

„Nadziąślaki” u psów – klasyfikacja, rozpoznawanie i rokowanie

Rafał Sapieryński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

“Epulides” in dogs – classification, diagnosis and prognosis

Sapieryński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The term “epulis” has been used to describe localized gingival mass or masses, regardless of their nature. This is considered to be only topographical description not specific diagnosis. Epulis includes both non-neoplastic and/or neoplastic processes and microscopic examination of tissue sample is necessary to obtain final diagnosis. Among numerous lesions, gingival fibrous hyperplasia, odontogenic fibroma (formerly called fibrous and osseous epulides), and canine acanthomatous ameloblastoma (formerly called acanthomatous epulis), are most often recognized benign tumors with clinical presentation as “epulis” in dogs. Prevalence, clinical presentations, and microscopic pictures of mentioned lesions were described in this article, as well as some data and guidance concerning prognosis were presented.

Keywords: canine acanthomatous ameloblastoma, fibrous gingival hyperplasia, histopathology, peripheral odontogenic fibroma, dog, prognosis.

Określenie „nadziąślak” – choć jest często używane w medycynie weterynaryjnej – jest nieprecyzyjne, niejednoznaczne i bardzo ogólne. W najbardziej powszechnym ujęciu „nadziąślak” jest określeniem topograficznym i w tym sensie oznacza zmianę zlokalizowaną/guzowatą/egzofityczną rozwijającą się na dziąśle, bez względu na jej charakter histologiczny, chociaż w powszechnym mniemaniu jest zmianą bez potencjału złośliwego (ryc. 1; 1, 2). „Nadziąślak” w ujęciu bardziej precyzyjnym oznacza nienowotworową zmianę rozrostową wywodzącą się z aparatu



Ryc. 1. Obraz kliniczny „nadziąślaka” – zmiana rośnie na dziąśle i przybiera wygląd guzowaty, jest pokryta niezmienną błoną śluzową, co sugeruje brak potencjału złośliwości, jednak określenie jej prawdziwego charakteru histologicznego wymaga badania mikroskopowego

mocującego zęby do kości zębodołu, do tej grupy w przeszłości zaliczano: nadziąślak włóknisty, kostniejący, kolczystokomórkowy oraz olbrzymiokomórkowy (1, 2, 3). Jeszcze bardziej komplikując sprawę, należy zaznaczyć, że aktualnie powyższe określenie „nadziąślaka” jako zmiany nienowotworowej nie jest już zalecane/używane, bowiem zmiany wcześniej określane jako nadziąślaki zostały „przekwalifikowane” w nowotworowe zmiany niezłośliwe lub o złośliwości miejscowej, przykładowo zmiana, którą dawniej określano jako nadziąślak włóknisty (fibromatous epulis), aktualnie jest uznawana za niezłośliwy nowotwór – włókniak zębostwórczy obwodowy (peripheral odontogenic fibroma), chociaż niektórzy autorzy w dalszym ciągu określają ten nowotwór jako nadziąślak (4), a nadziąślak kolczystokomórkowy (acanthomatous epulis) to miejscowo złośliwy szkliwiak kolczystokomórkowy psów (canine acanthomatous ameloblastoma). Nowotwory zębopochodne (odontogenic tumors) są grupą nowotworów jamy ustnej, które wywodzą się z komponentu ektodermalnego, ektomezenchymalnego lub mezenchymalnego struktury tworzących zęby (2, 3, 5). W patologii medycznej klasyfikacja guzów zębopochodnych jest bardzo rozbudowana, z kolei w patologii weterynaryjnej opisano jak dotąd niewiele przypadków tych zmian, dlatego zarówno ich klasyfikacja, jak i znaczenie kliniczne nie są doprecyzowane lub znane (2, 3, 4, 5).

W badaniach własnych, w których oceniano występowanie guzowatych nowotworów jamy ustnej u psów krótkoczaszkowych, zmiany niezłośliwe rozpoznawano nader często, i tak najpowszechniejszym guzem jamy ustnej u psów w ogóle był włókniak zębostwórczy (42,7% guzów jamy ustnej u psów krótkoczaszkowych i 21,7% guzów jamy ustnej u psów innych ras), często rozpoznawano też szkliwiaka (około 5% psów; 6). Niezłośliwe zmiany dominowały też w badaniach Mikiewicz i wsp. (7), gdzie często rozpoznawano nienowotworowy rozrost dziąseł (23,2% wszystkich zmian guzowatych jamy ustnej u psów) i włóknika zębostwórczego (19,2% wszystkich zmian), rzadziej stwierdzano szkliwiaka kolczystokomórkowego (2,35% zmian), a bardzo rzadko brodawczaka i guza komórek plazmatycznych. Łącznie zmiany rozrostowe nienowotworowe i nowotwory niezłośliwe stanowiły w tym badaniu powyżej 53% zmian guzowatych lub guzopodobnych (tumor-like; 7). W ujęciu historycznym spośród zmian określanymi mianem „nadziąślaków” dominującym typem były nadziąślaki włókniste, stanowiły one około 56% wszystkich nadziąślaków rozpoznawanych u psów, rzadziej rozpoznawano nadziąślaki kostniejące i kolczystokomórkowe (około 20% zmian), najrzadziej olbrzymiokomórkowe – 2%



Ryc. 2. Rozrost włóknisty dziąseł u dwóch psów – w tych przypadkach widoczna jest rozlana forma rozrostu, obraz morfologiczny jest dość typowy dla rozrostu nienowotworowego

nadziąsłaków u psów (1). Nieco inne wartości podają Fiani i wsp. (2), w badaniu tych autorów dominującym typem zmian w typie „nadziąsłaków” były szkliviaki kolczystokomórkowe, które stanowiły 45% zmian, włókniki zębotwórcze i rozrost dziąseł obserwowano rzadziej (odpowiednio 31 i 16%). Bazując na podstawie obserwacji własnych (6), wydaje się, że łagodne zmiany rozrostowe jamy ustnej rozpoznaje się 5–6 razy częściej u psów ras krótkoczaszkowych, w porównaniu do osobników innych ras psów, szczególnie odnosi się to do nienowotworowego rozrostu dziąseł u bokserów.

Pewną rolę w powstawaniu niektórych zmian rozrostowych jamy ustnej u psów (nadziąsłak włóknisty i kostniejący – włóknik zębotwórczy) może odgrywać obecność nazębnej płytki bakteryjnej, której towarzyszy przewlekły stan zapalny dziąseł, stymulujący – jak się wydaje – pojawienie się opisanych wyżej zmian; powiązania takiego nie podejrzewano w przypadku nadziąsłaków kolczystokomórkowych (1).

Rozpoznawanie omawianych zmian rozrostowych może nie być klinicznie proste – większość przyjmuje kliniczny obraz „nadziąsłaka”, pewne problemy mogą też pojawiać się w trakcie diagnostyki histopatologicznej, dlatego też zostaną one opisane w niniejszej publikacji.

