

Processo diagnostico di una lesione orale inusuale

Challenging diagnosis of an unusual oral lesion

M. Gobbo^{a,*}, G. Ottaviani^a, K. Rupel^a, R. Bussani^b, V. Zoi^a, M. Franco^a, G. Tirelli^c, M. Biasotto^a

^a Divisione di Medicina e Patologia Orale, Ospedale Maggiore, Trieste

^b Istituto di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Trieste

^c Dipartimento Testa e Collo, Università degli Studi di Trieste

Ricevuto il
12 febbraio 2014
Accettato il
10 giugno 2014

*Autore di riferimento
Margherita Gobbo
mgobbo@units.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI. Il rhabdomiosarcoma è un tumore maligno dei tessuti molli che origina dal muscolo scheletrico; è stato inizialmente descritto nel 1854 e rappresenta più del 50% dei sarcomi dei tessuti molli nei giovani pazienti. Diagnosticare un rhabdomiosarcoma è spesso difficile dato che, clinicamente, non ha caratteristiche patognomiche e univoche.

MATERIALI E METODI. Si riporta il caso di un rhabdomiosarcoma facilmente confondibile con una lesione di origine odontogena, diagnosticato a un giovane di 24 anni. Per giungere alla diagnosi finale sono state necessarie più fasi e tecniche quali l'istopatologia, l'immunoistochimica e l'imaging, in aggiunta all'aspetto clinico.

RISULTATI E CONCLUSIONI. La diagnosi precoce delle lesioni maligne del cavo orale riveste un ruolo determinante per la prognosi. È necessario adottare un atteggiamento critico e consapevole per non incorrere in errori diagnostici e, conseguentemente, terapeutici. Inoltre è opportuno

che i casi sospetti o dubbi siano tempestivamente inviati a strutture specializzate di riferimento per ottimizzare la gestione del piano diagnostico-terapeutico.

PAROLE CHIAVE

- ▶ Tumore mesenchimale
- ▶ Tessuti molli
- ▶ Neoplasia maligna
- ▶ Istopatologia
- ▶ Patologia orale

ABSTRACT

OBJECTIVES. *Rhabdomyosarcoma, which was first described in 1854, is a malignant soft tissue neoplasm of skeletal muscle origin, which accounts for more than 50% of soft tissue sarcomas in children and adolescents. Clinical manifestations of rhabdomyosarcoma are not conclusive, making diagnosis challenging.*

MATERIALS AND METHODS. *We present a peculiar case of a young 24-year-old adult, who was diagnosed with oral rhabdomyosarcoma after a multi-step diagnostic process. In the diagnostic pathway,*

histopathology, immunohistochemistry and imaging were necessary and complementary to clinical features.

RESULTS AND CONCLUSIONS. Early diagnosis of malignant oral lesions has a key-role in determining their prognosis. A

conscious and critical attitude is mandatory to avoid diagnostic and therapeutic errors. Moreover, suspicious or doubtful cases should be immediately referred to specialized clinical settings, in order to optimize the management of their diagnostic and therapeutic plan.

KEY WORDS

- ▶ Mesenchymal neoplasia
- ▶ Soft tissues
- ▶ Malignant neoplasia
- ▶ Histopathology
- ▶ Oral pathology

1. INTRODUZIONE

Qualsiasi tessuto neoplastico che si accresce all'interno del cavo orale viene definito "tumore del cavo orale". Il cancro orale può insorgere come lesione primaria, come lesione metastatica proveniente da un tumore primitivo in altra sede o per diffusione da una struttura anatomica limitrofa. Tra le lesioni primarie, il carcinoma a cellule squamose rappresenta più del 90% delle neoplasie maligne del cavo orale ed è frequentemente diagnosticato in età adulta. Al contrario i sarcomi dei tessuti molli, che costituiscono meno dell'1% delle lesioni orali, sono diagnosticati raramente nei pazienti adulti (1%) e più frequentemente negli adolescenti (8-12 casi l'anno ogni 1.000.000 pazienti). Il rhabdomyosarcoma (RMS) è un tumore mesenchimale a differenziazione muscolare striata; è un tumore aggressivo e ad alto grado di malignità. Il RMS rappresenta più del 50% dei sarcomi dei tessuti molli nei bambini e negli adolescenti e la regione testa-collo è quella maggiormente interessata. Tra i RMS della regione testa-collo, circa il 10-12% dei casi si manifesta a carico dei tessuti molli, soprattutto a livello della lingua, del palato e della mucosa orale [1]. I RMS della regione testa-collo sono anatomicamente suddivisi in due categorie: parameningei e non parameningei [2].

