

LA DEGENERAZIONE MALIGNA NELLA DISPLASIA FIBROSA

Armando Del Prete, Guido Libondi

Riassunto

La trasformazione maligna della displasia fibrosa è molto rara. La frequenza è aumentata nelle forme poliostotiche specialmente se associate a sindrome di McCune Albright. Sono stati riportati in questa metanalisi i lavori degli ultimi dieci anni per un totale di 130 pazienti affetti da displasia fibrosa di cui 6 con degenerazione maligna. In tutti gli studi la diagnosi è stata effettuata mediante l'integrazione della diagnostica per immagini con l'esame biotico e tutti i casi sono stati trattati mediante intervento chirurgico resettivo più chemioterapia pre- e post-operatoria. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 50% e dei 6 pazienti trattati due sono deceduti per lo sviluppo di patologia sistemica. Tale review vuole aumentare l'attenzione sulle possibilità di trasformazione maligna, spesso non sospettata, nei pazienti affetti da displasia fibrosa.

Keywords: Displasia Fibrosa, Osteosarcoma Secondario, Trasformazione Maligna, McCune Albright .

Address of the authors:
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università di Napoli, Italy

Send correspondence:
Dott. Armando Del Prete
Email: a.delprete2@tin.it

Received: January 16th, 2010
Revised: February 9th, 2010
Accepted: February 15, 2010

Language of the Article: Italian.

No conflicts of interest were declared.

© CAPSULA EBURNEA, 2010
ISSN: 1970-5492

DOI: 10.3269/1970-5492.2010.5.5

Introduzione

Il termine displasia fibrosa (DF) è stato introdotto da Lichtenstein e Jaffe (1, 2) per descrivere un gruppo di lesioni ossee con caratteristiche cliniche ed istologiche che le distinguevano da altre lesioni fibro-ossee. La DF è una lesione benigna simil-tumorale, meglio definita come un arresto localizzato dello sviluppo osseo; sono presenti tutti i componenti normali dell'osso che tuttavia non si differenziano nelle strutture mature. La trasformazione maligna si verifica in una bassa percentuale di casi. La frequenza è aumentata nelle forme poliostotiche, specialmente in quei pazienti con concomitante sindrome di McCune Albright. L'osteosarcoma è la forma più comune di tumore seguita dal fibrosarcoma e dal fibroistocitoma maligno (3).

Classificazione

Le lesioni si presentano in tre modelli clinici ben definiti anche se parzialmente sovrapposti: coinvolgimento di un solo osso (monostotica), di più ossa, anche se mai tutte (poliostotica), e malattia poliostotica associata a pigmentazione cutanea tipo "caffelatte" e anomalie endocrine, in special modo pubertà precoce (McCune Albright Syndrome) (4). La displasia fibrosa monostotica assomma a circa il 70% dei casi. Si verifica con egual frequenza nei maschi e nelle femmine, di solito nell'adolescenza e in genere non progredisce oltre la chiusura delle placche di accrescimento. In ordine decrescente di frequenza le sedi interessate sono: le coste, il femore, la tibia, le ossa mandibolari, la calotta cranica e

l'omero. La lesione è di solito asintomatica e di riscontro casuale. La DF può causare un marcato ingrandimento e distorsione dell'osso, tale da provocare uno sfiguramento se viene interessato lo scheletro cranio-facciale. La malattia monostotica non evolve verso la forma poliostotica.

La DF poliostotica, senza disfunzione endocrina, costituisce il 27% di tutti i casi. Compare ad un'età lievemente più precoce del tipo monostotico e può continuare a dare problemi anche in età adulta.

Le ossa affette, in ordine decrescente, sono: femore, cranio, tibia, omero, coste, fibula, radio, ulna, mandibola e vertebre. Il coinvolgimento cranio-facciale è presente nel 50% dei pazienti con un numero moderato di ossa interessate e nel 100% di quelli con un'estesa malattia scheletrica.

Tutte le forme di malattia poliostotica hanno una tendenza a coinvolgere la spalla e i cingoli pelvici, esitando in deformità gravi e talora disabilitanti (per esempio la deformazione a "bastone da pastore" del femore prossimale) e fratture ricorrenti e spontanee (5).

