

Gigantocelularne lezije u čeljusti

Španje, Antonina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:347850>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-06**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine
Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Antonina Španje

GIGANTOCELULARNE LEZIJE U ČELJUSTI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Marko Granić

Lektor hrvatskog jezika: Dejana Pacina, univ.mag.educ.philol.croat.

Lektor engleskog jezika: Ivana Pavlinović Bajlo, mag. engleskog jezika i književnosti

Rad sadrži: 34 stranice

0 tablica

0 slika

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran zapričavanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Ovim putem zahvaljujem svom mentoru, izv.prof.dr.sc. Marku Graniću na strpljenju i trudu kojeg je pokazao tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima i sestri koji su mi olakšali ovaj put i omogućili da slijedim svoj životni poziv. Veliko hvala prijateljima, fakultetskoj grupi i dvjema posebnim osobama na podršci, motivaciji i savjetovanju tijekom svih šest godina studiranja.

GIGANTOCELULARNE LEZIJE U ČELJUSTI

Sažetak

Gigantocelularne su lezije benigna, heterogena skupina stanja koje karakterizira prisutnost multinuklearnih divovskih stanica u fibroznoj stromi s najčešćom lokalizacijom u čeljusnim kostima. Prema klasifikaciji iz 2022., u ovu se skupinu ubrajaju centralne i periferne gigantocelularne lezije, kerubizam te jednostavna i aneurizmatska koštana cista. Svi oblici imaju vrlo sličnu kliničku sliku, mikroskopski i radiološki nalaz. Pojedini entiteti imaju svoje specifičnosti u vremenu manifestacije, lokalizaciji te u genetskim karakteristikama. Klinička slika varira između asimptomatskih lezija koje su slučajni radiološki nalaz i slučajeva s umjerenom boli, parestezijama i deformitetima. Smeđi tumor u hiperparatiroidizmu koštana je manifestacija metaboličke bolesti koja se dijagnosticira laboratorijskim testovima krvi i urina. Prema ostalim parametrima, smeđi je tumor istovjetan centralnoj gigantocelularnoj leziji, pri čemu je nužno laboratorijskim testovima isključiti metaboličke uzroke bolesti. U terapiji gigantocelularnih lezija primjenjuju se konzervativni i kirurški postupci. Konzervativna kirurška terapija uključuje enukleaciju, kiretažu sa ili bez osteotomije te parcijalnu resekciju, a odabir terapije ovisi o agresivnosti lezije. U posljednje se vrijeme nastoje popularizirati farmakološki tretmani, pri čemu se predlaže primjena kalcitonina, antiresorptivnih lijekova i imunomodulatora. Kako bismo što bolje razumjeli patogenezu, dijagnostiku i na kraju odabrali odgovarajuću terapiju ovih lezija, potrebna su daljnja istraživanja i rasprave.

Ključne riječi: gigantocelularne lezije, centralna gigantocelularna lezija, periferna gigantocelularna lezija, kerubizam, jednostavna koštana cista, aneurizmatska koštana cista, smeđi tumor

GIGANTOCELLULAR LESIONS IN THE JAW

Summary

Gigantocellular lesions are a benign, heterogeneous group of conditions which are characterised by the presence of multinuclear giant cells in fibrous stroma with the most common localisation in the jaw bones. According to the 2022 classification, this group includes central and peripheral gigantocellular lesions, cherubism and simple and aneurysmal bone cysts. All forms have a very similar clinical picture, microscopic as well as radiological findings. Certain entities have their specific characteristics of the time of manifestation, localization and genetic characteristics. The clinical picture varies between asymptomatic lesions which are a random radiological finding and cases with moderate pain, paraesthesia and deformities. Brown tumour in hyperparathyroidism is a skeletal manifestation of metabolic disease diagnosed by laboratory blood and urine tests. According to other parameters, the brown tumour is identical to the central gigantocellular lesion therefore it is necessary to exclude the metabolic causes of the disease by laboratory tests. Pharmacological and non-pharmacological treatments are used in the treatment of giant cell lesions. Conservative surgical therapy includes enucleation, curettage with or without osteotomy and partial resection while the choice of therapy depends on the aggression of the lesion. In recent years there have been efforts to popularise pharmacological treatments suggesting the use of calcitonin, anti-resorptive agents and immunomodulators. In order to better understand pathogenesis, diagnostics and ultimately to select the appropriate therapy for these lesions further research and discussions are needed.

Keywords: gigantocellular lesions, central gigantocellular lesion, peripheral gigantocellular lesion, cherubism, simple bone cyst, aneurysmal bone cyst

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA..... | 3 |
| 3. SUVREMENA KLASIFIKACIJA GIGANTOCELULARNIH LEZIJA..... | 6 |
| 3.1. Granulom divovskih stanica..... | 7 |
| 3.1.1. Centralni gigantocelularni granulom..... | 7 |
| 3.1.2. Periferni gigantocelularni granulom..... | 8 |
| 3.2. Kerubizam..... | 9 |
| 3.3. Aneurizmatska koštana cista..... | 10 |
| 3.4. Jednostavna koštana cista..... | 11 |
| 4. SMEĐI TUMOR U HIPERPARATIROIDIZMU..... | 12 |
| 5. DIJAGNOSTIKA..... | 14 |
| 6. TERAPIJSKE OPCIJE I PROGNOZA..... | 17 |
| 6.1. Nefarmakološki pristup..... | 18 |
| 6.2. Farmakološki pristup..... | 19 |
| 7.RASPRAVA..... | 21 |
| 8. ZAKLJUČAK..... | 23 |
| 9. LITERATURA..... | 25 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 32 |

Popis kratica

MAPK – mitotski aktivirana protein kinaza

SH3PB2 – SH3-domain binding protein 2

MSX1 – mezenhimalni gen neuralnoggebena

USP6 – ubikvitin specifična proteaza 6

CGCL – centralna gigantocelularna lezija

PGCL – periferna gigantocelularna lezija

AKC – aneurizmatska koštana cista

PTH – paratiroidni hormon

RANKL – receptor aktivatora nuklearnog faktora kapa beta

1. UVOD

Orofacijalna je regija, uključujući čeljusne kosti i okolna meka tkiva, kompleksno područje koje može biti zahvaćeno brojnim cističnim, benignim ili malignim neoplastičnim promjenama. Tumorske tvorbe mogu biti odontogene ili neodontogene etiologije, najčešće nepredvidivog razvoja i pod utjecajem različitih endogenih i/ili egzogenih čimbenika. U skupinu neodontogenih benignih tumora ubrajaju se fibrozna i koštana displazija, osificirajući fibrom te gigantocelularne lezije (1).

