



Corso di Laurea Specialistica
in Odontoiatria e Protesi Dentaria
Corso di Laurea in Igiene Dentale
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

VIII congresso di patologia e chirurgia oro-maxillo-facciale
il cavo orale
come spia di patologie sistemiche
trieste 19-20 giugno 2015



Manifestazioni orali delle malattie dermatologiche

Marco Meleti, DDS, PhD

Master in Chirurgia e Patologia Orale
Direttore Prof. Paolo Vescovi
Università di Parma



Corso di Laurea Specialistica
in Odontoiatria e Protesi Dentaria
Corso di Laurea in Igiene Dentale
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

VIII congresso di patologia e chirurgia oro-maxillo-facciale

**il cavo orale
come spia di patologie sistemiche**

trieste 19-20 giugno 2015



**Il sottoscritto MARCO MELETI
DICHIARA**

che negli ultimi 2 anni non ha avuto
rapporti anche di finanziamento con
soggetti portatori di interessi
commerciali in campo sanitario

Overview

Patologie con **manifestazioni sia orali che cutanee**

Patologie cutanee con **occasionale** coinvolgimento orale

Patologie cutanee che possono manifestarsi
isolatamente nel cavo orale

Lichen planus

- Patologia **muco-cutanea**, infiammatoria cronica, ad eziologia ignota e patogenesi immuno-mediata.
- Il **lichen planus orale (OLP)** può avere un **interessamento extraorale** (cute e genitali) nel **15 %** circa dei casi
- Prevalenza compresa tra 0.5%-2.2%; più frequente nelle donne; Età tipica: 30-60 anni
- Il decorso clinico è imprevedibile; la trasformazione maligna è rara

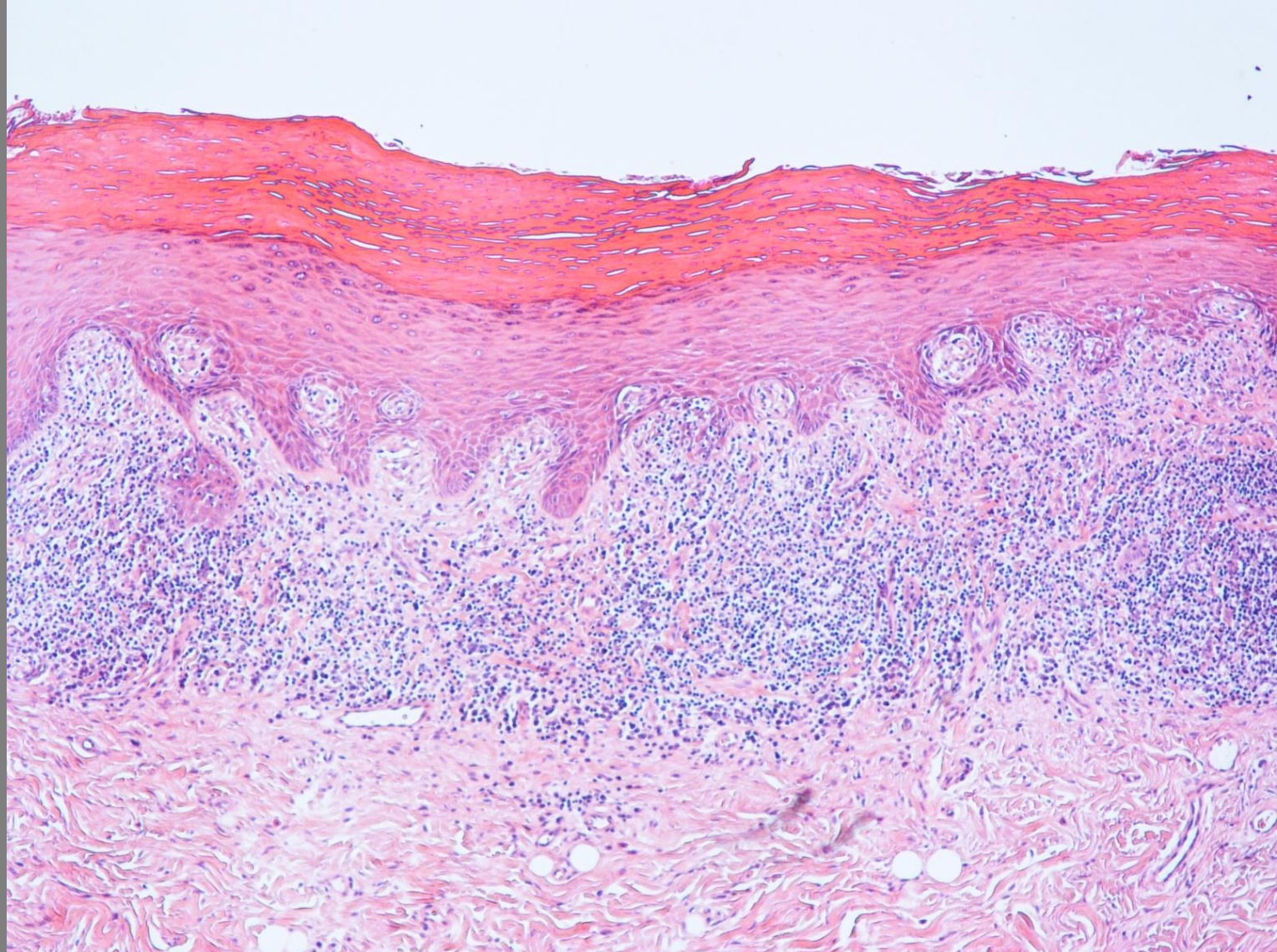
Lichen reticolare



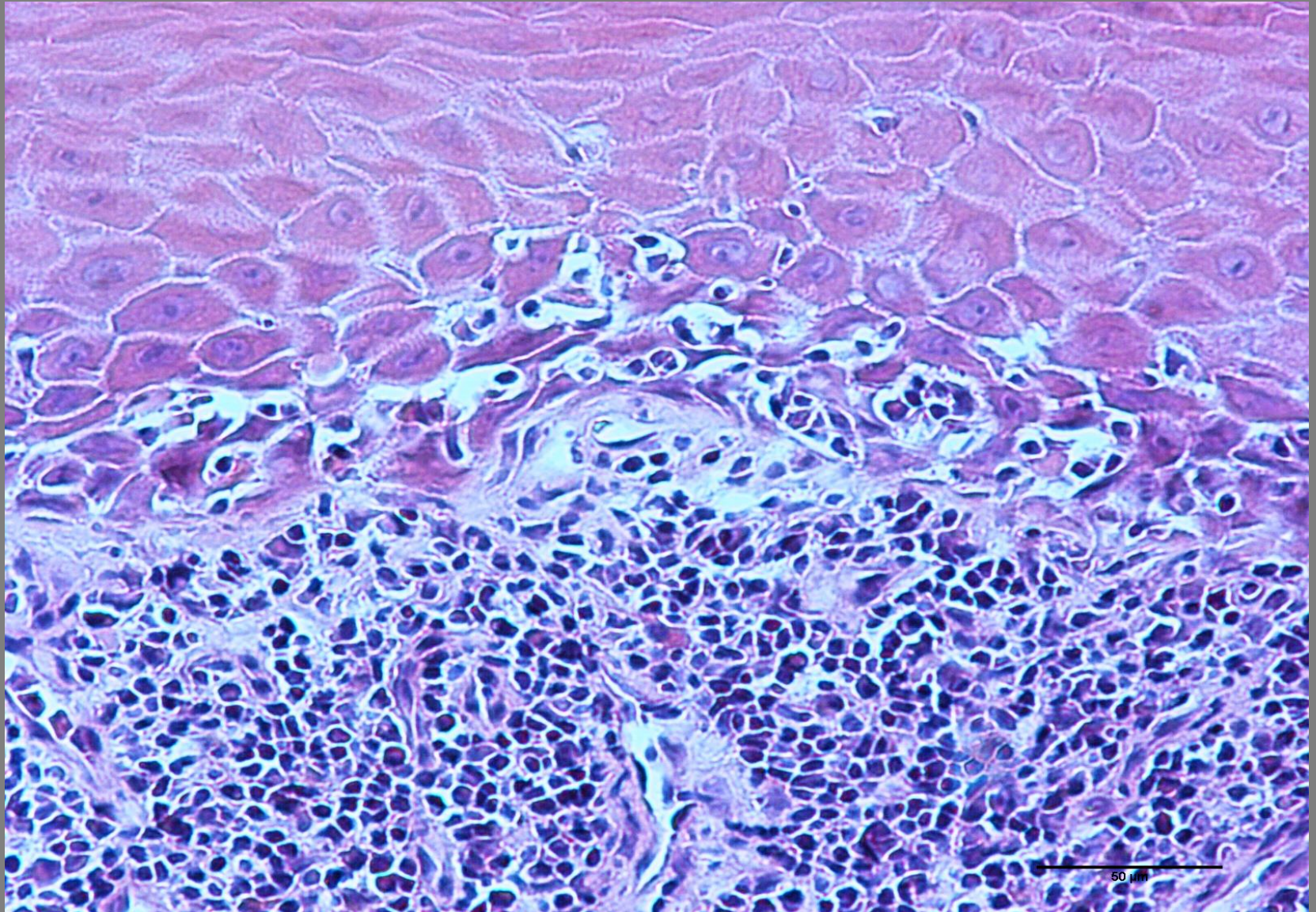
Lichen reticolare



OLP – infiltrato cellulare a banda



OLP – degenerazione liquefattiva



Lichen atrofico



Lichen erosivo



Lichen erosivo



Lichen planus

MANIFESTAZIONI CUTANEE e SU ALTRE MUCOSE

- Papule rosse violacee, con contorni poligonali, ricoperte da una superficie lucida
- Lesioni pruriginose
- **Sedi tipiche:** dorso, avambracci, gambe, polsi, cuoio capelluto



Lesioni lichenoidi

Il termine “**lesione lichenoidi**” viene utilizzato se la lesione è:

- 1) Clinicamente tipica per OLP ma istopatologicamente solo “compatibile con” OLP
- 2) Istopatologicamente tipica per OLP ma clinicamente solo “compatibile con” OLP
- 3) Clinicamente “compatibile con” OLP e istopatologicamente “compatibile con” OLP

Lesioni lichenoidi orali

- 1) Lesioni lichenoidi orali da contatto
- 2) Reazioni lichenoidi orali a farmaci
- 3) Lesioni lichenoidi orali in corso di Graft versus host disease (GVHD) (?)
- 4) Lesioni lichenoidi orali in corso di Lupus (?)

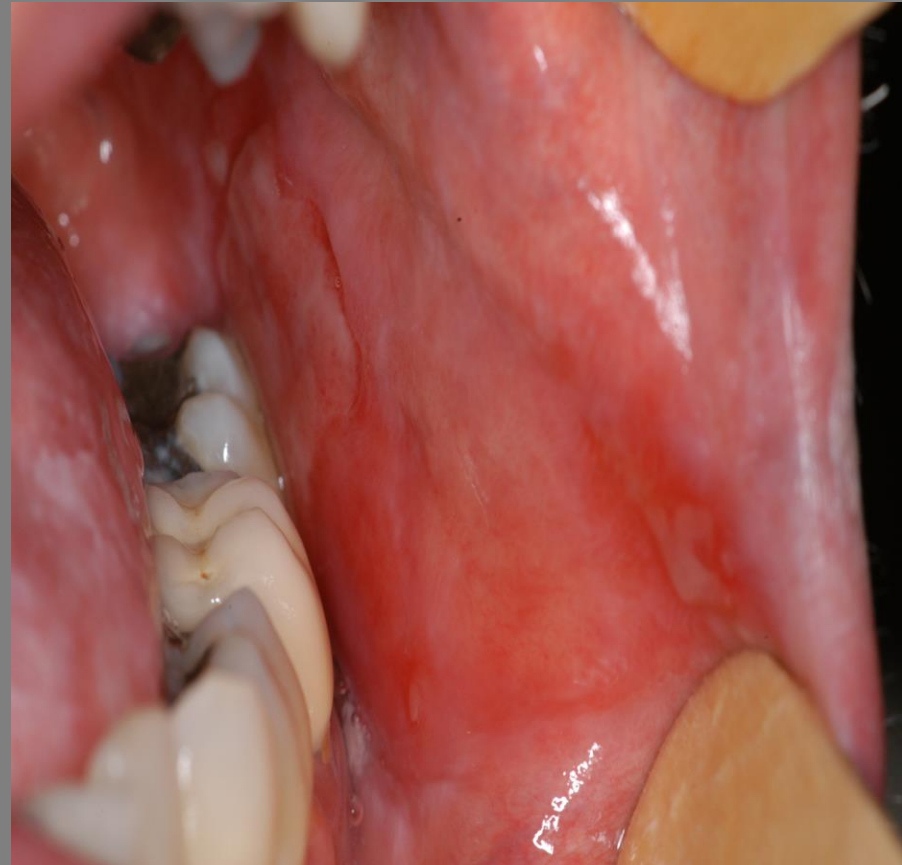
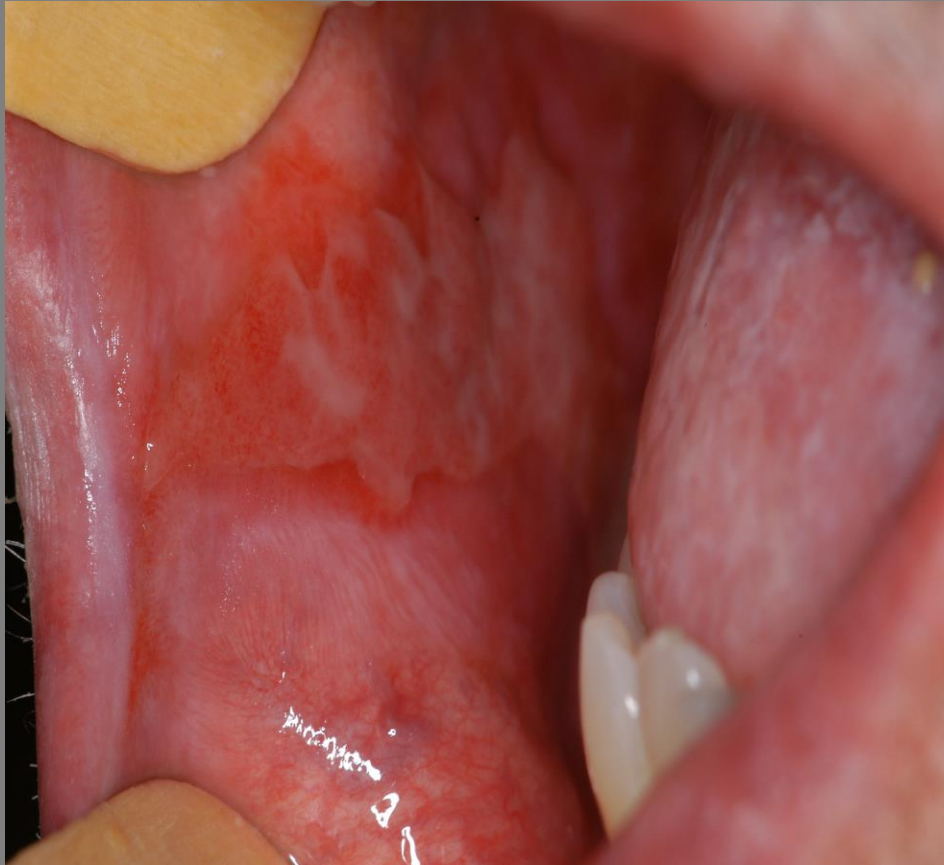
Graft-versus-host disease (GVHD)

