo-digestivo superiore: il tumore più frequente è l'adenoma pleomorfo, seguito dall'adenoma dei canalicoli e dall'adenoma a cellule basali⁹.

L'adenoma pleomorfo è caratteristicamente costituito da cellule epiteliali organizzate in modo estremamente eterogeneo disperse in una matrice mixoide, mucoide o condroide. Molto spesso la capsula che li ricopre è incompleta e tralci di cellule tumorali si estendono all'interno del tessuto ghiandolare sano.

L'adenoma dei canalicoli a differenza degli altri tumori benigni delle ghiandole salivari minori insorge più frequentemente a livello del labbro superiore ed è costituito da cellule epiteliali uniformi

organizzate in strutture simili a canalicoli o cisti. L'adenoma a cellule basali è una lesione solitamente ben circoscritta costituita da cellule uniformi che possono essere organizzate in strutture membranose, trabecolari o solide.

Da un punto di vista clinico la lesione non è dolente, fatta eccezione per le lesioni che presentano una superficie ulcerata, e la sintomatologia è legata essenzialmente alla sua posizione ed al progressivo aumento volumetrico che può risultare ingombrante per il corretto posizionamento di protesi dentarie.

Il trattamento di tali lesioni è di tipo chirurgico¹⁰ e data l'elevata frequenza di adenomi pleomorfi, che non si presentano totalmente capsulati, è opportuno asportare anche la mucosa soprastante così da limitare il rischio di recidive locali.

Fibromatosi gengivale

La fibromatosi gengivale è una lenta e progressiva crescita della gengiva aderente che può localizzarsi sia a livello mascellare che mandibolare e si può differenziare in forme di grado lieve, che

colpiscono solo le papille interdentali, e forme più severe che interessano l'intera superficie gengivale e possono ricoprire interamente i denti causando importanti conseguenze di tipo estetico e funzionale.

Si possono identificare tre forme di fibromatosi gengivale: una forma ereditaria, una forma ereditaria all'interno di un quadro sindromico più complesso ed una forma legata agli effetti secondari di alcuni farmaci quali fenitoina, calcio-bloccanti e ciclosporina.

La forma ereditaria isolata si manifesta solitamente dopo i 3-4 anni di vita, spesso al momento dell'eruzione dei denti permanenti, e presenta solitamente una ereditarietà di tipo autosomico dominante, ma sono stati descritti anche casi di ereditarietà autosomica recessiva e numerosi casi di tipo sporadico. Recentemente sono state riportati due tipi di fibromatosi gengivale ereditaria: il tipo 1 associato a mutazioni del cromosoma 2 ed il tipo 2 associato a mutazioni del cromosoma 5¹¹⁻¹². E' stato suggerito che la forma isolata derivi dalla mutazione di un singolo gene mentre le forme sindromiche deriverebbero dalla mutazione di più geni.

Le forme sindromiche, tutte piuttosto rare, sono caratterizzate da numerose associazioni di sintomi e segni clinici (ne sono state descritte più di 18 forme cliniche diverse). La sindrome più

frequentemente riportata è quella in cui la fibromatosi gengivale si associa a ipertricosi, epilessia e deficit cognitivo di vario grado; altre forme sindromiche prevedono l'associazione con la sordità, la fibromatosi ialina giovanile, il deficit di produzione di ormone della crescita, la distrofia corneale (Sindrome di Rutherford), la deformità di orecchio, naso, unghie ed ossa (Sindrome di Laband), la microoftalmia, l'ipopigmentazione cutanea, il deficit cognitivo e la distrofia corneale (Sindrome di Cross) o infine il cherubismo, l'ipertricosi, il deficit di sviluppo fisico e cognitivo e l'epilessia (Sindrome di Ramon)¹³.

La fibromatosi gengivale indotta da farmaci è un effetto collaterale ben conosciuto di alcuni farmaci; fra questi in particolare si deve ricordare la fenitoina, un farmaco antiepilettico, la ciclosporina, un farmaco immunosoppressore utilizzato in caso di malattie autoimmuni ed in seguito a trapianti d'organo, ed i calcio-antagonisti, tra cui nifedipina e verapamil, utilizzati nella cura dell'ipertensione arteriosa e dell'ischemia miocardica. Tali farmaci possono causare lo sviluppo di una fibromatosi gengivale in una percentuale variabile di pazienti che ne fanno uso (10-50%) e questo dato giustifica l'ipotesi che vi sia una variabilità genetica nella risposta a tali sostanze da parte delle mucose gengivali.

Da un punto di vista istologico la fibromatosi gengivale si presenta come un tessuto connettivo denso ricco di fibre di collagene e con un numero molto ridotto di fibroblasti. Non vi è solitamente una componente cellulare di tipo infiammatorio né un coinvolgimento osseo. Lo strato epiteliale è solitamente normale o può essere lievemente iperplastico.

Clinicamente la fibromatosi gengivale è caratterizzata da una lenta e progressiva ipertrofia della gengiva aderente che si presenta fibrosa, non sanguinante, adesa ai piani sottostanti e di consistenza aumentata. Tale lesione può manifestarsi come di grado lieve, coinvolgente solo le papille interdentali, di grado moderato, che ricopre in misura rilevante le corone dentali, e occasionalmente di grado grave, dove il tessuto gengivale ipertrofico causa protrusione e incompetenza labiale¹⁴. Solitamente la fibromatosi gengivale ereditaria isolata ha un quadro clinico più grave rispetto a quelle sindromiche o associate all'utilizzo di farmaci.

Un esame radiografico del mascellare coinvolto dimostra solitamente che l'iperplasia gengivale non è stata accompagnata da un uguale ipersviluppo dell'osso alveolare.

La diagnosi differenziale di tale patologia oltre a distinguere fra le diverse forme di fibromatosi gengivale deve prendere in

considerazione l'infiltrazione leucemica gengivale, che tuttavia è solitamente soffice e friabile, e la neurofibromatosi ereditaria.