La DF associata a pigmentazione cutanea caffelatte ed endocrinopatia è conosciuta con il nome di Sindrome di McCune Albright e costituisce il 3% di tutti i casi (6). Le endocrinopatie e le lesioni scheletriche derivano da una mutazione somatica (non ereditaria) che si verifica durante l'embriogenesi e comprende precocità sessuale, ipertiroidismo, adenomi ipofisari GH-secernti e iperplasia surrenalica primitiva con malattia di Cushing. La mutazione coinvolge il gene che codifica per una proteina stimolatrice che lega un nucleotide guaninico e risulta in un'eccessiva produzione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) che porta ad un'iperfunzione delle ghiandole endocrine. La gravità delle manifestazioni della sindrome di McCune Albright dipende dal numero di cellule che presentano la mutazione. Le lesioni ossee sono spesso monolaterali e la pigmentazione cutanea limitata allo stesso lato delle prime. Le macchie cutanee sono in genere estese e scure, tipo caffelatte, hanno contorni serpiginosi e irregolari (linea costiera del Maine) e si localizzano principalmente su collo, torace, dorso, spalle e pelvi.

Le lesioni sono facilmente diagnosticabili mediante indagini radiografiche a causa dell'aspetto tipico a "vetro smerigliato" e contorni ben definiti. La malattia si sospetta in età precoce causa le complicanze



Fig. 1: Radiogramma dell'estremità prossimale del femore destro con evidenti aree di osteolisi e crescita abnorme di tessuto osseo. Da notarsi il cambiamento dell'angolo collo diafisario.

scheletriche come fratture ricorrenti, deformazione delle ossa lunghe e coinvolgimento con distorsione dello scheletro cranio-facciale.

La degenerazione maligna: l'osteosarcoma, il fibrosarcoma, il fibroistiocitoma

La trasformazione maligna si verifica in una bassa percentuale di casi. L'osteosarcoma è la forma più comune di tumore seguita dal fibrosarcoma e dal fibroistiocitoma maligno (4).

Cooley e Stuart descrissero il primo caso identificato di sarcoma sviluppatosi su DF nel 1945 (7). La trasformazione maligna di una delle lesioni in un sarcoma come un osteosarcoma o un fibroistiocitoma maligno è molto rara, essendo stimata essere del 4% per la sindrome di McCune Albright mentre del solo 0,5% nelle forme monostotiche (8). Da un punto di vista clinico gli osteosarcomi si presentano tipicamente come masse dolenti ad accrescimento progressivo e talvolta una frattura improvvisa può esserne la presentazione iniziale insieme alla deformità, in caso di interessamento delle ossa cranio facciali. Il fibrosarcoma ed il fibroistiocitoma maligno si presentano come masse dolorose in accre-

scimento, di solito nelle metafisi delle ossa lunghe e nelle ossa piatte della pelvi. Macroscopicamente gli osteosarcomi sono tumori voluminosi che appaiono granulosi e bianco-brunastri e contengono spesso aree di emorragia e degenerazione cistica. Questi tumori distruggono frequentemente la corticale sovrastante e producono una massa di tessuto molle (9). Si distribuiscono ampiamente nel canale midollare infiltrando e sostituendo il midollo che circonda le trabecole ossee resistenti; raramente penetrano nella placca epifisaria o invadono l'articolazione. Le cellule tumorali variano enormemente in forma e dimensione e spesso presentano nuclei grandi e ipercromatici. Sono comuni cellule tumorali giganti di aspetto bizzarro, come pure le mitosi.