- Grave complicanza che segue il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali
- **Acuta**: entro 100 giorni dal trapianto – coinvolge principalmente la cute, il fegato e il tratto gastrointestinale (OLL: eritematose, ulcerate)
- **Cronica**: dopo 100 giorni dal trapianto – più organi coinvolti. Il coinvolgimento orale è preponderante (OLL: strie bianche o placche cheratotiche).
- Cellule-T (CD4+ ?, CD8+?) del donatore infiltrano e attaccano il tessuto epiteliale ospite (p.e. cute, tessuto epatico, intestino, mucosa orale)

Graft-versus-host disease (GVHD)



Graft-versus-host disease (GVHD)



Lupus eritematoso

- Patologia connettivale
- **LE Sistemico** : spt **artralgia** e **rash cutanei** (ma virtualmente possono essere affetti tutti gli organi e le superfici sierose) – grande produzione di autoAb, spt antinucleo (20% dei pazienti hanno un coinvolgimento orale)
- **LE Discoide** : essenzialmente una patologia cutanea – raramente produzione significativa di autoanticorpi (prevalenza delle lesioni orali sconosciuta)

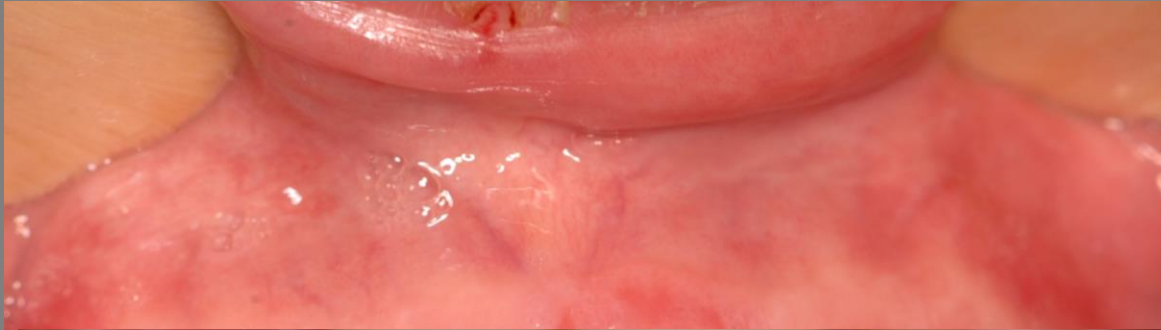
Lupus eritematoso sistemico



Lupus eritematoso sistemico



Lupus discoide



Teleangectasia emorragica ereditaria (Rendu-Osler-Weber)

- Disordine **genetico** autosomico dominante
- Formazione di **vasi sanguigni aberranti** nella cute e nelle mucose e in alcuni organi (polmoni, cervello, fegato)
- Comporta in genere epistassi e **frequenti emorragie**, soprattutto del tratto gastrointestinale

Teleangiectasia emorragica ereditaria (Rendu-Osler-Weber)



Psoriasi

- Patologia infiammatoria cronica della cute
- Andamento cronico/recidivante
- Coinvolti principalmente gomiti, ginocchia e cuoio capelluto e superfici estensorie degli arti
- Localizzazione orale estremamente rara (o poco segnalata!)

Psoriasis



Psoriasis



Psoriasis



Patologie bollose

Patologie bollose

- Pemfigo
- Pemfigoide
- Eritema multiforme
- Piostomatite vegetante
- Malattia di Darier
- Malattia a IgA lineari
- Porpora orale localizzata
- Dermatite erpetiforme
- Epidermolisi bollosa
- Malattia di Reiter



Patologie bollose

MANIFESTAZIONI ORALI ESTREMAMENTE ETEROGENEE

GENGIVITE
DESQUAMATIVA

FORMAZIONE DI PICCOLE
BOLLE

ESTESE AREE
EROSIVE/ERITEMATOSE

FISSURAZIONI
RICOPERTE DA FIBRINA

LESION EROSIVE
CROSTOSE/SANGUINANT

|

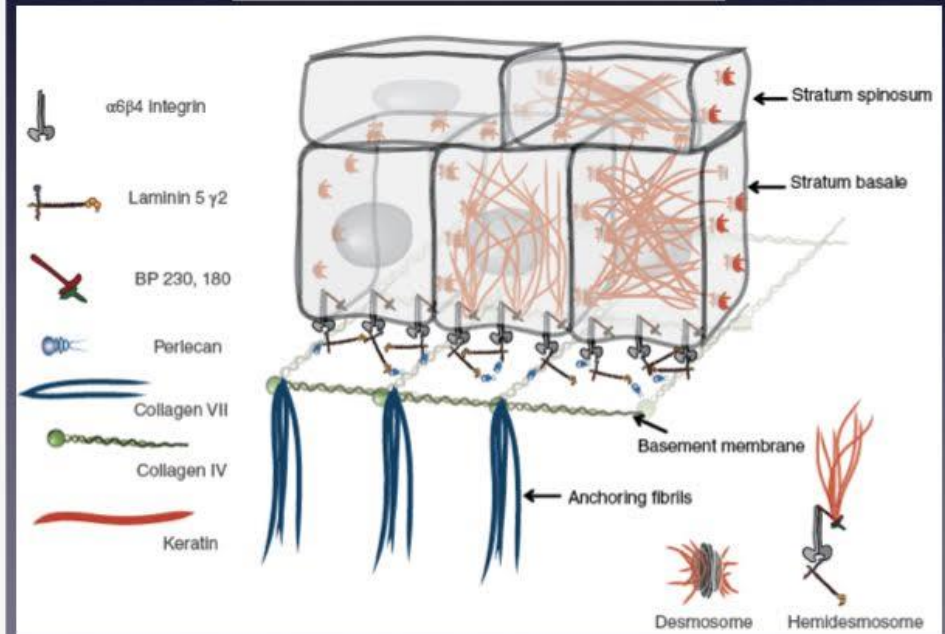
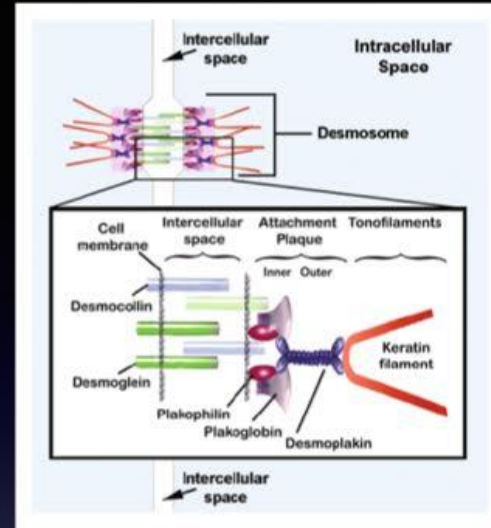


Pemfigoide

- Gruppo delle patologie **bollose** immuno mediate sottoepiteliali
- Deposizione di immunoglobuline (**IgG**) e fattori del complemento (**C3**) lungo la zona della membrana basale (**BP-180; BP-230**)
- **Pemfigoide delle membrane mucose** (principalmente la mucosa orale ed oculare) – Almeno sei sottotipi
- Prevalentemente donne (50-60 anni)

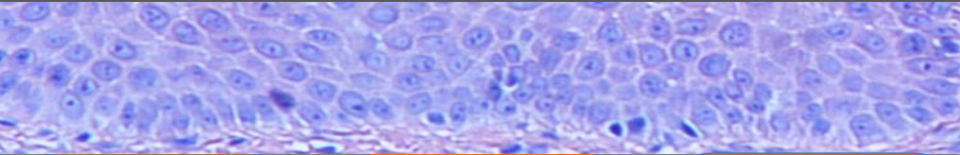
Pemfigoide

Disease	Autoantibody specificities
<i>Pemphigus vulgaris</i>	Desmoglein 3, desmoglein 1, desmoglein 4, plakoglobin, E-cadherin, $\alpha 9$ acetylcholin receptor, pemphaxin
<i>Pemphigus foliaceus</i>	Desmoglein 1, plakoglobin
Paraneoplastic pemphigus	Desmoglein 3, envoplakin, periplakin, desmoplakin 1 and 2, 170 kD antigen, BP230, plectin, desmoglein 1
IgA Pemphigus	Desmocollin 1, desmoglein 3
Pemphigoid diseases	
Bullous pemphigoid	BP180 NC16A, BP230
Pemphigoid gestationis	BP180 NC16A, BP230
Linear IgA disease	LAD-1, BP230 (IgA reactivity)
Mucous membrane pemphigoid	BP180, laminin 332, $\alpha 6\beta 4$ integrin, laminin 311, BP230
Cicatricial pemphigoid	BP180, laminin 332, laminin 311, BP230
Lichen planus pemphigoides	BP180 NC16A, BP230
Anti-laminin $\gamma 1$ /p200 pemphigoid	Laminin $\gamma 1$ (p200 protein)
Epidermolysis bullosa acquisita	Type VII collagen
Dermatitis herpetiformis ²	Epidermal/tissue transglutaminase, endomysium, gliadin

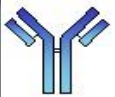


Pemfigoide (patogenesi)

FORMAZIONE DI UNA **BOLLA SOTTOEPITELIALE**



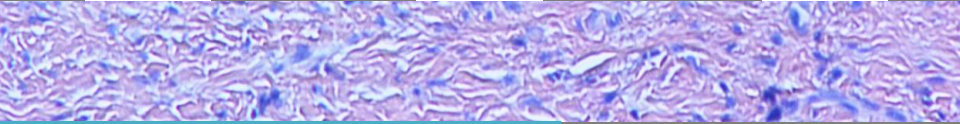
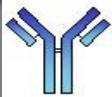
BP-2
230
(KD)



BP -1
180
(KD)
Distonina

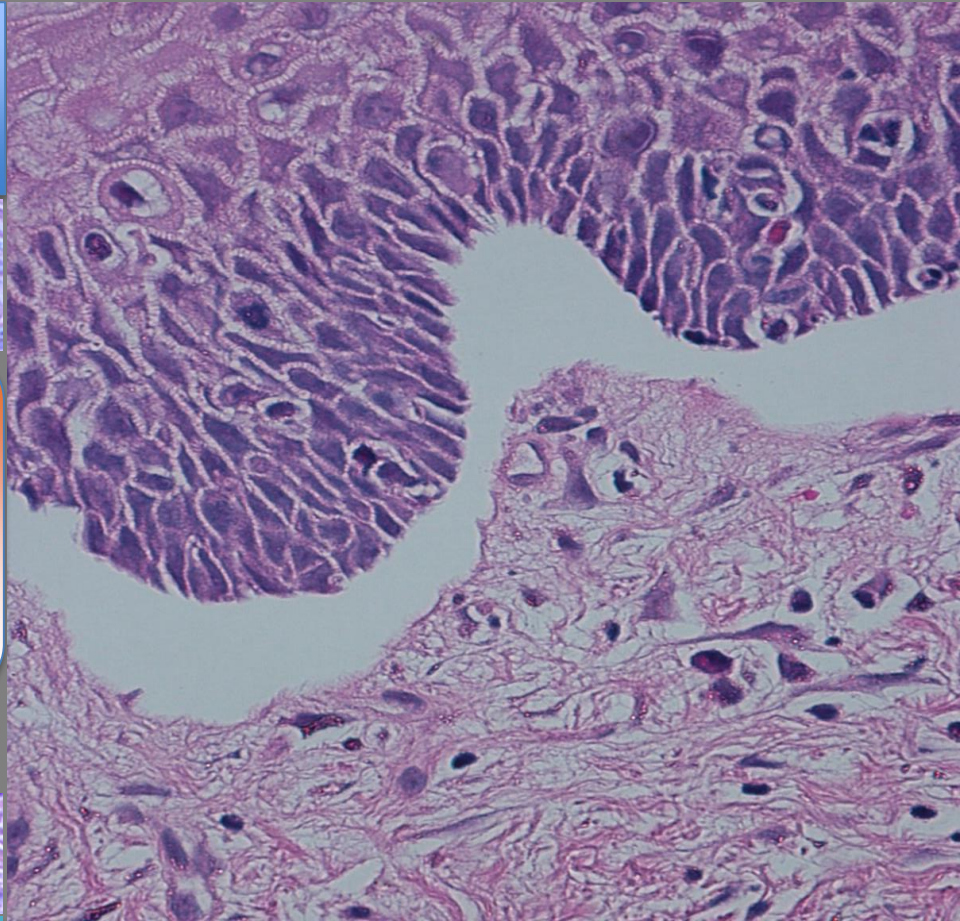


Laminin
a
332



PEMFIGOIDE
BOLLOSO

PEMFIGOIDE
**MEMBRANE
MUCOSE**
(cicatrizziale)



