



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 3013

« PATHOLOGIE BUCCALE ET STOMATOLOGIQUE »

19 NOVEMBRE 2013

Coordination : Valérie COSTES

Avec la participation de :

Françoise PLANTIER et Michel WASSEF

Sommaire

Cas N°01 : Kyste odontogène congénital de type dentigère	3
Valérie Costes	
Cas N°02 : Améloblastome unikystique	7
Valérie Costes	
Cas N°03 : Tumeur kératokystique odontogène	10
Valérie Costes	
Cas N°04 : Néoplasie intraépithéliale avec foyers de dysplasie sévère	13
Françoise Plantier	
Cas N°05 : Kératose verruqueuse	16
Françoise Plantier	
Cas N°06 : Fibrome améloblastique	19
Michel Wassef	
Cas N°07 : Fibrome ossifiant	22
Michel Wassef	

Cas N°01 Valérie Costes

CHU Montpellier

Renseignements cliniques

Garçon de 5 ans. Lésion kystique du maxillaire sur 35 incluse.

Diagnostic

Kyste odontogène congénital de type dentigère avec remaniements inflammatoires.

Description du cas

Multiplés fragments correspondant essentiellement à une paroi de kyste limitée par un épithélium malpighien non kératinisant de 4 à 10 couches reposant sur un tissu faiblement collagénisé renfermant des îlots épithéliaux odontogènes correspondant au mésenchyme du follicule dentaire. Ce kyste est le siège de remaniements infiltrat inflammatoires polymorphes, avec au niveau de l'épithélium, spongiose et exocytose d'éléments inflammatoires. Au contact on reconnaît une formation arrondie correspondant à la papille dentaire : tissu myxoïde limité par des odontoblastes cylindriques.

Commentaires

Clinique et épidémiologie

Les kystes odontogènes se développent à partir de restes épithéliaux mis en place au cours du développement de la lame dentaire restes de Serres au niveau gingival ou restes de Malassez au contact des racines.

Ces kystes odontogènes sont classés en trois grandes familles selon leur étiologie: inflammatoires, congénitaux et tumorales (voir tableau 1). Les kystes inflammatoires sont les plus fréquents (> 50%).

Le kyste dentigère ou kyste folliculaire, liée à une anomalie de développement de la dent, est **le plus fréquent des kystes congénitaux**. Il résulte de la kystisation de l'organe de l'émail, en regard de la couronne d'une dent définitive, incluse ou incomplètement éclosée, plus rarement d'une dent déciduale. Sa croissance est due à l'accumulation intra-kystique de liquide.

Il s'observe surtout au cours de la deuxième et troisième décennie. Les sites les plus fréquents sont les troisièmes molaires (dents de sagesse) et les canines ou prémolaires maxillaires. Souvent asymptomatique, il est découvert lors d'un examen radiographique, qui montre une lésion lacunaire unique et bien limitée, coiffant une dent incluse. Les kystes volumineux ou surinfectés se révèlent par des douleurs ou une déformation osseuse.

L'épithélium dérive de l'épithélium résiduel de l'émail (double couche de cellules cylindriques lumineuses et de cellules basales cubiques, éosinophiles) qui a subi une métaplasie malpighienne liée à la kystisation. Cet épithélium est pluripotent et peut produire des cellules à mucus, des cellules ciliées.

On rapproche du KD, le « **kyste éruptif** », à expression gingivale, qui coiffe une dent lactéale ou permanente en cours d'éruption, dont il se sépare totalement. La structure histologique est identique.

Remarque : On appelle **kyste primordial** les kystes qui se développent à la place d'un germe dentaire manquant. Il s'agit d'une étiquette clinique et non histologique. Histologiquement ils sont similaires dans 50% des cas au kyste dentigère. Dans l'autre moitié des cas ils correspondent histologiquement à des tumeurs odontogènes kératekystiques. Il s'agit donc plus d'une entité clinique qu'histologique.

Diagnostic histologique

Les données macroscopiques et topographiques sont essentielles pour le diagnostic. La forme typique est **centrée par la couronne**, le kyste étant attaché à la périphérie, à la jonction émail-cément. Il existe des **formes latéralisées**, ne la recouvrant que partiellement, et des **formes circonférentielles**, étendues à la racine.

L'épithélium typique est malpighien non stratifié de 5 à 10 couches. Lorsque le kyste est de petite taille limité par l'épithélium résiduel de l'émail bicouche il s'agit tout simplement d'un follicule dentaire hyperplasique. Cette distinction n'a pas d'importance clinique.

L'inflammation comme dans notre observation entraîne une hyperplasie épithéliale avec spongieuse. **La présence de cellules à mucus ou de cellules ciliées est en faveur d'un kyste dentigère.** Cet épithélium repose sur un tissu fibreux délicatement collagénisé avec un fond myxoïde qui correspond au mésenchyme du follicule dentaire. Il renferme des îlots d'épithélium odontogène.

On reconnaît parfois la papille dentaire de la dent impactée constitué d'un tissu myxoïde de forme arrondie limité par des odontoblastes. Il ne faut pas confondre cette papille « normale » avec un myxome odontogène.

Diagnostics différentiels

- Les kystes inflammatoires : le diagnostic différentiel repose sur la clinique

Les kystes radiculaires apical ou latéral se développent sur une dent dévitalisée après des soins dentaires ou un traumatisme. Si la dent a été extraite on parle de kyste radiculaire apical résiduel. Ils correspondent à une prolifération de restes de Malassez (restes des canaux de Hertwig) et sont limités par un épithélium malpighien stratifié non kératinisant proliférant

(architecture plexiforme ou rétiforme) associé à une spongieuse et à des éléments inflammatoires en exocytose. Le tissu conjonctif prend l'aspect d'un tissu de granulation oedémateux (plasmocytes, cristaux de cholestérol, macrophages...).

Des structures hyalines lamellaires peuvent s'observer dans l'épithélium (corps de Rushton).

Du matériel étranger d'origine dentaire est souvent présent.

Les kystes radiculaires de l'apex des molaires du maxillaire peuvent être limités par un épithélium de type de respiratoire. A ne pas confondre à ce niveau avec la présence de muqueuse de type sinusal qui témoigne d'une communication avec le sinus (présence d'un chorion oedémateux avec des éosinophiles, quelques glandes salivaires accessoires..).

Si l'épithélium est absent le diagnostic est celui de granulome périapical.

Attention : tous les kystes odontogènes congénitaux peuvent subir des remaniements inflammatoires comme dans notre observation et donc ressembler à des kystes inflammatoires.

Le contexte clinique est donc essentiel.