L'aspetto più caratteristico dell'osteosarcoma è la formazione di osso da parte delle cellule tumorali che mostra un aspetto grossolanamente nastriforme ma viene anche depositato in ampie lamine o come trabecole primitive. Altre forme di matrice, come cartilagine maligna e tessuto fibroso, possono comparire in quantità variabile. L'invasione vascolare è di solito rilevante e fino al 50-60% dei singoli tumori può andare incontro a necrosi spontanee. Il fibrosarcoma e il fibroistiocitoma maligno sono sarcomi fibroblastici dell'osso con produzione di collagene. L'aspetto macroscopico del fibrosarcoma e del fibroistiocitoma maligno è quello di masse tumorali grandi, emorragiche, bianco-brunastre, destruenti l'osso sottostante e con frequente estensione nei tessuti molli. Il fibrosarcoma è costituito da fibroblasti maligni disposti secondo un modello a "spina di pesce". Il grado di differenziazione influenza la quantità di collagene presente e il grado di atipia citologica. Non si trovano facilmente elementi bizzarri multinucleati e la maggior parte dei fibrosarcomi appare come neoplasia di grado basso-intermedio. Il fibroistiocitoma maligno è costituito da uno sfondo di fibroblasti fusiformi frammisti a cellule tumorali giganti, plurinucleate, ovoidali e bizzarre. Morfologicamente alcune cellule tumorali ricordano istiociti maligni; tuttavia è stata dimostrata la loro natura fibroblastica. Il fibroistiocitoma maligno dell'osso è generalmente un tumore pleomorfo ad alto grado di malignità (10)

La radiologia delle lesioni maligne

Radiologicamente l'osteosarcoma primitivo è caratterizzato da una grossa massa destruyente, litica e blastica, a margini infiltranti. La neoplasia frequentemente attraversa la corticale e solleva il periostio, provocando un'ossificazione periostale reattiva (fig. 1). L'ombra triangolare compresa tra la corticale e le estremità, sollevate del periostio, è conosciuta come "triangolo di Codman" ed è caratteristica, sebbene fosse stata non diagnostica, di questo tumore. Il fibrosarcoma ed il fibroistiocitoma maligno hanno caratteristiche radiologiche sovrapponibili che consistono in ampie aree di distruzione ossea con coinvolgimento della corticale e formazione di tessuti molli localizzati nella diafisi e nella metafisi. Queste ultime possono apparire meno aggressive e non estendersi all'osso subcondrale.

Studio dei casi dalla letteratura

La casistica presa in esame comprende lavori pubblicati negli ultimi dieci anni per un totale di 6 casi riscontrati in 130 pazienti affetti da DF.

Nel 2001 Andrew et al. (11) descrissero il caso di un uomo di 27 anni affetto da Sindrome di McCune Albright, diagnosticata all'età di 5 anni su reperto di deformazioni del volto. Test endocrinologici evidenziarono la presenza sia di ipertiroidismo che di acromegalia. Le macchie caffè latte presenti sul dorso completavano la triade della sindrome di McCune Albright. Al tempo della presentazione il paziente era cieco ad entrambi gli occhi ed era già stato sottoposto a diversi interventi chirurgici per complicanze dovute alla malattia stessa che includono: diverse osteoplastiche, ricostruzione mandibolare con lembo libero di fibula, osteotomia di Lefort I e drill-out della cavità nasale di sinistra. Sebbene fu effettuata una decompressione dell'orbita sinistra la visione rimase scarsa. Diverse procedure odontoiatriche furono effettuate nel tentativo di conservare l'occlusione mandibolare. Ad un esame iniziale il paziente mostrava una marcata asimmetria facciale. La sua orbita lateralmente era significativamente dislocata in alto e a sinistra e lo zigomo omolaterale notevolmente prominente. La cavità nasale destra mostrava un'evidente perforazione inferiore del setto, mentre la cavità nasale sinistra era completamente ostruita, come

confermato dalla tomografia pre-operatoria. Il paziente fu sottoposto ad un intervento di drillout della cavità nasale sinistra e concomitante settotomia posteriore. I tessuti all'esame istologico evidenziavano fibrodisplasia. La TC di controllo, effettuata dopo 2 settimane dall'intervento, mostrava un condrosarcoma di III grado nella medesima sede. Fu effettuata una maxillectomia parziale con escissione cutanea. Inoltre il paziente fu trattato mediante chemio-radio terapia adiuvante (54 Gy e Cisplatino per otto settimane e successivamente metotrexate, ciclofosamide e doxorubicina, interrotta dopo la singola dose a causa di una severa mucosite). Gli autori riportano un follow up di 48 mesi nel quale non si evidenzia ripresa della patologia.

