

LEUKOJEN JÄTTISOLULEESIOT

Kotro, Aleks
Syventävien opintojen tutkielma
Hammaslääketieteen laitos
Oulun yliopisto
2014
Ohjaajat:
Aleksi Rytönen
Jukka Rosberg
Tuula Salo

Vastuhenkilö:
Prof. Tuula Salo

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	3
2. SENTRAALINEN JÄTTISOLUGRANULOOMA	3
2.1 Määritelmä	3
2.2 Epidemiologia.....	4
2.3 Sijainti	4
2.4 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset	4
2.5 Histologia.....	5
2.6 Differentiaalidiagnostiikka	5
2.7 Hoito	7
3. KERUBISMI	7
3.1 Määritelmä	7
3.2 Epidemiologia.....	7
3.3 Sijainti	7
3.4 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset	8
3.5 Histologia.....	8
3.6 Genetiikka.....	9
3.7 Differentiaalidiagnostiikka	9
3.8 Hoito	10
4. HYPERPARATYREOOSI	10
4.1 Määritelmä	10
4.2 Epidemiologia.....	10
4.3 Etiologia	10
4.4 Genetiikka.....	11
4.5 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset	11
4.6 Histopatologia	12
4.7 Differentiaalidiagnostiikka	12
5. MUUT JÄTTISOLUJA SISÄLTÄVÄT LUULEESIOT	13
5.1 Aneurysmaalinen luukysta.....	13
5.1.1 Sijainti.....	14
5.1.2 Etiologia.....	14
5.1.3 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset	14
5.1.4 Genetiikka	15
5.1.5 Histopatologia	15

5.2 Luutuva fibrooma	16
5.3 Traumaattinen luukysta	16
6. POTILASTAPAUS.....	16
7. POHDINTA	21
LÄHDELUETTELO.....	23

1. JOHDANTO

Jättisolut ovat nimensä mukaan kookkaita soluja. Ne sisältävät monta tumaa ja muodostuvat usein sytokiiniin aktivoimana makrofageista. Aina ne eivät kuitenkaan ole peräisin makrofageista, vaan ovat kasvainjättisoluja. Tiedetään myös tauteja joissa voi esiintyä osteoklastin kaltaisia jättisoluja, kuten Pagetin tauti ja bisfonaattihoidon mentyä toksisen puolelle. Leukojen alueella esiintyvät jättisolumuutokset tulevat esiin tyypillisimmin, kun potilas on huomannut kivuttoman turvotuksen alueella. Eri jättisolumuutokset muistuttavat paljon toisiaan niin kliinisesti, röntgenologisesti kuin histologisestikin. Useimmissa tapauksissa kyseessä on hyvänlaatuinen muutos, joka voi olla aggressiivisestikin kasvava. Pahanlaatuisesta muutoksesta alkunsa saavia jättisolumuutoksia on olemassa, vaikkakin ne leukojen alueella ovat erittäin harvinaisia. Kirjallisuuskatsauksessa käsitelen niitä leukaluiden jättisolumuutoksia, joissa jättisolut liittyvät primaariprosessiin tai tilaan. Näihin muutoksiin kuuluvat sentraalinen jättisolugranulooma, kerubismi ja hyperparatyreoosi.

2. SENTRAALINEN JÄTTISOLUGRANULOOMA

2.1 Määritelmä

Jaffe kuvasi leukojen sentraalisen jättisolugranulooman vuonna 1953 korjautuvana jättisoluleesiona erotuksena muista jättisolutuumoreista, kuten aggressiivinen, mutta hyvänlaatuinen pitkien luiden jättisolutuumori. Hänen hypoteesinsa oli, että leesio on paikallinen korjautuva kudosta eikä niinkään aito kasvain. (Jaffe 1953) Jättisolugranulooman käyttäytyminen muistuttaa kuitenkin kasvaimia, jonka vuoksi sitä käsitellään kasvainluokittelujen yhteydessä.

WHO:n luokittelun mukaan (v. 2005) jättisolugranulooma on hyvänlaatuinen paikallinen, mutta toisinaan aggressiivinen osteolyyttinen solujen lisäkasvu. Siinä esiintyy fibroottista kudosta, jossa on verenpurkaumia ja hemosideriinikertymiä, osteoklastien kaltaisia jättisoluja, sekä reaktiivisia luumuodostumia.

Sentraalisen jättisolugranulooman (*central giant cell granulooma*) synonyymejä ovat sentraalinen jättisoluleesio (*central giant cell lesion*) ja reparatiivinen jättisolugranulooma (*reparative giant cell granuloma.*) (Jundt 2005).

2.2 Epidemiologia

Jättisolugranulooma on harvinainen sairaus kattaen vain noin 7 % benigneistä leuan tuumoreista. Tauti suosii enemmän naisia (Bataineh ym. 2002) ja 60 % tapauksista esiintyy ennen 30 ikävuotta (Berti ym. 2009). Esiintyvyyden erot sukupuolten välillä ovat enää vähäisiä yli 30-vuotiailla (Tammisalo ym. 2007): Väestötasolla jättisolugranuloomaa esiintyy 1.1 miljoonaa henkilöä kohden (miehillä 1.05, naisilla 1.25 per miljoona henkilöä) (de Lange 2004).

2.3 Sijainti

Jättisolugranuloomia esiintyy pääosin leukaluissa, mutta yksittäisiä tapauksia on kuvattu kasvojen muissakin luissa sekä pienissä kämmenen ja jalan luissa (Carlos ym. 2002, Regezi ym. 2002). Jättisolugranuloomia esiintyy useammin alaleuassa kuin yläleuassa: pääosa ensimmäisen alaposkihampaiden ja yläkulmahampaiden alueilla (Tammisalo ym. 2007). Tavallisimmin leesiot esiintyvät yksittäisinä, mutta toisinaan niitä esiintyy useammassa kohdin, joko satunnaisina tai liittyneenä muihin tauteihin (esim. hyperparatyreodisimiin tai kerubismiin) (kts. sivu 7 ja 9).