Gigantocelularne su lezije benigne, tumorima slične, promjene s najčešćom lokalizacijom u čeljusnim kostima, uz moguću pojavnost unutar cjevastih kostiju i mekotkivnim strukturama. Skupine su heterogenih stanja koje objedinjuje histopatološka prisutnost multinuklearnih divovskih stanica okruženih fibroznim vezivnim tkivom(2). Gigantske se stanice, osim u navedenim promjenama, mogu uočiti u različitim entitetima, poput infektivnih granulomatoznih upala, no u tom slučaju nisu njihovo ključno obilježje (3). Dugo se porijeklo ovih stanica pripisivalo fagocitima i stanicama nastalih uz prisustvo stranog tijela, ali nakon neiscrpnih istraživanja zaključilo se kako se radi o prekursorima osteoklasta, čija histopatogeneza još nije detaljno i precizno objašnjena (4). Iako se čeljusni kirurzi u svakodnevnom kliničkom radu susreću s ovim stanjima, nedovoljna saznanja i shvaćanja patologije otežavaju izbor terapije, klasificiranje te praćenje pojedinih oblika(5).

Svrha je ovog rada prikazati glavne karakteristike gigantocelularnih lezija, odnosno pobliže objasniti specifičnosti pojedinih oblika, kao što su centralni i periferni gigantocelularni granulom, kerubizam, idiopatska i aneurizmatička koštana cista. Uz opisivanje pojedinih stanja, razmotrit će se dijagnostika, terapijske opcije te prognoza bolesti. Osim toga, u zasebnom će se poglavlju opisati i smeđi tumor u hiperparatiroidizmu koji, prema kliničkoj slici, patohistološkim obilježjima podsjeća na centralni gigantocelularni granulom te se dugo svrstavao u skupinu gigantocelularnih lezija.

2. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Etiologija i patogeneza su, kao i porijeklo gigantskih stanica, još uvijek predmet rasprava različitih istraživanja. U literaturi su opisane brojne teorije koje govore o nastanku lezija, ali ne postoji ni jedna koja u potpunosti i precizno objašnjava patogenezu ovih bolesti. Iako su lezije prema nekim parametrima vrlo slične, nastanak je pojedinih oblika specifičan(3). U početku se nastanak gigantskih stanica opisivao kao fagocitni odgovor na traumatsko krvarenje, granulomatoznu reakciju na strano tijelo ili se porijeklo pripisivalo makrofazima, koštanim stanicama, fibroblastima, miofibroblastima i fuzijom endotelne stanice, ali na kraju dokazana je osteoklastična aktivnost (6). Nadalje, kao uzroci proliferativne i destruktivne diferencijacije osteoklasta predloženi su lokalni iritativni čimbenici, razvojne anomalije, neoplastično djelovanje ili različiti molekularni induktori (7,8).

U patogenezi centralnih i perifernih lezija dokazane su mutacije na genima KRAS, FGFR1 i TRPV4 koje dovode do aktivacije mitogeni aktivirane proteinske kinaze (MAPK). Aktivirani MAPK signalizacijski put utječe na proliferaciju, migraciju i diferencijaciju stanica, a njegova disregulacija povećava neoplastično ponašanje (9,10).

Dugo se etiologija kerubizma objašnjavala molekularnim promjenama nastalima u početnoj fazi odontogeneze. Vrijeme manifestacije bolesti i aplazija drugog i trećeg molara potkrepljivala je ovu teoriju, ali se u današnjoj literaturi nastanak povezuje s genetskim mutacijama. Naime, 1999.godine pronađen je lokus za kerubizam na kromosomu 4p16 s naknadnim pronalaskom točkaste mutacije koja kodira adaptorski SH3-domain binding protein 2 (SH3PB2). Iako se mutacija SH3PB2 pojavljuje u 93,5% slučajeva i predstavlja gensku osnovu obiteljskog kerubizma, smatra se kako postoje i divlji tipovi bolesti, uzrokovani mutacijama drugih, neidentificiranih gena (11). Nadalje, nakupljanje proteina SH3PB2 povezuje se s inhibicijom tankiraze kao rezultat inaktivacije gena u epitelu (WNT signalni put) koji s mezenhimalnim genima neuralnog grebena (MSX1) regulira odontogenezu. Ako je WNT regulacijski mehanizam blokiran, zaostaje nepromijenjeni mezenhimalni dio koji čini podlogu nastanka granuloma divovskih stanica uočenih u kerubizmu(12). Aneurizmatička se koštana cista u literaturi smatrala pseudocistom koja se prema patogenezi dijelila na primarne i sekundarne oblike. Uzrok je primarnih oblika trauma koja dovodi do intrakoštanog ili subperiostalnog krvarenja pri kojemu se razvijaju reparatorni ili hemodinamički procesi (13). Sekundarne lezije nastaju kao posljedica nakupljanja međustaničnog edema u primarnoj promjeni (fibrozna displazija, Pagetova bolest) s oslabljenom stromom bez potpore. Edem dovodi do ruptur krvnih žila i slijevanja krvi koja pod tlakom resorbira kost i odiže periost (14). Osim toga, patogeneza aneurizmatičke koštane

ciste objašnjava se i genetskom aberacijom, odnosno fuzijom gena ubikvitin-specifična proteaza (USP6) i CDH11 prepoznatom u 70% lezija (9).

Porijeklo jednostavne koštane ciste opisuje se različitim teorijama, od kojih je najprihvaćenija ona koja u pozadinu svrstava traumatske događaje niskog intenziteta s posljedicom intramedularnog krvarenja. Osim toga, prihvaćena je i teorija o abnormalnom rastu koštanog tkiva uslijed poremećaja u diferencijaciji stanica, kao i teza o tumorskoj degeneraciji, do sada nepoznate etiologije (15).

Kao što je već navedeno, zbog svoje kompleksnosti i nespecifičnosti, patogeneza lezija gigantocelularnih stanica nije do kraja razjašnjena te zahtijeva daljnja istraživanja koja će preciznije objasniti i povezati postojeće, ali i otkriti nove, dokaze o nastanku pojedinih oblika (16).

3. SUVREMENA KLASIFIKACIJA GIGANTOCELULARNIH LEZIJA

Svjetska zdravstvena organizacija 2022.godine objavila je peto izdanje klasifikacije tumora glave i vrata. Prema toj klasifikaciji, u skupinu gigantocelularnih lezija čeljusti ubrajaju se centralna gigantocelularna lezija, njezina periferna varijanta te jednostavna i aneurizmatička koštana cista. Svakom su entitetu pridodani ključni dijagnostički parametri nužni za razumijevanje nastanka lezija i koji kliničaru olakšavaju otkrivanje i pristup pojedinom obliku. U odnosu na prethodnu klasifikaciju, peto izdanje navodi kako su ključne stanice ovih lezija uistinu osteoklasti, a ne stanice slične osteoklastima(9).