Rozrost włóknisty dziąseł

Rozrost dziąseł (gingival hyperplasia, focal fibrous hyperplasia) jest to ogniskowy, wielogniskowy lub rozlany proces rozrostowy obejmujący łącznotkankowy zrąb dziąseł, a precyzyjnie mówiąc – warstwę podśluzową błony śluzowej (3, 4, 7). Zmianom rozrostowym zazwyczaj towarzyszą nacieki komórkowe zapalne

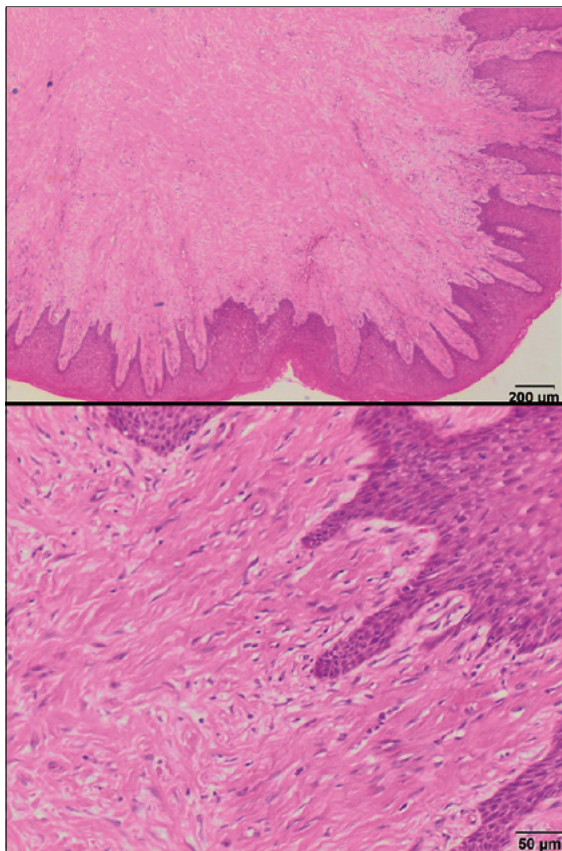


Ryc. 3. Rozrost włóknisty w formie ogniskowej, w tym przypadku nieodzowne jest badanie histopatologiczne do jednoznacznego określenia charakteru zmiany

utworzone z limfocytów i plazmocytołów, co sugeruje zapalną naturę tych nieprawidłowości. Do możliwych czynników inicjujących zapalenie/rozrost zalicza się substancje chemiczne uwalniane przez drobnoustroje stanowiące składową płytki nazębną lub cytokiny produkowane przez komórki nacieku zapalnego, bez względu na przyczynę jego pojawienia się. Niekiedy zmiany rozrostowe dziąseł mają związek z podawaniem pewnych leków, w tym blokerów kanałów wapniowych, np. amlodypiny czy cyklosporyny (8, 9). Towarzyszący rozrostowi dziąseł nacieki zapalny może też pojawić się jako konsekwencja, a nie przyczyna rozrostu, i jest wynikiem podrażnienia struktury niefizjologicznej, jaką jest zmieniona rozrostowo egzofityczna tkanka dziąsła, która ulega podrażnieniu i często powierzchownemu uszkodzeniu.

Średnia wieku psów z ogniskowym rozrostem dziąseł wynosi około 9 lat, występuje z podobną częstością u obu płci, bez wyraźnych predyspozycji rasowych (2). Zmiany lokalizują się najczęściej w obrębie donosowego obszaru szczęki (ponad połowa przypadków), bardzo rzadko w jej części doogonowej, dość często także w obrębie żuchwy (około 40% przypadków; 2, 3). Klinicznie rozrost ma najczęściej charakter wielogniskowy, rozlany, zazwyczaj bez tworzenia oczywistych zmian guzowatych (**ryc. 2**), chociaż ograniczone zmiany w typie „nadziąsłaka” też bywają obserwowane u psów (**ryc. 3**).

W obrazie mikroskopowym obserwuje się ogniskowy lub wielogniskowy rozrost dojrzałej, zbitej tkanki łącznej włóknistej, bogatej we włókna kolagenowe, z umiarkowanie licznymi lub nielicznymi dobrze zróżnicowanymi fibroblastami i fibrocytami, z możliwymi obszarami wapnienia dystroficznego (**ryc. 4**). Co istotne, w miększu rozrostu nie obserwuje się gniazd nabłonka zębotwórczego, jednak w zależności od orientacji wycinka gniazda nabłonka mogą być widoczne, przy czym są to obszary nabłonka pokrywającego błonę śluzową jamy ustnej, który to ulega łagodnym zmianom rozrostowym, a niekiedy także dysplazji (3). Często zmianom rozrostowym towarzyszą obszary nacieku komórkowego



Ryc. 4. Obraz histologiczny rozrostu włóknistego dziąsła.

Na rycinie górnej małe powiększenie, ukazujące zmiany rozrostowe tkanki łącznej włóknistej zrębu dziąsła, pokrytej przez nabłonek śluzówki dziąsła z cechami łagodnego rozrostu (na obwodzie zmiany). Na rycinie dolnej ten sam przypadek przy dużym powiększeniu – tkanka łączna włóknista zbita, bogata we włókna kolagenowe i uboga w komórki. Barwienie hematoksylina-eozyna

Włókniak zębówórczy

Włókniak zębówórczy (peripheral odontogenic fibroma – POF) był w przeszłości określany nadziąślakiem włóknistym (fibromatous epulis), a jego pochodzenie i charakter histologiczny nie były jednoznacznie określone – zmiana nienowotworowa/ nowotwór niezłośliwy – ze wskazaniem na zmianę nowotworową, z powodu histologicznego podobieństwa do występującego w patologii medycznej włókniaka zębówórczego (1, 3). Aktualnie omawianą zmianę uznaje się za niezłośliwy nowotwór, wywodzący się z aparatu więzadłowego zębów, a określenie „naziąślak włóknisty” nie powinno być stosowane w przypadku rozpoznania tego guza (choć w anglojęzycznym podręczniku patologii zwierząt domowych używane jest określenie „epulis”). Stosowane w anglojęzycznej nazwie tego nowotworu określenie „peripheral” (obwodowy) wskazuje, że zmiana wywodzi się z tkanek miękkich tworzących dziąsło, a nie z tkanki kostnej wchodzącej w skład dziąsła (w tym przypadku zmianę określa się jako „central”, czyli centralny; 4).

Włókniak zębówórczy to jeden z najczęściej występujących nowotworów niezłośliwych jamy ustnej u psów (od 37 do 67% przypadków), w ostatnio opublikowanych badaniach autorów z ośrodków krajowych oraz badaniach Fiani i wsp. (2) wykazano, że to drugi pod względem częstości występowania proces rozrostowy w jamie ustnej u psów (2, 7). Problem dotyczy psów w średnim wieku i starszych (średnia wieku 8,5 roku), częściej u samców kastrowanych, bez jednoznacznej predyspozycji rasowych, chociaż w kilku badaniach wykazano wyraźną predyspozycję psów rasy bokser, w jednym z badań rasą nadreprezentowaną były golden retrievery (2, 6, 7). Najczęstszą lokalizacją POF u psów jest donosowy obszar dziąsła szczęki (ryc. 6), rzadziej zmiany lokalizują się w obrębie dziąsła w okolicy trzonowców i przedtrzonowców żuchwy, a najrzadziej w obszarze donosowym żuchwy i doogonowym obszarze szczęki (2).