La terapia di tale lesione della mucosa orale si differenzia in base alle sue cause: nelle forme associate all'utilizzo di farmaci l'escissione della gengiva ipertrofica associata alla sospensione di questi può risultare terapeutica; viceversa nelle forme ereditarie l'escissione chirurgica è seguita solitamente in tempi brevi (12-18 mesi) da una recidiva del quadro clinico ed è quindi più opportuno limitarsi alla attenta cura del parodonto ed alla profilassi delle carie e del riassorbimento osseo alveolare nei casi in cui vi è solo una parziale copertura degli elementi dentari.

Fascite nodulare

La fascite nodulare è descritta dal *World Health Organization* come una crescita benigna e reattiva di fibroblasti che si estende dalla fascia superficiale al tessuto sottocutaneo od al muscolo¹⁵.

Tale lesione colpisce prevalentemente gli arti superiori; a livello della testa e del collo è piuttosto rara ma si può localizzare a livello dell'angolo mandibolare, della sinfisi mentoniera o, ancora più

raramente, a livello della mucosa orale, prevalentemente della guancia.

La localizzazione a livello del periostio mandibolare colpisce prevalentemente pazienti in età infantile o adolescenziale; al contrario l'incidenza maggiore di fascite nodulare sottomucosa del cavo orale si ha nella IV^a e V^a decade di vita. Entrambe le forme di fascite nodulare sono state interpretate come lesioni reattive sviluppatasi in seguito ad un trauma anche se non sempre è stato possibile il collegamento tra l'insorgenza di tale lesione ed un evento traumatico.

Microscopicamente la lesione si presenta come un nodulo non capsulato a margini mal definiti; da un punto di vista istologico si presenta come una lesione costituita da numerosi miofibroblasti di aspetto immaturo, disposti casualmente o in corti fascicoli e dispersi in uno stroma mixoide; tali cellule sono fibroblasti modificati che presentano caratteristiche tipiche delle cellule del muscolo liscio quali i miofilamenti di actina, disposti tuttavia nella zona periferica del citoplasma a differenza che nelle cellule del muscolo liscio dove la distribuzione è uniforme. I miofibroblasti appaiono di dimensioni e forma variabili e presentano numerose mitosi. Sono spesso presenti cellule infiammatorie ed emazie stravasate¹⁶⁻¹⁷.

Clinicamente la fascite nodulare si manifesta come una lesione di consistenza lignea a rapida insorgenza infiltrante i tessuti limitrofi e adesa ai piani superficiali e profondi; spesso la sua insorgenza è accompagnata da dolore. La forma sovraperiosteale può spesso causare un'erosione della corticale esterna della mandibola, quella intraorale può presentarsi come un nodulo ulcerato o rivestito da mucosa normotrofica.

La diagnosi differenziale di tale lesione è particolarmente difficile in quanto non presenta chiare caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche che la differenzino da altre lesioni fibroblastiche quali l'istiocitoma fibroso maligno, il fibrosarcoma o la fibromatosi aggressiva.

La fascite nodulare è una lesione autolimitante di cui sono state descritte delle regressioni spontanee; il trattamento di scelta prevede l'escissione chirurgica completa della lesione¹⁸.

La percentuale di recidive è estremamente ridotta aggirandosi intorno al 1-2%.

Istiocitoma fibroso

L'istiocitoma fibroso è un tumore benigno di origine mesenchimale costituito sia da elementi fibroblastici che istiocitari, cellule derivanti dalla medesima cellula progenitrice, la cui localizzazione prevalente è a livello della cute esposta al sole degli arti. Una piccola percentuale di queste neoplasie, di cui non ci occuperemo in questa trattazione, ha un comportamento maligno e viene quindi indicata come istiocitoma fibroso maligno.

Occasionalmente sono state descritte lesioni dalle stesse caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche a livello delle ossa. Anche a livello del cavo orale lo sviluppo di tale neoplasia è piuttosto rara.

L'istiocitoma fibroso è una lesione che si presenta prevalentemente nell'età adulta (V-VI decade di vita) e colpisce maggiormente il sesso femminile rispetto a quello maschile (rapporto 2:1)¹⁹. L'origine più frequente di tale tumore è il tessuto sottomucoso della mucosa geniena, ma sono stati descritti istiocitomi fibrosi della lingua, della gengiva, delle labbra e del pavimento orale.

Più raramente i tumori colpiscono l'osso mandibolare²⁰⁻²¹ o mascellare.

Nell'eziopatogenesi di tale tumore a livello del cavo orale sono state chiamate in causa infezioni croniche e lesioni traumatiche, tuttavia la sua origine è tuttora controversa.

Le lesioni localizzate a livello della mucosa orale²² si presentano come lesioni nodulari di diametro variabile fino a due centimetri rivestite da mucosa normotrofica. Gli istiocitomi intraossei mascellari si presentano invece come neoformazioni solide bianco-giallastre che hanno eroso progressivamente l'osso. Da un punto di vista istopatologico entrambe le forme di istiocitoma sono caratterizzate da cellule fibroblastiche fusate con una disposizione di tipo vorticoide o disperse in aree fibrose. Possono essere presenti anche cellule istiocitarie in percentuale variabile, cellule infiammatorie e depositi di emosiderina; le mitosi sono rare e non sono presenti atipie cellulari. Le analisi immunohistochimiche dimostrano con la positività per la vimentina l'origine fibroblastica di tale tumore.

La sintomatologia clinica delle lesioni mucose, data la loro crescita lenta ed indolente, è solitamente legata alla sede d'origine e può arrivare fino alla disfagia ed alla dispnea. Le lesioni intraossee, che possono localizzarsi in ogni parte delle ossa mascellari, causano invece un progressivo rigonfiamento del segmento osseo interessato e possono causare la comparsa di dolore in assenza di frattura.