2.4 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset

Useimmissa tapauksissa jättisolugranulooma ilmenee kivuttomana hitaasti kasvavana leuan turvotuksena. Harvinaisemmat aggressiivisesti etenevät leesiot saattavat olla kivuliaita. Suun sisällä turvotus voi antaa joskus siniruskean värin limakalvon pinnalle. Leesio työntää hampaita edeltään, mikä useimmissa tapauksissa johtaa purennan muutoksiin. Radiologiset löydökset vaihtelevat yksilokeroisesta monilokeroisiin kirkastuma-alueisiin. Muutoksen aiheuttama luun trabekulaatio muistuttaa hunajakennoa. Jättisolugranulooma kykenee työntämään hampaita ja niiden aiheita, resorboimaan hampaiden juuria sekä lävistämään luukorteksin. (de Lange ym. 2007, Jundt 2005)

2.5 Histologia

Jättisolugranulooma koostuu sukkulamaisista fibroblastisista tai myofibroblastisista soluista. Nämä on löyhästi järjestäytyneenä fibroottiseen joskus fibromyoksoottiseen verisuonitettuun kudokseen. Kudos sisältää paikallisia verenpurkaumia, hemosideriinikeskittymiä, makrofageja, lymfosyyttejä, granulosityttejä ja joskus myös plasmasoluja. Varsinkin verenpurkaumien alueelta löytyy osteoklastin tapaisia jättisoluja. Ne voivat olla joko tasaisesti jakautuneet tai esiintyä pieninä keskittyminä. Myös poikittaisia kollageenikimppuja voidaan löytää, yleensä yhdessä muuntautuneen luunmuodostuksen kanssa. Tästä johtuen leesio saattaa näyttää hieman lohkomaiselta. Leesiolla havaitaan usein mitooseja. Histopatologinen näkymä ei kerro jättisolugranulooman käyttäytymistä. Mitoosien lukumäärällä, solutiheydellä, jättisolujen määrällä tai niiden sijainnilla, ei ole leesion aggressiivisuuden tai ennusteen kannalta merkitystä. (Regezi ym. 2002)

Koska hyperparatyreoosin liittyvää ruskeaa tuumoria ei voida histopatologisesti erottaa jättisolugranuloomasta, potilailta tulisi määrittää paratyreoidihormoonitaso, varsinkin vanhuksilta ja mikäli potilaalla on useampia leesioita. (Regezi ym. 2002, Jundt 2005)

2.5. Genetiikka

Yksittäisessä periferisessä jättisolugranulooma tapauksessa, joka sijaitsee varpaan luussa, havaittiin translokaatiota X-kromosomissa ja kromosomissa 4 [t(X;4)(q22;q31.3)]. (Jundt 2005)

2.6 Differentiaalidiagnostiikka

Jättisolugranulooman lisäksi muita leukaluun jättisoluja sisältäviä leesioita ovat hyperparatyreoosin primaariset ja sekundaariset leesiot, fibroottinen dysplasia, kerubismi, sekä aneurysmaalinen luukysta (Ustundag ym. 2002). Joidenkin tutkijoiden mukaan voi myös erittäin harvoin esiintyä nk. aitoja jättisolutuumoreita (sekä hyvän- että pahanlaatuisina) myös leukaluiden alueilla (Regezi ym. 2002).

Kliininen ja radiologinen differentiaalidiagnostiikka sisältää ameloblastooman, odontogeenisen myksooman sekä keratokystisen odontogeenisen tuumorin. Nuoren potilaan kohdalla tulee myös poissulkea ameloblastinen fibrooma, luutuva fibrooma ja adenomatoidi odontogeeninen tuumori. (Regezi ym. 2002)

Ameloblastooma poikkeaa jättisolugranuloomasta siinä, että sitä esiintyy eniten 30 - 60 ikävuoden välillä, ei tavallisesti alle 20-vuotiaalla. Ameloblastooma sijaitsee usein alaleuan taka-osissa ja sentraalisesta jättisolugranuloomasta poiketen yläleuan takaosassa. Tosin Afrikan tummaihoisilla leesio sijainti alaleuassa vaihtelee tasaisesti. Röntgenmuutokset voivat olla yksi- tai monilokeroisia, saippuakuplamaisia. (Jundt 2005)

Odontogeenista myksoomaa esiintyy kaikenikäisillä, mutta suurin osuus diagnooseista tehdään 20 – 40 vuotiaille. Myksoomakin suosii alaleuan takaosaa, mutta yläleuassa, jättisolugranuloomasta poiketen, se hyvin aikaisessa vaiheessa perforoi poskiontelon. (Jundt 2005)

Nykyään aidoksi tuumoriksi luokiteltu keratokystinen odontogeenin tuumori muistuttaa jättisolugranuloomaa radiologisesti. Keratokystinen odontogeeninen tuumori voi olla pieni, pyöreä taikka ovaalimuotoinen yksilokeroinen kirkastuma, tai iso piparkakkumaisesti rajoittuva leesio. Alaleuassa sitä tyypillisesti esiintyy rungossa, leukakulmassa sekä laskevassa ramuksessa. Yleensä kirkastuma-alueet ovat tarkkarajaisia ja reunoilta skleroottisia, mutta myös diffuuseja alueita saattaa esiintyä. Monilokeroiset muodot eivät ole harvinaisia. Yläleuassa muutokset jäävät usein pienemmiksi. Muutosalueella sijaitsevat hampaat saattavat siirtyä, mutta juurten resobtiota esiintyy harvoin. CT-kuvauksessa saatetaan havaita myös korteksin läpäisyä ja tuumorin leviämistä pehmytkudoksiin. (Jundt 2005)

2.7 Hoito

WHO (2005) suosittelee jättisolugranulooman hoidoksi huolellista enukleaatiota. Mikäli tauti uusiutuu, tulisi harkita muutoksen poistamista laajemmalla marginaalilla. Leesion alueelle annettulla kalsitoniinillä tai vaihtoehtoisesti glukokortikoideilla on saatu hyviä tuloksia. Myös verisionien muodostumista estävää interferoni alfaa on käytetty onnistuneesti.