3.1. Granulom divovskih stanica

Granulom divovskih stanica zajednički je i tradicionalni naziv dvaju patoloških stanja u koja se ubrajaju centralna i periferna gigantocelularna lezija. Periferni oblik čini ekstraoselna, egzofitična promjena sluznice alveolarnog grebena, dok centralnu formu predstavlja intrakoštana lezija s varijacijama u rastu i razvoju. Oba oblika, iako klinički u potpunosti različita, imaju istovjetnu histološku sliku u vidu gubitka vaskularnog tkiva i prisutnosti vretenastih stanica (6). Klinička manifestacija varira u rasponu od jednostavnih, sporo rastućih, prema izuzetno agresivnim i destruktivnim promjenama. Histološka prisutnost divovskih stanica u velikom broju intraoralnih patologija otežava dijagnostiku navedenih lezija, pri čemu se, osim klasičnih metoda, moraju uključiti i dodatni dijagnostički postupci (17).

3.1.1. Centralni gigantocelularni granulom

Centralni gigantocelularni granulom prvi je put opisan 1953. pod nazivom reparatorni granulom te je objašnjen kao lokalna reparatorna reakcija. Navedena se patologija do tada povezivala s gigantocelularnim koštanim tumorom, što je prema Jaffe-u bio pogrešan zaključak te ga on opisuje kao zaseban entitet (18). U suvremenoj literaturi taj naziv nije opravdan, već je zamijenjen pojmom centralna gigantocelularna lezija (CGCL) koja se definira kao benigna, intraosealna, lokalno agresivna, osteolitička, proliferativna lezija sastavljena od divovskih stanica okruženih fibroznim tkivom s hemoragijom i depozitima

hemosiderina (19). U odnosu na ostale neodontogene, benigne tumore, CGCL pojavljuje se u 7% slučajeva te može nastati samostalno, u sklopu sindroma te kao varijanta uzrokovana metaboličkim promjenama (10,20). Obično se javlja tijekom prvih triju desetljeća života, češće među ženskom populacijom, što neki autori smatraju posljedicom hormonskih utjecaja. Najčešće je lokalizirana u prednjoj regiji donje čeljusti, a ponekad prelazi medijalnu liniju (20,21,22). U kliničkoj se slici razlikuju dva oblika. Obično se radi o asimptomatskim lezijama, sa ili bez oticanja, koje su najčešće slučajni radiološki nalaz te agresivna, rjeđa, forma s naglim i brzim rastom, boli, parestezijama, asimetrijom lica, stanjenjem kortikalne kosti s mogućim perforacijama i ulceracijama. U nekim se slučajevima, uslijed intenzivnog stanjenja kortikalisa i alveolarne sluznice, mogu uočiti prosijavanja smeđih diskoloracija. Intenzitet i periodi rasta variraju u razdoblju od dva tjedna do nekoliko mjeseci (23,24). Radiološki su vidljive sitne, unilokularne, periapikalne ili veće multilokularne radiolucencije, definiranih ili slabije uočljivih rubova, kao i koštane pregrade unutar ekspanzivne kosti s osteoidnim tkivom na periferiji. Za agresivnije je oblike karakterističan nalaz razmicanja i/ili resorpcija korijena (25). U histološkom pregledu, osim multinuklearnih divovskih stanica uronjenih u hipercelularnu fibroznu stromu, vidljive su mononuklearne stromalne stanice, vretenasti fibroblasti, cistična degeneracija, hemoragija, depoziti hemosiderina i kolagena, metaplastična osifikacija, kao i slabije izražena mitotička aktivnost i upala (24,25). Istovjetna histološka slika pripada entitetima poput periferne gigantocelularne lezije, gigantocelularnog koštanog tumora, smeđeg tumora u hiperparatiroidizmu te neosificirajućeg fibroma i hondroblastoma, pri čemu je nužno koristiti različite dijagnostičke parametre kojima se isključuje diferencijalna i određuje definitivna dijagnoza bolesti. CGCL može biti komponenta genetski uvjetovanih poremećaja, kanalopatija, u koje se ubrajaju neurofibromatoza tip1, Noonan, JaffeCampaci, Ramon sindrom, nastalih kao posljedica mutacije gena koji kodiraju RAS/MAPK komponente signalnog puta (16,26).

3.1.2. Periferni gigantocelularni granulom

Periferni gigantocelularni granulom, ili periferna gigantocelularna lezija (PGCL), najčešća je lezija divovskih stanica koja predstavlja abnormalnu proliferaciju mekog tkiva periosta, alveolarne sluznice, gingive ili parodontnog ligamenta (27). U literaturi se lezija opisuje pojmovima poput perifernog gigantocelularnog tumora, epulisa, osteoklastoma, mukozne

hiperplazije ili reparatornog granuloma, čiji se nastanak pripisuje lokalnim iritativnim i kroničnim traumatskim čimbenicima. Lokalni faktori uključuju traumatske ekstrakcije, neadekvatne restauracije i protetske radove te iritacije uzrokovane plakom ili impaktiranom hranom. Promjene su najzastupljenije kod žena te se u 40% slučajeva bolest manifestira u četvrtom i šestom desetljeću života, s mogućom incidencijom u periodu mješovite denticije. Najčešću lokalizaciju PGCL-e čini meko tkivo prednjeg segmenta donje čeljusti, ali može se razviti u premolarnoj i molarnoj regiji te na nepcu. U kliničkoj je slici uočljiva pojava mekih ili tvrdih nodusa ljubičasto-crvene boje u veličini od 0,5 do 2 cm. Lezije su većinom asimptomatske, bezbolne s mogućim krvarenjem i rastom koje uslijed promjena u konturi gingive ometaju normalnu funkcionalnost usne šupljine. Radiološke su karakteristike PGCL-e nespecifične, ali u nekim se slučajevima mogu uočiti površinske koštane resorpcije kao i destrukcija interdentalnih pregrada, ako lezija zahvaća parodontni ligament (28).

U histopatološkoj analizi vidljiva je prisutnost multinuklearnih divovskih stanica uronjenih u mononuklearnu stromu s ekstravaziranim eritrocitima uz koje se nalaze upalne stanice, pigmenti hemosiderina i veliki broj kapilara. Histološki se lezija može podijeliti na tri područja, uključujući epitelnu regiju koja odgovara epitelu sluznice usne šupljine te vezivnu regiju sastavljenu od vezivnog tkiva i kapilarne mreže. Nadalje, u središnjoj regiji prevladavaju gigantske, multinuklearne, eozinofilne stanice s difuznom citoplazmom i kromatinom unutar membranske ovojnice ili stanice sa slabo definiranim jezgrama, normalnom citoplazmom i intenzivnim hiperkromatizmom. U slučaju sumnje na perifernu gigantocelularnu leziju potrebno je isključiti piogeni granulom koji mu je svojom kliničkom slikom gotovo istovjetan te centralnu gigantocelularnu leziju koja se histološki ne razlikuje od periferne varijante (28,29).