Nelle radiografie tradizionali (Rx OPT) gli istiocitomi fibrosi intraossei si presentano come lesioni radiotrasparenti ben definite e multiloculate; nelle immagini TC sono costituiti da una massa con densità simile al tessuto parenchimale che ha assottigliato la corticale ossea senza eroderla.

La diagnosi differenziale degli istiocitomi fibrosi della mucosa orale deve essere posta essenzialmente rispetto a fascite nodulare, tumore fibroso solitario, neurofibroma e istiocitoma epiteliale. Sono gli aspetti istopatologici ed immunoistochimici di tali lesioni che permettono una distinzione fra di esse: la fascite nodulare, pur presentando cellule fusate con struttura vorticoide, ha una maggiore componente di tessuto mixoide e presenta un numero maggiore di mitosi; il tumore fibroso solitario è caratterizzato da aree di sclerosi e dalla positività per il CD34; il neurofibroma d'altra parte si rivela positivo alla proteina S100; l'istiocitoma epiteliale infine ha un'origine più superficiale rispetto al tipo fibroso e presenta una componente cellulare di tipo prevalentemente epiteliale associata ad una componente vascolare²³.

La terapia di tali lesioni è solitamente chirurgica e prevede una escissione locale della lesione mucosa ed una resezione di quella ossea con un margine di sicurezza di 5 mm.

Data la benignità di tale lesione, confermata sia dalle sue caratteristiche cliniche che istopatologiche, l'escissione locale è solitamente curativa e la percentuale di recidive locali è al di sotto del 5%.

Miofibromatosi

Il termine miofibromatosi indica una condizione caratterizzata dalla presenza di multipli miofibromi, tumori benigni costituiti da miofibroblasti che colpiscono in prevalenza i tessuti sottocutanei della testa e del collo e più raramente interessano la cavità orale ed i tessuti periorali²⁴. La miofibromatosi è stata inizialmente distinta in una forma infantile ed in una forma adulta relativamente all'età di insorgenza della malattia e si stima che, relativamente alle forme sottocutanee, circa il 90% delle lesioni venga diagnosticato prima dei due anni di vita (i 2/3 delle lesioni sono congenite o si sviluppano poco dopo la nascita). Al contrario le forme orali di miofibromatosi vengono più frequentemente diagnosticate nelle prime due decadi di

vita e sono quindi neoplasie che riguardano prevalentemente bambini e adolescenti piuttosto che infanti.

Le miofibromatosi inoltre si differenziano in una forma solitaria, costituita da un'unica lesione, una forma multipla, caratterizzata da lesioni distribuite a livello della cute e dei tessuti muscolo-scheletrici, ed una forma generalizzata, a prognosi peggiore a causa del coinvolgimento viscerale. Tutte queste forme di miofibromatosi sono comunque caratterizzate da lesioni simili da un punto di vista istologico.

La forma orale di miofibromatosi presenta un'incidenza nei due sessi praticamente sovrapponibile al contrario della forma generalizzata che ha una netta prevalenza nel sesso maschile.

Non sono note le cause dell'insorgenza di tale tumore; tuttavia si è ipotizzata una determinazione genetica data la presenza in certi casi di familiarità per tale lesione così come è stata ricercata una possibile origine traumatica del miofibroma data l'importanza dei miofibroblasti nella guarigione delle ferite²⁵.

Il miofibroma macroscopicamente si presenta come una massa circoscritta ma non capsulata di colore variabile dal grigio al rosato. Istologicamente il miofibroma mostra una struttura multinodulare caratteristica, ogni nodulo ha un'organizzazione bifasica costituita da

una zona periferica con cellule fusate mature strutturate in fascicoli e fasci ed una zona centrale disposta attorno ad un vaso e costituita da cellule immature poligonali o arrotondate. Tutte queste cellule mostrano una spiccata positività per l'actina del muscolo liscio e la vimentina, antigeni propri dei miofibroblasti. Sono presenti rare mitosi che non hanno caratteri atipici²⁶⁻²⁷.

A livello del cavo orale il miofibroma può localizzarsi a livello dei tessuti molli, più frequentemente in corrispondenza della lingua e della mucosa geniena, o a livello intraosseo. Le lesioni intraossee sono più frequenti in età giovanile e sono localizzate a livello mandibolare. Le forme più superficiali di miofibroma tendono in genere ad essere circoscritte mentre quelle più profonde sono spesso diffuse nei tessuti circostanti e localmente infiltranti.

I miofibromi mucosi si presentano come lesioni sessili della mucosa di consistenza aumentata, adese ai piani sottostanti e non dolenti; a seconda della loro localizzazione possono essere soggette a lesioni da morsicamento e presentarsi quindi con superficie ulcerata²⁴. Le lesioni intraossee si evidenziano solitamente per la comparsa di una progressiva espansione della mandibola o di motilità degli elementi dentari posti in corrispondenza di esse.

La crescita di tale lesioni può avere un andamento piuttosto rapido ma sono solitamente lesioni autolimitantesi.

Una radiografia tradizionale della mandibola coinvolta rivela una lesione radiotrasparente a margini piuttosto netti con un margine solo parzialmente osteosclerotico.

La diagnosi differenziale di tale lesione si deve porre rispetto a leiomiomi e leiomiosarcomi, che non presentano la caratteristica struttura bifasica ed inoltre, limitatamente ai leiomiosarcomi, hanno un marcato pleomorfismo cellulare ed un alto tasso di mitosi; istiocitomi fibrosi, che presentano cellule giganti e non hanno struttura bifasica; fascite nodulare, che non presenta la caratteristica struttura nodulare con al centro piccoli vasi ma caratteristiche istologiche proprie; fibromatosi, che non ha la caratteristica struttura bifasica e non è positiva per l'actina, specifica del muscolo liscio.

Il trattamento di scelta per questo tipo di tumori è l'escissione chirurgica e la percentuale di recidiva è decisamente bassa.