3. KERUBISMI

3.1 Määritelmä

Kerubismi on autosomaalisesti dominantisti periytyvä sairaus, jonka piirteenä on leukojen paksuuntuma antaen kasvoille tyypillisen enkelimäisen pyöreän ulkomuodon. Histologisia piirteitä ei pystytä erottamaan jättisolugranuloomasta. (Jundt 2005)

3.2 Epidemiologia

Kerubismi vallitsevasti periytyvä sairaus valikoiden 100 % miehistä ja noin 70 % naisista. Satunnaisia erillistapauksiakin on löydetty. Tavallisesti diagnoosi tehdään varhaisessa lapsuudessa 14 kuukauden ja 4 vuoden välillä. Lievissä tapauksissa diagnoosi voi selvitä vasta murrosiän partaalla. Iän karttuessa ja varsinkin kasvun päätyttyä leesio alkaa pienentyä. (Jundt 2005)

3.3 Sijainti

Kerubismin luuleesiot saattavat löytyä leuan jokaisesta neljänneksestä. Yleensä mandibulassa on suuremmat muutokset jotka kehittyvät leukakulman alueelle pysyvien molaarien puhjetessa. Prosessi voi jatkua nousevaan raamukseen jättäen kondyylin ja mandibulan rungon rauhaan. Leesio voi muodostua yläleuan tuuberalueille, joista se voi kasvaa aina orbitan anteriorisiin ja inferiorisiin osiin. (Jundt 2005)

3.4 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset

Symmetrinen turvotus ja kivuton kliininen eteneminen ovat kerubismin tyypipiirteitä. Molemminpuolinen yläleuan kasvaminen saattaa aiheuttaa kasvojen ihon ja luomien kiristymiseen johtaen niiden alas painumiseen. Muita huomattavia muutoksia ovat hampaiden siirtyminen, puhkeamisen viivästyminen, liikkuvuuden lisääntyminen, puheen tuottamisen häiriöt sekä näköhäiriöt. Näiden lisäksi kaulan lymfa-adenopatiaa saattaa esiintyä. Kliinisiä muutoksia alkaa esiintyä 1-3 vuoden iässä; aikaisemmat muutokset viittaavat leesio nopeampaan kasvuun.

Radiologisina löydöksinä ovat molemminpuoliset selvärajaiset monilokeroiset kirkastuma-alueet, joita voi kuvata ”saippuakuplamaisiksi”. Luun korteksi voi ohentua ja paikoin perforoitua. Iän myötä fibroottiset alueen alkavat korvautua luulla johtaen skleroosiin. Diagnoosiin päästään kliinisen ja radiologisen bilateraalisin ilmentymän kautta (panoraama-, lateraalikallo- ja CT-kuvaus). Ajan myötä ja etenkin murrosiän jälkeen leesio pienenee. (Jundt 2005)

3.5 Histologia

Taudin alkuvaiheessa voidaan havaita osteolyyttinen vaihe, jossa on osteoklasteja muistuttavia pyöreitä tai sukkulamaisia jättisoluja. Kudoksessa on paljon verisuonia. Alueen reunamilla on yleensä fibroblasteja ja vähemmän jättisoluja verrattuna keskustaan. Hemoglobiinin pilkkoutumistuotetta hemosideriiniä voidaan yleisesti havaita kudoksessa. Tätä seuraa korjautumisvaihe, jolloin voidaan havaita fibroblasteja ja luuta muodostavia osteoblasteja. Kollageenin määrä kudoksessa kasvaa suhteessa solujen määrään. (Papadaki 2012) Tämän tyyppinen histologinen ulkomuoto muistuttaa erehtymättömästi sentraalista jättisolugranuloomaa (Jundt 2005), eikä kerubismin diagnoosiin riitä yksin histologinen näyte. Histopatologiassa voidaan löytää perivaskulaarisia kollageenikalvoja (Regezi ym. 2002). Muita tunnusmerkkejä ovat hemosideriiniä sisältävät ja strooman fibroosi. Kerubismille tyypillinen, mutta erittäin harvinainen löydös on C-kirjaimen muotoinen kollageenikertymä. Vaikka

histologiset löydökset eivät ole ominaisia, niiden ja röntgenlöydösten yhteneväisyyttä voidaan pitää diagnostisena. (Jundt 2005)

3.6 Genetiikka

Kerubismi on autosomaalisesti dominantisti periytyvä sairaus, jonka sijainti on kartoitettu kromosomiin 4p16.3 (alueiden D4S2936 ja D4S2949 välissä). Tutkimuksessa 12:sta kerubismiperheestä löytyi mutatoitunut geeni SH3BP2, mikä koodaa c-Abl sidosproteiinia. Toisaalta kolmelta perheeltä geeniä ei löytynyt, joten muita geenejä ei voida poissulkea. Miehistä tautiin sairastuvat kaikki ja naisista 50 - 70 %. (Tiziani ym. 1999, Jundt 2005)

Kerubismi periytyminen on peräisin aminohappovirheestä SH3 sidosproteiinissa SH3BP2, mikä osallistuu osteoblastien ja osteoklastien aktivaatioon hampaiden dentiinin kehittyessä. Kerubismiin voi liittyä Noonan ja Noonanin kaltaiset oireyhtymät (joissa mutaatio on PTPN11 geenissä) tai Ramon oireyhtymä. (Wolvius ym. 2006)

3.7 Differentiaalidiagnostiikka

Histologisesti kerubismi muistuttaa sentraalista jättisolugranuloomaa, myksoomaa, aneurysmaalista luukystaa ja hemangiomaa. Röntgenologisesti kerubismi muistuttaa hyperparatyreoosin ruskeaa tuumoria, sentraalista jättisolugranuloomaa, Noonan syndroomaa, fibroottista dysplasiaa ja aneurysmaalista luukystaa. Kerubismin muutokset rajautuvat tarkasti alueittain ja löydökset ovat hyvin symmetriset. Usein diagnoosi tehdään kliinisen näkymän ja röntgenkuvien perusteella. Diagnoosi voidaan varmistaa SH3BP2 mutaatiotestillä, vaikkakin sen puuttuminen ei vielä poissulje kerubismia. (Papadaki ym. 2012). Mittaamalla seerumin parathormoni- ja alkaalifosfaattiarvot voidaan poissulkea Pagetin tauti ja hyperparatyreoosi (Regezi ym. 2002).