Clinicamente i RMS possono essere molto insidiosi, dato che si manifestano come tumefazioni estese e ben definite a carico dei tessuti molli, in certi casi dolenti, in altri del tutto asintomatiche. La tumefazione può associarsi ad asimmetria facciale ma anche a complicanze che dipendono dal sito e dalla diffusione della massa iniziale, come ostruzione nasale, rinolalia, epistassi, scolo purulento, paralisi nervosa [3]. Istologicamente, secondo la classificazione di Horn et al. del 1958 [4], esistono quattro tipi di RMS:

- ▶ la variante *embrionale* riproduce diverse fasi dell'embriogenesi del muscolo scheletrico;
- ▶ la variante *botrioide* mostra uno stroma mixoide molto pronunciato e una cellularità altrettanto spiccata;
- ▶ la variante *alveolare* presenta aggregati di cellule tondeggianti/ovalari scarsamente differenziate, setti fibrosi a perdita centrale di coesività;
- ▶ infine, la variante *pleomorfa* mostra cellule di varia morfologia disposte casualmente e ben separate tra loro.

Una positività immunoistochimica per desmine e mioglobine rappresenta solitamente un valido aiuto diagnostico [5]. Per completezza espositiva si riporta di seguito la classificazione della World Health Organization [6] che contempla i seguenti sottotipi: embrionario (che include le va-

rianti a cellule fusate, botrioide e anaplastico), alveolare e pleomorfo. In relazione al caso clinico presentato, la classificazione utilizzata è quella di Horn et al. [4].

Prima del 1960 i pazienti affetti da RMS orale avevano una prognosi infausta, con un indice di mortalità prossimo al 90%. Con l'avvento della terapia multimodale (combinazione di chirurgia e regimi chemioterapici e/o radioterapici) la sopravvivenza a 5 anni è aumentata fino al 60-70%; ciononostante, in presenza di metastasi a distanza la sopravvivenza purtroppo crolla a meno del 30% [7].

In questo lavoro presentiamo un caso di RMS orale diagnosticato a un paziente molto giovane. L'iter diagnostico è stato particolarmente difficoltoso a causa delle caratteristiche cliniche e istologiche della lesione.

La discussione di questo caso, inoltre, dovrebbe incoraggiare gli specialisti ad assumere un atteggiamento di maggiore consapevolezza e impegno, spronandoli a non sottovalutare l'estrema variabilità clinica di diverse patologie del cavo orale, eventualmente contando sull'aiuto di strutture e medici specializzati.

2. MATERIALI E METODI

2.1 DESCRIZIONE DEL CASO

A maggio 2012 un paziente di 24 anni di sesso maschile è stato riferito dall'odon-

toiatra curante all'Ambulatorio di Medicina e Patologia Orale della Clinica Odontostomatologica di Trieste. Il paziente stava assumendo una terapia antibiotica e antinfiammatoria (amoxicillina 875 mg + acido clavulanico 125 mg; ibuprofene 600 mg) da circa 2 mesi, per la presenza di un gonfiore alla regione geniena e zigomatica sinistra diagnosticato come ascesso odontogeno a partenza dall'elemento 2.8 vestibolarizzato, tuttavia senza alcun miglioramento clinico.

All'anamnesi il paziente ha negato patologie specifiche, allergie o assunzione di farmaci. Ha riferito inoltre assenza di dolore, iperpiressia, essudato purulento o sanguinamento a carico della massa prossimale all'elemento 2.8.