MATERIALI E METODI

Data la rarità di numerose delle lesioni di cui si doveva occupare il progetto di ricerca e la difficoltà conseguente da parte di un solo centro ospedaliero di raccogliere un numero statisticamente significativo di pazienti in tre anni, si è scelto di affiancare alla raccolta dei dati relativi ai pazienti che si sono presentati nel triennio 2006-2008 presso l'Unità Operativa di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università di Sassari anche una attenta disamina degli articoli presenti nella letteratura medica anglosassone relativi a tali lesioni benigne dei tessuti molli del cavo orale appena descritte.

Sono stati selezionati solo i lavori scientifici che presentassero casi clinici ben documentati ed a questi sono stati aggiunti i 63 pazienti che sono stati seguiti presso la nostra struttura.

Di questi 63 pazienti verranno ora descritti tre casi rappresentativi.

CASO CLINICO 1

Un uomo di 31 anni, affetto da schizofrenia ed in trattamento antipsicotico, si è presentato alla nostra attenzione con una

neoformazione vegetante della cresta alveolare superiore destra in corrispondenza della regione premolare parzialmente edentula.

Il paziente faceva risalire l'insorgenza della lesione a circa un anno prima e riferiva un lento accrescimento della stessa fino alle attuali dimensioni di circa 2 X 1,5 cm. La neoformazione si presentava di consistenza dura, con una superficie irregolare ma non ulcerata.

Una TC del mascellare superiore con mezzo di contrasto eseguita come accertamento diagnostico preoperatorio aveva rivelato una iniziale erosione della cresta alveolare dell'osso mascellare da parte della lesione.

Per un corretto inquadramento diagnostico della neoformazione, che presentava caratteri di benignità (lento accrescimento) associati ad invasività locale elevata, si è quindi proceduto ad una biopsia incisionale. L'esame istologico sul prelievo bioptico rivelava la presenza di elementi cellulari fusati ad abito fibroblastico con nucleo ovalare, disposti in fasci variamente orientati. Tali cellule erano associate ad abbondante infiltrato infiammatorio costituito da elementi linfoidi e granulocitari ed a focali depositi di tessuto osteoide calcifico. Tale quadro istologico faceva propendere la diagnosi per un fibroma ossificante periferico.

Il paziente era stato quindi sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione della neoformazione ed il difetto chirurgico che si era venuto a creare era stato ricostruito mediante l'allestimento e la trasposizione di un lembo peduncolato mio-mucoso basato sull'arteria facciale (FAMM flap²⁸).

Ad un anno di distanza da questo primo intervento, il paziente si è ripresentato alla nostra attenzione con una lesione vegetante di circa tre cm di diametro massimo localizzata sul versante palatale della sede già trattata in precedenza. Una biopsia incisionale ed una TC del mascellare superiore con mezzo di contrasto, che ha rivelato la locale erosione palatale, hanno confermato la presenza di una recidiva del precedente fibroma ossificante periferico; evenienza già piuttosto frequente per questo tipo di lesioni ed inoltre, in questo specifico caso, favorita dal ridotto livello di attenzione per la propria persona proprio del paziente, evidente se si considerano le dimensioni raggiunte dalla lesione in entrambi i casi prima che il paziente si rivolgesse ad un medico.

Data la storia clinica del paziente e della lesione si è proceduto a trattare la recidiva con un intervento chirurgico maggiormente demolitivo: è stata effettuata una maxillectomia bassa della regione compresa fra 1.3 e 1.7 e si è ricostruito tale difetto mediante

l'allestimento e la rotazione di un lembo mio-mucoso di buccinatore peduncolato sull'arteria facciale²⁸.

L'esame istologico effettuato sul pezzo operatorio ha confermato le caratteristiche della precedente lesione (cellule fibroblastiche, tessuto infiammatorio, depositi osteoidi calcifici) permettendo quindi la diagnosi di fibroma ossificante periferico.

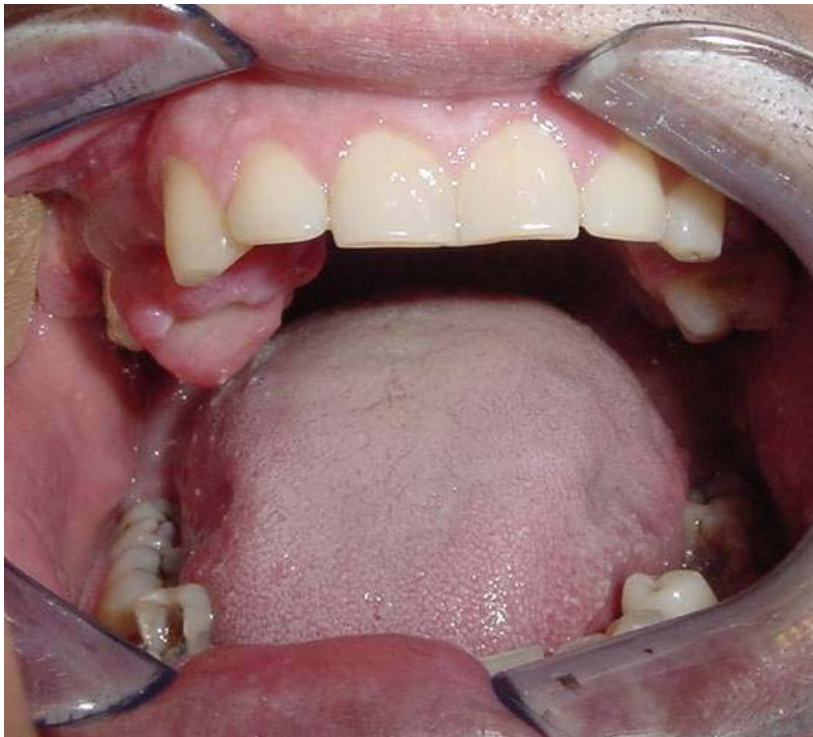
A due anni di distanza dal secondo intervento il paziente non ha più presentato recidive loco-regionali di fibroma ossificante periferico.