3.2. Kerubizam

Kerubizam je rijetka, autosomnodominatna hereditarna bolest koju karakterizira prisutnost divovskih stanica s posljedično simetričnom, fibro-koštanom distenzijom čeljusnih kostiju. Stanje je prvi put opisano 1933.godine, kao obiteljska multilokularna cistična bolest, a njegov sadašnji naziv potječe iz kršćanske ikonografije prema kojoj su se anđeli karakterističnog izgleda lica i obraza nazivali kerubinima (30). Kerubizam ima genetsku podlogu okarakteriziranu mutacijom na kromosomu 4p16.3.5 koji kodira protein SH3BP2 odgovoran za regulaciju sinteze tumorskog faktora rasta i diferencije osteoklasta (31). To je autoupalno

stanje u kojem se, nakon bilateralne osteolize kraniofacijalnih kostiju, područja u potpunosti popunjavaju fibroznim tkivom. Pri rođenju, u većini slučajeva, nema znakova patologije i abnormalnog rasta, već se bolest manifestira u razdoblju od 2. do 4. godine života s vrhuncem u fazi pubertalnog razvoja. U kliničkoj je slici uočljivo bilateralno, simetrično i bezbolno oticanje s visoko položenim očnim kapcima te povećanje dužine i širine donje trećine lica. Seward i Hankey podijelili su kerubizam u četiri klase s obzirom na lokalizaciju lezija, pri čemu su se u prvu klasu svrstavali slučajevi s bilateralno zahvaćenim tijelom mandibule, bradom te uzlaznim dijelovima ramusa, dok je sljedeću klasu određivala zahvaćenost maksile i mandibule u istoj mjeri. Ostale klase opisuju slučajeve s lezijama u gornjoj i donjoj čeljusti, sa ili bez zahvaćenosti mandibularnih kondila. Razvoj i tijek bolesti dijeli se u tri faze s obzirom na pubertalni razvoj, pri čemu prvu fazu čini aktivno progresivan rast i širenje prije puberteta te stabilizacija tijekom i regresija nakon puberteta (19,32). Na zahvaćenim su kostima radiološki vidljiva multilokularna, oštro ograničena, radiolucenčna žarišta koja izgledom podsjećaju na sapunicu, a za njih je karakteristično snažno stanjenje korikalisa uz moguće perforacije (19). Patološki, kerubizam ima istovjetne karakteristike kao i granulomi gigantocelularnih stanica, pri čemu se u dijagnostici naglasak treba staviti na radiološke nalaze i specifičnu kliničku sliku. Osim granuloma, diferencijalno su dijagnostički entiteti gigantocelularni koštani tumor, fibrozna displazija, smeđi tumor u hiperparatiroidizmu i ostali neodontogeni benigni tumori (33).

3.3. Aneurizmatička koštana cista

Aneurizmatička koštana cista (AKC) benigna, osteolitička neoplazma čiju osnovu predstavljaju divovske stanice i reaktivna kost. Lezije su sastavljene od šupljina ispunjenih krvlju, međusobno odijeljenih fibroznim septama, najčešće smještenima u kralježnici ili metafizama dugih kostiju. Spomenute promjene čine 1% svih tumora kostiju, pri čemu se 3% AKC-a pojavljuje u području glave i vrata, najčešće u čeljusnim kostima. Učestalost je veća u ženskoj populaciji te se u najvećem broju slučajeva manifestira u prvim dvama desetljećima života (1, 34). U početnim su fazama lezije najčešće asimptomatske, s mogućom pojavom podmukle boli, oteklina, parestezija uslijed kompresije živčanih tkiva te akutnih bolova kao posljedicom perforacija i fraktura (35). Radiološki nalazi variraju od unilokularnih ili multilokularnih, oštro ograničenih do ekspanzivnih lezija s mogućom resorpcijom korijenova.

Taj nalaz nije vjerodostojna potvrda dijagnoze jer navedene karakteristike odgovaraju različitim promjenama, poput ameloblastoma, odontogene ciste, CGCL-a i slično. Mikroskopski, promjene se mogu podijeliti u tri podtipa: vaskularni, solidni i mješoviti oblik. Vaskularni tip karakterizira agresivniji tijek, brzi rast, invazija u meka tkiva te intenzivnija krvarenja prilikom zahvata, a histološki se sastoji od sinusoidnih prostora ispunjenih krvlju, okruženih fibroznom stromom, osteoidnim tkivom s gigantocelularnim stanicama. Suprotno tome, solidni oblik, s diskretnim krvarenjem i minimalnom destrukcijom, sadržava hemoragijska žarišta s većim udjelom fibroznog i fibromiksoidnog tkiva. Tijekom nastanka AKC-a razlikujemo fazu snažne osteolize, potom period s brzim rastom, destrukcijom i širenjem, nakon čega slijedi stabilizacija s formiranjem oštro ograničene promjene. Kao i većina gigantocelularnih lezija, dijagnostika AKC-a izazovna je brojnim kliničarima zbog nespecifičnih radioloških karakteristika, upitne etiologije i varijabilnosti kliničke slike (36,37).

3.4. Jednostavna koštana cista

Jednostavna je koštana cista intraosealna šupljina, ispunjena seroznim ili hemoragičnim sadržajem bez odgovarajuće epitelne ovojnice. U literaturi se, osim termina jednostavne koštane ciste, mogu pronaći nazivi poput hemoragijske, idiopatske, traumatske, jednokomorne koštane šupljine ili ciste, što ukazuje na nedovoljno poznavanje i razumijevanje prirode te lezije (1,38). Promjene isključivo zahvaćaju kosti lica, osobito prednje segmente čeljusti te su češće kod žena mlađe životne dobi. Većina je pacijenata asimptomatska, iako se uslijed ekspanzije lezije mogu razviti simptomi poput boli i pritiska na promijenjenom području. Jednostavna je koštana cista najčešće slučajni nalaz dobiven rutinskim stomatološkim radiološkim snimkama na kojima su vidljive unilokularne radiolucencije nazubljenih, nepravilnih, ali dobro ograničenih rubova koji zaobilaze korijene susjednih zuba. Svrstavaju se u skupinu gigantocelularnih lezija zbog histološke prisutnosti gigantskih stanica, a osim toga sadržavaju depozite hemosiderina, nakupine kolagena, miksofibromatozno te vezivno tkivo koje pokriva koštane stijenke (15).

4. SMEDI TUMOR U HIPERPARATIROIDIZMU

Paratiroidne su žlijezde endokrini organi čija je glavna uloga proizvodnja i lučenje paratiroidnog hormona (PTH). Hormon kontrolira bubrežnu i crijevnu funkciju, sudjeluje u regulaciji koštane pregradnje te kontrolira razinu kalcija u serumu. Uslijed visokog afiniteta prema osteoblastima, PTH stimulira sintezu ligandaaktivirajućeg receptora nuklearnog faktora kapa-B (RANKL) koji potiče diferencijaciju, sazrijevanje, aktivnost i apoptozu osteoklasta, čime se povećava razina serumskog kalcija.

Poremećaji u lučenju PTH-a uzrokujuće disbalans među navedenim procesima i posljedično dovesti do različitih kliničkih manifestacija, posebno u usnoj šupljini. Jedan je od takvih poremećaja hiperparatiroidizam koji se javlja u primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj formi. Glavna su obilježja primarnog oblika nekontrolirana proizvodnja PTH-a uslijed benigne ili maligne promjene na paratiroidnoj žlijezdi, dok se sekundarni oblik povezuje s hipokalcijemijom uslijed kronične bubrežne insuficijencije. U najčešće oralne manifestacije hiperparatiroidizma ubraja se *osteitisfibrosacystica* (39).