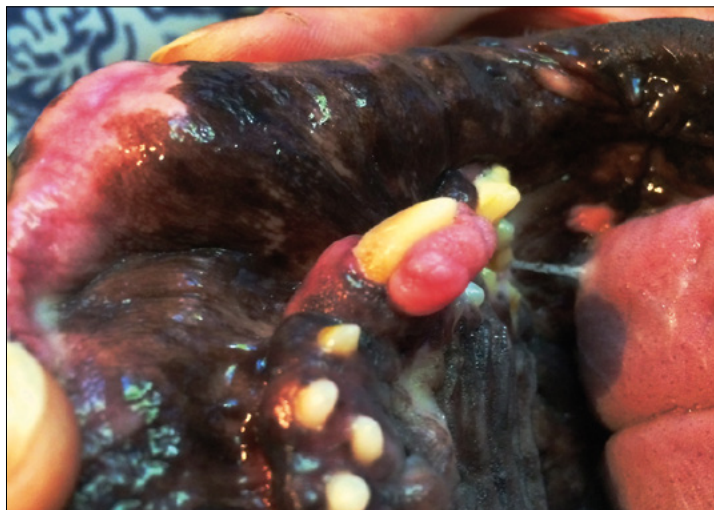
Histologicznie w przypadku włókniaka zębówórczego obserwuje się guzowaty rozrost utworzony z drobnowłóknistego zrębu utworzonego z luźno upakowanych włókien kolagenowych przypominających strukturą więzadło okołozębowe, z rozproszonymi komórkami o kształcie gwiazdkowatym lub komórkami „kanciastymi”. W obrębie tej włóknistej macierzy widoczne są mniej lub bardziej liczne gniazda i sznury komórek nabłonka zębówórczego lub nabłonka pokrywowego, sięgające od powierzchni do głębszych warstw rozrostu, a także liczne naczynia krwionośne (ryc. 7; 1, 3). Mięsz nowotworu oddzielony jest zazwyczaj od nabłonka powierzchniowego obszarem tkanki łącznej włóknistej o morfologii typowej dla tkanki

zapalnego plazmocytarno-limfocytnego, a w przypadku owrzodzenia powierzchni zmiany (co zdarza się stosunkowo często), także nacieku neutrofilowego. W przypadku zmian dłużej trwających, którym towarzyszy uszkodzenie powierzchni zmiany i silny stan zapalny, nabłonek pokrywający obszary rozrostu może ulegać znacznemu pobudzeniu, dysplazji w takim stopniu, że przypomina raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego. W takich przypadkach jednoznaczne wykluczenie wczesnego stadium raka może być niemożliwe, co pociąga za sobą konieczność obserwacji pacjenta i pobrania dodatkowych wycinków zmian w odpowiednim momencie, jeżeli zajdzie taka potrzeba.

U psów bokserów opisano rodzinne występowanie włóknistego rozrostu dziąsła (ryc. 5).



Ryc. 5. Obraz kliniczny rozrostu dziąsła u psa boksera – widoczne są liczne wieloguzkowe obszary nienowotworowego rozrostu tkanek miękkich dziąsła

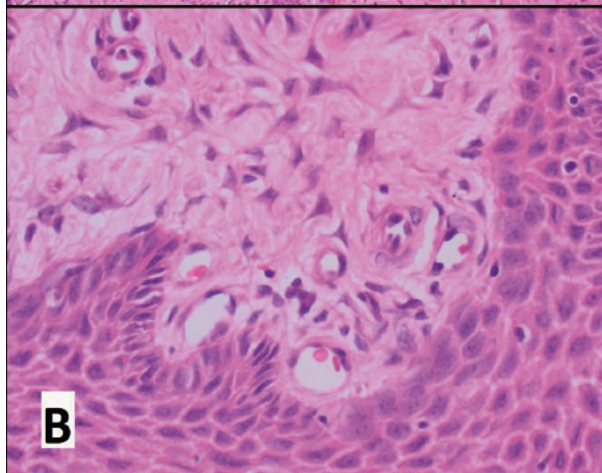
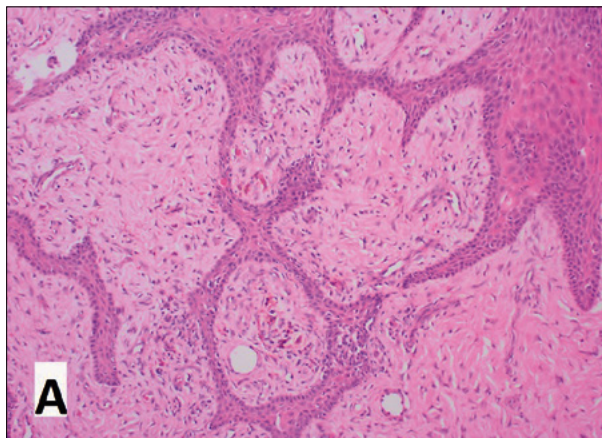


Ryc. 6. Obraz kliniczny włókniaka zębówórczego

Ryc. 7. Obraz histopatologiczny włókniaka zębówórczego.

Na ryc. A widoczne obszary rozrostu tkanki łącznej, z „wrastającymi” do niego pasmami nabłonka; barwienie hematoksylina-eoizyna, powiększenie 40×.

Rycina B ukazuje strukturę komponentu mezenchymalnego, widoczna jest drobnowłóknista macierz pozakomórkowa ze stosunkowo licznymi komórkami o wyraźnych granicach i kanciastym kształcie oraz liczne drobne naczynia krwionośne. Barwienie hematoksylina-eoizyna, powiększenie 200×



zrębowej dziąsła (ryc. 8A), choć odróżnienie tkanki zrębowej dziąsła i włókniaka zębówórczego może być trudne. Specyficzną i często obserwowaną formą morfologiczną włókniaka zębówórczego jest włókniak zębówórczy kostniejący (dawniej określany nadziąślakiem kostniejącym), który przypomina tego pierwszego, jednak w zrębie nowotworu obserwuje się obszary zmineralizowanej tkanki przypominającej cement/zębinę lub osteoid (ryc. 8B; 1, 3, 4).