All'esame obiettivo si evidenziava una lievissima asimmetria extraorale, associata alla presenza di una tumefazione intraorale esofitica, dura, immobile sui

piani sottostanti e a eritema ed ectasia del dotto di Stenone. A livello genieno il paziente presentava un'ulcerazione fibrotica a margini netti, probabilmente causata dal contatto cronico con l'elemento 2.8 (fig. 1). Al contrario, non si rilevavano linfadenopatia né anomalie radiografiche.

2.2 TRATTAMENTO

Data la consistenza della massa e, soprattutto, la persistenza da circa 2 mesi, è stata immediatamente disposta una biopsia incisionale, previo consenso informato del paziente. La biopsia è stata eseguita, dopo anestesia locale (mepivacaina 1:100.000), tramite un bisturi a lama 15c. L'incisione è stata suturata con filo di seta 3/0.

Dopo 2 giorni l'anatomopatologo ha diagnosticato la presenza di una "lesione fibromatosa". Vista la piccola dimensione dello specimen, al fine di ottenere una

diagnosi di certezza l'anatomopatologo ha consigliato di eseguire una nuova biopsia, questa volta escissionale, in considerazione dell'aspetto clinico di demarcabilità e dell'ipotizzata natura benigna. Nuovamente, è stato ottenuto il consenso informato del paziente.

La biopsia è stata eseguita, previa anestesia locale (mepivacaina 1:100.000), tramite esecuzione di lembo mucoso perilesionale a mezzo lama fredda 15c, scollamento della lesione con forbice dedicata nel contesto dei tessuti molli, isolamento e sezione della massa a livello basale in corrispondenza del peduncolo d'origine, scollamento della bolla di Bichat e chiusura per prima intenzione con filo di seta 3/0. Durante il secondo intervento si è mostrata la natura pedunculata della lesione, così come si è evidenziato che la stessa si approfondiva nel tessuto muscolare.



Fig. 1 Esame obiettivo. A livello intraorale si evidenziavano una tumefazione esofitica, dura, immobile sui piani sottostanti ed eritema ed ectasia del dotto di Stenone. A livello genieno il paziente presentava un'ulcerazione fibrotica a margini netti, probabilmente causata dal contatto cronico con l'elemento 2.8



Fig. 2a-d Biopsia escissionale, chiusura diretta attraverso lo scollamento della bolla di Bichat e sutura in seta

Nello specifico, contrariamente alla porzione superficiale della lesione, la porzione profonda della stessa presentava una base d'impianto ristretta, che si estendeva nei tessuti profondi con una struttura pedunculata sottilissima. Questo aspetto ha determinato difficoltà operative nell'ottenere una completa eradicazione della massa, visti la scarsa ispezionabilità dell'area anatomica e il rischio di contatto con strutture nobili, come quelle contenute nella fossa pterigoidea (fig. 2a-d). Dopo pochi giorni l'anatomopatologo ha diagnosticato un "tumore infiammatorio miofibroblastico" positivo per desmina, vimentina, CD56, calretinina e ki67. A causa del carattere pleomorfo e del profilo immunohistochimico della lesione, il patologo ha caldamente consigliato la rivalutazione del campione da parte di un operatore specializzato nel tessuto mesenchimale. La diagnosi definitiva ha riportato la presenza di un "rhabdomyosarcoma multifocale a cellule fusate e sclerosante" (fig. 3a-d). Una settimana dopo PET, TC e RMN hanno escluso la presenza di residui neoplastici locali e di metastasi a distanza (fig. 4). Clinicamente il sito risultava in via di guarigione. Nonostante il consiglio di sottoporsi a un trattamento adiuvante chemio e radioterapico, il paziente ha rifiutato qualsiasi tipo di terapia. Attualmente il paziente risulta ancora libero da malattia.