Osteitisfibrosacystica, ili smeđi tumor, reaktivna je, osteolitička, ne-neoplastična lezija koju karakterizira resorpcija kosti uslijed pretjerane osteoklastične aktivnosti. Naziv smeđi tumor odnosi se na makroskopski izgled lezije zbog taloženja smeđih pigmenata hemosiderina zaostalih nakon resorptivnog krvarenja. Lezije su najčešće lokalizirane na rebrima, ključnoj kosti, zdjelici, ali često su zahvaćene i čeljusti, posebno donja. Prevalencija smeđeg tumora varira između 1,5 i 1,7% te se obično javlja kod žena starijih od 50 godina (40). Klinički se smeđi tumor manifestira kao bolno, tvrdo, palpatorno oticanje s deformitetom lica ili bez njega, uz mogućnost pojave patoloških fraktura. Zbog toga što je riječ o sporo rastućoj leziji bez agresivnog širenja, u najvećem su broju slučajeva pacijenti u potpunosti asimptomatski. Tipični su radiološki nalaz unilokularne ili multilokularne, dobro definirane, radiolucencije bez upalnih, kortikalnih ili periostalnih promjena (41).

Prilikom patohistološke analize uočljivi su nespecifični znakovi poput mononuklearnih stromalnih stanica, multinuklearnih gigantskih stanica sa znakovima hemoragije koji odgovaraju mikroskopskom nalazu centralne gigantocelularne lezije, ali podsjećaju i na kerubizam, aneurizmatSKU koštanu cistu ili gigantocelularni koštani tumor. Upravo zbog histološke korelacije dijagnostika ovih lezija zahtijeva biokemijske testove karakteristične za poremećaj hiperparatiroidizma. Osim povišenih razina PTH-a, potrebni su nalazi urina i krvi koji će u slučaju primarnog hiperparatiroidizma pokazivati povišene razine kalcija u krvi, hipofosfatemiju te hiperkalciuriju, dok će se sekundarni manifestirati sniženom razinom kalcija i hiperfosfatemijom (42).

5. DIJAGNOSTIKA

Na temelju prethodno opisanih karakteristika uočava se problematika precizne dijagnostike lezija gigantocelularnih stanica i razlikovanje istih. Dijagnostika gigantocelularnih lezija, smeđeg tumora, kao i drugih nespecifičnih entiteta, obuhvaća nekoliko ključnih koraka koji uključuju detaljne anamnestičke protokole, klinički pregled, radiološke snimke, histopatološku analizu i upotrebu laboratorijskih testova i imunohistokemijskih parametara. Za početak, neiscrpni anamnestički protokol daje informacije o vremenu manifestacije patologije, trajanju i razvoju simptoma te podatke o eventualnim traumama ili lokalnim iritativnim čimbenicima koji sudjeluju u patogenezi ovih bolesti. Ekstraoralnim i intraoralnim kliničkim pregledom uočavaju se znakovi otoka, deformiteta i bolnosti, pri čemu je moguće razlikovati intrakoštane od ekstraoselanih tvorbi te postaviti sumnju na prisutnost genetski uvjetovanog kerubizma. Prvim se izborom u dijagnostici smatra konvencionalno panoramsko snimanje koje, zbog ograničenja poput distorzije, superpozicija i uvećanja lezija, otežava planiranje i provođenje odabrane metode liječenja. Kako bi se to izbjeglo, stvara se potreba za korištenjem trodimenzionalnih radioloških snimki poput kompjutorizirane tomografije te magnetne rezonance (22). Radiološkim se nalazima dobivaju informacije o opsegu lezije, ekspanziji, lokalizaciji i zahvaćenosti okolnih vitalnih struktura, što nije dovoljno za definitivno postavljanje dijagnoze bolesti (43). Nakon biopsije, histopatološka analiza može pomoći u razlikovanju smeđeg tumora i lezija gigantocelularnih stanica od pojedinih entiteta poput multiplogmijeloma, metastatskog tumora ili osificirajućeg fibroma, ali zbog međusobno sličnog mikroskopskog nalaza, to najčešće nije dovoljno za potvrdu točne dijagnoze (44).

Ključni koraci u razlikovanju smeđeg tumora od ostalih lezija gigantocelularnih stanica uključuju laboratorijske testove krvi i urina. Dijagnoza hiperparatiroidizma i posljedično uzrokovane koštane promjene postavlja se na temelju nalaza o homeostazi kalcija, fosfata te statusa paratiroidnih žljezda. Ako nalazi govore o referentnim vrijednostima, u pozadini nije metabolički poremećaj, već se na temelju specifične kliničke slike, patohistološke analize i otkrivenih genetskih predispozicija utvrđuje tip lezije gigantskih stanica (45). Nadalje, u dijagnostici pojedinih tipova gigantocelularnih lezija mogu pomoći identifikacije somatskih mutacija na genima KRAS, FGR1, TPV4, kao i fuzija USP6 I CDH11. Mutacije na genu KRAS pronalazi se u centralnoj i perifernoj varijanti gigantocelularnog granuloma, dok je TPV4 i FGR1 uočljiv samo kod središnje lezije. Osim što olakšava identifikaciju, pronalaženje navedenih mutacija isključuje entitete poput gigantocelularnog koštanog tumora koji predstavlja najčešći diferencijalno dijagnostički parametar (9).

Zaključno, najveći se broj promjena dijagnosticira radiološki, bez oslanjanja na histološku sliku koju je u većini situacija teško razlikovati. Iako je u nekim slučajevima aspiracijska

biopsija kontraindicirana, nužna je za razlikovanje AKC-a i CGCL-e. U otkrivanju kerubizma, PGCL-e, klinički pregled može biti dovoljan za postavljanje dijagnoze, ali radiološke je pretrage nužno provesti u svrhu planiranja i provođenja terapije. Laboratorijski se testovi koriste u isključenju hiperparatiroidizma, a time i koštanih manifestacija metaboličke bolesti. Kako bi dijagnostika i razlikovanje lezija bile što jednostavnije, potrebna su dodatna istraživanja kojima će se pronaći dodatna i specifična obilježja pojedinih stanja (46).

6. TERAPIJSKE OPCIJE I PROGNOZA

Gigantocelularnesu lezije kompleksna i nepredvidiva skupina patologija čija terapija predstavlja problem velikom broju kliničara. Pregledom literature uočeno je kako, do sada, nisu objavljene univerzalne i precizne smjernice o terapijskom pristupu, već se odgovornost prebacuje na kliničara koji na temelju iskustva i karakteristika lezije odabire metodu liječenja. Terapijski izbori, za većinu odontogenih ili neodontogenih benignih lezija, uključuju farmakološke i nefarmakološke tretmane. Odabir tretmana uvelike ovisi o prirodi lezije, prognostičkim faktorima, odnosno o tome pokazuje li lezija agresivni rast i snažnu destrukciju ili je riječ o sporo rastućoj, asimptomatskoj promjeni. Stopa recidiva koja se opisuje u literaturi također utječe na terapijski pristup bolesti (47).