Caso clinico 1: foto di fronte preoperatoria



Caso clinico 1: foto intraorale preoperatoria



Caso clinico 1: foto intraorale della recidiva



Caso clinico 1: foto intraorale a 24 mesi

CASO CLINICO 2

Un uomo di 58 anni, affetto da diabete mellito non-insulino dipendente e ipertensione arteriosa in trattamento con calcio-antagonisti, si è presentato alla nostra attenzione con una voluminosa neoformazione vegetante della porzione posteriore della cresta alveolare superiore destra. Il paziente faceva risalire l'insorgenza di tale lesione a quattro mesi prima.

La neoformazione, del diametro massimo di circa tre cm, era localizzata a livello della cresta alveolare mesiale a 1.7, con una base di impianto di tipo sessile, presentava una consistenza dura ed era rivestita da mucosa irregolare ma non ulcerata.

Per un corretto inquadramento diagnostico è stata quindi eseguita una TC del massiccio facciale con mezzo di contrasto che ha evidenziato la presenza di una iniziale erosione palatale in corrispondenza della lesione.

L'esame istologico di un frammento della lesione derivante da una successiva biopsia incisionale ha rivelato una neoformazione polipoide bordata da epitelio pavimentoso composto con diffusa proliferazione vascolare associata a marcato infiltrato flogistico

granulocitario e linfocitario; tali caratteristiche istologiche hanno fatto propendere la diagnosi per un granuloma piogenico.

Il paziente è stato quindi sottoposto ad un intervento chirurgico che ha compreso l'exeresi della neoformazione estesa all'osso alveolare e palatino ad essa adiacente e la chiusura della comunicazione oro-antrale creatasi mediante l'allestimento e la trasposizione di un lembo peduncolato di Bichat e di un lembo mio-mucoso di muscolo buccinatore basato sull'arteria facciale²⁸.

L'esame istologico sull'intera neoformazione rimossa ha confermato le caratteristiche già precedentemente descritte e quindi la diagnosi di granuloma piogenico.

A sei mesi dall'intervento il paziente non presenta recidive loco-regionali.

CASO CLINICO 3

Una donna di 49 anni si è presentata con una lesione nodulare sottomucosa del palato molle di diametro massimo di circa 8 cm che occupava quasi interamente il cavo orale. Tale lesione si era lentamente accresciuta in un periodo di tempo di 20 anni, presentava

una consistenza solida ed era rivestita da una mucosa normotrofica, ad eccezione di un'area ulcerata di circa 3 cm in corrispondenza del punto di contatto con gli incisivi inferiori.

Una TC con mezzo di contrasto del massiccio facciale eseguita in fase di valutazione pre-operatoria rivelava che non vi era erosione ossea del palato duro.

E' stata quindi eseguita una biopsia incisionale della lesione che ha evidenziato che la neoformazione era costituita dalla proliferazione di elementi epiteliali e mioepiteliali ben differenziati disposti in piccoli aggregati solidi, in trabecole o più raramente in strutture tubulari. Tali elementi cellulari apparivano circondati da uno stroma in parte ialino ed in parte mixoide; nel contesto della neoformazione si osservavano inoltre foci di tessuto adiposo maturo. Tali caratteristiche istologiche avevano fatto orientare la diagnosi verso un adenoma pleomorfo delle ghiandole salivari minori del palato molle.

La paziente è stata quindi sottoposta ad un intervento di enucleo-resezione della neoplasia comprendente anche la mucosa palatale che la ricopriva al fine di ridurre i rischi di recidiva locale legati alla capsula incompleta che caratteristicamente riveste gli adenomi pleomorfi. Il difetto che si è venuto a creare a livello del cavo orale è stato ricostruito mediante l'allestimento e la rotazione di un lembo

mio-mucoso di muscolo buccinatore basato sull'arteria facciale destra²⁸.

L'esame istologico eseguito sull'intera neoformazione asportata ha confermato le caratteristiche precedentemente descritte e quindi anche la diagnosi di adenoma pleomorfo delle ghiandole salivari minori.

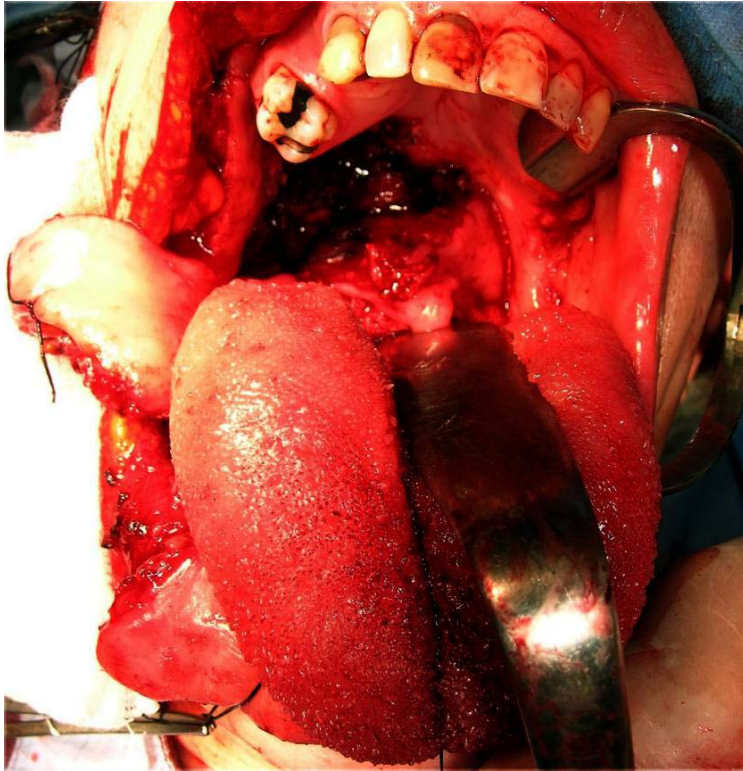
A distanza di 16 mesi dall'intervento chirurgico la paziente non presenta segni di recidiva loco-regionale della neoplasia.