3. DISCUSSIONE

Il RMS, che fu descritto per la prima volta da Weber nel 1854, è un tumore maligno dei tessuti molli di origine scheletrica che si può manifestare nella regione testa-collo [8]. Diagnosticare un RMS è spesso impegnativo e difficoltoso, poiché non esistono criteri clinici specifici per

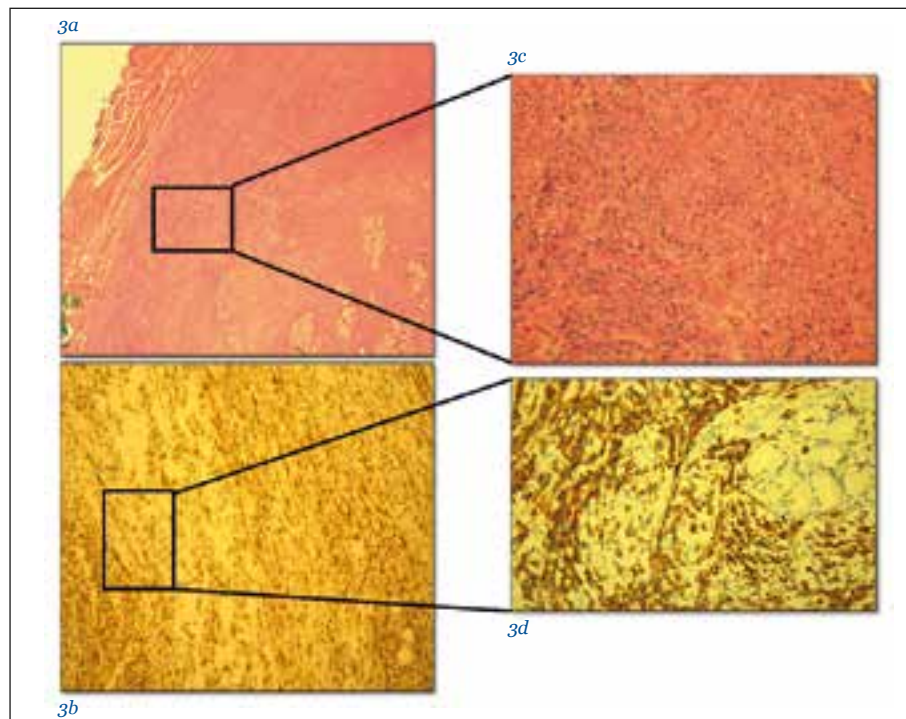


Fig. 3a-d Esame istopatologico dopo la biopsia escissionale: a) ematossilina ed eosina, ingrandimento 2,5x; b) ematossilina ed eosina, ingrandimento 10x. Esame istopatologico che evidenzia forte positività alla desmina: c) ematossilina ed eosina, ingrandimento 2,5x; d) ematossilina ed eosina, ingrandimento 10x