Pemfigoide delle membrane mucose

- Gruppo di patologie infiammatorie croniche bollose che può coinvolgere una, diverse o tutte le mucose **con o senza formazione di cicatrici**
- **La mucosa orale ha la più alta frequenza di coinvolgimento (90%)**, seguita dalle mucose oculare (65%), nasale, nasofaringea, anogenitale, laringea ed esofagea
- La cute può occasionalmente essere interessata (spt. testa, collo, e parti superiori del corpo)

Pemfigoide bolloso

- Lesioni bollose cutanee piuttosto larghe, contenenti siero o sangue. Possono essere su circondate da cute arrossata o normale
- Tendono a guarire senza lasciare cicatrici
- Principalmente nella parte bassa del tronco e sulle superfici flessorie delle braccia
- Lesioni mucose presenti dal 8% al 39% (Spt. orali)
- Erosioni e gengivite desquamativa presente nel 16% dei casi

Pemfigoide delle membrane mucose

MANIFESTAZIONI ORALI

AREE ERITEMATOSE
(erythemathous patches)

BOLLE

EROSIONI

EROSIONI RICOPERTE DA
PSEUDOMEMBRANE



SEDI PIU' FREQUENTEMENTE COINVOLTE:

GENGIVA ADERENTE – MUCOSA PALATALE

Pemfigoide delle membrane mucose

MANIFESTAZIONI OCULARI

INFIAMMAZIONE
CONGIUNTIVALE ED EROSIONE

RESTRINGIMENTO DEL FORNICE

SIMBLEFARON -
ANCHILOBLEFARON

ENTROPION
FORMAZIONE DI CICATRICI



Pemfigoide delle membrane mucose

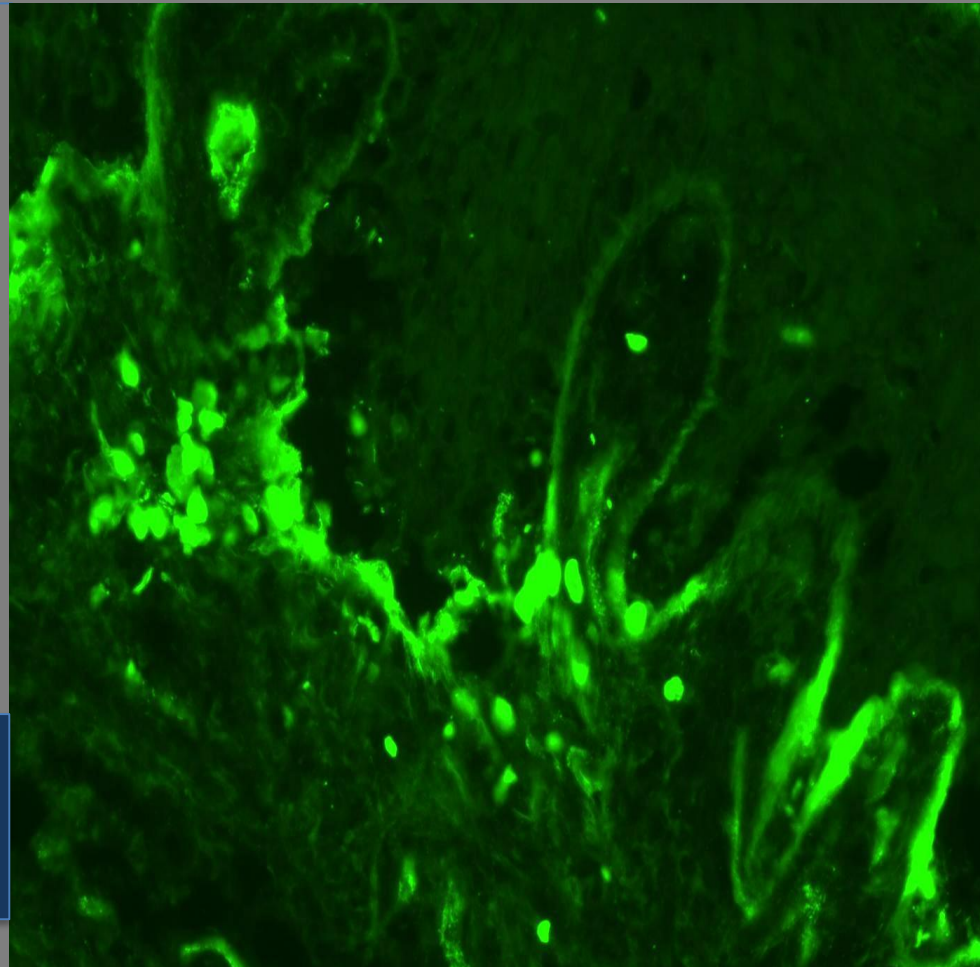
DIAGNOSI IMMUNOPATOLOGICA

PRELIEVO PERILESIONALE (2 PRELIEVI)

- Istologia convenzionale (H&E)
BOLLE SOTTOEPITELIALI
- Immunofluorescenza diretta
IgG, IgA and/or C3

IMMUNO INDIRETTA:

Visualizza anticorpi circolanti
NON TUTTI I PAZIENTI SONO POSITIVI



Pemfigoide delle membrane mucose

TRATTAMENTO

Progressione rapida e severa (High risk)

Interessamento di più mucose

- Prednisone e ciclofosfamide (o Azatioprina)
- Mitomicina (subcongintivale)
- Dapsone

Interessamento solo orale o orale e cute

- Corticosteroidi topici
- Tetracicline, nicotinamide
- Low-dose di prednisone + - Azatioprina

Malattia a IgA lineari

- Estremamente rara (sottogruppo del pemfigoide?)
- Comprende verosimilmente un gruppo variegato di patologie autoimmuni subepidermiche bollose
- Ci sono solo report aneddotici su possibili **fattori trigger** (vancomicina, fenitoina)
- **Deposizione lineare di IgA lungo la membrana basale** (neutrofili addensati in maniera lineare nei pressi dei cheratinociti basali)
- **Trattamento:** Sospensione del possibile fattore causale (possibile guarigione in circa 2 settimane)
- **Terapia corticosteroidea/immunosoppressiva**

Malattia a IgA lineari

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- **Bambini:** Bolle in un pattern anulare che assomigliano a una collana o un grappolo di perle
- **Adulti:** Manifestazioni cliniche eterogenee (vescicole, bolle molto tese, placche rosse, necrosi cutanea)
- **Sedi tipiche:** Tronco, estremità, superfici estensorie e mucose (80%)



Epidermolisi bollosa

- [Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases.](#)
 12. Kim JH, Kim YH, Kim SC.
Acta Derm Venereol. 2011 May;91(3):307-12. doi: 10.2340/00015555-1065.
PMID: 21394418 **Free Article**
[Similar articles](#)

- [Congenital epidermolysis bullosa acquisita: vertical transfer of maternal autoantibody from mother to infant.](#)
 13. Abrams ML, Smidt A, Benjamin L, Chen M, Woodley D, Mancini AJ.
Arch Dermatol. 2011 Mar;147(3):337-41. doi: 10.1001/archdermatol.2010.317. Epub 2010 Nov 15.
PMID: 21079052
[Similar articles](#)

- [Intravenous immunoglobulin for treatment of severe acquired bullous epidermolysis refractory to conventional immunosuppressive therapy.](#)
 14. Mosqueira CB, Furlani Lde A, Xavier AF, Cunha PR, Galvão AM.
An Bras Dermatol. 2010 Jul-Aug;85(4):521-4. English, Portuguese.
PMID: 20944913 **Free Article**
[Similar articles](#)

IMPIANTI IN PAZIENTI CON EB

REVIEW OF THE ENGLISH LITERATURE (PubMed)

AUTHORS	YEAR	JOURNAL	TYPE OF STUDY	EB CASES
Penarrocha <i>et al.</i>	2012	J Oral Maxillofac Surg	Retrospective	4
Penarrocha <i>et al.</i>	2011	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod	Retrospective	8
Candel-Marti <i>et al.</i>	2011	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	Review	
Muller <i>et al.</i>	2010	Int J Oral and maxillofac Surg	Case report	1
Oliveira MA <i>et al.</i>	2010	<i>Spec Care Dentist</i>	Case report	1
Larrazabal – Moron C	2009	J Oral Maxillofac Surg	Case Report	1
Penarrocha <i>et al.</i>	2007	<i>Int J Oral Maxillofacial Implants</i>	Case Series	3
Lee H <i>et al.</i>	2007	<i>J Prosthet Dent</i>	Case report	1
Penarrocha <i>et al.</i>	2000	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod	Case series	4

NUMBER OF PATIENTS : 16

IMPIANTI IN PAZIENTI CON EB

REVIEW OF THE ENGLISH LITERATURE (PubMed)

AUTHORS	YEAR	JOURNAL	TYPE OF STUDY	EB CASES
Penarrocha <i>et al.</i>	2012	J Oral Maxillofac Surg	Retrospective	4
Penarrocha <i>et al.</i>	2011	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod	Retrospective	8
Candel-Marti <i>et al.</i>	2011	Med Oral Patol Oral Cir Bucal	Review	
Muller <i>et al.</i>	2010	Int J Oral and maxillofac Surg	Case report	1
Oliveira MA <i>et al.</i>	2010	<i>Spec Care Dentist</i>	Case report	1
Larrazabal – Moron C	2009	J Oral Maxillofac Surg	Case Report	1
Penarrocha <i>et al.</i>	2007	<i>Int J Oral Maxillofacial Implants</i>	Case Series	3
Lee H <i>et al.</i>	2007	<i>J Prosthet Dent</i>	Case report	1
Penarrocha <i>et al.</i>	2000	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod	Case series	4

NUMBER OF IMPLANTS : 92

IMPIANTI IN PAZIENTI CON EB

(PRINCIPALI) CONCLUSIONI

- 13 pazienti (86.7%) hanno sviluppato **ulcerazioni orali** nelle aree di frizione protesica
- In **nessun caso** si sono sviluppate **alterazioni mucose** peri-implantari **o bolle**
- **L'uso di impianti orali in pazienti con EB è appropriato.** (I pazienti avevano un alto livello di soddisfazione)

Eritema multiforme (remarks)

- Malattia muco-cutanea acuta (immunomediata?)
- EM Minor, Maior,
- Eziologia non chiara (spesso conseguenza dell'infezione da HSV o dal contatto con alcuni farmaci) – HLA-DQB1
- Talvolta conseguente a contatto con *M. Pneumoniae*
- Adolescenti, giovani adulti (spt M). RARO (incidenza < 1%)
- Frequente localizzazione orale

ERITEMA MULTIFORME **MINOR**

LESIONI CUTANEE

Papule circolari eritematose ed edematose circondate da aree più chiare

Le papule possono allargarsi e sviluppare alterazioni concentriche

LESIONI A BERSAGLIO (talvolta forma atipica)

SEDI TIPICHE : Estremità acrali, superfici estensorie



ERITEMA MULTIFORME **MAIOR**

COINVOLGIMENTO MUCOSO (25 -60%)

Può precedere di alcuni giorni le manifestazioni cutanee

MUCOSA ORALE PIU' COLPITA

Talvolta coinvolgimento di altre mucose:
(oculare – respiratoria – genitale)



Eritema multiforme (Evoluzione)



Eritema multiforme (Evoluzione)

3 giorni dopo



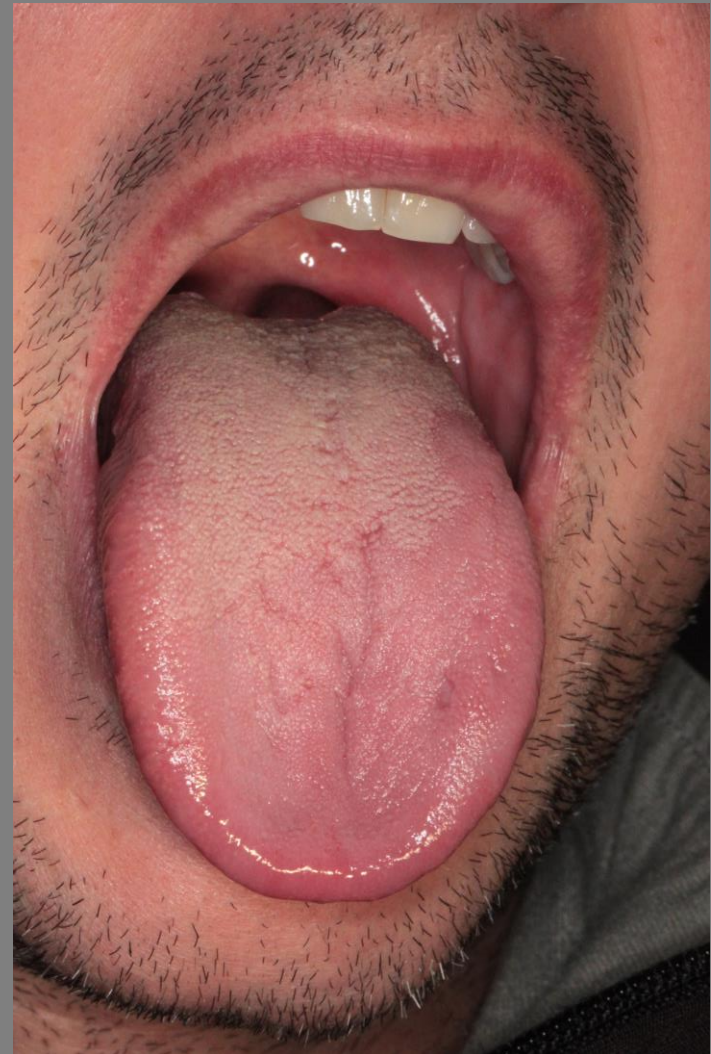
Eritema multiforme (Evoluzione)