3.8 Hoito

Koska kerubismileesiot yleensä murrosiän jälkeen pienenevät itseksensä, niitä ei tavallisesti hoideta. Ennen murrosikää tulisi kirurgisesti puuttua ainoastaan tapauksiin, joissa on vakavia toiminnallisia haittoja. (Jundt 2005)

4. HYPERPARATYREOOSI

4.1 Määritelmä

Hyperparatyreoosi on endokrinologinen sairaus, jossa veren parathormonitasot ovat vaihtelevista syistä koholla. Sairaudessa on kolme muotoa: primaarinen, sekundaarinen ja periytyvä. Hyperparatyreoosi voi myös liittyä Noonanin oireyhtymään, joskin tämä on harvinaista. Tähän periytyvään oireyhtymään liittyy lyhytkasvuisuus, epätyypilliset kasvonpiirteet, henkinen jälkeenjääneisyys ja sydämen kehityshäiriöt. (Regezi ym. 2002)

4.2 Epidemiologia

Iän myötä tapausten määrä lisääntyy. Tauti suosii erityisesti vaihdevuosien jälkeisiä naisia (Regezi ym. 2002). Suomessa koko väestön prevalenssin arvioidaan olevan 0.1-0.4 %, ja yli 60-vuotiailla naisilla yli 1 % (Knutar 2013).

4.3 Etiologia

Primaarisessa hyperparatyreoidismissa taudin syyllä on suora vaikutus lisäkilpirauhaseen. Aiheuttajana on tyypillisesti kilpirauhasen adenooma (90 %), adenokarsinooma (3 %) tai liikaa parathormonia erittävä yksi tai useampi hyperplastinen lisäkilpirauhanen. Verenkuvassa näkyvät kohonneet parathormonitasot sekä kohonneet kalsiumin- ja alkaalisen fosfaatin tasot (afos). Kalsium ja alkaalinen fosfaatti ovat peräisin parathormonin aikaansaamasta luun resorptiosta ja munuaisten vähentyneestä kalsiumin erityksestä. (Regezi ym. 2002, De Lange ym. 2005)

Sekundaarinen hyperparatyreoosi on kompensatorinen vaste hypokalsemialle. Tällainen tilanne saattaa olla peräisin munuaisten vajaatoiminnasta, potilaan dialyysihoidosta ja suolen imeytymishäiriöstä. Tilanne johtuu D₃-vitamiini puutoksesta, jota vaaditaan kalsiumin imeytymiseen ja metaboliaan. (Regezi ym. 2002)

4.4 Genetiikka

Hyperparatyreoosi voi ilmentyä myös osana familiaalisia oireyhtymiä, kuten multippelistä endokriinisestä neoplasiaista tyypissä 1 ja 2 (MEN-1 ja MEN-2), perinnöllisessä hyperparatyreoosi ja leukakasvain sairaudessa (HPT-JT), familiaalisessa hypokalsiurisessa hyperkalsemiassa (FHH) ja neonataalissa vaikeassa hyperparatyreoosissa (NSHPT) (Hendy 2000). Periytyvä muoto hyperparatyreoosista on autosomaalisesti dominantti. Sen endokriininen tuumorigeeni HRPT2 on kartoitettu kromosomiin 1q21-q31. (Regezi ym. 2002)

4.5 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset

Hyperparatyreoosin taudin ilmeneminen vaihtelee oireettomasta aina potilaan koomaan asti. Oireisiin kuuluu uupumus, heikotus, pahoinvointi, anoreksia, rytmihäiriöt, lisääntynyt virtsaamisen tarve, jano, masennus ja ummetus. Usein potilas kertoo myös luu- ja päänsäryistä. (Regezi ym. 2002)

Hyperparatyreoosi vaikuttaa munuaisiin, luustoon, suolistoon ja hermostoon. Munuaisissa suuri kalsiumin määrä aiheuttaa kalkkeutumia, munuaiskiviä, ja pahimmassa tapauksessa nefrokalsinoosia. Suolistossa voi ilmetä haavaumia mahan happaman pepsiinin määrän lisääntyessä. Haimakivet ovat myös mahdollisia, josta seuraa haimatulehdus. (Regezi ym. 2002) Neurologiset haittavaikutukset alkavat ilmetä, kun seerumin kalsiumpitoisuudet ovat erittäin korkealla (ylittäen jopa 17mg/dl). Tällöin kooma tai hyperkalseminen kriisi on mahdollinen. Muistin menetykset ja masennukset ovat yleisiä, mutta myös psykoosi on mahdollinen. Nämä muutokset voivat olla osin syytä kalsiumin kertymisestä aivokudokseen. (Regezi ym. 2002)

Radiologisesti hyperparatyreoosissa voidaan havaita kystamaisia luumuutoksia, joita kliinisen ulkonäkönsä mukaan kutsutaan ruskeiksi kasvaimiksi. Tämä johtuu luun demineralisaatiosta ja korvautumisesta sidekudoksella. Leukojen alueella nämä muutokset muistuttavat mikroskooppisesti jättisolugranuloomaa. Toisinaan leuoissa voidaan havaita ei-niin-paikallistunutta resorptiota, joka muistuttaa lähinnä osteoporootista luuta. Muita mahdollisia löydöksiä ovat luun trabekulaation moninaistuminen ja luun korteksin oheneminen. Pienessä osassa hyperparatyreoidismi potilaita löydetään osittain hävinnyt lamina dura. (Regezi ym. 2002)

Muita mahdollisia suun alueen muutoksia ovat hampaiden lisääntynyt liikkuvuus sekä sekundaarisessa hyperparatyreoosissa pulpan ja juurikanavan täydellinen luutumisen (Regezi ym. 2002). Taudin kuvaan jokaisessa muodossa kuuluu luun resorptio ja luuytimen korvautuminen sidekudoksella, sekä korteksin oheneminen. Ruskeiksi kasvaimiksi kutsuttuja keskittymiä löytyy näiden resorptioalueiden sisältä. (de Lange ym. 2005) Ruskeat kasvaimet eivät ole aitoja kasvaimia, toisin kuin sen nimestä voisi päätellä.