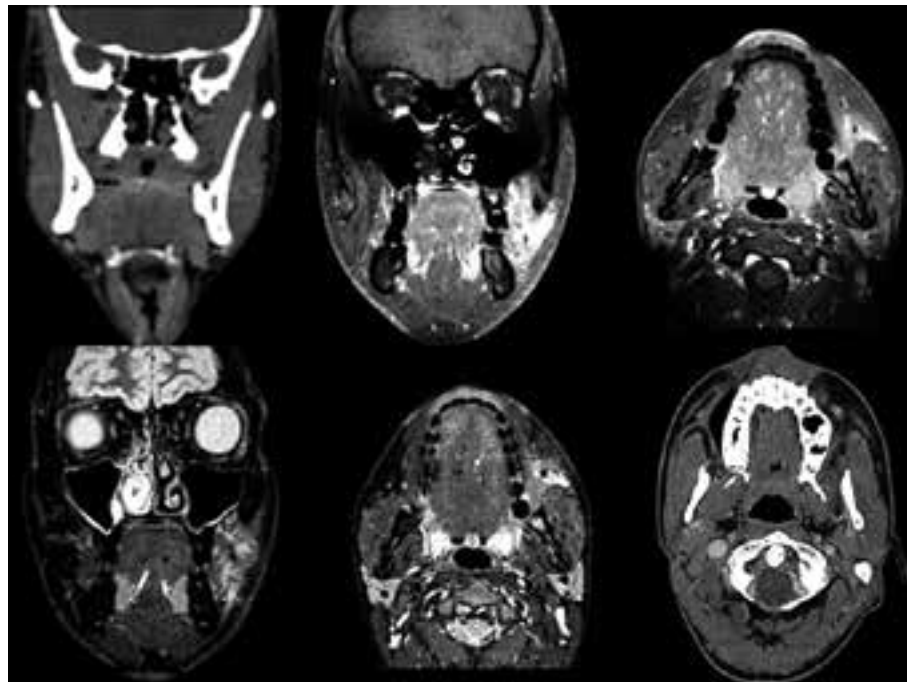


Fig. 4 RMN postoperatoria che evidenzia tessuto edematoso e l'outcome postchirurgico

identificarlo. Tipicamente il RMS mima una lesione odontogena, comportando errori diagnostici, terapie inutili e ritardo nel suo corretto riconoscimento.

Nel caso qui presentato, nonostante la tumefazione, associata al malposizionamento dell'elemento 2.8, potesse essere confusa con un ascesso odontogeno, la consistenza della massa, l'asintomaticità del paziente e l'assenza dei classici segni di infezione e infiammazione (rialzo febbrile, essudato purulento, arrossamento o ipertermia) avrebbero dovuto indirizzare l'odontoiatra di fiducia verso altri tipi di diagnosi differenziale. Inoltre l'inefficacia della terapia antibiotica, protratta per 2 mesi, ha causato un ritardo diagnostico.

Quando si affronta una lesione anomala del cavo orale, congiuntamente all'aspetto clinico che già di per sé può indurre un sospetto sulla natura della stessa, l'immunoistochimica e l'istologia sono strumenti fondamentali del processo diagnostico. I RMS a cellule fusate sono un sottotipo molto raro dei sarcomi di origine embrionale, infatti costituiscono solo il 3-4,4% dei RMS e sono tipici dei pazienti giovani. Al contrario, i RMS pleomorfi sono considerati la variante più frequente nell'adulto. Istologicamente la variante embrionale può essere difficile da diagnosticare, dato che si possono riscontrare diversi caratteri microscopici come ipercellularità e/o aree mixoidi con rhabdomioblasti tondeggianti/ovalari contraddistinti da citoplasma eosinofilo e materiale fibrillare attorno al nucleo. Inoltre, questi possono alternarsi ad aree indifferenziate che possono compromettere la corretta identificazione della neoplasia [9,10].

Il caso che presentiamo ha creato non pochi problemi nel riconoscimento della patologia proprio a causa dell'estrema

variabilità istologica della neoformazione; infatti, nello stesso prelievo bioptico sono stati identificati aspetti istologici ascrivibili a tutte le principali varianti con cui i RMS si possono classificare secondo Horn et al. [4]. La diagnosi definitiva è stata quella di "RMS sclerosante", che è una variante ancor più rara di RMS alveolare, quindi decisamente molto difficile da identificare e riconoscere [11].

Secondo la letteratura attuale la biopsia incisionale è la tecnica diagnostica di prima linea per il RMS. Al contrario l'agoaspirato è solitamente inconcludente, mentre la biopsia escissionale è considerata una tecnica troppo invasiva, se usata in prima battuta, perché aumenta il rischio sia di contaminazione locale sia di metastatizzazione a distanza. Infatti, in assenza di una biopsia incisionale diagnostica, il chirurgo può essere indotto a effettuare una biopsia con margini non adeguati causando la permanenza delle tipiche isole neoplastiche satelliti, responsabili sia della recidiva locale sia della diffusione a distanza della neoplasia [12,13]. Sfortunatamente, nel caso presentato la prima biopsia corrispondeva a una porzione di tessuto con scarso indice mitotico, rare aree di tessuto mixoide e diffusa proliferazione di cellule fusate; per di più, l'immunoistochimica non è risultata assolutamente specifica. La natura maligna della lesione è stata evidenziata solo dopo l'esecuzione della seconda biopsia, nonostante l'escissione non sia stata eseguita con margini di radicalità, come di solito è indicato per le lesioni maligne, vista la diagnosi fuorviante in precedenza ottenuta.