Predisone 50mg/die

7 giorni dopo



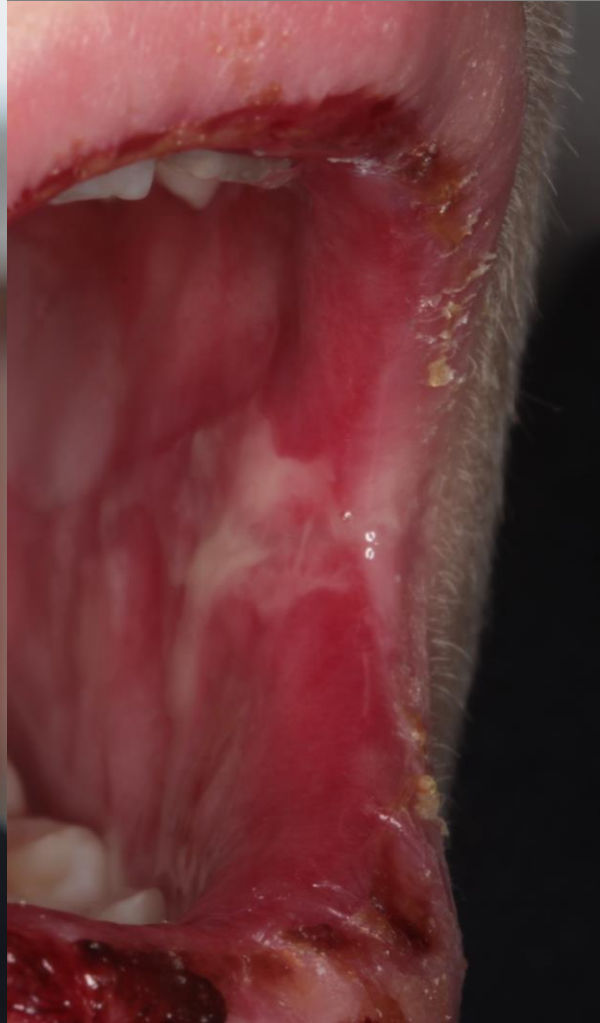
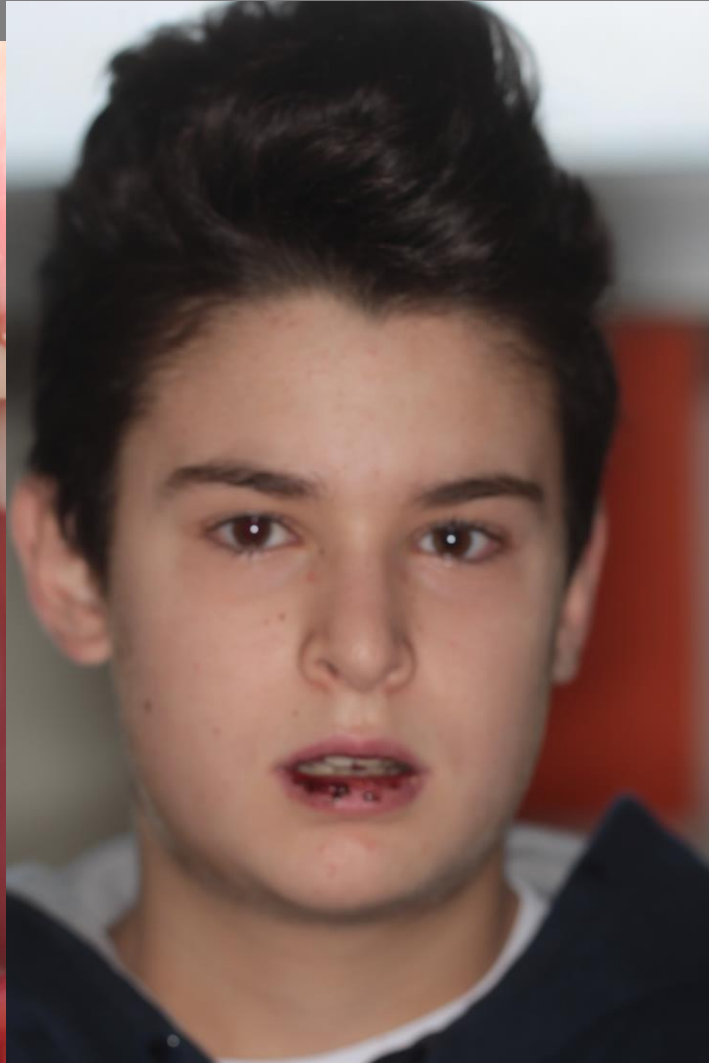
14 giorni dopo



Eritema multiforme (associato a *M. Pneumoniae*)



Eritema multiforme (associato a *M. Pneumoniae*) 1 settimana dopo



Eritema multiforme
(associato a *M. Pneumoniae*)
4 settimane dopo (terapia)



Eritema multiforme (evoluzione)

- Classicamente autolimitante (le lesioni appaiono in 1-3 giorni e scompaiono in 1 o 2 settimane (mucosa orale fino a 6 settimane))
- Alcuni pazienti hanno episodi multipli negli anni (EM recidivante)
- Trattamento: sospensione del possibile agente causale;
cortisonici/antistaminici/immunosoppressori / (terapia dell'infezione erpetica)

Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Epidermica Tossica (Lyell)

- Malattie mucocutanee associate ad alta morbilità e mortalità
- E' probabile che siano **reazioni ai farmaci** (e a batteri – *M. Pneumoniae*). Talvolta associate a neoplasie e malattie autoimmunitarie. 5% non correlabile ad alcun fattore
- Circa un caso ogni milione di abitanti l'anno sia per SJS che per TEN
- Indolenzimento cutaneo seguito da estensive necrosi ed esfoliazioni cutanee e mucose

Sindrome di Stevens-Johnson

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Insorgenza di malessere acuto
- Febbre
- (spesso) Prodromi respiratori
- **CROSTE EMORRAGICHE A LIVELLO LABIALE**
- **MUCOSE AFFETTE DA ESTESE LESIONI**
- **LESIONI CUTANEE: MACULE ROSSE SIMMETRICHE** che progrediscono verso la formazione centrale di una bolla (Principalmente **FACCIA** e **TRONCO SUPERIORE**)
- Linfadenopatia



Necrolisi epidermica tossica (S. di Lyell)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- BOLLE e PLACCHE/PAPULE ERITEMATOSE
- EVOLUZIONE RAPIDA IN AREE DI NECROSI CUTANEA
- PERDITA DI AMPIE PORZIONI CUTANEE
- Infiammazione scarsa



Necrolisi epidermica tossica (S. di Lyell)



Lesioni pigmentate

Sindrome di Peutz-Jeghers

- Macule mucocutanee (“spots” nero-marroni nella zona periorale e sulle labbra)
- Poliposi amartomatosa intestinale
- Rischio aumentato di sviluppo di carcinomi del tratto gastro-intestinale

Sindrome di Peutz-Jeghers



Sindrome di Peutz-Jeghers



Sindrome di Peutz-Jeghers

Vries d T.
3205452
13-05-1996
F

18-06-2002 15:48:35



Sindrome di Peutz-Jeghers



Malattia di Addison

- Ipoadrenalismo primario (autoimmune, da tumore maligno etc.)
- Aumento dell' ACTH
- Pigmentazione scura della cute e delle mucose
- Anoressia, nausea e ipotensione posturale

Malattia di Addison



Malattia di Addison (regressione)