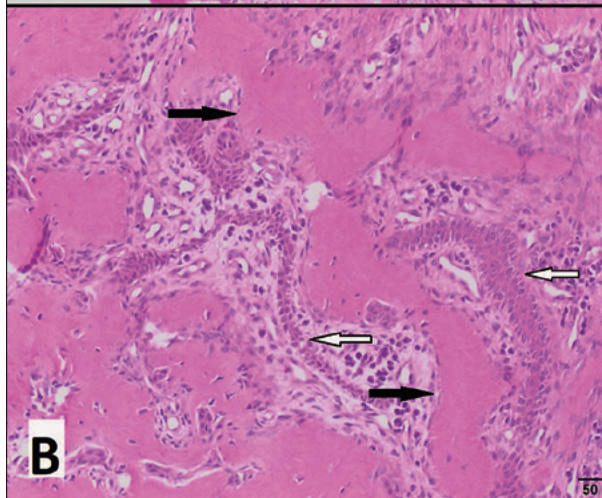
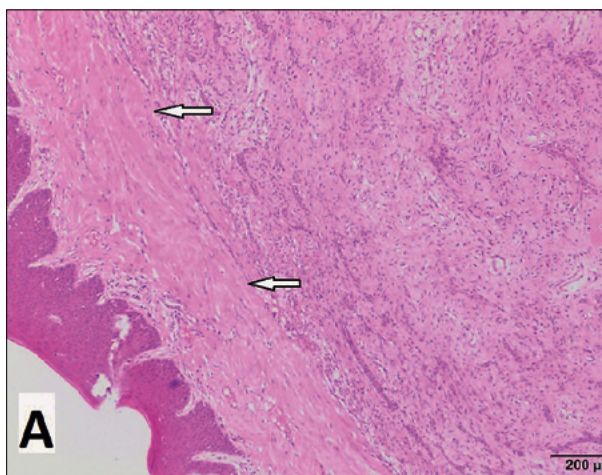
Z reguły prosta resekcja chirurgiczna włókniaka zębówórczego kończy się całkowitym wyleczeniem, bez pojawienia się wznowy (choć nie jest wykluczone pojawienie się kolejnego guza w przyszłości, w przypadku, gdy nie usunie się całego aparatu więzadłowego). W badaniach Yashidy i wsp. (1) ze 104 zbadanych nadziąsłaków włókniastych usuniętych za pomocą prostej resekcji wznowę stwierdzono w sześciu przypadkach (6/104), a średni czas od resekcji do wznowy w tych przypadkach wyniósł 204 dni. Podobnie, ryzyko wznowy miejscowej po prostej resekcji nadziąsłaków kostniejących (stosując dawną nomenklaturę) jest niskie (około 10%), a czas od resekcji do ewentualnej wznowy wyniósł średnio 114 dni (1).

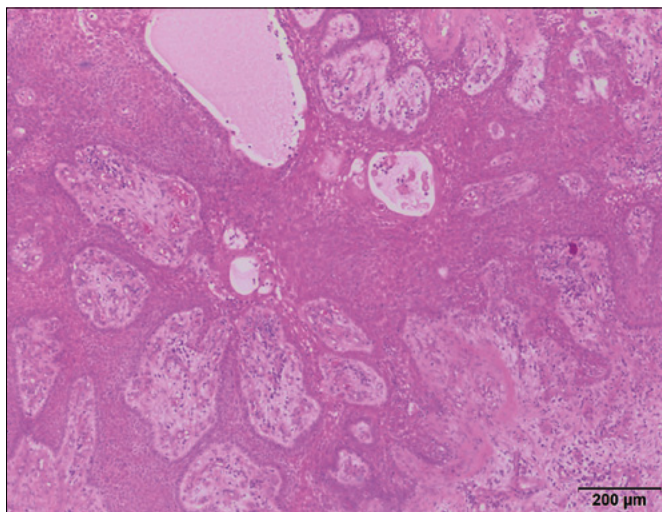
Szkliwiak kolczystokomórkowy psów

Szkliwiak kolczystokomórkowy psów (canine acanthomatous ameloblastoma – CAA) jest kolejną zmianą rozrostową jamy ustnej, której etiopatogeneza przez długi czas była kontrowersyjna. Dawniej ów

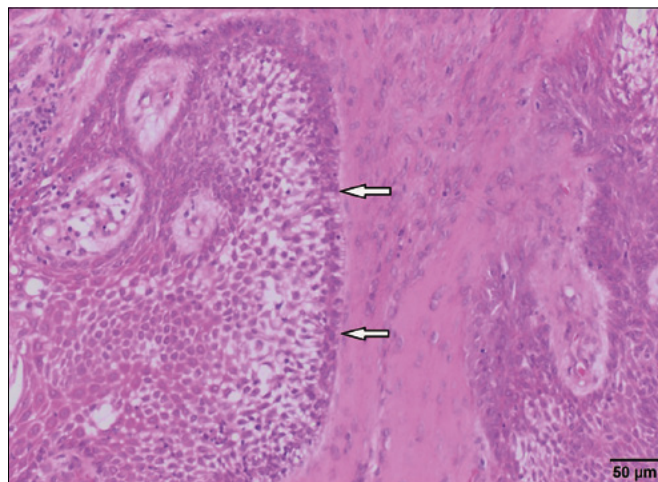
Ryc. 8. Obraz histopatologiczny włókniaka zębówórczego.

Na ryc. A widoczna granica pomiędzy utkaniem włókniaka (na prawo od strzałek), a zrębem dziąsła (na lewo od strzałek); barwienie hematoksylina-eoizyna, powiększenie 40×. Na ryc. B przypadek włókniaka zębówórczego kostniejącego, czarne strzałki wskazują na obszary tworzenia osteoidu, a białe ukazują sznury nabłonka zębówórczego. Barwienie hematoksylina-eoizyna, powiększenie 100×





Ryc. 9. Obraz histopatologiczny szkliwiaka kolczystokomórkowego; widoczne utkanie nowotworu utworzone głównie z pasm i litych pól nabłonka zębotwórczego i tworzącego gniazda łącznotkankowego zrębu. Barwienie hematoxylina-eozyna, powiększenie 40×



Ryc. 10. Obraz histopatologiczny szkliwiaka kolczystokomórkowego; na rycinie widoczne gniazdo nabłonka szkliwotwórczego, który na obwodzie tworzy układ palisadowaty (oznaczony strzałkami), a w centrum gniazda wyraźne połączenia międzykomórkowe z mostkami cytoplazmatycznymi (choć słabo widoczne przy tym powiększeniu). Barwienie hematoxylina-eozyna, powiększenie 100×

nowotwór był uznawany za nienowotworowy rozrost aparatu więzadłowego dziąseł (stąd używane określenie – nadziąślak kolczystokomórkowy), jakkolwiek o nietypowym dla tego typu zmian miejscowo agresywnym zachowaniu biologicznym (1). Niektórzy autorzy sugerowali, że CAA jest typem raka podstawnokomórkowego lub raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego, który wywodzi się z nabłonka pokrywającego dziąsło, jednak ostatecznie wykazano, że jest specyficzną formą grupy nowotworów – szkliwiaków, które wywodzą się z pozostałości komórek nabłonka szkliwotwórczego i jest najpowszechniejszą formą szkliwiaka z opisywanej grupy rozpoznawanego u psów (3). Szkliwiak kolczystokomórkowy jest nowotworem o złośliwości miejscowej, co oznacza, że nie daje przerzutów, jednak cechuje się naciekowym wzrostem, wrasta w otaczające tkanki, w tym kość i może odrastać przy zbyt zachowawczym postępowaniu chirurgicznym (1, 3, 5).