- Autres kystes congénitaux bénins se développant au contact d'une dent incluse :

- Le kyste périodontal latéral qui se développe à partir de reste de la lame dentaire se situe entre deux dents viables le plus souvent entre les prémolaires. L'épithélium malpighien non kératinisant se caractérise par des foyers d'épaississement (plaques) composés de cellules claires (riche en glycogène) qui peuvent prendre une architecture d'enroulement.
- Le kyste odontogène orthokératinisant (voir chapitre du dd de la tumeur kératokystique odontogène).
- Le kyste odontogène glandulaire : bien que classé avec les kystes il s'agit d'une lésion qui peut être localement destructrice et récidivante. Il se présente comme une clarté uni ou multiloculaire de la mandibule qui souvent montre radiologiquement des signes d'agressivité : déplacement dentaire, destruction de racine, rupture de la corticale osseuse... Il se développe aux dépens de reste de lame dentaire et est limité par un épithélium malpighien non kératinisant ou basaloïde avec des cellules à mucus dispersées et des cavités microkystiques correspondant à des tubes limités par des cellules cubiques. Il s'y associe des « plaques » épithéliales et des cellules claires. Une résection en bloc est conseillée. Le risque de récurrence est élevé (15 à 30%) en cas de simple curetage ou d'énucléation.

- 1 à 2% des kystes associés à une dent impactée correspondent à une tumeur kystique :

Essentiellement un tumeur odontogène kératokystique (voir cas N°02) plus rarement un améloblastome kystique, ou un exceptionnel carcinome mucoépidermoïde.

Traitement et évolution

L'énucléation ou le curetage avec extraction de la dent est curative.

Points importants à retenir

- Le kyste dentigère est le plus fréquent des kystes odontogènes congénitaux.
- La présence de cellules à mucus ou de cellules ciliées au sein de l'épithélium malpighien est un argument en faveur de la nature congénitale du kyste.
- Il se développe au contact d'une dent incluse donc la clinique est essentielle au diagnostic.

REFERENCES

- [1] Takeda Y, Oikawa Y, Furuya I, et al. Mucous and ciliated cell metaplasia in epithelial linings of odontogenic cysts. J Oral Sci 2005;47:77-81.
- [2] Zhang L, Yang L, Zhang L et al. Dentigerous cyst : a retrospective clinicopathological analysis of 2082 dentigerous cysts in British Columbia, Canada. Int J Oral Maxillofac Surg 2010;39:878-82.
- [3] Woo SB. In Oral Pathology : A comprehensive atlas and text. Elsevier Saunders Eds. 2012:328-9.
- [4] Carter L, Carney YL, Perez-Pudlewski D : Lateral periodontal cyst. Multifactorial analysis of a previously unreported series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 1996;81:210-6.
- [5] Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC : Odontogenic kératocysts : a clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. J Oral Maxillofac Surg 1992;50:22-6.
- [6] Dong Q, Pan S, Sun LS : Orthokeratokeratinised odontogenic cyst : a clinicopathological study of 61 cases. Arch Pathol Lab Med 2010;134:271-5.
- [7] Fowler CB, Brannon RB, Kessler HP et al. Glandular odontogenic cyst : analysis of 46 cases with emphasis on microscopic criteria for diagnosis. Head And Neck Pathol 2011;4:364-75.

Cas N°02 Valérie Costes

CHU Montpellier

Renseignements cliniques

Femme de 28 ans, kyste sur la 48 incluse.

Diagnostic

Améloblastome unikystique

Description du cas

Kyste centimétrique limité par un épithélium de 5 à 15 couches d'épaisseur. La couche basale montre un alignement palissadique des noyaux avec polarité inversée. L'épaisseur de l'épithélium est constituée de cellules stellaires lâches avec en surface des cellules luminales plus éosinophiles.

Commentaires

Clinique et épidémiologie

L'améloblastome intraosseux ou central représente la troisième tumeur odontogène après la tumeur tératokystique odontogène et l'odontome. Il ne doit pas être confondu avec l'améloblastome extraosseux périphérique souvent gingival qui a un bon pronostic.

La forme unikystique ou le type plexiforme unikystique apparaît comme une image claire de la mandibule postérieure souvent associée à une dent incluse (dent de sagesse), découvert le plus souvent au cours de la seconde ou troisième décade. Il représente 10 à 15% des améloblastomes et survient chez des sujets plus jeunes que la forme solide (quatrième et cinquième décade).

Description histologique

Kyste limité par 5 à 15 couches d'un épithélium dont la couche basale montre un alignement palissadique des noyaux avec inversion du pôle des cellules basales (les noyaux sont alignés au pôle supérieur). Dans l'épaisseur de cet épithélium les cellules paraissent stellaires et les cellules luminales sont volontiers éosinophiles avec un aspect acanthomateux.

L'améloblastome unikystique plexiforme associe en plus une prolifération plexiforme d'épithélium améloblastique dans la paroi du kyste.

Les remaniements inflammatoires peuvent altérer les aspects typiques et peuvent amener à tort au diagnostic de kyste inflammatoire radiculaire.

Par principe, devant toute lésion kystique des mâchoires on recherchera systématiquement, une composante améloblastique.

Diagnostic différentiel

Le principal problème est de méconnaître l'épithélium améloblastique devant d'importants remaniements inflammatoires qui modifie l'aspect typique.

Lorsque le revêtement est clairement de type améloblastique on peut discuter la tumeur odontogène kystique calcifiante ou kyste de Gorlin.

La Tumeur Odontogène Kystique Calcifiante (TOKC), encore appelée **kyste de Gorlin**, kyste odontogène calcifiant à cellules fantômes, tumeur dentinogène à cellules fantômes, kyste odontogène à cellules fantômes calcifié, est une lésion rare qui représente moins de 1 % des kystes et appartient au groupe des tumeurs odontogènes à cellules fantômes.

Ce groupe de lésions « **odontogènes à cellules fantômes** » semble hétérogène.

En effet, le comportement clinique en est des plus variables, de la lésion bénigne à la lésion métastasiante, avec des formes intermédiaires à agressivité locale. Pour l'instant, il est difficile de préciser s'il s'agit d'entités différentes ou de formes évolutives d'une même tumeur.

- La « **forme kystique** » à évolution bénigne, est individualisée dans la classification OMS de 2005, sous l'appellation « **Tumeur odontogénique kystique calcifiante** » ICD-O 9301/0.

- La « **forme solide** », qui correspond à un néoplasme plus agressif, est individualisée sous le terme de « **Tumeur dentinogène à cellules fantômes** » ICD-O 9302/0.

- Enfin, lorsque la malignité peut être démontrée, la lésion est appelée « **Carcinome odontogène à cellules fantômes** » ICD-O 9302/3.