Nel 2006 Hoshi et al. (12) hanno pubblicato la loro casistica dal 1978 al novembre 2004 consistente in 128 pazienti affetti da DF, 4 dei quali presentarono degenerazione maligna. I pazienti erano 3 uomini e 1 donna, con età media alla diagnosi di 39 anni. La degenerazione maligna su DF era del 3,1% (4/128) del totale dei soggetti affetti. Di questi tre presentavano una malattia poliostotica ed una era monostotica. Solo in un caso era già stata diagnosticata DF prima della degenerazione maligna. Le localizzazioni erano alla tibia in due casi e nei due rimanenti, rispettivamente al femore e alle coste di sinistra. Alla TC l'aspetto radiografico delle lesioni era caratterizzato da lesioni destruenti la corticale in 3 casi su 4 e la RM con contrasto mostrava ancor più accuratamente la lesione, la sua estensione nei tessuti molli adiacenti e l'abbondante vascolarizzazione intralesionale. Inoltre in alcuni casi si riscontravano lesioni cistiche all'interno delle lesioni fibro displastiche che apparivano ipo-/isointense in T1 e iperintense in T2 e non venivano evidenziate dal mezzo di contrasto. All'esame microscopico furono evidenziati due osteosarcomi un fibrosarcoma ed un fibroistiocitoma maligno. Tutti i casi furono trattati mediante chemioterapia pre- e post-operatoria con cisplatino e radioterapia preoperatoria. Il trattamento chirurgico fu rappresentato da resezioni allargate e ricostruzioni con reti di Marlex. Nelle due lesioni di tibia e in quella di femore fu necessaria un'ampia resezione chirurgica con successivo impianto protesico. I margini delle resezioni

apparivano liberi da malattia. Dopo un follow up della durata media di 61,3 mesi (range compreso tra 13 e 108 mesi) si verificò, al tredicesimo mese, un caso di decesso per metastasi epatiche (paziente con fibroistiocitoma maligno) mentre non si verificarono recidive di malattia nei casi rimanenti.

Nel 2007, Doganavsargil et al. (13) hanno descritto il caso di una donna di 46 aa affetta da DF monostotica. Al tempo della presentazione la paziente accusava dolore al bacino. La donna riferiva di aver sofferto di un trauma, complicato dalla frattura del femore di sinistra, all'età di 16 anni e che da allora aveva sempre sofferto di un lieve dolore al bacino. Una RM effettuata due anni prima mostrava un cambiamento dell'angolo collo diafisario causato dalla frattura patologica e una lesione localizzata a livello metadiafisario dello stesso. Essa presentava una morfologia omogenea e isointensa T1. La lesione era compatibile con DF e non mostrava carattere evolutivo nelle RM effettuate successivamente. Non vi era distruzione corticale, reazione periostale e crescita di tessuti molli. La lesione non veniva evidenziata dal mezzo di contrasto. Vi era concomitante presenza di "Coxa Vara" dovuta alla deformità di base. Gli esami radiologici che confermavano la natura stabile della lesione, suggerivano una DF accompagnata da esiti di frattura patologica. La paziente non presentava pigmentazione cutanea, turbe endocrinologiche o lesione dei tessuti molli. Il materiale ricavato dal curettage della lesione evidenziava all'esame microscopico un osteosarcoma cisto-teleangectasico accompagnato da emorragia, tessuto fibroso e numerose cellule giganti frammiste a cellule schiumose da fibroma non ossificante. Le aree solide presentavano una diffusa formazione osteoide. La diagnosi era compatibile con osteosarcoma secondario a preesistente DF. La paziente fu sottoposta a 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante con cisplatino e doxorubicina e intervento chirurgico di tumorectomia con ampia resezione della sede di lesione e posizionamento di protesi. L'esame istologico evidenziava la presenza di osteosarcoma di III grado. Successivamente la paziente fu sottoposta ad ulteriori 3 cicli di chemioterapia adiuvante, data la malignità della lesione. Nel follow up post operatorio la paziente sviluppò diversi noduli tumorali

periprotetici e diverse metastasi polmonari, infezione della protesi con occlusione dell'arteria femorale che rese inevitabile l'artrodesi dell'anca di sinistra. L'exitus della paziente si verificò a distanza di 11 mesi dalla diagnosi iniziale.