Sindrome di Laugier-Hunziker



Sindrome di Laugier-Hunziker



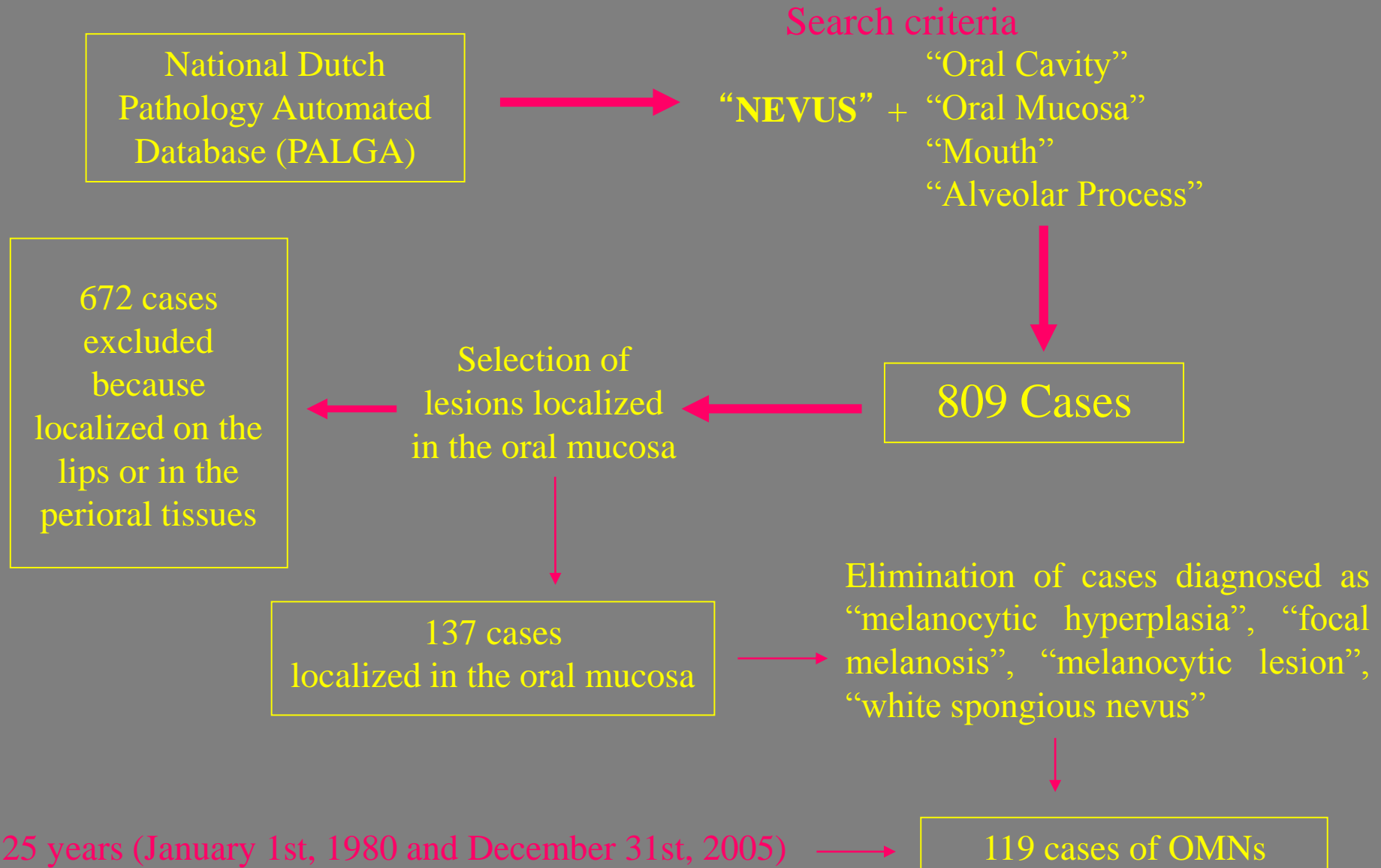
Sindrome di Laugier-Hunziker



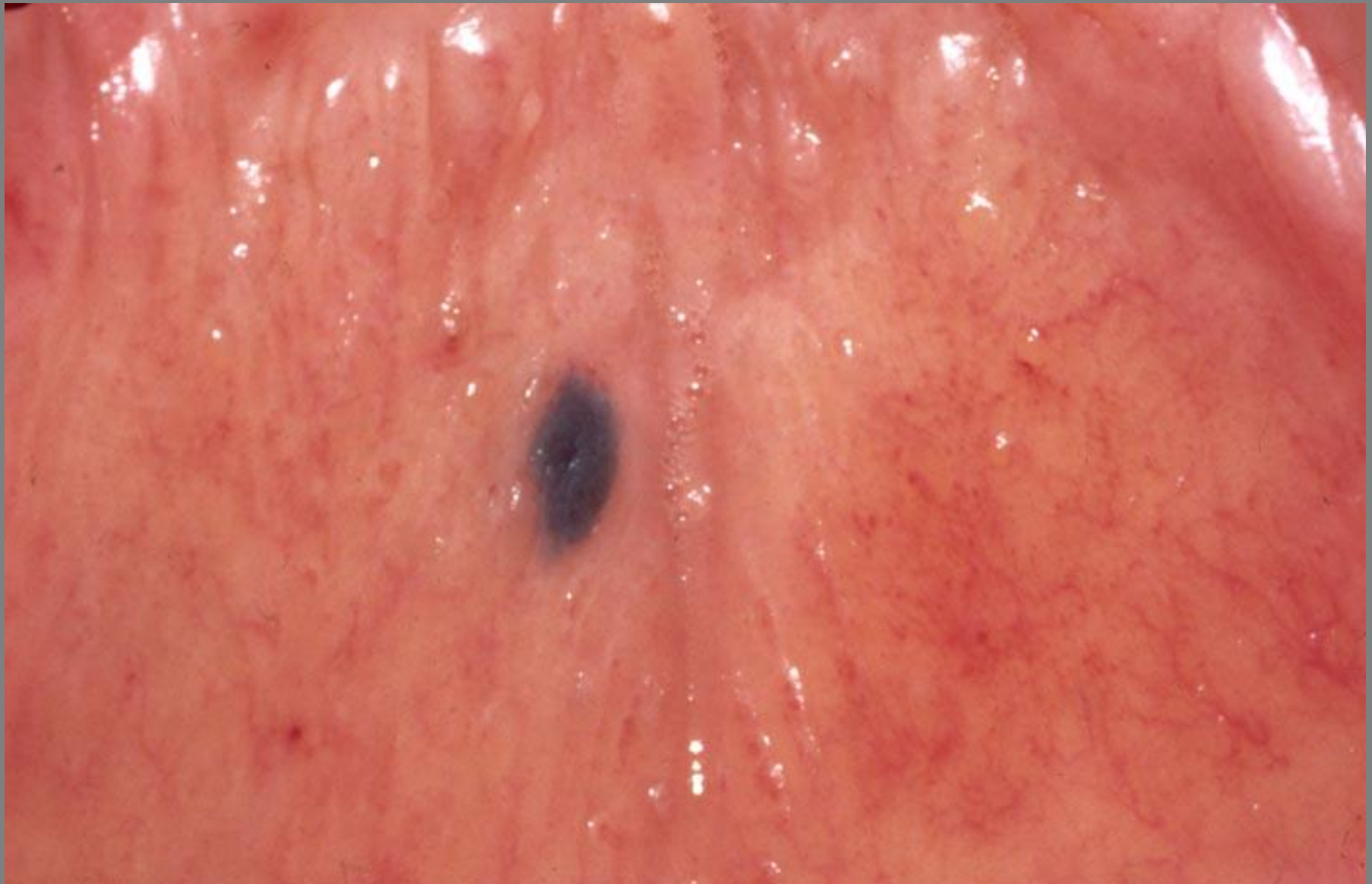
Nevi Intraorali

- Tumori benigni di probabile origine melanocitaria (cellule costituenti : “nevomelanociti”)
- Rari
- Macchie o papule circolari/ovalari (0.1 – 3cm) di colorito blu – blu grigio o nero (A volte elevati – a volte multipli)
- Sede tipica : palato duro
- Istologia simile alla cute – NON SONO ASSOCIATI AL MELANOMA

Material and Methods



Nevi Intraorali



Nevi Intraorali



Nevi Intraorali



NEVI MELANOCITARI (istologia)

(according to the pathway of nevomelanocytes proliferation)

Junctional



Proliferation along the submucosal-mucosal junction

Compound



Migration within the underlying tissue while still enveloped by basement membrane material

Subepithelial



Loosening of the connection with the epithelium and localization to the submucosa

(Other types)

Blue



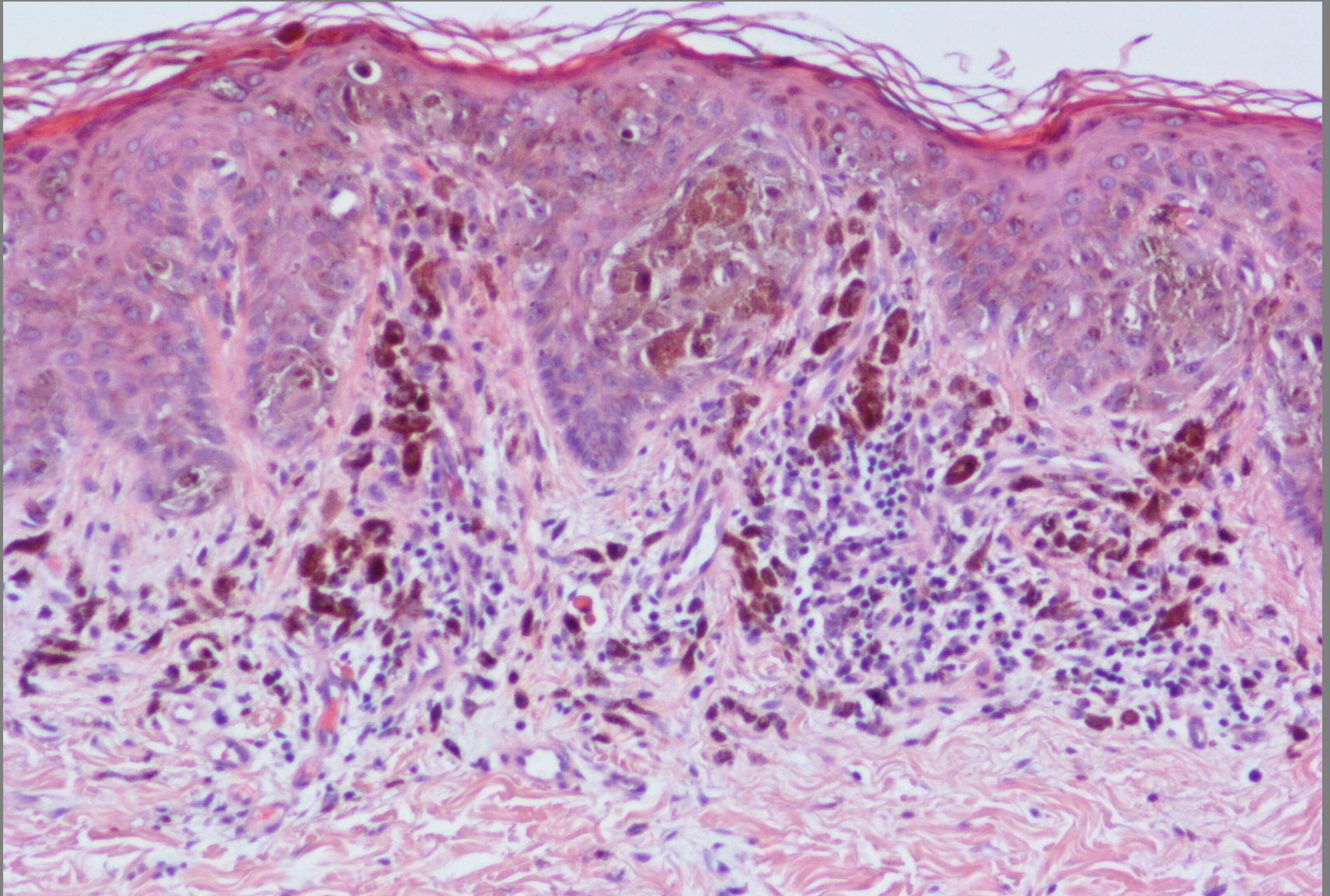
Elongated, spindle-shaped melanocytes

Combined

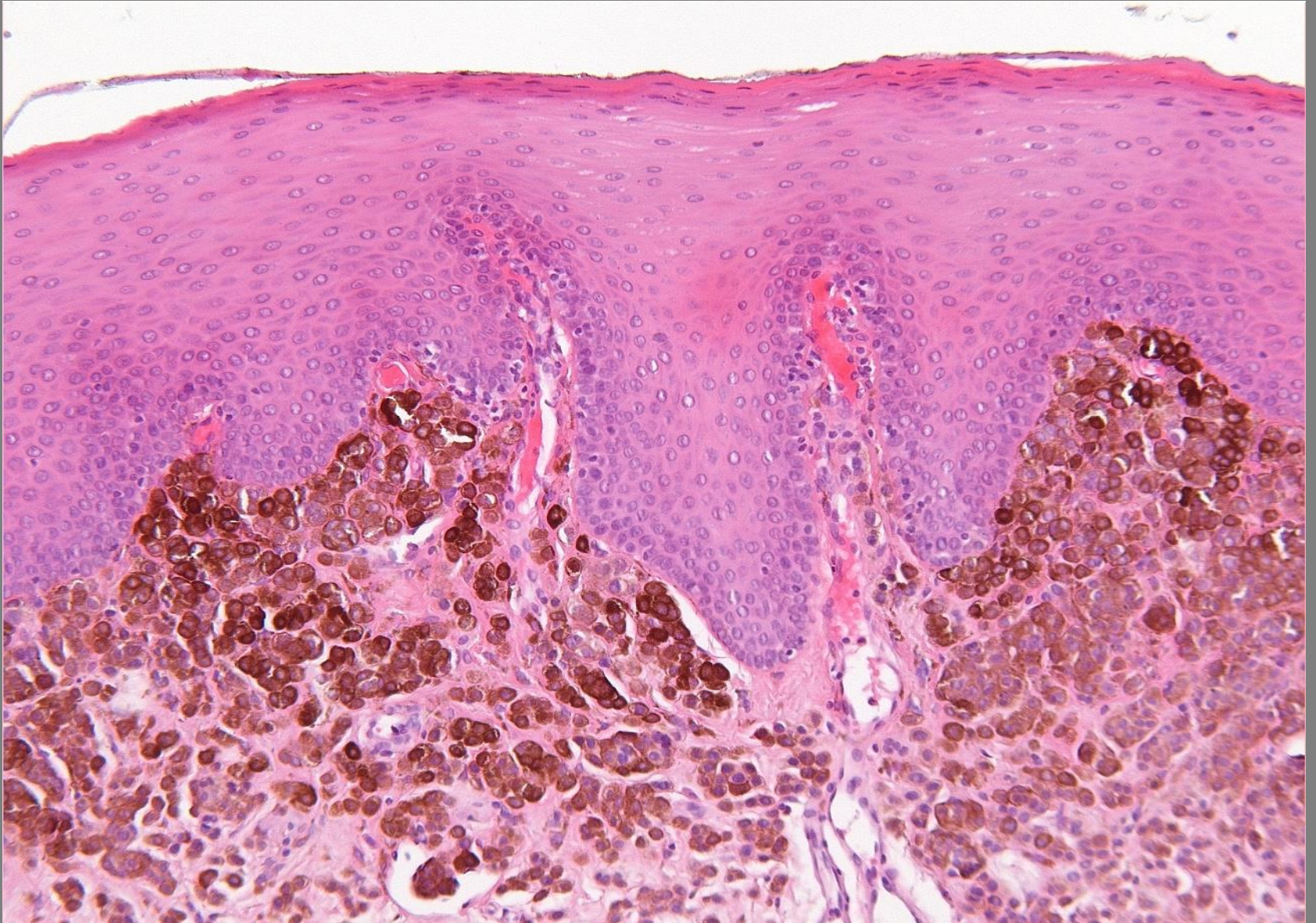


Combination of a blue nevus with another type

Nevi Intraorali (N.composto)



Nevi Intraorali (n. sottoepiteliale)



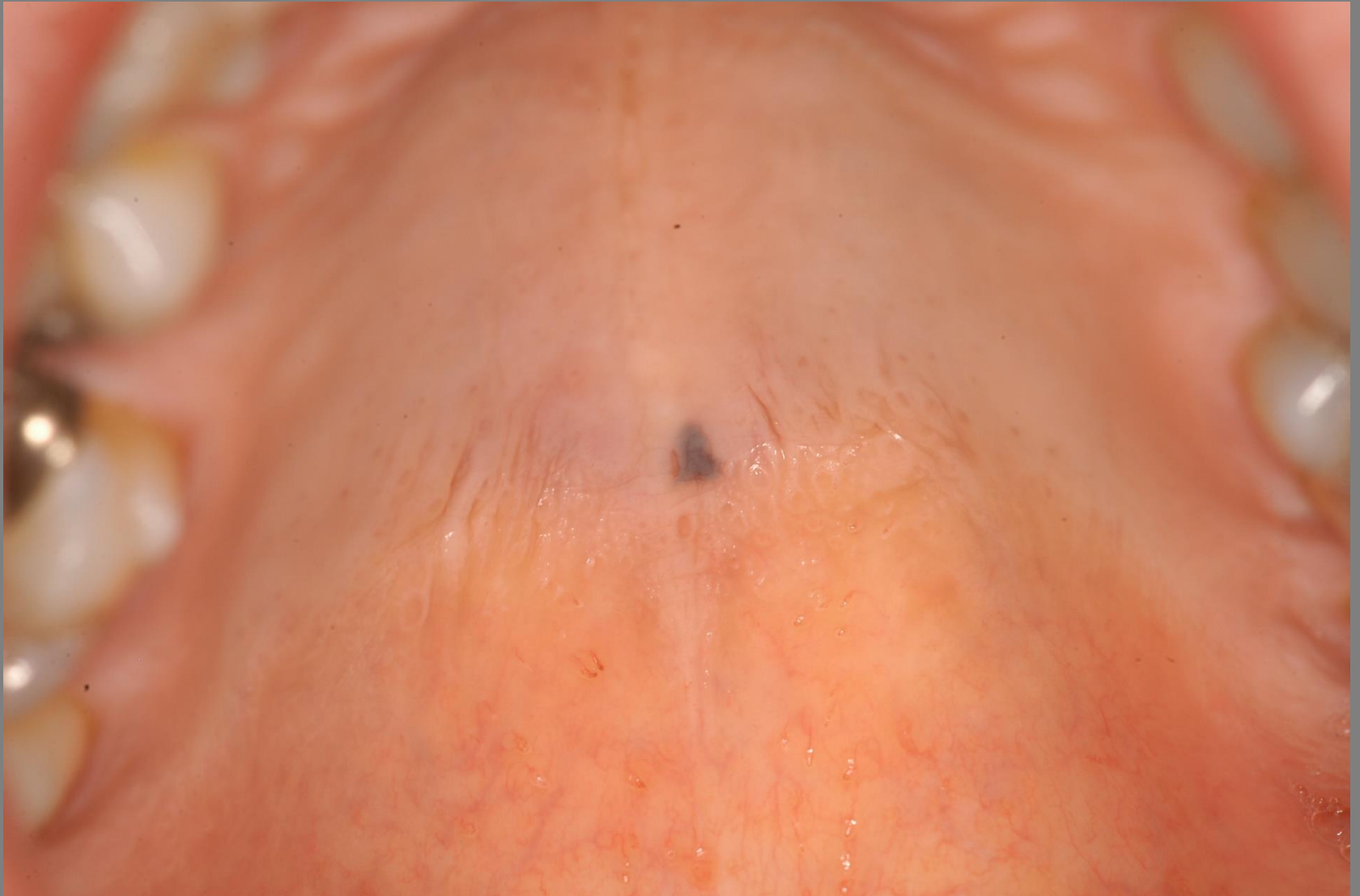
Nevi Intraorali



Nevi intraorali (nevo blu)