La TOKC est diagnostiquée à tout âge, avec un maximum de fréquence dans la deuxième et troisième décade et une légère prédominance masculine. Les formes agressives sont observées plus tard, autour de la cinquantaine.

Il existe des formes intra-osseuses centrales et des formes périphériques, extra-osseuses gingivales. Les premières touchent avec une fréquence à peu près égale, mandibule et maxillaires. Elles siègent électivement dans la région canine et prémolaire. Les secondes se présentent comme un nodule gingival exophytique.

L'image radiologique varie du simple kyste à la tumeur entièrement solide, avec dans tous les cas, des calcifications. Dans un tiers des observations, on visualise une dent incluse.

Dans la variante kystique la cavité est bordée par un épithélium odontogène, de 4 à 10 cellules d'épaisseur, dont la couche basale est faite de cellules cubo-cylindriques avec **différenciation améloblastique**. Les couches supérieures ressemblent au **reticulum stellaire**. La présence de

cellules fantômes est caractéristique. Ces cellules épithéliales, momifiées par une kératinisation massive, ont un aspect globuleux, avec un cytoplasme acidophile à contours nets, des noyaux clarifiés ou condensés, parfois absents, l'ensemble rappelant le pilomatrixome cutané. Les **calcifications** sont constantes mais en nombre variable.

L'épithélium repose sur un tissu fibreux, parfois inflammatoire, qui peut renfermer des **micro-kystes satellites** et des îlots de **dentine dysplasique** (dentinoïde).

La TOKC peut être associée à d'autres tumeurs odontogènes : odontome (20 % des cas), améloblastome, tumeur adénomatoïde odontogène...

La majorité des tumeurs, centrales ou périphériques, sont facilement énucléées et ne récidivent pas.

Traitement et évolution

A la différence des formes solides qui nécessitent une résection monobloc les formes kystiques d'améloblastome peuvent être traitées par énucléation. La forme unikystique sans contingent intramural a un taux de récurrence faible aux alentours de 6% après énucléation. S'il existe un contingent intramural, le risque de récurrence est de 35% et il est donc important de le signaler.

Points important à retenir

- L'améloblastome unikystique présente un taux de récurrence beaucoup plus faible que l'améloblastome solide et peut donc être traité par énucléation simple.
- Le risque est de méconnaître l'épithélium améloblastique en cas de remaniements inflammatoires importants.
- L'association épithélium améloblastique, cellules fantômes, calcifications et dentine doit faire porter le diagnostic de tumeur odontogène kystique calcifiante.

REFERENCES

[1] Li TJ, WU YT, Yu SF et al. Unicystic ameloblastoma: a clinicopathologic study of 33 Chinese patients. Am J Surg Pathol 2000;24:1385-92.

[2] Philippsen HP, Reichart PA. Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. Oral Oncol 1998;34:317-25.

Cas N°03 Valérie Costes

CHU Montpellier

Renseignements cliniques

Homme de 32 ans. Kyste uniloculaire de la mandibule postérieure.

Diagnostic

Tumeur kératokystique odontogène (kértokyste odontogène)

Description du cas

Kyste d'environ 1,5 cm limité par un épithélium malpighien kératinisé avec parakératose. Par place la couche basale paraît haute avec présence de ponts intercellulaires. Le kyste est pluridiverticulaire avec présence de « vésicules filles » ou « kystes satellites » dans la paroi.

Commentaires

Clinique et épidémiologie

Le kératokyste odontogène (tumeur odontogène kératokystique) a été reclassée avec les tumeurs du fait de son comportement localement agressif, de son index de prolifération élevé avec expression supra-basale de P53 et dans les cas associés au syndrome des carcinomes naevoïdes à cellules basales (syndrome de Gorlin) à une perte d'hétérozygotie du gène suppresseur de tumeur PTCH.

40% des cas sporadiques surviennent entre la troisième et la quatrième décennie avec une répartition de 2H/1F. Il correspond à une radio-clarté généralement uniloculaire de la mandibule postérieure (70%).

Un tiers des cas est associé à une dent impactée.

Dans la forme syndromique les lésions sont multiples et s'accompagnent de côtes bifides, de calcifications de la faux cérébrale, de fibromes ovariens, de puits cutanés palmo-plantaires et parfois d'un médulloblastome. Cette mutation est aussi décrite dans certains kératokystes non syndromiques.

Description histologique

Le kyste est limité par un épithélium malpighien de 4 à 10 couches avec hyperkératose parakératosique (elle peut être focalement orthokératosique) et une surface ondulée. Les noyaux de la couche basale prennent un aspect caractéristique palissadique. Des débris de kératine remplissent la lumière. Des kystes satellites sont présents dans la paroi.

L'index de prolifération n'est pas négligeable et P63 et P53 sont exprimés par les cellules suprabasales.

Diagnostic différentiel

- **Le kyste odontogène orthokératinisant** comme son nom l'indique est limité par un épithélium sans parakératose. On ne retrouve pas l'aspect palissadique des couches basales ni les kystes satellites. Le diagnostic différentiel est important car il s'agit d'un kyste congénital au faible pouvoir de récurrence.

Traitement et évolution

Le taux de récurrence varie de 10 à 40% en fonction du traitement initial. Une résection monobloc ou une énucléation avec application de solution de Carnoy est conseillée. Le curetage n'est pas indiqué.

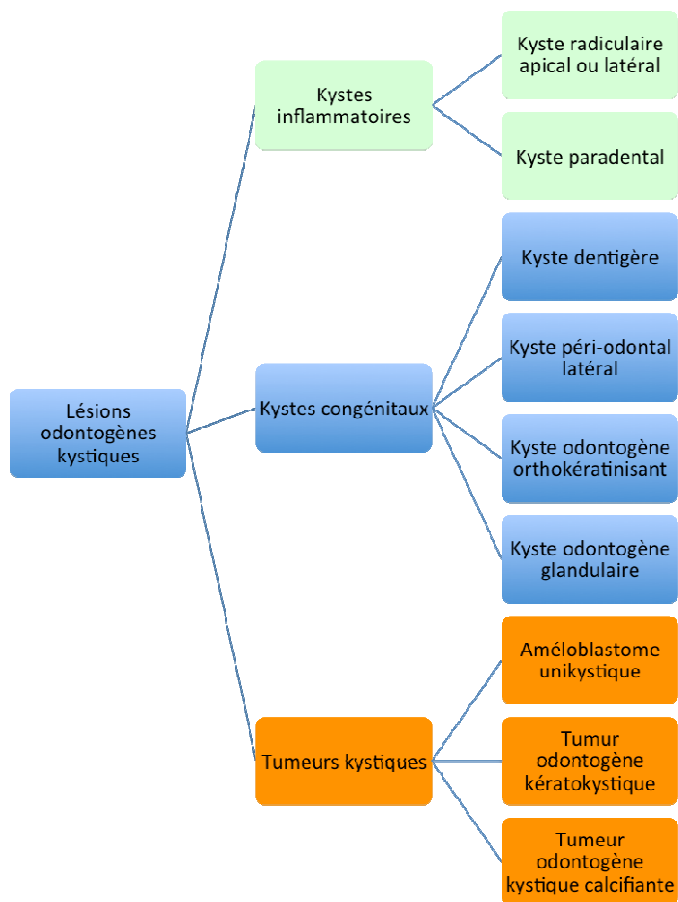
Points importants à retenir

- La tumeur odontogène kératokystique est localement agressive
- La présence d'une couche basale « proliférative » et de kystes satellites sont caractéristiques