Szkliwiaka kolczystokomórkowego rozpoznaje się najczęściej u psów w średnim wieku i starszych (średnia wieku około dziewięć lat), często u golden retrieverów, akita, spanieli, i owczarków szetlandzkich (1, 2, 3, 5, 10). Nowotwór lokalizuje się najczęściej w obrębie żuchwy, przy czym częściej w części donosowej (41% przypadków CAA) niż doogonowej (29% przypadków CAA), rzadziej zajęta jest część donosowa szczęki (24% przypadków CAA), a najrzadziej część doogonowa szczęki (6% przypadków CAA; 2, 3, 5, 10). W badaniach z użyciem tomografu komórkowego szkliwiaki kolczystokomórkowe można podzielić na dwie formy: CAA pozakostny (około 2/3 przypadków) i CAA wewnątrz-kostny (1/3 przypadków; 11). Szkliwiaki kolczystokomórkowe pozakostne (extra-osseous) charakteryzują się wzrostem masy guza głównie w obrębie tkanek miękkich szczęki lub żuchwy, z niewielkiego stopnia osteolizą głównie w obrębie kości zębodołu, z kolei w szkliwiakach wewnątrz-kostnych (intra-osseous) liza kości jest znaczna, obejmuje zarówno kość zębodołu, obszar centralny kości szczęki/żuchwy, a często także obejmuje kość korową i zazwyczaj zawiera

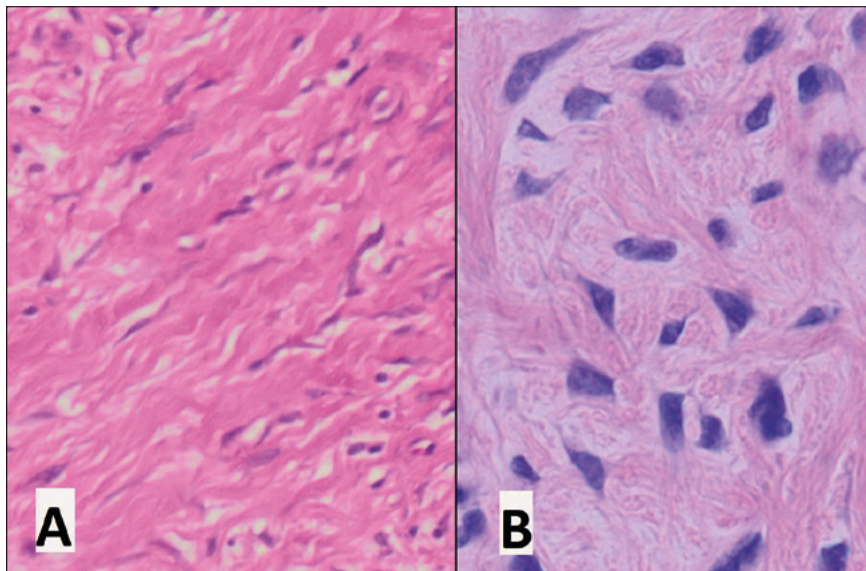
struktury pseudotorbielowate (11). Jednak, jak wykazano w cytowanym badaniu powyższa klasyfikacja nie ma wartości rokowniczej.

Histologicznie szkliwiak kolczystokomórkowy jest utworzony z komórek nabłonkowych morfologicznie odpowiadających komórkom nabłonka zębotwórczego, które tworzą lite pola, anastomozujące sznury i gniazda lub struktury meduzowate (ryc. 9; 3). Widoczne komórki są podobne do komórek warstwy podstawnej nabłonka, a także „komórek kolczystych”, z wyraźnymi mostkami cytoplazmatycznymi (typowe dla warstwy kolczystej nabłonka wielowarstwowego – stąd nazwa „szkliwiak kolczystokomórkowy”). Komórki znajdujące się na obwodzie gniazd i sznurów przyjmują układ palisadowy, z jądrem komórkowym zlokalizowanym w obrębie przywierzchołkowej części cytoplazmy, z kolei w centralnych obszarach gniazd widoczne są komórki przypominające komórki warstwy kolczystej, z wyraźnymi mostkami cytoplazmatycznymi (ryc. 10). Pomiędzy komponentem nabłonkowym, w miąższu guza widoczny jest bogatowłóknisty zrąb. W około 20% przypadków w obrębie zrębu obserwuje się obszary morfologicznie odpowiadające tkance kostnej (masy osteoidu lub ogniska metaplastji kostnej; 1, 3). W niektórych przypadkach szkliwiaka obserwuje się ogniska atypowej proliferacji, o niejasnym pochodzeniu, których występowanie – jak się wydaje – nie wpływa na przebieg choroby (12).

Z uwagi na zachowanie biologiczne, ze skłonnością do naciekania okolicznych tkanek, szkliwiaki kolczystokomórkowe psów wymagają radykalnego zabiegu chirurgicznego (częściową mandibulectomię lub częściową maksilektomię) lub chemioterapii z użyciem bleomycyny. W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego bardzo ważna jest ocena rzeczywistego zasięgu procesu, tak, aby można było określić rozległość resekcji, nadaje się do tego badanie tomografem komputerowym lub badanie rezonansem magnetycznym (13).

Starsze badania wskazują na wysokie ryzyko wznowy pooperacyjnej w przypadku szkliwiaków

Ryc. 11. Rycina ukazuje różnice struktury komponentu mezenchymalnego rozrostu włóknistego dziąseł (ryc. A) i włókniaka zębótworczego (ryc. B). Na rycinie A widoczny fragment rozrostu włóknistego, którego struktura jest bardziej dojrzała, zbita i grubowłóknista, a widoczne komórki mają wygląd fibrocytów – „przecinkowate” komórki bez wyraźnego jądra komórkowego. Na rycinie B widoczny fragment włókniaka zębótworczego – w tym przypadku macierz międzykomórkowa jest drobnowłóknista, luźna, a widoczne komórki są duże o kanciastym kształcie, z widocznymi jądrami. Barwienie hematoksylina-eozyna