4.6 Histopatologia

Hyperparatyreoosin ruskea kasvain koostuu sidekudoksesta, epäjärjestäytyneestä luusta ja niiden verisuonistosta. Kudoksenäytteestä voidaan löytää runsaasti osteoblasteja ja osteoklasteja luun trabekulaation ympäriltä, sekä sidekudoksen sisäisiä monitumaisia jättisoluja. Soluväliaine puuttuu. Hyperparathyreoosin luumuutokset eivät ole spesifejä, mutta ovat tärkeä havainto diagnoosiin pääsyssä. Osteoklastitoiminnan häiriintyessä luun resorptio voi poiketa luun normaalista rajoista niin, että luukalvo muokkautuu. Tämä aiheuttaa luukipua. Muutoksen punaruskea väri johtuu turvonneiden punasolujen ja hemosideriinin kertymisestä osteolyyttisen kystan sisään. Histologisesti löydökset ovat jättisolugranulooman, kanssa identtiset. (Aoki ym. 1991, Regezi ym. 2002, Matsushige ym. 2008)

4.7 Differentiaalidiagnostiikka

Anamneesissa ilmenevät tiedot saattavat ohjata välittömästi oikean diagnoosin suuntaan. Joskus oireet jäävät kuitenkin vähäisiksi. Verikokeet ovat yksittäisistä tutkimuksista parhaat

erottamaan hyperparatyreoosin ruskean kasvaimen muista jättisoluleesioista. Verestä mitataan vapaa ja sitoutunut kalsium (S-Ca-ion ja S-Ca), alkaalinen fosfataasi (AFOS) ja parathormonitasot (S-PTH). Varjoainetutkimuksella pyritään erottelemaan primääriset hyperparatyreoosit toisistaan, jotta maligniteetit erotettaisiin. (Regezi ym. 2002)

Hyperparatyreoosissa lamina dura saattaa puuttua kokonaan tai osittain. Muita lamina duran hävittäviä sairauksia on Pagetin tauti, fibroottinen dysplasia, osteomalasia ja jotkin muut metaboliset luustosairaudet. (Meurman 2007)

5. MUUT JÄTTISOLUJA SISÄLTÄVÄT LUULEESIOT

Jättisoluja esiintyy myös muissa leukojen luuleesiossa. Näissä jättisolut eivät kuitenkaan liity taudin primääriprosessiin. Muut leesiot, joissa WHO:n (2005) mukaan saattaa esiintyä jättisoluja ovat: *aneurysmaalinen luukysta*, *traumaattinen luukysta* ja jotkin *luutuvan fibrooman* eri muodot.

5.1 Aneurysmaalinen luukysta

Eniten yhteneväisyyksiä jättisoluleesioihin on aneurysmaalisella luukystalla. Tauti on kuitenkin erittäin harvinainen. Esiintyvyys on ainoastaan 0,014 100 000 kohti. Tauti ilmenee lähinnä alle 30-vuotiailla ja eniten tautia esiintyy elämän toisella vuosikymmenellä. (Leithner ym 1999)

WHO (2005) määrittelee aneurysmaalisen luukystan (*aneurysmal bone cyst, ABC*) kasvavana osteolyyttisenä leesionä. Sisällä siinä on verentäytteisiä alueita ja kanavia, joita jakaa sidekudosseinäjä. Sidekudoksessa on luukudosta ja osteoklastimaisia jättisoluja.

5.1.1 Sijainti

Tyypillisemmin ABC esiintyy pitkissä luissa (50 %) ja selkärangassa (20 %). Vain 2 % tapauksista on leukojen alueella (Motamedi ym. 1994). ABC esiintyy noin kaksi kertaa useammin ala- kuin yläleuassa, muutoksen sijoittuessa tyypillisesti alaleuan posterioriseen ramukseen (Sun ym. 2009). Aiemmin on annettu poikkeavia suhteita ala- kuin yläleuan välillä 3:1 aina 9:1 asti. Yli 90 % tapauksissa sijoittuu leukojen takaosiin (Struthers ym. 1984, Kaffe ym. 1999).

5.1.2 Etiologia

Teoriat aneurysmaalisen luukystan patogeenisistä vaihtelevat. Mahdollisena etiologisena tekijänä pidetään tapaturman jälkeistä muutosta, verisuonten reaktiivista vastetta ärsytykselle ja perimää. (Cottalorda ym. 2007) Yleisin hyväksytty teoria kuvaa aneurysmaalisen luukystan saavan alkunsa paikallisen verenkierron epämuodostumasta, joka johtaa verenpaineen kohoamiseen. Tästä seuraa verisuonten kasvaminen ja laajentuminen luun sisällä. (Biesecker ym. 1970, Bernier ym. 1958, Möller ym. 2011). Vaikka useimmissa tapauksissa muutos nähdään reaktiivisena, tapaturma on kuitenkin epätodennäköinen, varsinkin yläleuassa. Aneurysmaalisen luukysta voi ilmentyä primaarisena tai sekundaarisena muutoksena, esimerkiksi jättisoluleesion tai firboottisen dysplasian yhteydessä. Lisäksi ainakin osa aneurysmaalisista luukystista ollee neoplastista alkuperää. (Jundt 2005)

5.1.3 Kliininen kuva ja röntgenlöydökset

Yleisin oire aneurysmaalisessa luukystassa suun alueella on kivuton turvotus (Biesecker ym. 1970). Muita mahdollisia oireita ovat hampaiden lisääntynyt liikkuvuus, sierainten tukkeutuminen ja huulen tunnottomuus (Kaffe ym. 1999). Pitkissä luissa ABC on taipuvainen nopeaan kivuliaaseen kasvuun (Rosenberg ym. 2005).