REFERENCES

- [1] Agaram NP, Collins BM, Barnes L et al. Molecular analysis demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. Arch Pathol Lab Med 2004;128:313-7.
- [2] Aragaki T, Michi Y, Katsube K et al. Comprehensive keratin profiling reveals different histopathogenesis of keratocystic odontogenic tumor and orthokeratinized odontogenic cyst. Hum Pathol 2010;41:1718-25.
- [3] Boffano P, Ruga E, Gallesio C, Keratocystic odontogenic tumor: preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 lésions from University of Turin. J Oral Maxillofac Surg 2010;68:2994-9.
- [4] Gurgel CA, Ramos EA, Azevedo RA, et al. Expression of Ki-67, p53 and p63 proteins in keratocystic odontogenic tumors: an immunohistochemical study. J Mol Histol 2008;39:311-6.
- [5] Henley J, Summerlin DJ, Tomich C et al. Molecular evidence supporting the neoplastic nature of odontogenic keratocysts : a laser capture microdissection study of 15 cases. Histopathology 2005;47:582-6.

Tableau 1: classification des kystes odontogènes



Cas N°04 Françoise Plantier

Hôpital Tarnier - Cochin, Paris

Renseignements cliniques

Femme de 38 ans aux antécédents de condylome vulvaire. Lésion blanche du bord droit de la langue, unique, ancienne mais récemment devenue érosive et douloureuse. Tabagisme pendant quelques années de jeunesse.

Diagnostic

Néoplasie intraépithéliale avec foyers de dysplasie sévère

Description du cas

L'épithélium n'est que modérément épaissi mais il présente des crêtes irrégulières. La couche cornée est trop épaisse pour le siège de la biopsie, elle comporte des secteurs de parakératose et on observe une épaisse couche granuleuse comme sur la peau. A la basale il existe un désordre architectural avec perte de l'aspect palissadique, une discrète irrégularité des noyaux et quelques mitoses suprabasales. **Tout ceci remplit les critères d'une dysplasie légère ou néoplasie intraépithéliale de bas grade.**

Mais une seconde biopsie faite plus en arrière dans la même lésion, ainsi que la pièce d'exérèse pratiquée ensuite montreront des **secteurs de dysplasie dite sévère.**

Commentaires

Epidémiologie

Les proliférations tumorales malpighiennes in situ ou invasives s'observent de plus en plus chez les moins de 40 ans. D'autres agents carcinogènes que le tabac peuvent être suspectés : en l'occurrence la patiente a fumé du cannabis tous les jours entre 20 et 25 ans. L'effet carcinogène du cannabis n'est pas bien connu et les études en la matière sont contradictoires, mais la fumée d'un joint est plus toxique que celle du tabac faisant inhaler 6 ou 7 fois plus de goudrons et de monoxyde de carbone que la cigarette. On ne s'appesantit probablement pas assez sur ce phénomène.

Clinique

On distingue trois types cliniques de néoplasie intraépithéliale : la forme avec érythème persistant, en plaque rouge, la forme conjuguant avec irrégularité érythème et kératose (rouge et blanc), la forme « mosaïque » en plaque rouge semée de points blancs. Il existe des formes intermédiaires, des formes érodées et parfois un faux aspect de muqueuse normale. L'érythème est essentiellement dû à l'inflammation et la couleur blanche à une kératinisation

plus ou moins prononcée.

Histologie

Avec ces aspects cliniques différents, l'image histologique est celle d'un épithélium plus ou moins épaissi, peuplé de cellules atypiques et mitotiques plus ou moins nombreuses. Une lésion qui n'est pas homogène cliniquement requiert plusieurs prélèvements biopsiques car l'on ne peut se fier à l'aspect histologique d'une seule zone, comme dans le cas présent. Si l'on n'observe d'atypies que basales, cela ne signifie pas qu'il s'agit d'une dysplasie dite légère.

Les néoplasies intraépithéliales ont d'abord été classées en quatre « stades » (dysplasie légère, moyenne, sévère et carcinome in situ), puis trois (néoplasie intraépithéliale orale = OIN 1, OIN 2, OIN3), puis deux (OIN de bas grade et OIN de haut grade). On rencontre néanmoins des OIN de grade différent à différents endroits de la lésion, des OIN que l'on ne parvient pas à classer dans l'un ou l'autre groupe, des OIN répondant aux critères du bas grade mais semblant, subjectivement - mais rien n'est parfaitement objectif en la matière - plus bourgeonnantes et plus proches de l'invasion que certains hauts grades et que l'on pourrait peut-être appeler « néoplasie intraépithéliale de type différencié » comme cela se fait en pathologie vulvaire. On sait le manque de reproductibilité de cette évaluation, non seulement entre observateurs différents mais aussi d'un jour à l'autre chez le même pathologiste. Et puis il existe des sites à haut risque (plancher buccal, région pelvi-linguale, palais mou) ainsi que des conditions de haut risque (drogues, immunosuppression, histoire familiale de cancer etc...). Aussi nous proposons de ne pas être catégorique et de ne conclure que « néoplasie intraépithéliale ».

L'immunohistochimie (P53, P63, MIB1) n'est guère, dans la pratique, utile au diagnostic. L'immunomarquage anti-P16 est le plus souvent négatif et sa positivité ne changerait ni la conduite thérapeutique, ni le pronostic.

Traitement et évolution

Les OIN sont de lente évolution, avec un passage à l'invasion se produisant parfois à plus de 10 ans d'intervalle. La régression spontanée est bien difficile à prouver. Quand les lésions deviennent invasives, l'évolution semble plus rapide.

L'exérèse de toute la lésion avec des marges de sécurité et un examen histologique de la pièce en totalité, plus ou moins avec greffe, apparaît nécessaire.