Nevi intraorali (nevo blu)



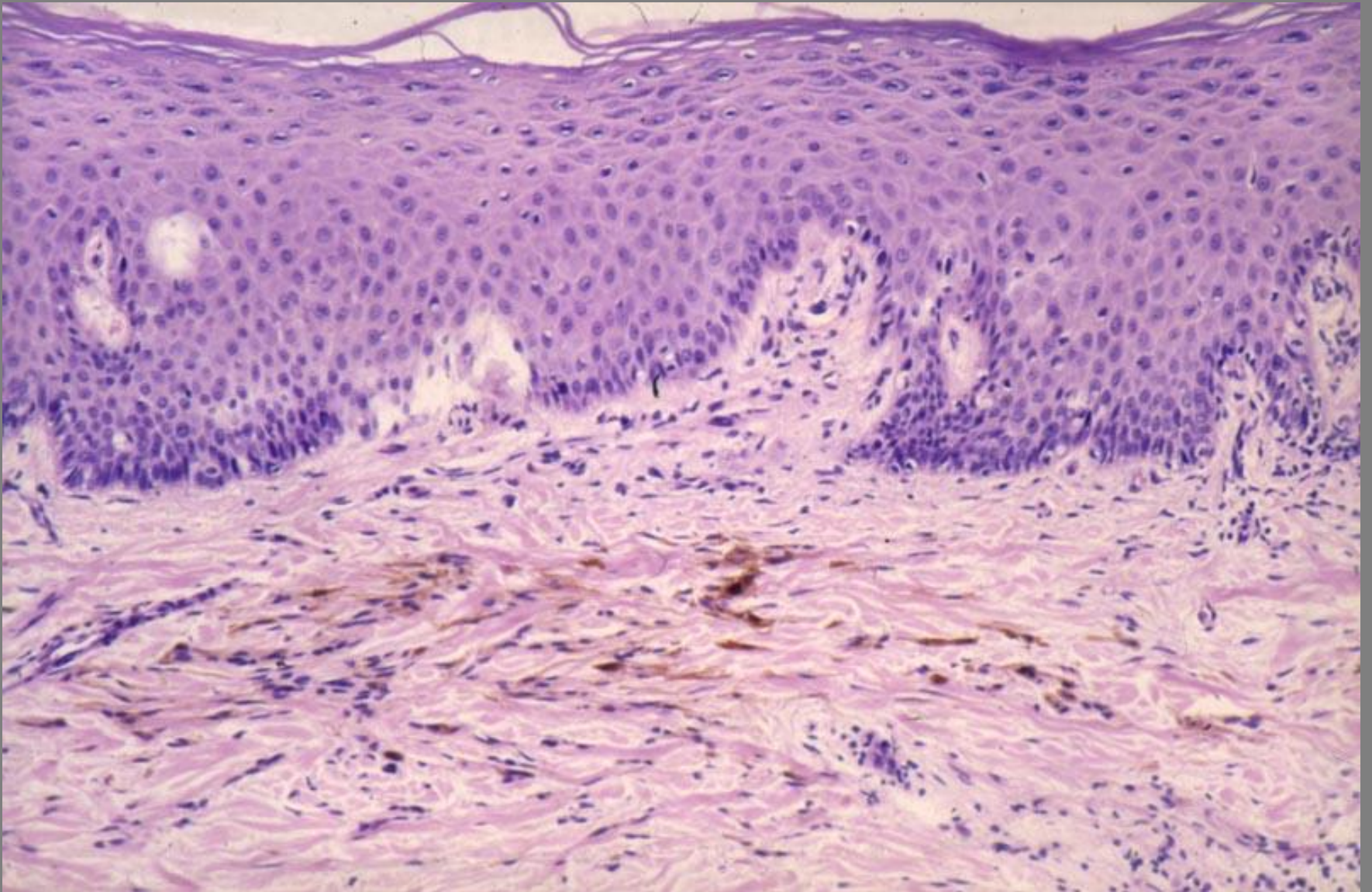
Nevi periorali



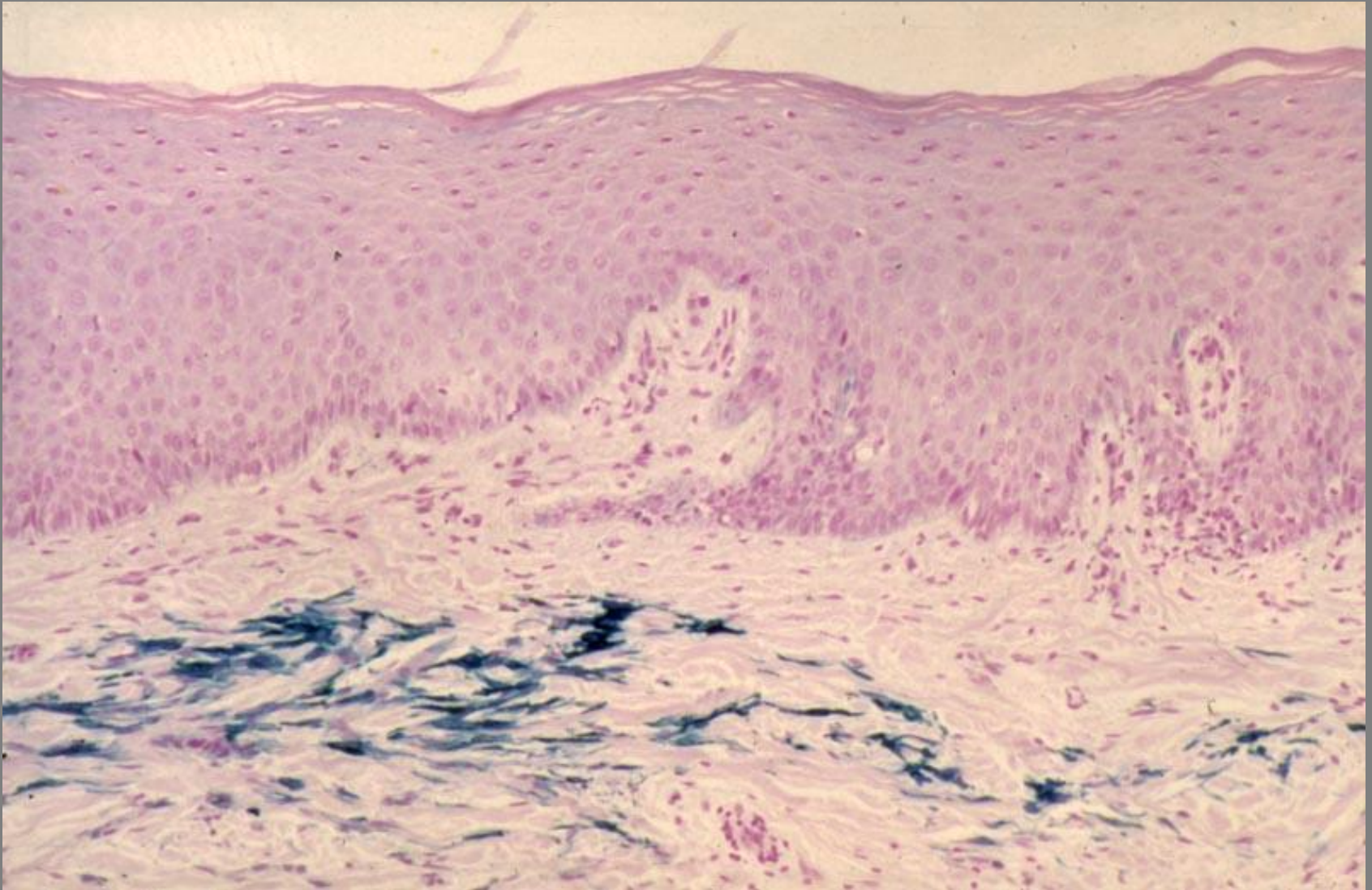
Nevi Intraorali (nevo blu)



Nevi Intraorali



Nevi Intraorali



Nevi Intraorali



Nevi Intraorali



Melanoma del cavo orale

- E' il tumore epiteliale "più maligno" del corpo umano (5-year survival-rate :0-10%)
- Raro
- Eziologia ignota
- Clinica aspecifica

Melanoma del cavo orale - Epidemiologia

- Incidenza: 4 casi ogni 10 milioni di abitanti negli usa/ anno
- Il melanoma orale rappresenta l' 1% di tutti i melanomi e lo 0.5% delle neoplasie maligne orali
- L' età dei pazienti varia da 20 a 80 anni
- M/F = 1
- Più frequenti tra i giapponesi

Melanoma del cavo orale - Clinica

- I siti orali più frequenti sono il palato e la gengiva mascellare
- La maggior parte dei melanomi orali si presentano come aumenti di volume pigmentati
- I colori riportati sono: nero, marrone, grigio e viola
- Talvolta il pigmento è completamente assente