kolczystokomórkowych u psów, z kolei nowsze doniesienia sugerują, że to nie musi być prawda. W badaniach Yashidy i wsp. (1) wznowy po prostej resekcji obserwowano w 21/23 nadziąsłaków kolczystokomórkowych, a średni czas od resekcji do wznowy wyniósł 32 dni. Z kolei we wszystkich przypadkach, w których zastosowano chemioterapię z zastosowaniem bleomycyny lub mandibulektomię nie obserwowano wznowy przez okres minimum 12 miesięcy (1). Szczęśliwie większość guzów pojawia się w obrębie żuchwy (powyżej 60–70% przypadków), co czyni zabieg radykalny możliwy do przeprowadzenia, co może być trudne w przypadku, gdy nowotwór obejmuje dziąsła szczęki (maksilektomia jest trudniejsza do przeprowadzenia; 1). Z kolei w niedawno opublikowanym badaniu obejmującym dużą grupę psów z CAA, które poddano resekcji z założeniem leczniczym (celem zabiegu chirurgicznego było usunięcie całej masy guza, a nie tylko kosmetyczne usunięcie powierzchownej masy guza), nie odnotowano wznowy w żadnym zbadanym przypadku (10). Wykazano też, że możliwość uzyskania doszczętniej resekcji potwierdzonej badaniem histopatologicznym nie miała wpływu na pojawienie się wznowy. Autorzy tej pracy konkludują, że prawdopodobne jest, iż radykalne zabiegi chirurgiczne, takie jak mandibulektomi czy maksilektomia, nie muszą być opcją postępowania w przypadku CAA. Dodatkowo, według autorów cytowanej pracy należy zastanowić się nad koniecznością wprowadzaniem leczenia uzupełniającego w przypadkach, w których w badaniu histopatologicznym stwierdzono niedoszczętność resekcji oraz rodzi się pytanie nad sensownością restrykcyjnej kontroli pooperacyjnej pacjentów w takich przypadkach (10). Według Murray i wsp. (14) w przypadku, gdy klasyfikacja pacjenta jest poprawna, do osiągnięcia doszczętniej resekcji wystarczające może być uzyskanie marginesu histologicznego zajętej kości o szerokości 3 mm.

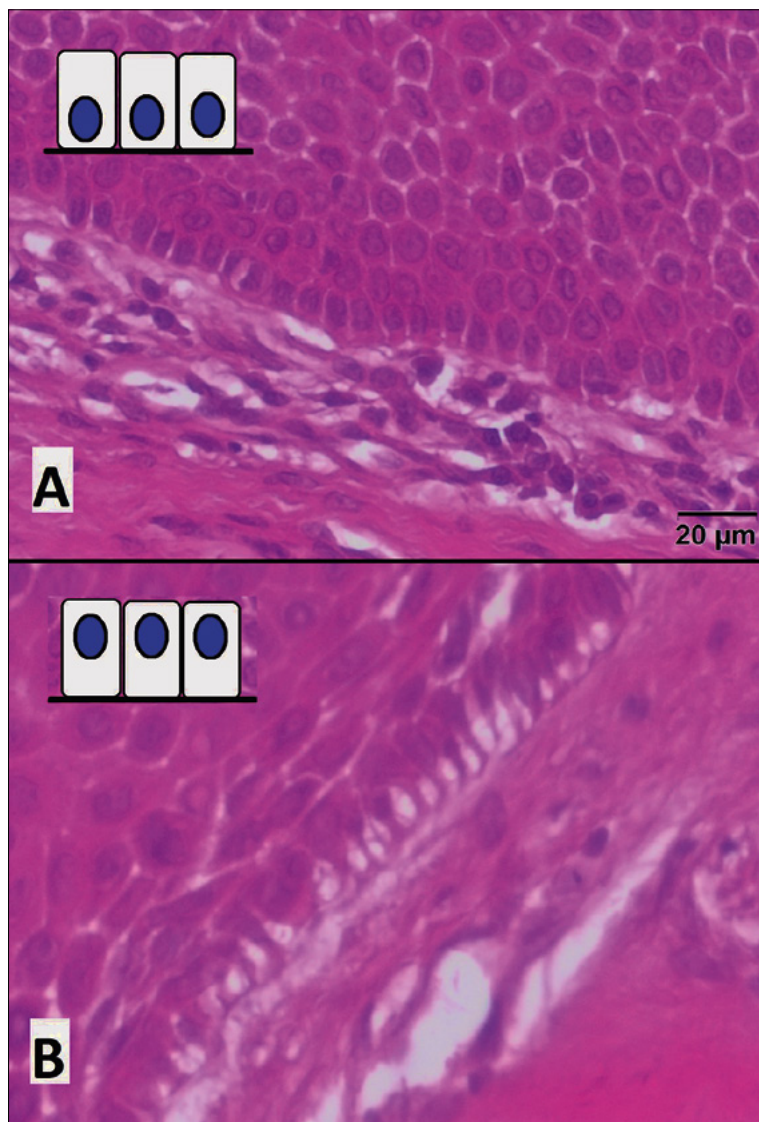
Rozpoznanie różnicowe „nadziąsłaków” u psów

Określenie jednoznacznego rozpoznania w przypadku opisywanych w niniejszej publikacji zmian wymaga badania mikroskopowego zmiany usuniętej chirurgicznie. Chociaż nie ma jednoznacznych badań, które wskazywałyby na wiarygodność badania małych wycinków w takich przypadkach, to uwzględniając

ich obraz mikroskopowy, można przypuszczać, że wynik takiego badania należy traktować z ostrożnością. Rozpoznawanie histologicznej natury „nadziąsłaków” nie zawsze jest łatwe, nawet kiedy patolog ma do dyspozycji cały usunięty guz, dlatego też badanie niewielkich wycinków, szczególnie tych powierzchniowych, jest obciążone dużym ryzykiem wyników fałszywych.

Badanie cytologiczne zmian w typie nadziąsłaka nie jest dobrą metodą ich rozpoznawania. Ze względu na zbitą strukturę oraz słabe złuszczenie się komórek zazwyczaj materiał pobrany w trakcie biopsji cienkoigłowej jest skąpy, co z jednej strony uniemożliwia rozpoznanie, ale z drugiej jest przesłanką, która wskazuje na to że badana zmiana nie jest prawdopodobnie bogatokomórkowa, a co za tym idzie – nie ma potencjału złośliwości. W przypadku „typowej” prezentacji klinicznej oraz uzyskania skąpokomórkowych bioptatów cienkoigłowych (czasami w rozmazach widoczne są skupiska macierzy pozakomórkowej lub małe gniazda nabłonka) podejrzenie zmian rozrostowych niezłośliwych jest wysoce prawdopodobne, jednak nie może być jednoznaczne i nie daje możliwości różnicowania pomiędzy poszczególnymi typami omawianych rozrostów.

Odróżnianie włókniaka zębótworczego od rozrostu włóknistego dziąseł może być w niektórych przypadkach trudne, chociaż według niektórych autorów jest to kwestia czysto akademicka, bowiem rokowanie w obu tych zmianach jest identyczne. W tym pierwszym przypadku najczęściej zmiana ma postać pojedynczego kopolastego guza, w przypadku rozrostu zmiany mogą być mnogie, często zlewające się ze sobą lub tworzą liniowe obszary obejmujące duże fragmenty dziąseł, choć nie jest to regułą (3). Histologicznie widoczne są różnice w strukturze komponentu mezenchymalnego, który jest bardziej dojrzały i „grubowłóknisty” w przypadku rozrostu włóknistego i „drobnowłóknisty” w przypadku włókniaka zębótworczego, inną morfologię mają także komórki zatopione w owym zrębie (ryc. 11). Dodatkowo, w przypadku rozrostu włóknistego dziąseł nie stwierdza się pasm i gniazd nabłonka zębótworczego, a widoczne