La surveillance prolongée est obligatoire, surtout quand on a déterminé des facteurs de risque.

Diagnostics différentiels

- **La simple kératose tabagique** : Elle ne comporte pas de désordre architectural, d'atypies

ou de mitose. Si elle peut être hyperplasique, elle n'est pas atypique.

- **La régénération épithéliale** : En cas de réépithélialisation d'une perte de substance, les cellules jeunes, aux noyaux fortement nucléolés, tassées les uns sur les autres, peuvent en imposer pour une lésion dysplasique. Il faut donc être prudent, tout en gardant à l'esprit qu'une néoplasie intraépithéliale peut parfois s'éroder (et montrer une régénération).

- **Le lichen plan** : Bien que la lésion soit inflammatoire, l'infiltrat n'est pas véritablement lichénoïde (il est trop profond, pas assez collé à la basale) et une lésion buccale unique est peu vraisemblable pour un lichen plan. Toutefois le lichen plan est un facteur de risque de la néoplasie intraépithéliale orale.

Points importants à retenir

- La gradation d'une dysplasie est peu fiable.
- Certaines dysplasies répondant aux critères d'un bas grade sont agressives.
- Les néoplasies sont maintenant courantes chez des sujets de moins de 40 ans,.
- L'exérèse complète avec marge est nécessaire.

REFERENCES

[1] Arsenic R, Kurrer MO. Differentiated dysplasia is a frequent precursor or associated lesion in invasive squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. *Virchows Arch* 2013;462:609-17.

[2] Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia : their weaknesses and utility. *Head and Neck Oncology* 2009;11:1-11.

[3] Kuffer R. La muqueuse buccale, de la clinique au traitement. 2009. Editions Med'Com.

[4] Woo SB. *Oral Pathology*. 2012. Saunders 1st edition.

Cas N°05 Françoise Plantier

Hôpital Tarnier - Cochin, Paris

Renseignements cliniques

Homme de 51 ans, pakistanais, tabagique. Lésion blanche, fixe, rétro-commissurale gauche.

Diagnostic

Kératose verruqueuse

Description du cas

On observe un foyer d'acanthose avec papillomatose revêtu d'une très épaisse othokératose avec une couche granuleuse. Les crêtes épithéliales sont arrondies. Les noyaux sont fortement nucléolés avec quelques mitoses à la basale. Il n'existe pas de véritable désordre architectural. Il s'agit donc d'un **foyer de kératose presque verruqueuse**, dont l'origine tabagique est probable.

Commentaires

Clinique et épidémiologie

Le tabagisme induit des lésions blanches de la muqueuse buccale d'aspect clinique variable selon l'ancienneté, l'importance et le type d'utilisation du tabac. La kératose du fumeur de pipe, par exemple, est différente de celle du fumeur de cigarette ou de celui qui chique. L'aspect varie aussi selon les drogues associées, comme l'alcool. Il s'agit ici d'un chiqueur de Bétel, rencontré en France dans la population immigrée. Cette habitude touche 600 millions de personnes des deux sexes dans le monde et est la cause de lésions buccales tantôt lichénoïdes, tantôt kératosiques épaisses. Elle peut aboutir à l'état de fibrose orale sous-muqueuse qui ressemble cliniquement et histologiquement à l'état post-lichénien, aboutissement de l'évolution du lichen plan.

Le carcinome verruqueux buccal peut se développer sur ce type de lésion, ainsi que sur lichen plan ou encore candidose chronique rétrocommissurale, en passant probablement par le stade d'hyperplasie verruqueuse, de définition assez vague et correspondant à toute une série d'aspects histologiques. Ce genre de lésion peut aussi rentrer dans le cadre d'une PVL (leucoplasie verruqueuse proliférante).

Traitement et évolution

Le traitement est chirurgical avec un suivi constant.

Les variantes histologiques

Il y a toute une gamme de ce type de lésion selon le type et l'épaisseur de la couche

kératinisée et selon le type et l'intensité de l'hyperplasie épithéliale sous la kératose. Il n'y a pas à attendre d'aide de l'immunohistochimie.

Quand l'hyperplasie épithéliale est très marquée, elle peut être difficile à différencier d'un carcinome verruqueux, dont elle constitue très vraisemblablement le précurseur/

Des néoplasies intraépithéliales de différents types peuvent s'y associer.

Diagnostics différentiels

- **Lichen plan verruqueux** : le lichen plan buccal revêt de nombreuses formes clinico-pathologiques et évolutives. Il peut être érythémateux, érosif, bulleux, pigmenté, atrophique. Il peut être actif ou quiescent.

Trois formes conjuguent à des degrés divers l'hyperkératose et l'hyperplasie épithéliale tandis que l'infiltrat inflammatoire lichénien et les nécroses peuvent être absents ou très discrets.

La forme hyperkératosique est cliniquement blanche, épaisse, à surface lisse. Au dessus d'un épithélium atrophique ou acanthosique, il y a une ortho- ou une parakératose d'épaisseur assez régulière

La forme verruqueuse encore un peu plus épaisse mais en surface rugueuse, en langue de chat. Il existe une couche de kératine très épaisse avec des reliefs en pointe (clocher d'église)

La forme hypertrophique montre sous une hyperkératose, une hyperplasie épithéliale plus marquée avec acanthose et des crêtes allongées et épaissies. Les diagnostics différentiels sont l'hyperplasie verruqueuse et la PVL (leucoplasie verruqueuse proliférante des anglophone-saxons).

- **Candidose chronique rétro-commissurale** (candidose papillomateuse et hyperkératosique), lésion chronique le plus souvent rétrocommissurale unilatérale et chez des patients fumeurs. On y retrouve des micro-abcès de polynucléaires et des filaments au PAS.

- **Hyperplasie verruqueuse et carcinome verruqueux.**

- **Leucoplasie verruqueuse proliférante (PVL)**: lésions blanches plurifocales et souvent verruqueuse, parfois papillaire, évoluant vers le carcinome verruqueux. Le diagnostic en est souvent rétrospectif.

Points important à retenir

- Il existe un continuum histologique entre kératose verruqueuse, hyperplasie verruqueuse et carcinome verruqueux, entités mal connues et mal définies cliniquement et histologiquement.

- Du fait d'une confusion dans les termes employés, de la diversité des auteurs étudiant le sujet, de l'épidémiologie des lésions, la littérature sur le sujet est très difficile à exploiter.

- L'exérèse complète est nécessaire.