Discussione

La DF è una lesione simil-tumorale caratterizzata da formazioni intramidollari solitarie e multifocali, ha una frequenza del 2,5% di tutte le lesioni ossee e del 7% delle lesioni tumorali benigne (14). Le esperienze sulla degenerazione maligna nella DF sono limitate sia perché al momento molti casi sono descritti come singoli case report, sia perché essa rappresenta un evento raro. La DF, in particolare la forma monostotica, presenta scarsi sintomi e ciò ne ostacola la diagnosi precoce. Si pensa che la reale incidenza della patologia venga sottostimata e che essa spesso arrivi alla diagnosi quando ormai la degenerazione è già avvenuta. È importante quindi riconoscere la malattia più precocemente possibile e altresì fissare un corretto protocollo diagnostico terapeutico della patologia e delle sue forme degenerative.

Si evince dallo studio della letteratura che il miglior protocollo diagnostico si avvale dell'esame clinico, volto a obiettivare segni e sintomi sia ossei, come deformità del massiccio facciale, fratture patologiche ed eventuali esacerbazioni dolorose in assenza di episodi traumatici, sia extraossei come disfunzioni endocrine e macchie cutanee color caffelatte.

Quando un paziente con DF si presenta con sintomi di nuova insorgenza, le indagini radiografiche sono utili per dimostrare l'eventuale presenza di lesioni maligne. Alla TC la DF si presenta generalmente come una lesione midollare a vetro smerigliato, ed in questi studi la degenerazione sarcomatosa appare con lesioni osteolitiche con bordi lievemente delineati. Ad una prima osservazione, queste immagini rimandano a lesioni cistiche che possono essere presenti nella DF ma non sono indice di malignità. Anche la RM è di aiuto per identificare il tipo di lesione e la sua estensione. La degenerazione maligna si evidenzia in T1 come lesione ipo-/isointensa mentre è iperintensa in T2. Inoltre le lesioni vengono meglio evidenziate con mezzo di contrasto permettendo così la diagnosi differenziale con le lesioni cistiche non

sensibili allo stesso. Grazie alle metodiche TC ed RM possiamo distinguere la natura della lesione. Tale distinzione risulta necessaria in quanto il curettage di una lesione sarcomatosa, diagnosticata come cistica, aumenta il rischio di disseminazione sistemica della patologia. L'indagine istopatologica del materiale biotico prelevato risulta essenziale per la conferma del sospetto diagnostico. Le biopsie, se possibile, devono essere multiple in modo da determinare l'estensione del processo degenerativo. Effettuata la diagnosi, la miglior opzione terapeutica consiste nel trattamento della patologia secondo le linee guida utilizzate per il sarcoma ad alto grado di malignità che consistono nella combinazione di trattamento chirurgico demolitivo (margine di escissione di almeno 5 cm ed eventuale posizionamento di protesi) e chemioterapia pre- e post-operatoria. Il chemioterapico di scelta è il cisplatino che può essere associato ad altri farmaci antitumorali, come il metotrexate e prevede una serie di almeno sei cicli di terapia neoadiuvante e tre di terapia adiuvante.

I dati raccolti indicano che la sopravvivenza senza recidive in caso di degenerazione maligna su DF è del 50% a 5 anni nei pazienti trattati con tale terapia. Ciò è in accordo con le statistiche di Ruggieri et al. che hanno riportato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 46,4% (15).

L'evoluzione e l'eziologia della trasformazione maligna rimangono quesiti ancora insoluti. Dal Cin et al. hanno riscontrato una suscettibilità genetica in soggetti che presentavano trisomia del cromosoma 2 e/o riarrangiamento del cromosoma 12 e/o una translocazione t(6;11) (q15;p15), in casi di fibrodisplasia e osteosarcoma. Tali dati suggeriscono la natura neoplastica della fibrodisplasia e allontanano l'ipotesi di un processo displastico di base (16). Tuttavia si rendono necessari ulteriori approfondimenti atti a dimostrare quale sia o siano gli stimoli che inducono la trasformazione della DF da una neoplasia benigna in una di alto grado di malignità.