Ryc. 12. Rycina ukazuje różnice w wyglądzie nabłonka pokrywającego błonę śluzową (ryc. A) i nabłonka zębottwórczego (ryc. B). Na rycinie A widoczna granica pomiędzy tkanką łączną (na dole) i nabłonkiem błony śluzowej dziąsła, widoczny układ palisadowaty komórek warstwy podstawnej z jądrami komórkowymi zlokalizowanymi tuż przy błonie podstawnej (dla ułatwienia schemat). Na rycinie B widoczna granica pomiędzy tkanką łączną (na prawo i na dole) i nabłonkiem zębottwórczym – w tym przypadku dolna warstwa komórek nabłonka ma także układ palisadowaty, jednak jądra komórkowe zlokalizowane są z dala od błony podstawnej (dla ułatwienia schemat). W obszarze przypodstawnym komórek widoczne są duże wakuole. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×

jamy ustnej, a nabłonkiem zębottwórczym. Nabłonek szkliwiaka kolczystokomórkowego często formuje struktury w formie gniazd i wysp, na obwodzie których komórki przyjmują układ palisadowy, z jądrem komórkowym zlokalizowanym w obrębie przywierzchołkowej części cytoplazmy (w oddaleniu od błony podstawnej, na której nabłonek spoczywa), co odróżnia te komórki od komórek nabłonka pokrywającego powierzchnię dziąsła, gdzie jądra komórkowe zajmują przypodstawną część cytoplazmy (ryc. 12).

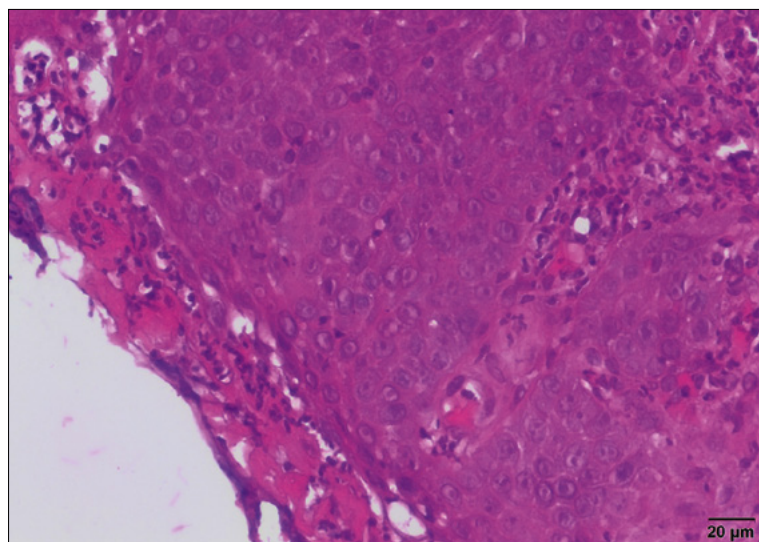
Problemem diagnostycznym może być odróżnianie szkliwiaków kolczystokomórkowych od raków płaskonabłonkowych niewykazujących cech rogowacenia. Głównym czynnikiem różnicującym jest w takich przypadkach brak nabłonka o cechach nabłonka zębottwórczego, w przypadku raka. Pomocne w odróżnianiu CAA od raków płaskonabłonkowych (w których cechy rogowacenia są słabo widoczne lub niewidoczne) może być barwienie immunohistochemiczne oceniające ekspresję białka Ki67, wykazano bowiem, że indeks Ki67 był istotnie wyższy w przypadku raków niż szkliwiaków, był też pozytywnie skorelowany z nasileniem miejscowego naciekania tkanek i kości (15). Co ciekawe, nie stwierdzono różnic pomiędzy wartością indeksów mitotycznych ocenianych w barwieniu rutynowym, w obu badanych typach nowotworów (15). Inną metodą pomocną w różnicowaniu pomiędzy CAA i nierogowacjącym rakiem jamy ustnej może być barwienie immunohistochemiczne oceniające ekspresję kalretyniny, która zazwyczaj jest obecna w przypadku raków (10 na 15 przypadków), a z reguły nie stwierdza się jej w przypadkach szkliwiaków (2 na 15 przypadków; 16).

W niektórych przypadkach rozrostu dziąsła, włókniaków zębottwórczych i szkliwiaków kolczystokomórkowych może pojawić się problem diagnostyczny, gdy obserwuje się cechy atypii w obrębie nabłonka pokrywającego powierzchnię zmiany. Taka sytuacja pojawia się zazwyczaj wtedy, gdy rozrostowi towarzyszy proces zapalny na powierzchni zmiany.

Ryc. 13. Obraz mikroskopowy nabłonka jamy ustnej w sąsiedztwie łagodnych zmian rozrostowych – w tym przypadku widoczne są cechy znacznego pobudzenia, które mogą wskazywać na złośliwy proces nowotworowy – raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego. W tym przypadku opisane zmiany miały związek ze współistniejącym stanem zapalnym i były zmianami nienowotworowymi. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×

ogniska nabłonka mogą być „wrastającymi” do tkanki łącznej pasmami objętego zmianami rozrostowymi nabłonka pokrywającego błonę śluzową dziąsła – szczególnie przy nieprawidłowej orientacji wycinka.

Istotne różnice morfologiczne obserwuje się pomiędzy nabłonkiem pokrywającym błonę śluzową



Ryc. 14. Obraz histopatologiczny ziarniniaka olbrzymiokomórkowego z widocznymi wielojądrowymi komórkami olbrzymimi (strzałki). Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 100x

W przypadku stanu zapalnego cytokiny prozapalne uwalniane przez komórki nacieku zapalnego stymulują komórki nabłonka do proliferacji, sprawiając, że ulega on znacznemu pobudzeniu, przyjmując cechy atypii komórkowej, niekiedy do takiego stopnia, że nabłonek przypomina nabłonek komórek raka płaskonabłonkowego (ryc. 13). Zazwyczaj jednak w przypadku raka płaskonabłonkowego nacieki zapalne są słabiej wyraźne, obszary proliferacji nabłonka są zazwyczaj bardziej rozległe (niewielkie w przypadku zmian odczynowych nienowotworowego nabłonka), z naciekaniami tkanek otaczających i kości, choć ta ostatnia cecha jest też widoczna w przypadku szkliwiaka (4)