REFERENCES

- [1] Bagan J Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia : a concise update. Oral Dis 2010;16:328-32.
- [2] Kuffer R. La muqueuse buccale, de la clinique au traitement. 2009. Editions Med'Com.
- [3] Wang YP, Chen HM. Oral verrucous hyperplasia : histologic classification, prognosis, and clinical implications. J Oral Pathol Med 2009;38:651-6.
- [4] Woo S Bin. Oral Pathology. 2012. Saunders 1st edition.

Cas N°06 Michel Wassef

Hôpital Lariboisière, Paris

Renseignements cliniques

Lésion de l'angle de la mandibule développée au contact de la dent 46 et de la 47 non sortie, la dent 48 étant absente chez un enfant de 11 ans. Masse bien limitée sur le panoramique dentaire.

Diagnostic

Fibrome améloblastique

Description du cas

Il s'agit d'une tumeur comportant une composante mésenchymateuse fibro-myxoïde assez richement cellulaire, rappelant la pulpe dentaire, et d'une composante épithéliale faite essentiellement de structures rubanées plus ou moins ramifiées ressemblant à de l'épithélium améloblastique. Dans une petite zone, ces structures épithéliales forment des éléments folliculaires. On observe très focalement, au contact de structures épithéliales, une substance safranophile faisant évoquer de la dentine. Il n'y a pas de mitose en nombre appréciable, pas d'atypie.

Commentaires

Clinique et épidémiologie

Le fibrome améloblastique est une tumeur rare. Il se rencontre surtout chez le sujet jeune (âge moyen autour de 15 ans). Il peut cependant survenir presque à tout âge, de quelques semaines à plus de 60 ans. Il se présente comme une masse déformant la mâchoire ou par une anomalie de l'éruption d'une ou plusieurs dents. Il siège de préférence dans la région molaire mandibulaire. Radiologiquement, c'est une lésion hypodense, bien limitée.

Les variantes histologiques

La densité cellulaire du fond mésenchymateux est variable de même que l'abondance de la composante améloblastique. Exceptionnellement, la lésion peut se développer en extra-osseux, au niveau de la gencive (fibrome améloblastique périphérique). Exceptionnellement également, les cellules mésenchymateuses peuvent prendre (comme dans d'autres lésions odontogènes) un aspect de cellules granuleuses. La production de matériel dentaire (dentine ou dentine + émail) amène à porter les diagnostics, respectivement, de fibro-dentinome améloblastique et de fibro-odontome améloblastique. La présence d'atypies et surtout de mitoses doivent faire discuter le fibrosarcome améloblastique, lésion généralement très agressive et rapidement évolutive.

Diagnostics différentiels

- **Le follicule dentaire hyperplasique** : c'est le premier diagnostic différentiel à envisager. Il est constitué de mésenchyme dentaire éventuellement associé à des restes de l'organe de l'émail d'aspect histologique très proche du fibrome améloblastique. Les données radiologiques sont essentielles : simple clarté radiologique entourant la couronne d'une dent pour le follicule hyperplasique et lésion lytique plus importante déplaçant les dents pour le fibrome améloblastique.

- **Les autres lésions odontogènes associant composantes mésenchymateuse et épithéliale** : le myxome et le fibrome odontogène. Ils peuvent contenir des travées épithéliales dans fond mésenchymateux. Le fond mésenchymateux est plus hétérogène que dans le fibrome améloblastique, avec alternance de substance myxoïde et de fibres de collagène pour le myxome, un aspect plus fibreux pour le fibrome. La composante épithéliale est d'abondance variable, souvent réduite. Elle est constituée de fines travées de cellules cubiques, parfois en 2 couches, sans différenciation améloblastique.

- **Les lésions odontogènes purement épithéliales ou purement mésenchymateuses** : elles seront éliminées sur l'existence d'une double composante.

- **Les lésions non-odontogènes** : Il s'agit essentiellement de lésions fibreuses.

Traitement et évolution

Le traitement du fibrome améloblastique est chirurgical et l'énucléation avec curetage complet sont en général suffisants. Les récurrences sont possibles et se traitent de la même manière. Les formes malignes (fibrosarcome améloblastique) sont exceptionnelles. Elles sont reconnues sur la densité cellulaire plus importante de la composante conjonctive associée à des atypies et des mitoses qui peuvent aussi être retrouvées dans la composante épithéliale.

Points importants à retenir

- Le fibrome améloblastique est constitué de mésenchyme rappelant la pulpe dentaire et d'éléments épithéliaux améloblastique.
- C'est une lésion rare, du sujet jeune, bien limitée et traitée par exérèse complète.
- Éliminer un exceptionnel fibrosarcome améloblastique sur l'absence d'atypie et de mitoses en grand nombre.

REFERENCES

- [1] Shanmugaratnam K. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. 2^{ème} ed. Sobin LH, editor. Berlin: Springer; 1991. 204 p.
- [2] Takeda Y. Granular cell ameloblastic fibroma, ultrastructure and histogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:190-5.
- [3] Dallera P, Bertoni F, Marchetti C, Bacchini P, Campobassi A. Ameloblastic fibroma: a follow-up of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:199-202.
- [4] Takeda Y. Ameloblastic fibroma and related lesions: current pathologic concept. *Oral Oncol* 1999;35:535-40.
- [5] Pontes HA, Pontes FS, Lameira AG, Salim RA, Carvalho PL, Guimaraes DM, et al. Report of four cases of ameloblastic fibro-odontoma in mandible and discussion of the literature about the treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:e59-63.
- [6] Gilani SM, Raza A, Al-Khafaji BM. Ameloblastic fibrosarcoma: A rare malignant odontogenic tumor. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013.
- [7] Kadlub N, Kreindel T, Belle Mbou V, Coudert A, Ansari E, Descroix V, et al. Specificity of paediatric jawbone lesions: Tumours and pseudotumours. *J Craniomaxillofac Surg* 2013.

Cas N°07 Michel Wassef

Hôpital Lariboisière, Paris

Renseignements cliniques

Patiente de 50 ans, présentant depuis plusieurs mois une tuméfaction mandibulaire gauche. Le panoramique montre une lésion bien limitée, de densité osseuse, du secteur postérieur de la branche horizontale de la mandibule respectant le rebord basilaire et les corticales latérales et médiales dont elle est séparée par un liseré clair. Exérèse par voie endobuccale avec respect de la continuité de la mandibule.

Diagnostic

Fibrome ossifiant

Description du cas

La pièce opératoire mesure 35 x 26 x 20 mm. Elle est ovoïde, régulière. A la tranche de section, on observe un aspect fasciculé, fibreux, blanchâtre, dense.