Conclusioni

In conclusione dall'analisi della letteratura effettuata risulta evidente che la diagnosi precoce rimane l'arma migliore per il trattamento di tale patologia e che un lieve dolore può rappresentarne l'unico sintomo

per parecchi anni. Pertanto di fronte ad un paziente che ha una storia clinica di DF associata a dolore, anche lieve ma protratto nel tempo, il medico dovrà sospettare una eventuale degenerazione maligna, sulla quale indagherà avvalendosi della diagnostica per immagini e dell'esame istopatologico, in modo tale da riconoscere la patologia in uno stadio precoce.

Bibliografia

- 1.Lichtenstein L: Polyostotic fibrous dysplasia. Arch Surg. 1938; 36:874.
- 2.Lichtenstein L, Jaffe HL: Fibrous dysplasia of bone. Arch Path Lab Med. 1942; 33:777.
- 3.Parrini L: The malignant transformation of fibrous dysplasia. Chirurgica 1954; 12:3-11.
- 4.Feuillan PP: McCune Albright Syndrome. Curr Ther Endocrinol Metab. 1997; 6:235-239.
- 5.Robbins, Cotran, Kumar, Collins: Le basi patologiche delle malattie. Piccin ed. Vol 2 Cap 28: Ossa, articolazioni e tumori dei tessuti molli. 2000.
- 6.Albright F, Butter AM, Smith P: Syndrome characterized by posterities fibrosa, disseminate areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of 5 cases. N Engl J Med. 1937; 216:727-746.
- 7.Coley BL, Stewart FW: Bone sarcoma in polyostotic fibrous dysplasia. Ann. Surg. 1945; 121:872-881.
- 8.Schwarz DT, Alpert M: The malignant transformation of fibrous dysplasia. Am J Med Sci. 1964; 247:1-20.
- 9.Xu D, Luan H, Zhan A, Feng W, Sun X, Meng F: Spontaneous malignant transformation of fibrous dysplasia. Chin Med J. 1996; 109:941-945.
- 10.Huvos AG, Higinbotan NL, Millet TR. Malignant fibrous histiocytoma of bone: a clinico-pathologic study of 81 patients. Cancer 1997; 79:482.
- 11.Heller AJ, Di Nardo LJ, Massey D. Fibrous dysplasia, chondrosarcoma, and McCune-Albright Syndrome. Am J Otolaryngology 2001; 4:297-301.
- 12.Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J: Malignant change secondary to fibrodysplasia. Int J Clin Oncol. 2006; 11:229-235.
- 13.Doganavsargil B, Argin M, Kecici B, Sezak M: Secondary osteosarcoma arising in fibrous dysplasia. Arch Orthop Trauma Surg. 2009; 129:439-444.
- 14.Dorfman HD, Czerniak B: Adamantinoma of long bone: bone tumors. J Cancer Res Clin Oncol. 1998; 121:555-563.
- 15.Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK: Malignancies in fibrous dysplasia. Cancer 1994; 73:1411-1424.
- 16.Dal Cin P, Sciot R, Brys P, Wever I: Recurrent chromosome aberration in fibrous dysplasia of bone: a report of CHAMP study group. Chromosomes and morphology. Cancer Genet.Cytogenet. 2000; 122:30-32.

MALIGNANT DEGENERATION ON FIBROSUS DYSPLASIA

Malignant transformation of fibrous dysplasia is very rare. The frequency is increased in polyostotic forms especially when it is associated with McCune Albright Syndrome. In this article we have performed a review going to investigate 130 patients affected by fibrous dysplasia reported in the literature of the last ten years. All cases were studied using X-rays and biopsies and they were treated by surgery with pre- and post-operative chemotherapy. The surviving rate at 5 years was of 50% and two of six patients died for arising of systemic pathology. This review seeks to increase the attention on the possibility of malignant transformation, often not suspected, in patients with fibrous dysplasia.

Keywords: Fibrous dysplasia, secondary osteosarcoma, malignant change, McCune Albright

CAPSULA EBURNEA, 5(5):23-28, 2010