Come già detto, la diagnosi di RMS viene in genere conseguita con l'aiuto dell'analisi immunoistochimica. Anche se nella prima analisi il campione è risultato completamente negativo, il secondo re-

ferto patologico riportava una spiccata positività per desmina, vimentina, CD56 e calretinina. Tutti questi marker sono estremamente specifici per patologie di origine mesenchimale [14]. Inoltre, anche l'elevato livello di ki67 ha svolto un ruolo fondamentale nel confermare la natura neoplastica della lesione [15].

Dal momento della diagnosi di neoplasia, la RMN e la TC sono esami complementari che aiutano a valutare la dimensione della neoplasia, nonché la sua estensione locoregionale e a distanza. In questo caso l'imaging ha escluso la presenza di localizzazioni a distanza e di diffusione locale del tumore. Nonostante ciò, di fronte a una diagnosi di RMS bisogna sempre ipotizzare un rischio teorico di coinvolgimento subclinico di siti diversi da quello iniziale, nella consapevolezza del fatto che tale evenienza può impoverire notevolmente la prognosi del paziente [16].

La prognosi del RMS è determinata dalla diffusione, dallo stadio e dal trattamento effettuato. Il trattamento standard del RMS comprende una combinazione di chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Nonostante la variante sclerosante si associ solitamente a una prognosi piuttosto infausta, nel caso presentato la prognosi era sicuramente arricchita dalla documentata assenza sia di residui locali dopo l'escissione sia di metastasi a distanza.

In genere, dopo la chirurgia locale, il RMS viene sottoposto a radioterapia (40-55 Gy) al fine di colpire residui microscopici del tumore primario e per ridurre il rischio di recidiva. Le tecniche attuali consentono di limitare gli effetti collaterali dovuti alla dispersione della radiazione in siti adiacenti.

La chemioterapia è consigliata dalla letteratura sia come trattamento neoadiuvante sia come trattamento adiuvante [17,18].

Linee guida più recenti affermano che, virtualmente, in tutti i casi in cui si diagnostica un RMS si debba ipotizzare la presenza di metastasi subcliniche [19]. Al nostro paziente è stato consigliato di sottoporsi a un trattamento adiuvante di associazione chemio-radioterapico, ma lui ha rifiutato qualsiasi terapia postchirurgica. Attualmente il paziente è ancora libero da malattia.

4. CONCLUSIONI

Nella pratica clinica quotidiana capita molto spesso di riscontrare gonfiore facciale o lesioni della regione testa-collo di varia origine. La maggior parte delle lesioni viene automaticamente classificata come ascesso dentale, essendo questa la più frequente causa di gonfiore e tumefazione facciale. Gli odontoiatri generici non sono solitamente abituati a diagnosticare lesioni maligne o poco comuni della cavità orale, poiché queste lesioni vengono di norma riferite a centri specializzati. Nonostante ciò, dovrebbero essere opportunamente formati e sufficientemente istruiti sulla possibilità di imbattersi in lesioni anche di tipo maligno, aumentando, di conseguenza, la probabilità di diagnosticare precocemente e trattare tempestivamente lesioni di natura neoplastica.

Purtroppo, ogni qualvolta si riscontra una massa della regione testa-collo, nello specifico del cavo orale, l'origine odontogena della stessa viene data per scontata. Un ruolo chiave per migliorare la prognosi dei pazienti affetti da RMS è svolto dalla diagnosi precoce e dal ricorso a una corretta terapia multimodale. Per questo

motivo è bene che i clinici eseguano la diagnosi differenziale delle lesioni odontogene in maniera consapevole e critica e che si rivolgano a centri qualificati qualora vi sia il sospetto che la lesione sia di altra natura.