Il s'agit d'une tumeur dense, fibreuse, bien limitée, faite de faisceaux enchevêtrés de cellules fusiformes aux noyaux allongés, réguliers. L'activité mitotique est très modérée. Présence de formations ossifiées, nodulaire ou plus étirées, de taille petite à moyenne, peu anastomosées, irrégulièrement dispersées. Dans certaines zones la cellularité est augmentée. Il n'est pas observé de nécrose tumorale. En périphérie, la corticale est amincie et en grande partie lysée avec quelques images d'ossification périostée. En surface, la lésion est bordée par un épithélium malpighien hypertrophique, siège d'une discrète parakératose en surface. Le chorion sous jacent est volontiers inflammatoire.

Commentaires

Clinique et épidémiologie

Les fibromes ossifiants affectent essentiellement le squelette cranio-facial mais des localisations aux os longs sont rapportées. Trois formes sont actuellement individualisées (OMS) : la forme classique, le fibrome ossifiant psammomatoïde juvénile et le fibrome ossifiant trabéculaire juvénile.

Les nombreuses dénominations anciennes utilisant le terme "cémentifiant" (fibrome cémentifiant ou cémento-ossifiant par exemple) sont abandonnées: la nature osseuse ou cémentaire du matériel minéralisé étant discutée. La mise en évidence d'une anomalie du gène HRPT2 dans quelques cas de fibrome ossifiant, confirme bien qu'il s'agit d'une entité distincte de la dysplasie fibreuse. Ce gène, situé en 1q, est également impliqué dans le

syndrome HPT-JT (hyperparathyroïdie - tumeur des mâchoires) qui est une maladie autosomique dominante se traduisant par des lésions tumorales ou hamartomateuses diverses : adénome, hyperplasie ou carcinome parathyroïdien, fibrome ossifiant des mâchoires (chez 40 % des patients), tumeurs de Wilms (néphroblastomes), kystes, hamartomes et adénomes rénaux, adénocarcinomes papillaires du rein, adénocarcinomes pancréatiques et adénomes oncocytaires thyroïdiens.

Différentes formes de fibrome ossifiant

Fibrome ossifiant classique (cas présenté)

Clinique et imagerie : Il se manifeste chez des patients de la deuxième à la quatrième décennie avec un âge moyen de 30 à 35 ans. Il affecte plus fréquemment la femme. Il se développe de préférence dans les zones pourvues de dents avec une prédilection pour la portion postérieure de la mandibule. Radiologiquement, la densité osseuse de la lésion est variable. La lésion est ovoïde, régulièrement convexe et bien limitée.

Histologie : Le fond fibreux est moyennement ou richement cellulaire mais de densité cellulaire variable dans une même lésion. Les cellules fusiformes peuvent prendre une disposition storiforme. La vascularisation est peu marquée. Les structures osseuses sont globuleuses, sphéroïdes ou ovales, parfois plus allongées semblant provenir de la fusion des précédentes. Cet os est fibrillaire, peu cellulaire et il n'y a pas (ou peu) de liseré ostéoblastique ni de fibre de Sharpey.

Parfois, des structures arrondies, acellulaires et basophiles rappellent le ciment. On peut aussi voir de l'os lamellaire. La proportion des éléments ossifiés est variable d'une zone à l'autre. Les cellules géantes sont rares. Les limites périphériques de la lésion sont nettes.

Fibrome ossifiant psammomatoïde juvénile

Clinique et imagerie : Il atteint des sujets plus jeunes (âge moyen 20 ans), sans prédominance féminine. Il est localisé essentiellement dans les régions orbito-sinusiennes et intéresse souvent l'ethmoïde ou le sinus frontal, avec une densité mixte, hétérogène en imagerie.

Histologie: Le fond est souvent très cellulaire, avec quelques mitoses normales. Les structures osseuses sont arrondies ou de forme plus irrégulières, acellulaires ou peu cellulaires. Elles n'ont pas les contours lisses des sphéroïdes du fibrome ossifiant classique et sont souvent entourées par une couche de collagène non minéralisé, parfois radié. Ce halo de collagène peut faire fusionner les structures ossifiées entre elles en formations plus complexes). Les structures psammomatoïdes du fibrome ossifiant psammomatoïde juvénile n'ont pas la régularité des contours ni le caractère lamellaire concentrique des calcosphérites ("psammomes") des méningiomes.

Fibrome ossifiant trabéculaire juvénile

Clinique et imagerie : Il se voit essentiellement chez l'enfant (80% avant 15 ans) mais peut se voir chez l'adulte. Il existe peut-être une discrète prédominance masculine. Il atteint essentiellement les maxillaires, un peu moins la mandibule et plus rarement la région fronto-ethmoïdoorbitaire. Il peut connaître une croissance rapide, surtout chez le jeune enfant mais peut aussi croître plus lentement. Radiologiquement, la lésion est souvent radiotransparente, bien délimitée.

Histologie : La lésion est très cellulaire avec peu de production de collagène. Les mitoses sont souvent retrouvées, sans anomalies. De l'ostéoïde est présente, parfois sous forme de petites flammèches pouvant englober des ostéoblastes, parfois en travées de formes irrégulières qui peuvent s'anastomoser. Ces travées sont de structure fibrillaire et sont richement cellulaires, rappelant celles de la dysplasie fibreuse. Elles sont par contre bordées par des liserés ostéoblastiques turgescent.

Diagnostics différentiels

- Dysplasie fibreuse

C'est une maladie génétique sporadique due à une mutation somatique du gène GNAS1 codant pour la sous-unité alpha de la protéine G activatrice (G α), situé en 20q 13.2-13. Cette mutation entraîne l'activation de l'adénylate cyclase d'où une augmentation de l'AMP cyclique qui est impliquée dans la prolifération et la différenciation des pré-ostéoblastes. Les anomalies osseuses seraient dues à un défaut du remodelage de l'os embryonnaire en os mature avec une impossibilité de réorientation des travées osseuses en fonction des contraintes mécaniques et un défaut de minéralisation. On distingue 2 types principaux de dysplasie fibreuse : mono-ostéotique et poly-ostéotiques.

La forme mono-ostéotique est la plus fréquente (80 à 85%). Elle affecte le massif facial ou la base du crâne dans 25 à 30%. Au niveau cranio-facial, l'atteinte de plusieurs os contigus est considérée comme une atteinte osseuse unique. L'atteinte isolée du squelette cranio-facial est considérée par certains comme une entité particulière (dysplasie fibreuse cranio-faciale).

La forme poly-ostéotique est plus rare (15 à 20%) et comporte une atteinte cranio-faciale dans près de la moitié des cas. Elle affecte plus souvent la femme (sex ratio 3:1) et des sujets plus jeunes. Dans 3% des cas elle entre dans le cadre d'un syndrome d'Albright (ou syndrome de McCune-Albright) et s'accompagne de taches café au lait et d'une endocrinopathie Très

exceptionnellement, elle peut être associée à des myxomes intramusculaires (syndrome de Mazabraud).