Caso clinico 3: foto di fronte preoperatoria



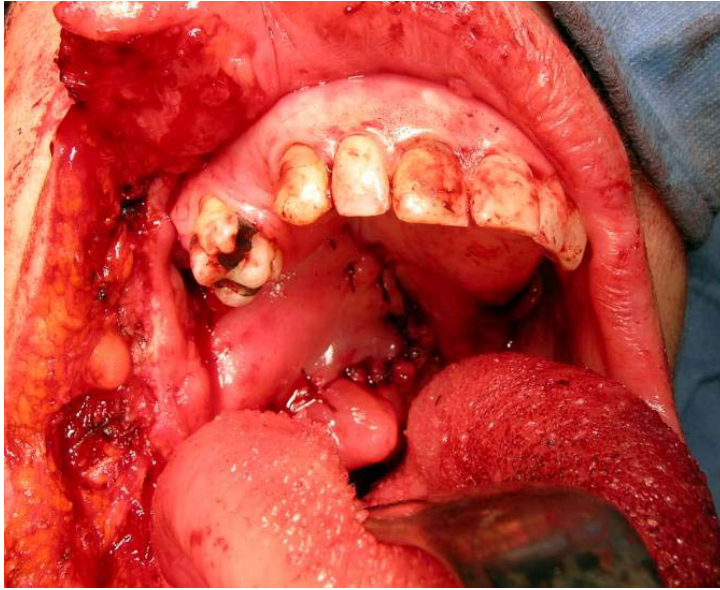
Caso clinico 3: foto intraorale preoperatoria



Caso clinico 3: difetto intraorale



Caso clinico 3: lesione



Caso clinico 3: ricostruzione del difetto



Caso clinico 3: ricostruzione a 6 mesi di distanza

RISULTATI

Nel triennio 2006-2008 presso l'Unità di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Università di Sassari sono stati seguiti e trattati 63 pazienti con lesioni benigne dei tessuti molli del cavo orale.

Di questi, la maggioranza presentava papillomi squamosi (75% dei casi) mentre le restanti patologie risultano assolutamente minoritarie: questa distribuzione rispecchia le statistiche della letteratura internazionale.

Considerando questo tipo di lesione benigna, l'età media dei pazienti è di 46,7 anni con un range di età dai 15 anni ai 72. Il rapporto fra maschi e femmine è risultato di 1:2.

I papillomi squamosi erano prevalentemente localizzati a livello della lingua (margini laterali e punta), delle labbra o della mucosa geniena, aree del cavo orale che più frequentemente sono soggette a traumi da morsicamento. I pazienti si sono solitamente presentati con lesioni nodulari peduncolate di dimensioni inferiori al centimetro, non dolenti né dolorabili, presenti da più di sei mesi ed a lento accrescimento. Il trattamento di scelta è sempre stata l'exeresi chirurgica.

Gli adenomi delle ghiandole salivari minori riscontrati nel periodo di tempo preso in esame sono risultati tre, due in pazienti di sesso femminile ed uno in un uomo.

Una delle pazienti di sesso femminile, di 49 anni, si è presentata alla nostra attenzione con una lesione del palato molle delle dimensioni di 8 cm che occupava quasi interamente il cavo orale e si era accresciuta nel corso di venti anni. La mucosa che ricopriva tale lesione si presentava ulcerata per il ripetuto traumatismo che si verificava da parte delle superfici dentarie a causa delle notevoli dimensioni della lesione. L'esame istologico eseguito sulla lesione dopo l'exeresi ha diagnosticato un adenoma pleomorfo delle ghiandole salivari minori.

Gli altri due casi di adenoma delle ghiandole salivari minori si sono presentati con lesioni nodulari sottomucose di diametro massimo di due centimetri localizzate a livello della regione geniena. Anche in questi casi la terapia di scelta, dopo una valutazione preoperatoria che si è avvalsa di una risonanza magnetica della regione, è stata l'exeresi della neoplasia.

Infine i casi di istiocitoma fibroso riscontrati sono stati sette; anche per questo tipo di patologia si è riscontrata una prevalenza del sesso femminile rispetto a quello maschile (rapporto di 2,5:1). La lesione si è riscontrata in pazienti appartenenti alla 5^a decade di vita e si

presentava come una lesione nodulare di un centimetro di diametro rivestita da mucosa normotrofica e localizzata in prevalenza a livello della regione geniena o della gengiva.

I restanti casi non vengono descritti in maniera esaustiva in questo paragrafo dato il loro scarso numero e si rimanda per essi alla tabella dei risultati.

Tabella dei risultati

Lesione	Numero casi	Età media	Maschi/femmine	Sede	Dimensioni medie	Trattamento
Adenoma	3	53	1:2	Guancia, palato	4 cm	Escissione allargata
Fibroma ossific. Periferico	1	31	1:0	Mascellare sup dx	2 cm	Escissione allargata
Fibroma squamoso	47	46,7	1:2	Lingua, labbra, guancia	1 cm	Escissione
Granuloma piogenico	3	32	3:0	Gengiva aderente	2 cm	Escissione
Istiocitoma fibroso	7	47	1:2,5	Guancia	2 cm	Escissione
Mucinosi	1	34	1:0	Pelvi orale	5 cm	Escissione
Tumore fibroso solitario	1	36	1:0	Guancia	2 cm	Escissione

DISCUSSIONE

I tessuti molli del cavo orale sono costituiti da uno strato di mucosa, composto da epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato, seguito da uno strato connettivale sottomucoso di entità variabile a seconda delle diverse zone della cavità orale ed infine da uno strato muscolare più o meno rappresentato. All'interno di essi si ritrovano inoltre strutture ghiandolari costituite dalle ghiandole salivari minori e maggiori, con esclusione ovviamente delle parotidi, ed una componente di tessuto adiposo capsulato, la bolla del Bichat.