Melanoma



1972
F

Study date/time:
19-10-2004 14:59:28
2

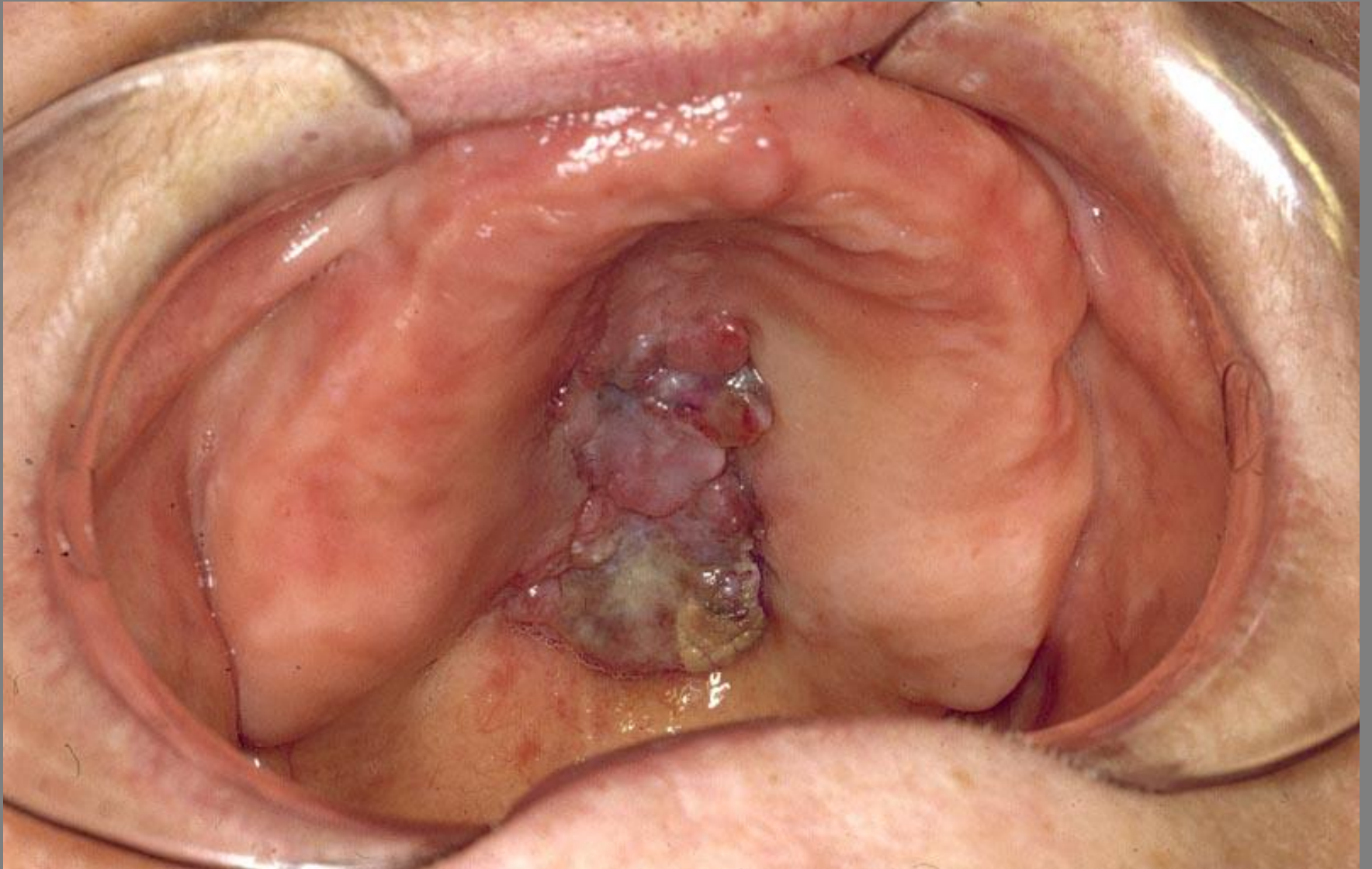
978x1484

C 134 / W 243

Melanoma



Melanoma



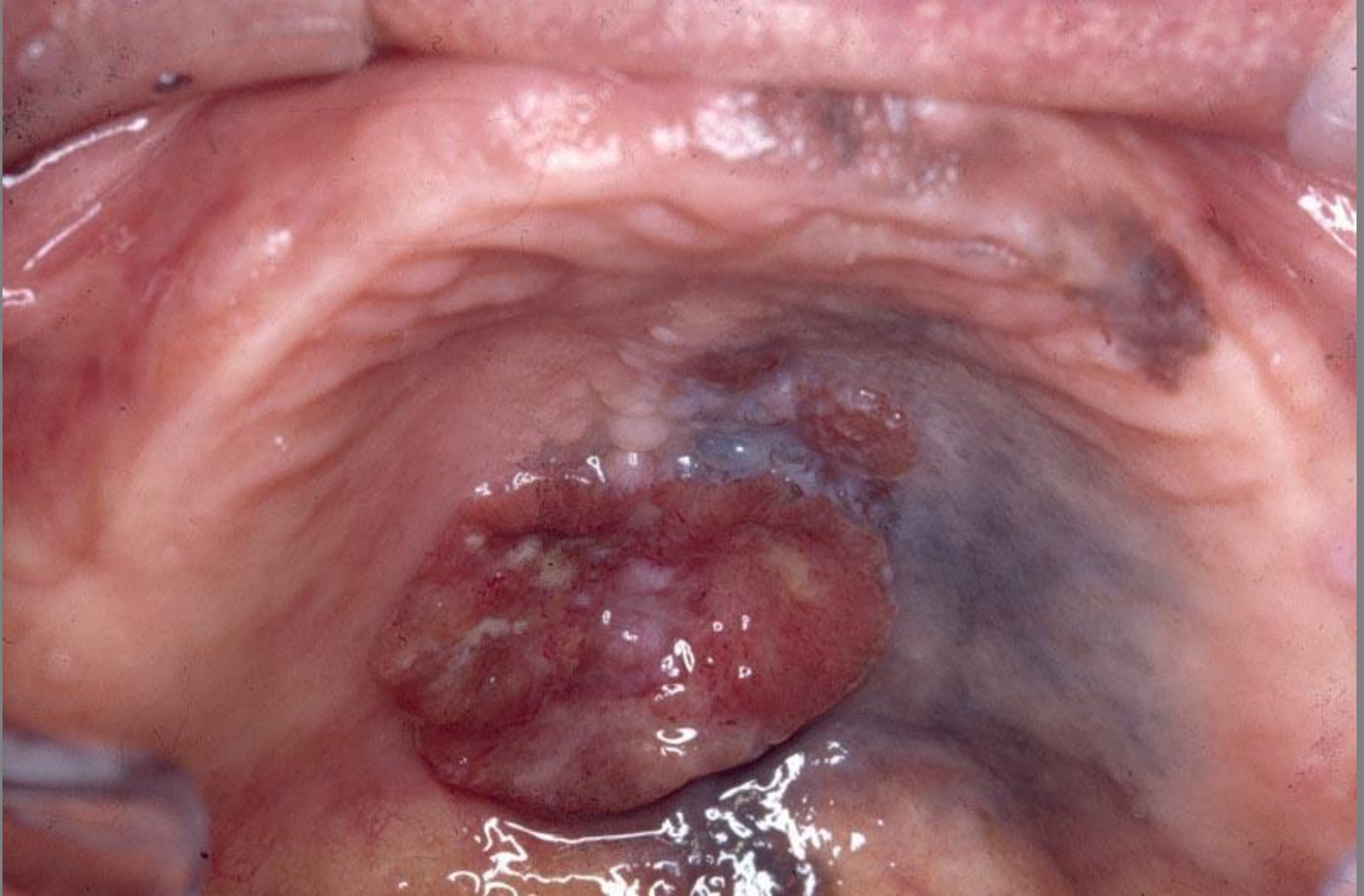
Melanoma



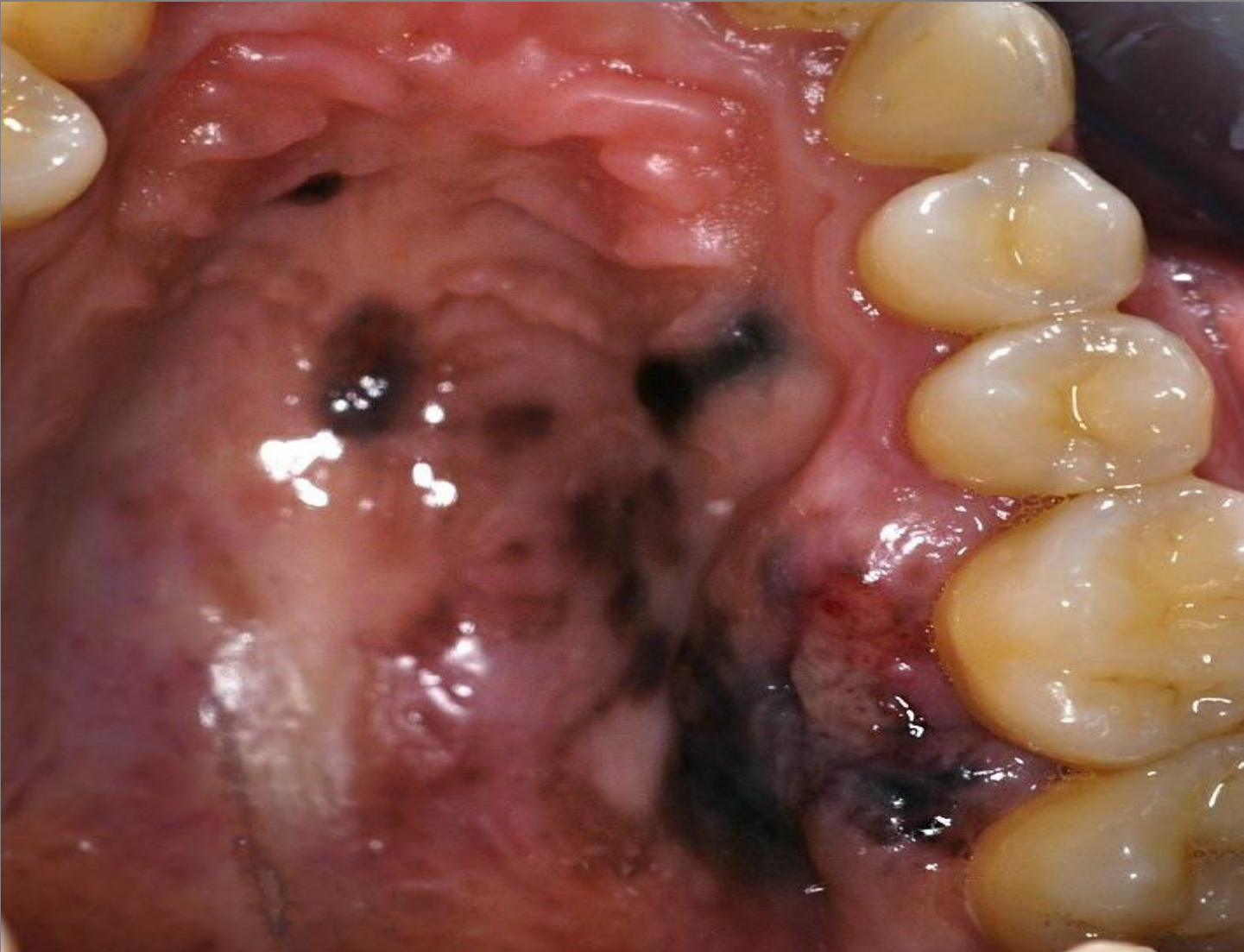
Melanoma



Melanoma

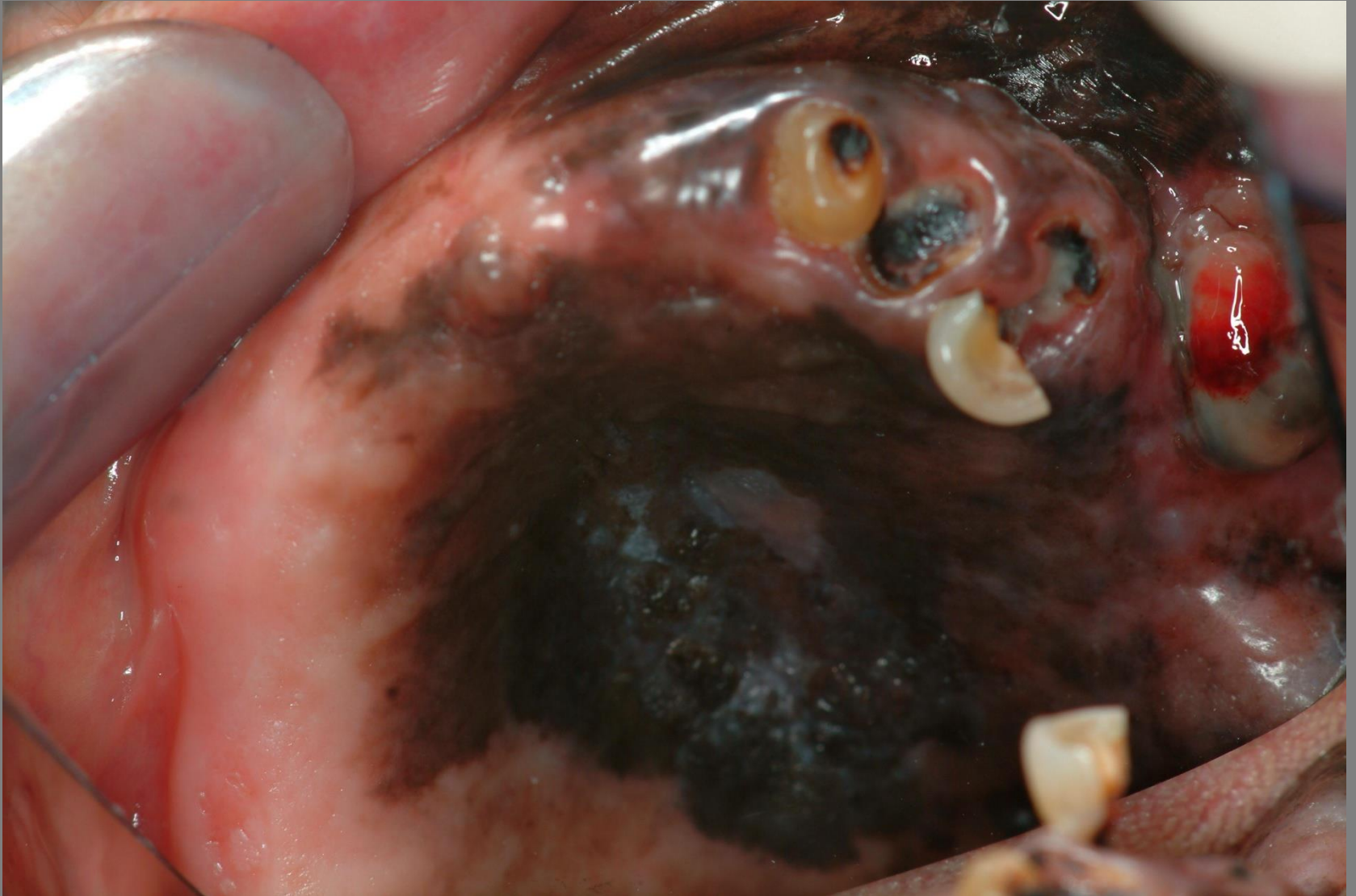


Melanoma



Courtesy of Dr. I. ten Hove, University of Rotterdam

Melanoma

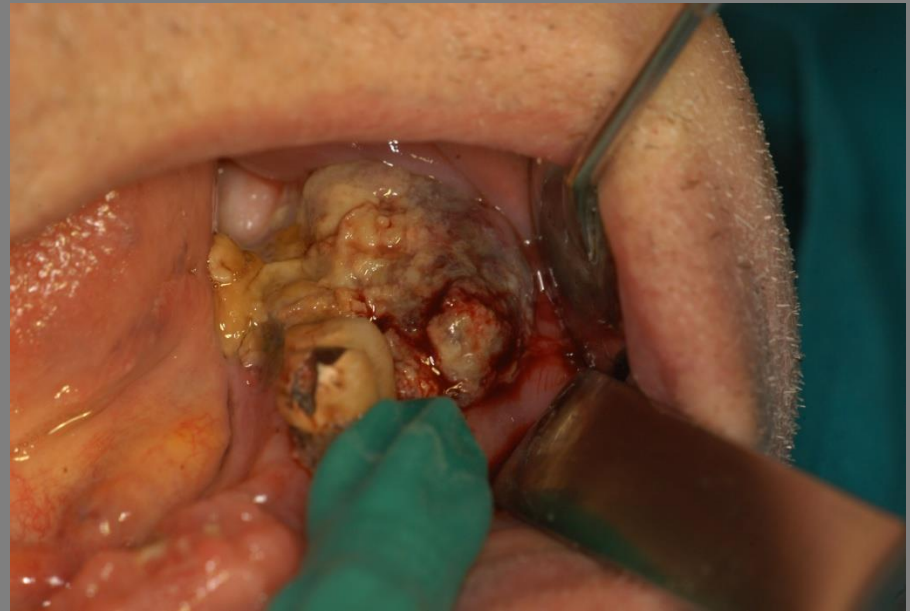


Melanoma



Metastasi da melanoma cutaneo





MELANOMA (istologia)