Pitkissä luissa aneurysmaalinen luukysta on selvärajainen, laajeneva ja sitä rajaa ohut korteksi. Leuoissa ABC on monimuotoisempi (Kaffe ym. 1999). Tästä syystä ABC:n preoperatiivinen

radiologinen diagnosointi on erityisen vaikeaa sen ulkomuodon muistuttaessa huomattavasti jättisolugranuloomaa, ameloblastoomaa sekä kerubismia (White ym. 2009, Theologie-Lygidakis ym. 2011). Röntgenlöydöksistä suurin osa on yksilokeroista muotoa. Toisinaan ABC ilmenee turvonneena monilokeroisena muotona, jonka väliseinät saavat sen näyttämään hunajakennomaiselta tai saippuakuplamaiselta (Kaffe ym. 1999). Kun muutos ulottuu ylä- tai alaleuan hampaalliselle alueelle, hampaiden asema saattaa muuttua. Tähän saattaa liittyä hampaan juurten resorptiota, mutta se on harvinaista (Regezi ym. 2002).

5.1.4 Genetiikka

Osa primaarisista aneurysmaalisista luukystista on osoitettu sisältävän kromosomaalista transformaatiota korostaen täten neoplastisen alkuperän mahdollisuutta. Kyseinen kromosomi on t16;17q22;p13, joka on havaittu *in situ* fluoresenssi -hybridisaatioanalyyseissä. (Panoutsakopoulos ym. 1999, Oliveira ym. 2004) Familiaalisia tapauksia aneurysmaalisesta luukystasta onkin raportoitu (Jundt 2005).

5.1.5 Histopatologia

ABC sisältää verenpurkauksia ja on monilohkoinen ja tarkkarajainen. Verentäytteiset onkalot rajautuvat makrofageilla; niissä ei ole endoteelisoluja. Septassa on fibroblasteja, osteoklastimaisista jättisoluista, reaktiivista luuta ja osteoidia. Hemosiderrinikertymiä ja nekroosia voi esiintyä. Usein nähdään myös normaaleja mitooseja.

4.1.6. Differentiaalidiagnostiikka

Aneurysmaalisen luukystan radiologiset löydökset muistuttavat vaihtelevassa määrin ameloblastoomaa, luutuvaa fibroomaa sekä jättisolugranuloomaa (Lopez-Arcas ym. 2007).

Jättisolugranuloomasta poiketen aneurysmaalisessa luukystassa lamina dura säilyy ja hampaiden juurten resorboituminen on harvinaisempaa. Kummallakin on taipumusta laajaan turvotukseen. (Jundt 2005)

5.2 Luutuva fibrooma

Luutuva fibrooma sijaitsee usein alaleuan takaosassa. Sen aiheuttama turvotus voi kliinisesti muistuttaa muita jättisoluleesiota. Muuten yhteneväisyydet jäävät vähäisiksi. Histologialtaan luutuva fibrooma sisältää fibroottisia ja luukudota sisältäviä alueita. Samassa näytteessä voi olla solurikkaita ja lähes soluttomia alueita, niin fibroottisessa kudoksessa kuin luussa. Luutuva fibrooma rajautuu selkeästi tai jopa kapseloituu. Juveniili luutuva fibrooma saattaa sisältää monitumaisia jättisoluja ja verenpurkauma alueita. (Slootweg ym. 2005)

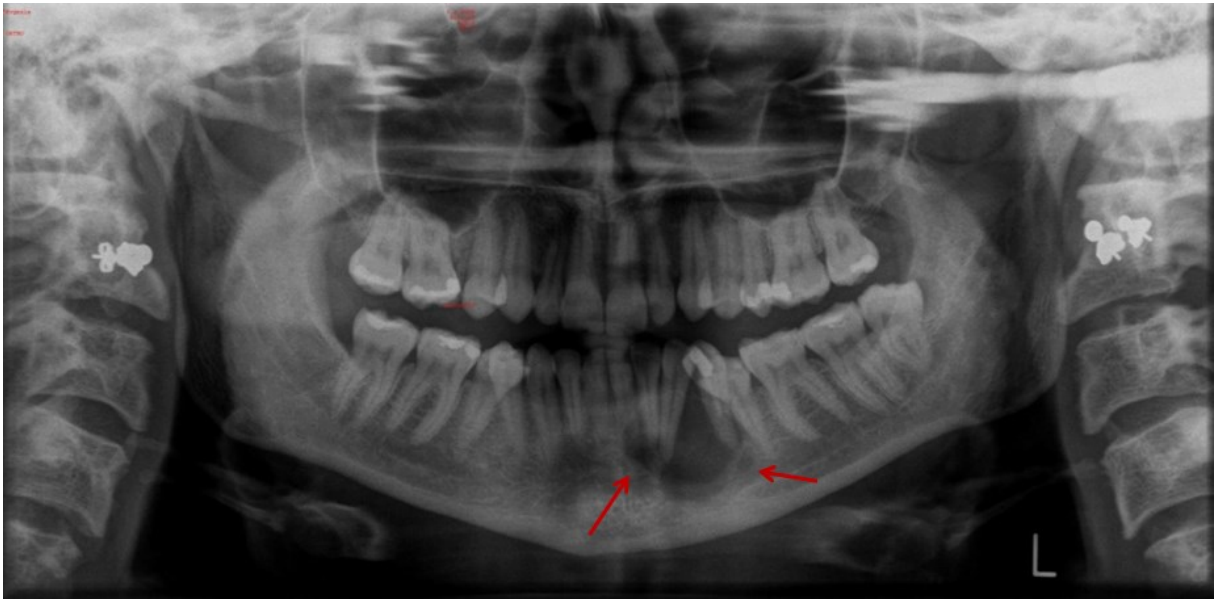
5.3 Traumaattinen luukysta

Traumaattinen luukysta suosii lähes yksinomaan alaleukaa ja useimmiten sen etuosaa. Histologialtaan muutoksen reuna rajoittuu kalvomaisella kiinnityskudoksella, joka peittää alla sijaitsevan luun. Kudoksessa voi esiintyä pieniä määriä uudisluun muodostusta ja paikoin kollageeni kertymiä. Jättisoluja ja hemosideriiniä voi myös löytyä hajanaisesti. (Jundt 2005)