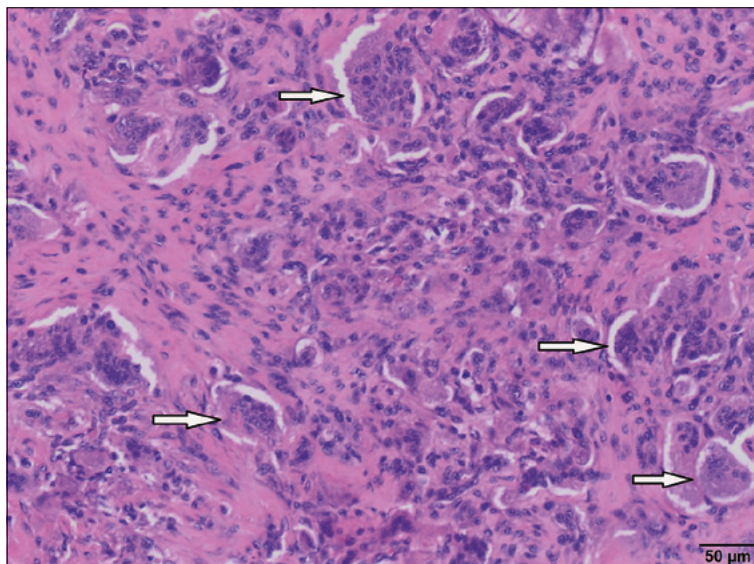
Ziarniniak olbrzymiokomórkowy (dawniej nadziąsłak olbrzymiokomórkowy) jest zmianą rozrostową o niejasnym charakterze, w której w obrazie mikroskopowym na pierwszy plan wysuwa się obecność wielojądrowych komórek olbrzymich (ryc. 14). Zdarza się stosunkowo często u kotów, jednak u psów jest rozpoznawany bardzo rzadko (około 1% zmian w typie „nadziąsłaka”; 17). Z uwagi na obecność mieszanego odczynu zapalnego oraz często licznych syderofagów podejrzewa się, że podłożem powstawania tych zmian może być uraz, chociaż według niektórych autorów ziarniniak olbrzymiokomórkowy może nie być zmianą o charakterze zapalnym (4). Typowe dla tego rozrostu wielojądrowe komórki olbrzymie są prawdopodobnie aktywowanymi osteoklastami, co zasugerowano na podstawie barwień immunohistochemicznych (3, 17). Zmiana o charakterze ziarniniaka olbrzymiokomórkowego może pojawić się w miejscu po ekstrakcji zęba.

Podsumowanie

W świetle dostępnych danych, termin „nadziąsłak” powinien być używany jedynie w ujęciu topograficznym dla opisanego mniej lub bardziej zogniskowanej/guzowatej zmiany zlokalizowanej na dziąśle. W najnowszym podręczniku patologii onkologicznej Meutena (3) spośród wymienionych i opisanych zmian nie figuruje ani jeden przypadek zmian rozrostowych określonych mianem nadziąsłaka. W każdym przypadku, w którym lekarz klinicysta postawi kliniczne rozpoznanie „nadziąsłaka” lub zmianę taką podda resekcji chirurgicznej, powinna ona zostać zbadać histopatologicznie, dla określenia jej rzeczywistej natury. Jedynie w przypadku, gdy uzyskane zostanie rozpoznanie histopatologiczne, można będzie zaplanować dalsze postępowania z pacjentem (obserwacja kliniczna w przypadku włókniaka zębotwórczego, szeroka resekcja w przypadku szkliwiaka kolczysto-komórkowego czy leczenie dodatkowe, takie jak radio- i chemioterapia w przypadku procesu złośliwego) i ustalić wiarygodne rokowanie.

Piśmiennictwo

1. Yoshida K., Yanai T., Iwasake T., Sakai H., Ohta J., Kati S., Minami T., Lackner A.A., Masegi T.: Clinicopathological study of canine oral epulides. *J. Vet. Med. Sci.* 1999, 61, 897–902.



2. Fiani N., Verstraete F.J.M., Kass P.H., Cox D.P.: Clinicopathologic characterization of odontogenic tumors and focal fibrous hyperplasia in dogs: 152 cases (1995–2005). 2011, *JAVMA*, 238, 495–500.
3. Munady J.S., Löhr C.V., Kiupel M.: Tumors of the alimentary tract. W: Meuten D.J.: *Tumors in Domestic Animals*, wyd. 5, Wiley Blackwell, Ames, 2017, 499–601.
4. Uzal F.A., Plattner B.L., Hostetter J.M.: Alimentary system. W: M. Grant Maxie (edit). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*, wydanie 6, Elsevier, St Louis, 2016, 1–257.
5. Armory J.T., Reetz J.R., Sanchez M.D., Bradley C.W., Lewis J.R., Reiter A.M., Mai W.: Computed tomographic characteristics of odontogenic neoplasms in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 2014, 55, 147–158.
6. Gawor J.P., Czopowicz M., Jank M., Sapierzyński R.: Oral tumors diagnosed in brachycephalic dogs. A retrospective studies (2000–2014). *Proc. of 13th WVDC, Oct 29–Nov-1 2015 Monterrey, CA USA*, 589.
7. Mikiewicz M., Paździor-Czapuła K., Gesek M., Lemishevskiy V., Otrocka-Domagala I.: Canine and feline oral cavity tumors and tumor-like lesions: a retrospective study of 486 cases (2015–2017). *J. Comp. Pathol.* 2019, 172, 80–87.
8. Nam H.S., McAnulty J.F., Kwak H.H., Yoon B.I., Hyun C., Kim W.H., Woo H.M.: Gingival overgrowth in dogs associated with clinically relevant cyclosporine blood levels: observations in a canine renal transplantation model. *Vet. Surg.* 2008, 37, 247–253.
9. Thomason J.D., Fallaw T.L., Carmichael K.P., Radlinsky M.A., Calvert C.A.: Gingival hyperplasia associated with the administration of amlodipine to dogs with degenerative valvular disease (2004–2008). *J. Vet. Intern. Med.* 2009, 23, 39–42.
10. Goldschmidt A.L., Bell C., Hetzel S., Soukup J.: Clinical characterization of canine acanthomatous ameloblastoma (CAA) in 263 dogs and the influence of postsurgical histopathological margin on local recurrence. *J. Vet. Dent.* 2017, 34, 241–247.
11. Schmidt A., Kessler M., Tassani-Prell M.: Computed tomographic characteristics of canine acanthomatous ameloblastoma – a retrospective study in 25 dogs. *Tierarztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere*. 2012, 40, 155–160.
12. Malmberg J.L., Howerth E.W., Powers B.E., Schaffer P.A.: Acanthomatous ameloblastoma with atypical foci in five dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2017, 29, 154–159.
13. Mayer M.N., Anthony J.M.: Radiation therapy for oral tumors: Canine acanthomatous ameloblastoma. *Can. Vet. J* 2007, 48, 99–101.
14. Murray R.L., Aitken M.L., Gottfried S.D.: The use of rim excision as a treatment for canine acanthomatous ameloblastoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2010, 46, 91–96.
15. Peralta S., Grenier J.K., McCleary-Wheeler A.L., Duhamel G.E.: Ki67 labeling index of nonplastic epithelial cells differentiates canine acanthomatous ameloblastoma from oral squamous cell carcinoma. *J. Comp. Pathol.* 2019, 171, 59–69.
16. Fulton A., Arzi B., Murphy B., Naydan D.K., Verstraete F.J.M.: The expression of calretinin and cytokeratins in canine acanthomatous ameloblastoma and oral squamous cell carcinoma. *Vet. Comp. Oncol.* 2014, 12, 258–265.
17. Desoutter A.V., Goldschmidt M.H., Sanchez M.D.: Clinical and histologic features of 26 canine peripheral giant cell granulomas (formerly giant cell epulis). *Vet. Pathol.* 2012, 49, 1018–1023.

Prof. dr hab. Rafał Sapierzyński, e-mail: sapieh@wp.pl