(According to the Western Society of Teachers of Oral Pathology)

In situ



Malignant cells are limited to the epithelium and the epithelial-connective tissue interface

Invasive
pattern



Neoplasm extends into the connective tissue

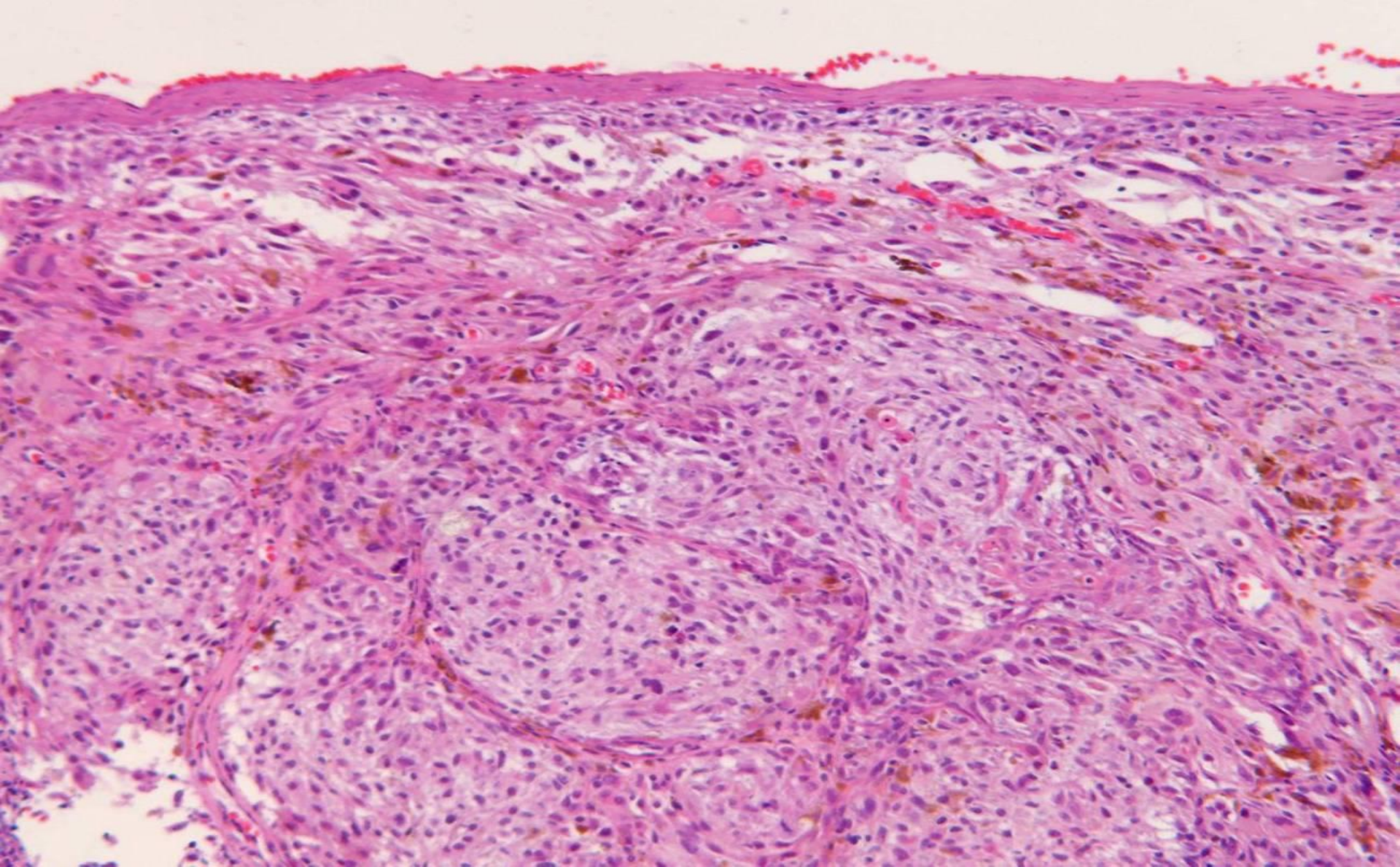
combined



Invasive pattern with an *in situ* component

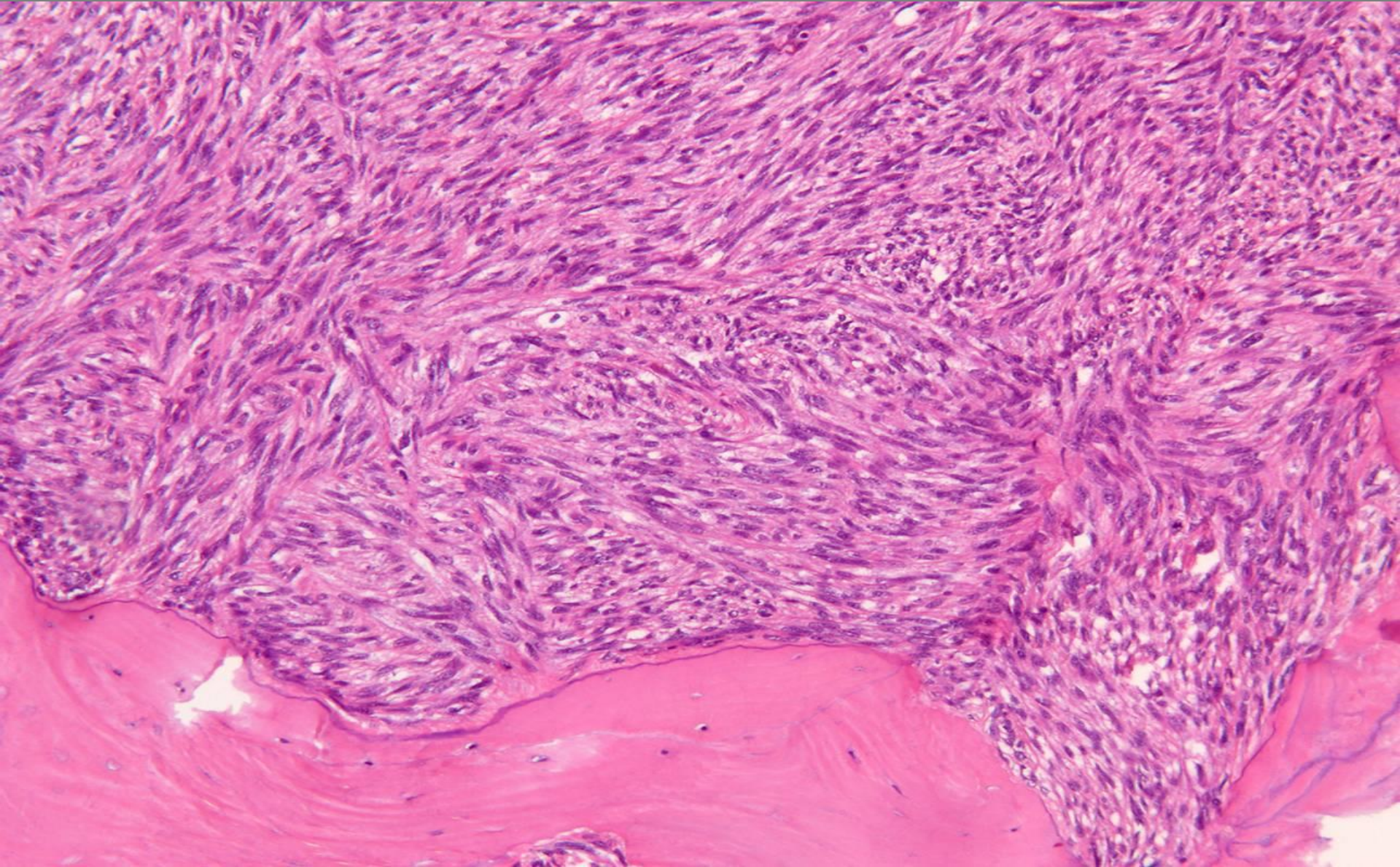
MELANOMA (istologia)

Variante epitelioide



MELANOMA (istologia)

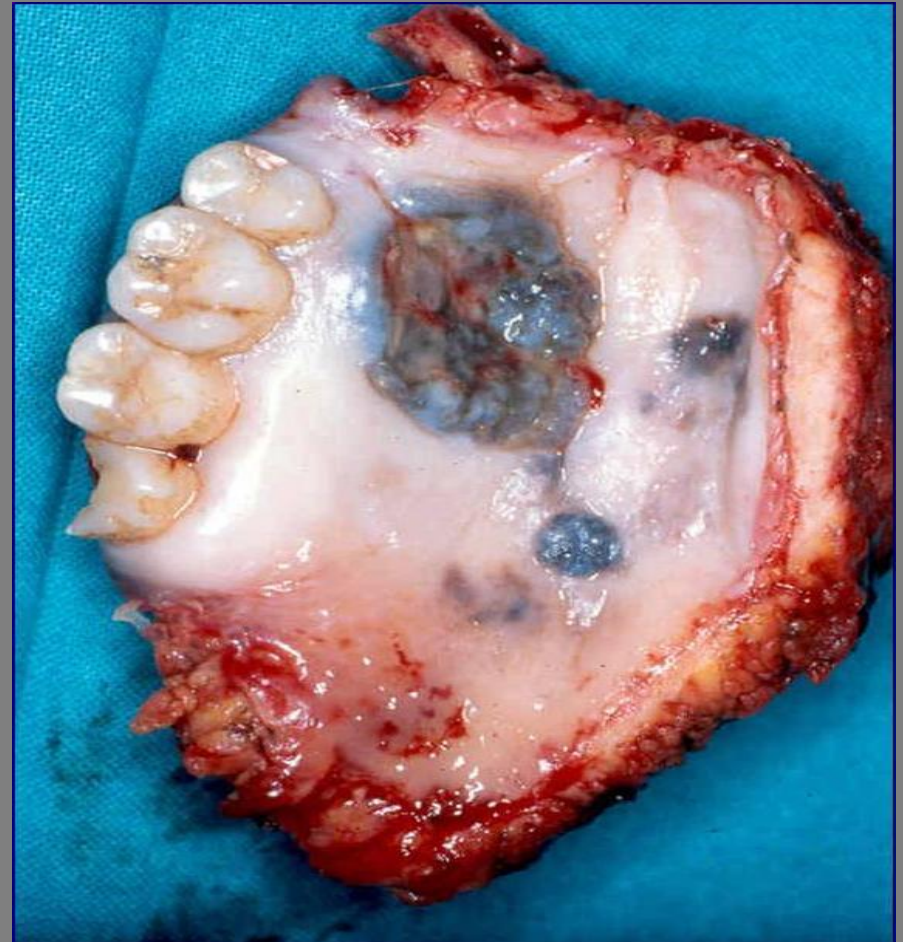
Variante fusiforme



Terapia

- **Non vi è consenso** sul miglior approccio terapeutico
- L'escissione del tumore primitivo è la più comune opzione terapeutica riportata
- La radioterapia post-operatoria può essere utile
- La chemoterapia e l'immunoterapia possono essere utilizzate in aggiunta

Melanoma (terapia chirurgica)



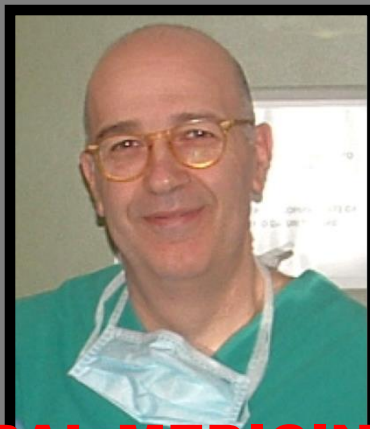
Prognosi

- Il fattore prognostico più importante è **lo stadio al momento della diagnosi**
- La 5 year overall survival rate per i melanomi mucosi della testa e del collo varia da 21% a 40%
- **Per il melanoma orale è 15% con una sopravvivenza media di 25 mesi**
- Il melanoma gengivale ha una 5-year survival rate migliore di quello palatale melanoma, con un periodo di sopravvivenza media più lungo (46 mesi vs. 22)

Elisabetta Merigo



Carlo Fornaini



Paolo Vescovi



Marco Meleti



**ORAL MEDICINE - PATHOLOGY AND
LASER ORAL SURGERY Unit**

Section of Odontostomatology
Department of Head and Neck Diseases
University of Parma – ITALY



**Maddalena
Manfredi**



**Tamara
Simonazzi**



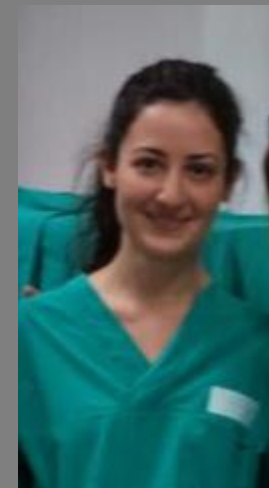
**Giovanni
Mergoni**



**Ilaria
Giovannacci**



**Amin
Sarraj**



Maura Mureddu



EUROPEAN MASTER DEGREE: ORAL LASER APPLICATIONS