Il caso presentato è particolarmente emblematico. Infatti, il ritardo diagnostico avrebbe potuto inficiare la prognosi del paziente, ma al momento della diagnosi la neoplasia era ancora resecabile e localizzata. Sfortunatamente il rifiuto del paziente nei confronti della terapia combinata consigliata ha determinato un elevato rischio di recidiva e metastatizzazione.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano di non avere ricevuto finanziamenti per il presente studio.

BIBLIOGRAFIA

1. **Gordón-Núñez MA, Piva MR, Dos Anjos ED, Freitas RA.** Orofacial rhabdomyosarcoma: report of a case and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(12):E765-9.
2. **Miloglu O, Altas SS, Buyukkurt MC, Erdemci B, Altun O.** Rhabdomyosarcoma of the oral cavity: a case report. *Eur J Dent* 2011;5(3):340-3.
3. **Chi AC, Barnes JD, Budnick S, Agresta SV, Neville B.** Rhabdomyosarcoma of the maxillary gingiva. *J Periodontol* 2007;78(9):1839-45.
4. **Horn RC Jr, Enterline HT.** Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* 1958;11(1):181-99.
5. **Neville BW, Damm DD, Allen C, Bouquot JE.** *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd Ed. St Louis, MO: Saunders-Elsevier, 2009.
6. **Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds).** *World Health Organization Classification*

of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002; pp. 12-224.

7. **Andrade CR, Takahama Junior A, Nishimoto IN, Kowalski LP, Lopes MA.** Rhabdomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Braz Dent J* 2010;21(1):68-73.
8. **Arul AS, Verma S, Arul AS, Verma R.** Oral rhabdomyosarcoma-embryonal subtype in an adult: a rarity. *J Nat Sci Biol Med* 2014;5(1):222-5.
9. **Kaçar A, Demir HA, Durak H, Dervişoğlu S.** Spindle cell rhabdomyosarcoma displaying CD34 positivity: a potential diagnostic pitfall; report of two pediatric cases. *Turk Patoloji Derg* 2013;29(3):221-6.
10. **Rudzinski ER.** Histology and fusion status in rhabdomyosarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;425-8.
11. **Lin XY, Wang Y, Yu JH, Liu Y, Wang L, Li QC, et al.** Sclerosing rhabdomyosarcoma presenting in the masseter muscle: a case report. *Diagn Pathol* 2013;8:18.
12. **Ippolito V.** I sarcomi delle parti molli. Centro di Oncologia Ortopedica Spedali Riuniti di Brescia. 2011. www.coobs.it
13. **Tandon A, Sethi K, Pratap Singh A.** Oral rhabdomyosarcoma: A review. *J Clin Exp Dent* 2012;4(5):e302-8.
14. **Sabater-Marco V, Zapater Latorre E, Mortorell Cebollaba M.** Postradiation cutaneous pleomorphic rhabdomyosarcoma with extracellular collagen deposits reminiscent of so-called amianthoid fibers. *J Cutan Pathol* 2014;41(3):316-21.
15. **Staubano S, Franco R, Tranfa F, Mezza E, Lo Muzio L, Strianese D, et al.** Orbital rhabdomyosarcoma: relationship between DNA ploidy, p53, bcl-2, MDR-1 and Ki67 (MIB1) expression and clinical behavior. *Anticancer Res* 2004;24(1):249-57.
16. **Wang C.** Childhood rhabdomyosarcoma: recent advances and prospective views. *J Dent Res* 2012;91(4):341-50.
17. **Ge X, Huang DS, Shi JT, Ma JM.** Multidisciplinary collaborative therapy for 30 children with orbital rhabdomyosarcoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(8):4641-6.
18. **Dumont SN, Araujo DM, Munsell MF, Salganick JA, Dumont AG, Raymond KA, et al.** Management and outcome of 239 adolescent and adult rhabdomyosarcoma patients. *Cancer Med* 2013;2(4):553-63.
19. **Ferrari A.** *Pediatria oncologica*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano. www.infoadolescentietumori.it