6.1. Nefarmakološki pristup

Kirurško liječenje gigantocelularnih lezija predstavlja zlatni standard u kliničkoj stomatološkoj praksi. Ovisno o spektru ponašanja pojedine lezije, razlikuju se invazivni i neinvazivni kirurški terapijski postupci. Osim toga, na odabir tretmana utjecat će lokalizacija lezije, kao i odnos sa susjednim anatomskim strukturama koje uvelike otežavaju provođenje zahvata. Najčešće provedeni zahvati uključuju minimalno invazivnu, ambulantnu, enukleaciju i kiretažu te enuklaciju s perifernom osteotomijom i složenu *enblock* resekciju (6).

U slučaju neagresivnog tijeka, prednost u liječenju ima konzervativna enukleacija i kiretaža, nakon adekvatne lokalne anestezije zahvaćenog područja. Ako promjena pokazuje snažno i brzo širenje, potrebno je učiniti složenije zahvate poput resekcije, nakon koje se deformiteti popunjavaju slobodnim koštanim graftovima ili vaskularnim presadcima. Neovisno o odabiru metode zahvata, svaku je leziju potrebno ukloniti u potpunosti, čime se nastoje eliminirati recidivi koji predstavljaju jedan od vodećih problema u prognozi gigantocelularnih lezija (48). Navedene je tretmane moguće provoditi za sve oblike gigantocelularnih lezija, ali kod kerubizma potrebno je uvrstiti još neke parametre koji će utjecati na vrijeme potrebno za provođenje dogovorene terapije. U slučajukerubizma, pristup je terapiji individualan i ovisi o stopi progresije, vjerojatnosti kliničke regresije, potencijalnim patološkim prijelomima, opsegu zahvaćenih tkiva te psihosocijalnom stanju djeteta. U slučaju blagih oblika s minimalnim deformitetima preporučuje se kliničko i radiološko praćenje te se nakon završetka rasta i razvoja odlučuje o eventualnoj kirurškoj intervenciji. Agresivni oblici

kerubizma mogu uzrokovati ozbiljne fiziološke disfunkcije, pri čemu je nužno provođenje ranog zahvata s naknadnim rekonstrukcijama (49).

S obzirom na egzofitičnost mekog tkiva, preporučena terapija PGCL-ekirurška je ekscizija, nakon koje je stopa recidiva u rasponu od 11 do 50%. U svrhu sprječavanja recidiva PGCL-e, potrebno je ukloniti sve predisponirajuće čimbenike i ekstrahirati zube ako lezija zahvaća parodontni ligament (50).

Iako se kirurški pristup pokazao kao adekvatno rješenje, zaostali funkcionalni i estetski deformiteti uzrokuju brojne komplikacije i negativno utječu na kvalitetu pacijentova života. Posljednja se dva desetljeća nastoji popularizirati farmakološki pristup koji će umanjiti opsežnost lezije i na taj način komplikacije svesti na minimum (48).

6.2. Farmakološki pristup

Učestalost komplikacija i deformiteta nakon konzervativne intervencije zahtijevala je razmatranje alternativnih, medikamentoznih oblika liječenja smeđeg tumora ili gigantocelularnih lezija. Medikamentozni oblici liječenja uključuju primjenu kalcitonina, antiresorptivnih lijekova ili imunomodulatora (51).

U svrhu suzbijanja proliferacije koštanog tkiva uveden je antiresorptivni lijek, denosumab. To je lijek koji predstavlja humano monoklonsko protutijelo s mogućnošću vezanja RANKL-a i inhibicije osteoklastične aktivnosti. Kako se u patogenezi CGCL-a, smeđeg tumora te AKC-e pronalaze visoke razine RANKL pozitivnih stanica, denosumab se smatrao ključnim u potpunom izlječenjutih lezija ili upredkirurškoj pripremi. Osim toga, pokazao se djelotvornim u agresivnim oblicima kerubizma, kao iajduventna terapija nakon kirurškog zahvata(52). U svrhu stabilizacije kliničke slike, prije ili nakon kirurškog zahvata predloženi su takrolimus, inhibitor kalcineurina te inhibitor tumorskog faktora nekroze alfa koji svojim djelovanjem sprječavaju upalne procese i prolongiranu resorpciju koštanog tkiva. Također, predlažese i svakodnevna, subkutana primjena interferona alfa koji antiangiogenim djelovanjem dovodi do regresije kliničkih simptoma. Monoterapijabisfosfonatima, ili kombinacija s glukokortikoidima, pokazala se djelotvornom u liječenju gigantocelularnih lezija i smeđeg tumora. Naime, bisfosfonatisprječavaju diferencijaciju i stimuliraju apoptozu osteoklasta,

čijom se eliminacijom ublažava resorptivni učinak ključan u zaustavljanju lezije. Glavni su problem bisfosfonata nuspojave poput malaksalosti, vrućice, mijalgije, hipokalcijemije koje se mogu ublažiti primjenom vitamina D. U liječenju unilokularnih lezija djelotvornom se pokazala primjena intralezijskih kortikosteroida, najčešće deksametazona, čije se djelovanje temelji na inhibiciji lizosomskih proteaza i apoptotičkoj smrti osteoklasta (53).

U liječenju neagresivnih oblika primjenjuje se subkutana ili intranazalna injekcija kalcitonina koji inhibira osteoklastičnu aktivnost i time ograničava prolongirano razaranje koštanog tkiva (54). Kod duboko smještenih lezija, čija lokalizacija otežava primjenu različitih metoda, predlaže se embolizacija nakon koje slijedi konzervativno kirurško liječenje (34).

Upotreba navedenih lijekova temelji se na molekularnim i staničnim aspektima patofiziologije gigantocelularnih lezija te se adekvatna terapija odabire s obzirom na longitudinalno kliničko i radiološko praćenje, dob pacijenta, težinu kliničke slike, prisutnost deformiteta ili disfunkcija stomatognatnog i respiratornog sustava (55).

7. RASPRAVA

Gigantocelularnesu lezije u čeljusti benigni, neodontogeni, tumorima slični entiteti čija se klasifikacija mijenjala tijekom godina. Svjetska zdravstvena organizacija 2022. navodi kako lezije gigantskih stanica uključuju pet prethodno opisanih entiteta, dok neki autori na temelju histoloških nalaza u ovu skupinu svrstavaju i gigantocelularni koštani tumor (56). Najveća problematika ovih lezija leži u porijeklu gigantskih stanica i njihovom utjecaju na patogenezu bolesti. Pojedini autori zagovaraju teoriju fagocitnog djelovanja uslijed krvarenja u reparatornom granulacijskom tkivu, no zbog izostajanja hemosiderina u divovskim stanicama, ne se smatra relevantnom. Flagnan je na temelju *invitro* kulture, imunohistokemijski dokazao osteoklastično porijeklo s obzirom na pronalazak monoklonskih protutijela specifičnih za osteoklaste (6).