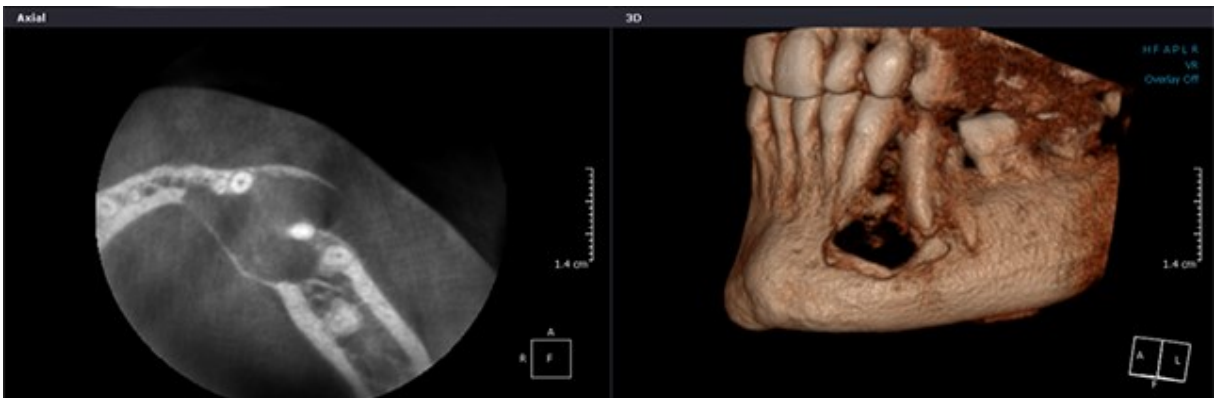
6. POTILASTAPAUS

Hammas- ja suusairauksien poliklinikalle saapui läheteellä maaliskuussa 2009 26-vuotias yleisterve nainen. Lähetteen mukaan potilaalle oli kehittynyt pahkura vasemmalle puolen alaleukaan ja alahuulessa esiintyi tunnottomuutta. Hampaaseen 34 oli aloitettu nekroosin vuoksi juurihoito, jolloin alueella olleet kipuoireet olivat loppuneet. Lähetteen mukana olleessa panoraamakuvassa (kuva 1) todettiin peukalonpään kokoinen kirkastuma hampaiden 32 -35 alueella. Tältä alueelta otetusta koepalasta oli patologin antama diagnoosi: sentraalinen jättisolugranulooma.

Kartiokeilatietokonetomografiakuvauksessa todettiin leesion jatkuvan aina hampaan 41 juuren saakka. Myös hampaan 34 juuri näytti ulottuvan tuumorimassaan (kuva 2).



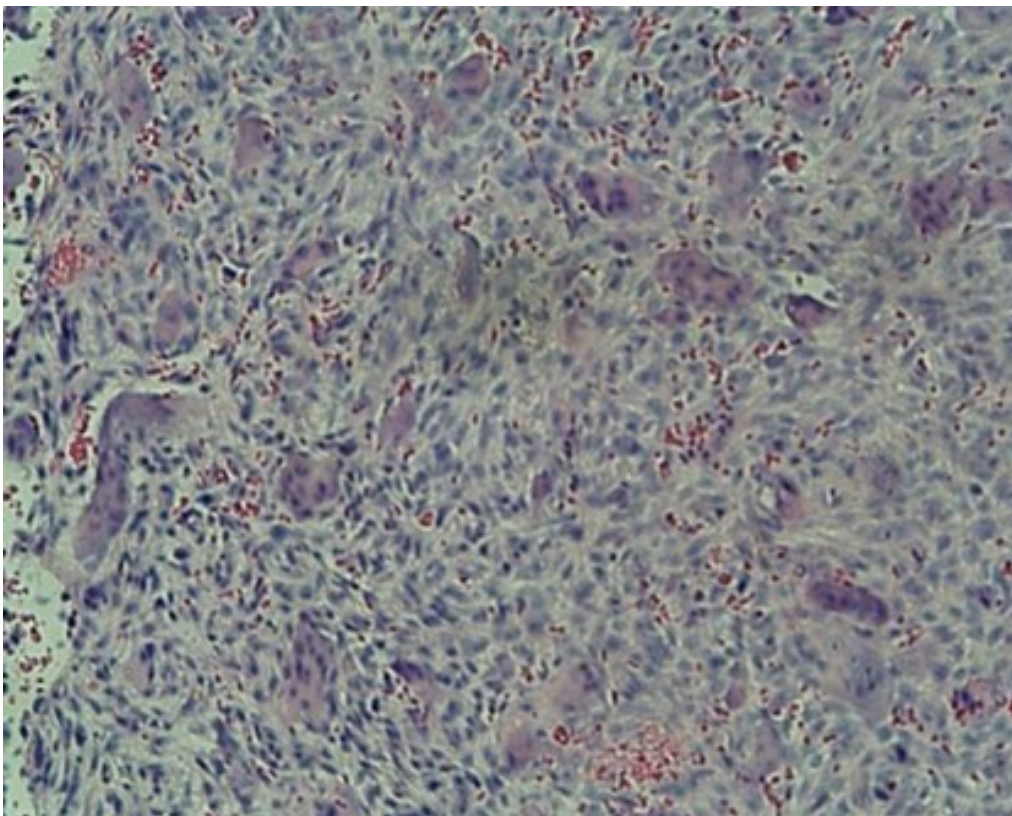
Kuva 1. Potilaan OPTG -kuva hoitoon hakeutuessa 01/2009. Nuolet osoittavat muutoksen sijainnin.



Kuva 2. KKTT -kuvassa nähdään leesion jatkuvan d.41 saakka.



Kuva 3. OPTG -kuva jättisolugranulooman uusiuduttua. Kuvan nuolet osoittavat muutosalueet.



Kuva 4. Histologinen näyte regiolta 32-41, mikä varmistettiin jättisolugranuloomaksi.

Hoitosuunnitelmana oli tuumorimassan kirurginen poisto, (jolloin todennäköisesti menetettäisiin myös hammas 34), seuranta ja d 35 oikomishoito ja mahdollisten poistettavien hampaiden korvaus implantein.