Vi sono cioè numerosi e diversificati tipi di cellule dalla cui mutazione possono avere origine di conseguenza vari tipi di neoplasie. Quando tali tumori hanno origine al di sotto della mucosa molto spesso la loro presentazione clinica è sovrapponibile: si manifestano come noduli di consistenza teso-elastica, solitamente non dolenti e ricoperti da una mucosa normotrofica. A seguito di tali caratteristiche cliniche comuni è quindi molto spesso difficile effettuare una diagnosi differenziale solo sulla base dell'esame obiettivo o di valutazioni strumentali.

La stessa difficoltà diagnostica si può presentare anche quando venga coinvolta la mucosa orale come nel caso di numerose lesioni di natura infiammatoria.

All'interno del cavo orale possono verificarsi numerosi tipi di traumatismi in grado di favorire lo sviluppo di una lesione infiammatoria: fra quelli di natura fisica possiamo in particolare ricordare i traumi meccanici che possono derivare da elementi dentari con superfici taglienti o da elementi protesici incongrui e quelli termici legati all'introduzione di alimenti o bevande particolarmente caldi o freddi; quelli di natura chimica possono derivare dai prodotti utilizzati per l'igiene orale o dai materiali impiegati per le cure dentarie, senza considerare ovviamente l'ingestione volontaria o casuale di prodotti caustici; infine i traumi di natura infettiva (batterica, virale o fungina) possono verificarsi sia a causa di elementi patogeni che invadano il cavo orale sia a causa della flora batterica residente in condizioni di immunodepressione sistemica legata alle condizioni generali dell'individuo.

Tutti i diversi tipi di traumatismo, soprattutto se ripetuti, possono causare una reazione infiammatoria delle mucose del cavo orale che sarà tanto più rilevante quanto più spesso si verificherà l'evento traumatico.

I diversi tipi di reazioni infiammatorie tuttavia si presentano frequentemente con un aspetto clinico molto simile anche perché le caratteristiche ambientali sono sovrapponibili: le lesioni sono soggette spesso ad ulteriori traumi da masticamento dato che tale funzione può essere limitata e controllata dal paziente solo in una certa misura e quindi possono spesso presentarsi con superfici variamente ulcerate; il cavo orale inoltre è abitualmente un ambiente umido a causa della saliva e presenta una ricca flora batterica residente e queste caratteristiche favoriscono la macerazione e la sovrainfezione delle lesioni modificando il loro aspetto clinico; non bisogna trascurare inoltre il fatto che tali lesioni, in quanto infiammatorie e quindi spesso molto vascolarizzate, sono facilmente sanguinanti e possono quindi favorire una ridotta igiene orale aumentando così ulteriormente le possibilità di sovrainfezione.

A questi fattori generali e comuni a qualsiasi paziente dobbiamo infine aggiungere alcune considerazioni proprie di determinati individui: una scarsa igiene orale ed una ridotta attenzione alla propria persona, legate a disturbi mentali di grado variabile o alle ridotte condizioni sociali ed al basso livello di istruzione, così come la mancanza di visite odontoiatriche periodiche, legata alla paura estremamente diffusa per lo studio odontoiatrico ed alle precarie condizioni

economiche, favoriscono un ritardo nella valutazione da parte di un medico di lesioni che possono per questo motivo raggiungere dimensioni ragguardevoli ed avere, per il loro stesso volume, effetti destruenti a carico delle strutture limitrofe.

Tutti i fattori fin qui elencati indicano chiaramente quanto possa essere difficile effettuare una diagnosi differenziale fra le diverse lesioni benigne dei tessuti molli del cavo orale solo sulla base delle loro caratteristiche cliniche e radiologiche.

Tale diagnosi differenziale è tuttavia fondamentale in quanto esistono lesioni quali gli adenomi pleomorfi delle ghiandole salivari o i fibromi ossificanti periferici che presentano un'elevata frequenza di recidiva se l'exeresi non ha margini di resezione sufficientemente ampi.

E' quindi indispensabile effettuare una biopsia della lesione in quanto solo un esame istologico può permettere una corretta diagnosi. La biopsia può essere escissionale quando la neoformazione ha un diametro limitato; se invece le dimensioni sono maggiori è necessario effettuare una biopsia incisionale e rinviare l'asportazione dell'intera lesione a quando si è in possesso del risultato dell'esame istologico.

Un ultimo aspetto da considerare è che all'interno del cavo orale vi sono strutture altamente specializzate quali la lingua, il palato molle o

i denti stessi che svolgono funzioni di estrema rilevanza per la qualità della vita di un individuo: fonazione, masticazione e deglutizione.

Interventi chirurgici che richiedano estese demolizioni di tali strutture possono quindi compromettere in misura rilevante la qualità di vita del paziente.

Risulta di conseguenza importante effettuare una diagnosi differenziale anche rispetto ai tumori maligni primitivi o metastatici del cavo orale, che possono in alcuni casi avere un aspetto clinico simile, così da non mantenere margini di resezione eccessivamente ampi rispetto alla gravità della lesione.

Qualora inoltre le dimensioni della neoformazione, anche se benigna, causino l'asportazione di porzioni rilevanti di una delle strutture del cavo orale, si deve prendere in considerazione nel programmare l'intervento chirurgico anche una adeguata ricostruzione del difetto venutosi a creare.

Tale ricostruzione prevede in genere in questi casi l'allestimento e la rotazione di un lembo mio-mucoso derivante dalla guancia che avendo le stesse caratteristiche istologiche del tessuto asportato permette una migliore ripresa funzionale da parte del paziente.