Osim toga, iako je dokazana genetska pozadina obiteljskog kerubizma, Ueki i Reichenberger u svom radu definiraju kerubizam kao autoimuni odgovor mijeloidnihprogenetornih stanica, odnosno hiperaktivnih makrofaga (12). Premda se u većini zabilježenih slučajeva navodi kako se kerubizam manifestira u rasponu od druge do četvrte godine, pojedini autori smatraju kako je klinička prezentacija karakteristična u djetetovoj sedmoj godini života (33).

Klasifikacijom iz 2017. godine, AKC svrstala se u skupinu pravih neoplazmi, iako i danas postoje teorije o reaktivnoj vaskularnoj leziji koja je rezultat povećanog protoka venske krvi ili odgovora na traumu (57). Iako se AKC smatra pretežno asimptomatskom lezijom, Hnenny i suradnici navode kako su u simptomatologiji, a time i dijagnostici, ključni neurološki deficiti poput ataksije, nesanice i slično (58). U većem se dijelu literature navodikako radiološki nalaz gigantocelularnih lezija ne predstavlja parametar ključan u dijagnostici, pojedini autori smatraju kako uočavanje nazubljenog kortikalnog ruba promjena može pomoći u razlikovanju pojedinih entiteta (59). U farmakološkom pristupu liječenja gigantcelularnih lezija i smeđeg tumora predložene su intralezijske primjene kalcitonina, kortikosteroida, antiresorptivnogdenosumaba i slično. Iako se smatraju pouzdanima, neka istraživanja pokazuju vrlo česte recidive nakon primjene kalcitonina, kao i štetno djelovanje kortikosteroida koji nije koristan u izlječenju koštanih promjena (58).

8. ZAKLJUČAK

Gigantocelularne lezije u čeljusti rijetke su, ali klinički značajne patologije koje zahtijevaju preciznu dijagnostiku i odgovarajuću terapiju. Iako su najčešće asimptomatske, u nekim slučajevima mogu uzrokovati značajne funkcionalne i estetske deformitete. Zajedničko je obilježje svih entiteta mikroskopski nalaz koji uključuje multinuklearne gigantske stanice u fibroznoj stromi s vretenastim stanicama. Liječenje može uključivati konzervativnu kiruršku kiretažu ili resekciju s mogućnošću primjene medikamentozne terapije. Prognoza bolesti uglavnom je povoljna, iako postoji visoka stopa recidiva nakon kirurškog zahvata. Uspjeh liječenja leži u multidiscipliniranom timu stomatologa, čeljusnih kirurga, patologa i radiologa. Pravovremenim prepoznavanjem, preciznom dijagnostikom te adekvatnim liječenjem nastoje se prevenirati, minimalizirati ili ispraviti negativne posljedice te poboljšati kvaliteta pacijentova života.

9. LITERATURA

1. Andersson L, Kahnberg KE, Pogrel MA. Oral and maxillofacial surgery. Wiley-Blackwell; 2010;629-64.
2. Mullapudi SV, Putchu UK, Boindala S. Odontogenic tumors and giant cell lesions of jaws—a nine year study. *World J Surg Oncol* 2011;5(9):68.
3. Flanagan AM, Speight PM. Giant cell lesions of the craniofacial bones. *Head Neck Pathol.* 2014;8(4):445-53.
4. Iu B, Yu SF, Li TJ. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(6):367-75.
5. Peacock ZS. Controversies in oral and maxillofacial pathology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2017;29(4):475-86.
6. Allon DM, Anavi Y, Calderon S. Central giant cell lesion of the jaw: non-surgical treatment with calcitonin nasal spray. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(6):811-8.
7. Alsufyani NA, Aldosary RM, Alrasheed RS, Alsaif RF. A systematic review of the clinical and radiographic features of hybrid central giant cell granuloma lesions of the jaws. *Acta Odontol Scand.* 2021;79(2):124-31.
8. Wright JM. Update from the 5th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):63-75.
9. Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. *Head Neck Pathol.* 2022;16(1):63-75.
10. Luna M, Wolsefer N, Zambrano CX, Stojanov IJ. Giant cell lesions of the jaws involving RASopathy syndromes. *Acta Stomatol Croat.* 2022;56(1):77-88.
11. Chrcanovic BR, Guimarães LM, Gomes CC, Gomez RS. Cherubism: a systematic literature review of clinical and molecular aspects. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021;50(1):43-53.

12. Hyckel P, Liehr T. Thoughts on the etiology of Cherubism. *J Clin Med.* 2024;3;13(7):2082.
13. Liu Y, Zhou J, Shi J. Clinicopathology and recurrence analysis of 44 jaw aneurysmal bone cyst cases: a literature review. *Front Surg.* 2021;23(8):678696.
14. Struthers PJ, Shear M. Aneurysmal bone cyst of the jaws. (II). Pathogenesis. *Int J Oral Surg.* 1984;13(2):92-100.
15. Pérez-Iglesias B, Sandoval-Gutiérrez J, García-Freire C, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C. Simple bone cyst: A case report. *J Clin Exp Dent.* 2021;1;13(2):e207-10.
16. Gomes CC, Diniz MG, Bastos VC, Bernardes VF, Gomez RS. Making sense of giant cell lesions of the jaws (GCLJ): lessons learned from next-generation sequencing. *J Pathol.* 2020;250(2):126-33.
17. Ramesh V. "Central giant cell granuloma" - An update. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24(3):413-15.
18. JAFFE HL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jaw bones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1953;6(1):159-75.
19. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Odontogenic tumors. In: *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology & Genetics of Head and Neck Tumors.* Lyon: IARC Press; 2005;324-27.
20. Bataineh AB, Al-Khateeb T, Rawashdeh MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60(7):756-61.
21. Whitaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaws. A clinical, radiologic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(2):199-208.
22. Tahmasbi-Arashlow M, Patel PB, Nair MK, Liang H, Cheng YL. Cone-beam computed tomographic imaging of central giant cell granuloma: A comprehensive review. *Imaging Sci Dent.* 2022 ;52(2):123-31.