Imagerie : La dysplasie fibreuse entraîne un épaissement et une déformation progressifs des os atteints, avec longtemps une conservation de la forme générale et des contours osseux, en particulier des concavités. Elle est en général minéralisée, avec un aspect en verre dépoli ou en peau d'orange. Les dents sont peu déplacées et leurs racines sont rarement résorbées. Par contre, la lamina dura (couche d'os dense péri-radriculaire) est souvent remplacée par l'os pathologique et le ligament alvéolo-dentaire (desmodonte) est aminci. L'atteinte des sinus se traduit le plus souvent par leur comblement plus ou moins marqué. En cas de kystisation (association avec un kyste anévrisimal), les lésions peuvent devenir plus globuleuses, plus sphériques, perdant leur raccordement fusiforme insensible avec l'os normal.

Histologie : La dysplasie fibreuse est faite d'un tissu fibreux plus ou moins cellulaire et collagène (fig. 3 et 4). Les cellules sont fusiformes, régulières, sans mitoses. Ce tissu englobe des formations osseuses de formes variées, souvent curvilignes ou plus irrégulières, en caractères chinois, faites majoritairement d'os fibrillaire (ou "tissé") contenant généralement de nombreux ostéocytes. Les fibres de Sharpey (petits faisceaux de fibres de collagène se continuant des zones fibreuses vers les spicules osseux) sont assez caractéristiques des dysplasies fibreuses et du fibrome ossifiant trabéculaire juvénile (voir plus loin). Ces fibres, comme l'aspect d'os tissé, sont mieux visibles en lumière polarisée ou sur le trichrome de Masson. Des liserés ostéoblastiques et des foyers d'os lamellaire ne sont retrouvés que de façon focale. Les cellules géantes sont rares, sauf si des foyers de kyste anévrisimal sont présents. Les lésions se continuent de façon assez insensible avec l'os normal. *Les foyers de cartilage qui peuvent se rencontrer dans les lésions de dysplasie fibreuse des os longs, ne se voient pas dans les dysplasies fibreuses cranio-faciales.*

La transformation sarcomateuse est rare, se produisant dans environ 0,5% des dysplasies fibreuses (et jusqu'à 4% des cas associés au syndrome de McCune-Albright). Elle se fait sous la forme d'un ostéosarcome ou d'un fibrosarcome. Le traitement des formes cranio-faciales est indiqué en cas de compression ou de risque de compression nerveuse, en particulier du nerf optique. Une autre indication est la correction des déformations inesthétiques des contours de la face. Cette correction se fait par résection incomplète de la lésion, à la demande (résection modelante). Une récurrence des déformations est possible (25 à 50% des cas).

- Dysplasies osseuses (ou cémento-ossifiantes)

Il s'agit d'un groupe de lésions réactionnelles ou dysplasiques prenant naissance au contact ou au sein du ligament alvéolodentaire, dans la région des apex dentaires. Elles affectent avec

une plus grande fréquence les patientes de race noire, d'âge moyen. Elles sont pour la plupart asymptomatiques. Leur découverte et leur diagnostic sont essentiellement radiologiques. Elles ne sont qu'exceptionnellement biopsiées ou opérées et les anatomopathologistes y sont donc très rarement confrontés. Leur nosologie et leur nomenclature sont complexes, ce qui traduit le flou de nos connaissances. Dans la nomenclature de ces lésions, les termes "osseuse" et "cémento-ossifiante" sont en général interchangeables. On peut distinguer schématiquement les formes localisées (dysplasie osseuse ou cémentaire périapicale et dysplasie osseuse focale) et les formes étendues représentées par la dysplasie cémento-ossifiante floride et par le cémentome géant familial.

Histologie : Quelque soit leur type, ces lésions sont constituées d'un tissu fibreux englobant des travées osseuses d'os tissé immature et/ou d'os lamellaire mature, souvent accompagnées de formations globuleuses acellulaires d'aspect cémentaire. Elles peuvent ressembler à un fibrome ossifiant (mais avec une mauvaise limitation) ou à une dysplasie fibreuse. Les données radiologiques et cliniques sont indispensables pour le diagnostic.

Traitement et évolution

Le traitement est chirurgical et l'énucléation ou le curetage complet est en général suffisant. Le fibrome ossifiant classique ne récidiverait que rarement mais des récurrences, parfois itératives ont été rapportées. La tendance actuelle est de conseiller une surveillance à long terme. Les récurrences sont traitées de la même manière. Les fibromes ossifiants trabéculaires juvéniles et psammomatoïdes juvéniles récidivent plus souvent (25 à 58% des cas). Un traitement plus agressif semble cependant inutile chez des sujets jeunes, les récurrences restant accessibles à la chirurgie. Il est difficile de prévoir les récurrences d'après l'aspect histologique de la lésion. Il n'a pas été rapporté de "transformation maligne" d'un fibrome ossifiant.

Points importants à retenir

- Si dans leurs formes typiques les lésions fibro-ossifiantes des mâchoires et du massif facial peuvent être reconnues histologiquement, les aspects intermédiaires ou trompeurs sont nombreux, surtout sur prélèvements partiels.
- La confrontation des aspects histologiques avec les données de l'imagerie, voire les constatations opératoires reste cruciale pour aboutir au diagnostic.

REFERENCES

- [1] Shanmugaratnam K. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. 2^{ème} ed. Sobin LH, editor. Berlin: Springer; 1991. 204 p.
- [2] El-Mofty S. Psammomatoid and trabecular juvenile ossifying fibroma of the craniofacial skeleton: two distinct clinicopathologic entities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:296-304.
- [3] Pimenta FJ, Gontijo Silveira LF, Tavares GC, Silva AC, Perdigao PF, Castro WH, et al. HRPT2 gene alterations in ossifying fibroma of the jaws. *Oral Oncol* 2006;42:735-9.
- [4] Toyosawa S, Yuki M, Kishino M, Ogawa Y, Ueda T, Murakami S, et al. Ossifying fibroma vs fibrous dysplasia of the jaw: molecular and immunological characterization. *Mod Pathol* 2007;20:389-96.
- [5] Eversole R, Su L, ElMofty S. Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex. A review. *Head Neck Pathol* 2008;2:177-202.
- [6] Gnanadeepam S, Ponniah I. Ossifying fibroma with non-specific cystic degeneration: a case report. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16:101-5.
- [7] Slootweg PJ. Juvenile trabecular ossifying fibroma: an update. *Virchows Arch* 2012;461:699-703.