BIBLOGRAFIA

1. R.S. Cotran, V. Kumar, S.L. Robbins: Le basi patologiche delle malattie. Vol 1, pag. 276. Piccin Nuova Libreria S.p.a., Padova 1997
2. A. Epivatianos, D. Antoniadis, T. Zaraboukas, E. Zairi, A. Pouloupoulos, A. Kiziridou, S. Iordanidis. Pyogenic granuloma of the oral cavity: comparative study of its clinicopathological and immunoistochemical features. *Pathol Int* 55: 391-397, 2005
3. E. Parisi, P.H. Glick, M. Glick. Recurrent intraoral pyogenic granuloma with satellitosis treated with corticosteroids. Case report. *Oral Disease* 12:70-72, 2006
4. A. Al-Osman, J.B. Perry, C. Birek: Extensive papillomatosis of the palate exhibiting epithelial dysplasia and HPV 16 gene expression in a renal transplant recipient. *J Can Dent Assoc* 72: 331-334. 2006
5. A.R. Brown, C.M. Cobb, C.L. Dunlap, J.N. Manch-Citron: Atypical palatal papillomatosis treated by excision and full-thickness grafting. *Compend Contin Educ Dent* 18: 724-726, 1997

6. S. Boy, E.J. Van Rensburg, S. Engelbrecht, L. Dreyer, M. van Heerden, W. van Heerden: HPV detection in primary intra-oral squamous cell carcinomas-commensal, aetiological agent or contamination? *J Oral Pathol Med* 35: 86-90, 2006
7. M.C. Oliveira, E.J.D Silveira., G.P. Godoy, R.F.B. Amorim, A.L.L. Costa, L.M.G Queiroz.: Immunohistochemical evaluation of intermediate filament proteins in squamous papilloma and oral verrucous carcinoma. *Oral Diseases* 11: 288-292, 2005
8. M.A. Jaber: Intraoral minor salivary gland tumors: a review of 75 cases in a Libyan population. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35: 150-154, 2006
9. M. Toida, K. Shimokawa, H. Makita, K. Kato, A. Kobayashi, Y. Kusunoki, D. Hatakeyama, H. Fujitsuka, T. Yamashita, T. Shibata: Intraoral minor salivary gland tumors: a clinico-pathological study of 82 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 528-532, 2004
10. W. Yih, F.J. Kratochvil, J. Stewart: Intraoral minor salivary gland neoplasms: review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 63: 805-810, 2005

11. T.C. Hart, Y. Zhang, M.C. Gorry, P.S. Hart, M. Cooper, M.L. Marazita, J.M. Marks, J.R. Cortelli, D. Pallos. A mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 70: 943-954, 2002
12. V. Shashi, D. Pallos, M.J. Pettinati, J.R. Cortelli, J. Fryns, C. von Kap-Herr, T.C. Hart. Genetic heterogeneity of gingival fibromatosis on chromosome 2p. *J Med Genet* 36: 683-686, 1999
13. T.C. Hart, D. Pallos, D.W. Bowden, J. Bolyard, M.J. Pettenati, J.R. Cortelli. Genetic linkage of hereditary gingival fibromatosis to chromosome 2p21. *Am J Hum Genet* 62: 876-883, 1998
14. M. Cenk Haytac, O. Ozcelik: The Phenotypic overlap of syndromes associated with hereditary gingival fibromatosis: follow up of a family for five years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: 521-527, 2007
15. E. Hanson Lenyoun, J.K. Wu, B. Ebert, B. Lieberman : Rapidly growing nodular fasciitis in the cheek of an infant : case report of a rare presentation. *Open access Journal of Plastic Surgery* 8: 296-302, 2008

16. P. Nair, A.W. Barrett, T. Theodossy. Oral nodular fascitis: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42: 360-362, 2004
17. L.E. Eversole, R. Christensen, G. Ficarra, L. Pierleoni, J.P. Sapp. Nodular fascitis and solitari fibrous tumor of the oral region. Tumor of fibroblast heterogeneity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87: 471-476, 1999
18. D. Dayan, V. Nasrallah, M. Vered. Clinico-pathologic correlations of myofibroblastic tumors of the oral cavity: I. nodular fascitis. *J Oral Pathol Med* 34: 426-235, 2005
19. Alves F.A., Vargas P.A., Coelho Siqueira S.A., Coletta R., Paes de Almeida O.: Benign fibrous histiocytoma of the buccal mucosa: case report with immunohistochemical features. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 269-271, 2003
20. Heo M., Cho H., Kwon K., Lee S., Choi S.: Benign fibrous histiocytoma in the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97: 276-280, 2004
21. Kishino M., Murakami S., Toyosawa S., Nakatami A., Ogawa Y., Ispida T., Ijuhin N.: Benign fibrous histiocytoma of the mandible. Case report. *J. Oral Pathol Med* 34: 190-192, 2005
22. Rawal Y.b., Kalmar J.R., Shumway B., Mallery S.R.: Presentation of an epithelioid cell histiocytoma on the ventral

- tongue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100: 75-83, 2005
23. K. Khalkhali, M.R. Azizi, S. Atighechi: A fibrous histiocytoma of intermediate malignancy arisen from parotid gland. Arch Iranian Med 10: 100-103, 2007
24. R.D. Foss, G.L. Ellis. Myofibromas and myofibromatosis of the oral region: a clinicopathologic analysis of 79 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 89: 57-65, 2000
25. M.W. Lingen, R.S. Mostofi, D.B. Solt. Myofibromas of the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 80: 297-302, 1995
26. M.a. Corson, M. Reed, J.v. Soames, R.A. Seymour. Oral myofibromatosis: an unusual cause of gingival overgrowth. Case report and review of the literature. J Clin Periodontol 29: 1048-1050, 2002
27. R. de Souza Azevedo, F. Ramoa Pires, R. Della Coletta, O. Paes de Almeida, L.P. Kowalski, M. A. Lopes: Oral myofibromas: report of two cases and review of clinical and histopathological differential diagnosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 105: e35-e40, 2008

28. J.J. Pribaz, J.G. Meara, S. Wright, J.D. Smith, W. Stephens, K.H. Breuing: Lip and vermilion reconstruction with the facial artery musculomucosal flap. *Plast. Reconstr. Surg.* 105: 864-872, 2000