23. Shaw SE, Chan CH. Non-Odontogenic Tumors of the Jaws. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568632/>.
24. Valentine JC, Nelson BL. Central giant cell lesion. *Head Neck Pathol.* 2011;5(4):385-8.
25. Shrestha S, Zhang J, Yan J, Zeng X, Peng X, He B. Radiological features of central giant cell granuloma: comparative study of 7 cases and literature review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2021;1;50(5):20200429.
26. Richardson J, Stanbouly D, Litman E, Lee KC, Philipone E. Central giant cell granuloma of the head & neck: A case report and systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(4).
27. Boşca AB, Şovrea AS, Miclăuş V, Ruxanda F, Mihu CM, Melincovici CS, Constantin AM, Petrescu BN, Câmpian RS, Pârvu AE, Ilea A. Diagnostic and therapeutic approaches in oral cavity granulomas based on new data concerning their origin and pathogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(3):679-90.
28. Chaparro-Avendaño AV, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Peripheral giant cell granuloma. A report of five cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(1):53-7; 48-52.
29. Tandon PN, Gupta SK, Gupta DS, Jurel SK, Saraswat A. Peripheral giant cell granuloma. *Contemp Clin Dent.* 2012;3.
30. Kueper J, Tsimbal C, Olsen BR, Kaban L, Liao EC. SH3BP2-related fibro-osseous disorders of the maxilla and mandible: A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022;51(1):54-61.
31. McMahon MS, Ueki Y. SH3BP2 is a critical regulator of macrophage and osteoclast response to M-CSF and RANKL stimulation. *HSS J.* 2009;5(1):49-50.
32. Khandelwal S, Sood A, Parihar P, Mishra GV. Clinico-radiological features of cherubism. *BMJ Case Rep.* 2024;5:17(1).
33. Mirmohammadsadeghi A, Eshraghi B, Shahsanaei A, Assari R. Cherubism: report of three cases and literature review. *Orbit.* 2015;34(1):33-7.

34. Richardson J, Litman E, Stanbouly D, Lee KC, Philipone E. Aneurysmal bone cyst of the head & neck: A review of reported cases in the literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(1):59-63.
35. Nasri E, Reith JD. Aneurysmal bone cyst: a review. *J Pathol Transl Med.* 2023;57(2):81-7.
36. Sonone A, Hande A, Gawande MN, Patil SK, Pakhale A. Aneurysmal bone cyst plus lesions: a case report and a literature review. *Cureus.* 2022;12:14(8).
37. Henriques AC, Carvalho Mde V, Miguel MC, Queiroz LM, da Silveira EJ. Clinical pathological analysis of nine cases of aneurysmal bone cyst of the jaws in a Brazilian population. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(3):971-6.
38. Chrcanovic BR, Gomez RS. Idiopathic bone cavity of the jaws: an updated analysis of the cases reported in the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(7):886-94.
39. Palla B, Burian E, Fliefel R, Otto S. Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism. *Clin Oral Investig.* 2018;22(1):1-27.
40. Brabyn P, Capote A, Belloti M, Zylberberg I. Hyperparathyroidism diagnosed due to brown tumors of the jaw: A case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(10):2162-9.
41. Genovesi E, Lerena VS, Torres IC, Paes De Lima A, Lucas SP, Diaz AG. Brown tumors of the jaw: an atypical manifestation of primary hyperparathyroidism. *Medicina (B Aires).* 2023;83(3):462-6.
42. Hakkou F, Benjelloun L, Hallab L, Chbicheb S. Brown tumor of the jaw as a rare manifestation of hyperparathyroidism: Two case reports and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2023 ;111:108823.
43. Abdel Razek AAK. Bone-related disorders of the jaw: A clinico-radiological diagnostic algorithm. *Neuroradiol J.* 2021;34(4):289-99.

44. Gosavi S, Kaur H, Gandhi P. Multifocal osteolytic lesions of jaw as a roadmap to diagnosis of brown tumor of hyperparathyroidism: A rare case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24(1):s59-66.
45. Zama A, Kruger EC, Zemlin AE, Conradie M. Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome, an Unforeseen Diagnosis. *JCEM Case Rep.* 2024;4;2(3):20.
46. Ahmad M, Gaalaas L. Fibro-osseous and other lesions of bone in the jaws. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(1):91-104.
47. Toferer A, Truschnegg A, Merl L, Liegl-Atzwanger B, Zemmann W, Beham A. Dilemma in the treatment of a central giant cell granuloma. *J Clin Pediatr Dent.* 2021;1;45(5):337-40.
48. Capucha T, Krasovsky A, Abdalla-Aslan R, Ginini JG, Noy D, Emodi O, Rachmiel A, Shilo D. Central giant cell granuloma of the jaws-long-term clinical and radiological outcomes of surgical and pharmacological management. *Clin Oral Investig.* 2024;7;28(3):200.
49. Son JH, Marshall DC, Valiathan M, Otteson T, Ferretti G, Grigorian PA, Rosen C, Becker D, Rowe D, Soltanian H, Lakin G. Innovative surgical treatment of severe cherubism. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019;56(1):90-3.
50. Akerzoul N, Touré B. Surgical excision of peripheral giant cell granuloma of the maxilla: a case report. *Pan Afr Med J.* 2023;20;44:141.
51. Cailleaux PE, Porporatti AL, Cohen-Solal M, Kadlub N, Coudert AE. Pharmacological management of cherubism: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14(14):1104025.
52. Schreuder WH, Lipplaa A, Cleven AHG, van den Berg H, Bisschop PH, de Jongh RT, Witjes MJH, Kessler PAWH, Merkx MAW, Edelenbos E, Klop C, Schreurs R, Westermann AM, Tromp JM, Levenga H, Gelderblom H, de Lange J. RANKL inhibition for giant cell lesions of the jaw: A retrospective cohort analysis. *Eur J Cancer.* 2022;175:263-73.
53. Tallent B, Padilla RJ, McKay C, Foreman AKM, Fan Z, Blatt J. Response of central giant cell granuloma of the jaw to imatinib. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;1;45(5):278-80.

54. Niedzielska I, Bielecki M, Bąk M, Dziuk B, Niedzielski D. Bony canal method of dexamethasone injections in aggressive form of central giant cell granuloma - case series. *Medicina (Kaunas)*. 2023;28;59(2):250.
55. Liles SI, Hoppe CI, Arnold L. Denosumab therapy in cherubism. *Cleft Palate Craniofac J*. 2023;60(12):1665-73.
56. Akinyamoju AO, Soyele OO, Saiki TE, Adesina OM. Giant cell lesions of the jaws: A review and comparative histopathological study. *West Afr J Med*. 2020;37(1):26-31.
57. Nasri E, Reith JD. Aneurysmal bone cyst: a review. *J Pathol Transl Med*. 2023;57(2):81-7.
58. Richardson J, Litman E, Stanbouly D, Lee KC, Philipone E. Aneurysmal bone cyst of the head & neck: A review of reported cases in the literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(1):59-63.
59. Mortazavi H, Baharvand M, Safi Y. Scalloped border as a possible diagnostic aid for differentiating jaw lesions: A pictorial essay. *Imaging Sci Dent*. 2022;52(3):309-17.

10. ŽIVOTOPIS

Antonina Španje rođena je 5.1. 1999. godine u Makarskoj. Završava Osnovnu školu don Mihovila Pavlinovića u Podgori te upisuje Opću gimnaziju fra Andrije Kačića Miošića u Makarskoj. Stomatološki fakultet u Zagrebu upisuje 2018.godine. Na fakultetu, zajedno s profesorom i kolegicom objavljuje članak u studentskom časopisu Sonda na temu Primjena probiotika u pardontologiji.