Granulooma poistettiin 3/2009. Halkaisijaltaan muutos oli 1,5 cm. Hampaat 33 ja 34 poistettiin kirurgisen yhteyden saavuttamiseksi leikkausalueelle. Samalla poistettiin hammas 38, jossa oli follikkelikysta (varmistettiin myös histologisesti). Potilaalle määrättiin toimenpiteen jälkeen antibioottikuuri.

Alkuvuodesta 2010 potilas tuli uudella läheteellä hammas- ja suusairauksien poliklinikalle. Suunnitteilla olleet kontrollit olivat jääneet potilaalta välistä. Alaetualueen sulkukseen oli ilmaantunut kova patti ja hampaat 31,32 ja 41 olivat devitaalit. Potilas oli myös viimeisellä kuulla raskaana.

Katsottiin, että äidin ja lapsen etujen mukaista oli tehdä hampaiston panoraamatutkimus (kuva 3). Muutoksia nähtiin alaetualueella, sekä taaempana, reg. 38. Alue kuvattiin vielä kartiokeilatietokonetomografilla ja etualueelta otettiin histopatologinen näyte, joka osoittautui jälleen jättisolugranuloomaksi (kuva 4).

Hyperparatyreosin mahdollisuus otettiin huomioon ja se poissuljettiin endokrinologisin tutkimuksin.

Tuumorimassa poistettiin synnytyksen jälkeen alaetualueelta ja regiolta 38. Leikkauksessa joudutaan poistamaan myös alaetuhanpaat. Alue käsiteltiin Lederspan kortisoniliuoksella. Potilaalle määrättiin antibioottikuuri ja D-vitamiinilisä. Imetyksen estävistä lääkkeistä potilas kieltäytyi. Potilaalle ohjelmoitiin seuranta ja suunniteltiin protetiikan aloitus kesälle 2010.

Ultraäänitutkimuksella poissuljettiin lisäkilpirauhasen adenooma.

Kesäkuussa 2010 todettiin yläleuassa reg. 27 2,5 cm kokoinen varjostuma, joka tarkennettiin myöhemmin jättisolugranulooman kolmanneksi pesäkkeeksi.

Veressä AFOS oli koholla ja D-vitamiini alhaalla. Hoitolinja oli edelleen kirurginen.

Poistoleikkauksessa menetettiin hammas 27 ja alue käsiteltiin kortisonilla kuten edellisessäkin leikkauksessa. Potilaalle valmistettiin irtoproteesit ja suoritettiin luuston gammakuvaus, ja kilpirauhasen PET-CT-kuvaus. Lisätutkimuksista ei löydetty muita tautifokuksia.

Syyskuussa 2010 potilas oli havainnut turvotusta vasemmanpuoleisen ramuksen alueelta. Tutkimuksissa havaittiin muutos hampaiden 14,13 juurten välissä, joka poistoleikkauksen jälkeen varmistui jättisolugranuloomaksi. Ramuksen alueella oli keltaista kudosta, joka ei ollut PAD:n mukaan jättisolugranulooma, vaan arpikudosta.

Vasemmalta ramuksen alueelta poistetaan märkää tammikuussa 2011, mutta jättisolugranuloomaan viittaavaa ei löydetä. Potilas saa denosumabia toukokuussa 2011, jonka jälkeen potilas on suunnitellut tulevan raskaaksi.

Kontrollikäynneillä potilaalla on ollut tunnottomuutta reg. 36, mutta tutkimuksissa ei alueelta löydy patologisia muutoksia. Potilas on raskaana keväällä 2012, jonka jälkeen suunnitelmissa on implanttihoito. Toukokuussa 2014 kontrollissa potilaalta ei löydetty jättisolugranuloomaan viittaavia muutoksia.

Potilaan sisarelta samaa tautia on hoidettu vuosina 2013 ja 2014.

7. POHDINTA

Jättisoluja sisältävien tautien yhteisiin piirteisiin kuuluu leukaluun kivuton turvotus. Radiologisella tutkimuksella (OPTG) päästään pitkälle tautien erottelussa, mutta usein diagnoosi varmistuu vasta koepalan tutkimisen jälkeen. Näin kävi myös esitetyssä potilastapauksessamme.

Potilaan diagnoosista, sentraalisesta jättisolugranuloomasta, oli jo epäilykset Hammas- ja Suusairauksien klinikalle lähetteen saapuessa. Tauti varmistettiin nopeasti ja muutos poistettiin välittömästi. Se kuitenkin uusiutui useita kertoja ja eteni hyvin aggressiivisesti.

Mahdollisena tapausta komplisoivana tekijänä voidaan pitää raskautta, sillä raskauden on osoitettu lisäävän sentraalisen jättisolugranulooman kasvupotentiaalia (Csillag ym. 1997). Ilmeisesti raskauden hormonaalinen stimulus lisää leesioita kasvua, mutta ei sinänsä aiheuta sairautta. Mahdollisia stimulantteja ovat estrogeeni ja progesteroni, joiden on todettu vaikuttavan verisuoni-pitoisiin sairauksiin, kuten sentraaliseen jättisolugranuloomaan (O'Regan ym. 2001).

Diagnoosiin pääsemiseksi ja seurannan kannalta tärkeimmäksi tutkimuksiksi osoittautuivat röntgenkuvaukset ja koepalojen histologiset tutkimukset. Muiden jättisolugranuloomaan liittyvien sairauksien poissulkemiseksi tehtiin lisätutkimuksia (Westbury ym. 2011), ja esim. primaarinen ja sekundaarinen hyperparatyreoosi poissuljettiin verikokein ja varmistettiin lisäksi kilpirauhasen varjoaine- ja ultraäänitutkimuksella. Aneurysmaalinen luukysta, jossa myös esiintyy jättisoluja, voitiin histologisesti ja radiologisesti poissulkea jo taudin varhaisvaiheessa.

Potilastapauksessamme jättisolugranuloomalle tyypillistä on potilaan naissukupuoli, nuori aikuisikä ja primaarileesion sijainti alaleuassa. Sen sijaan jättisolugranulooman uusiutuminen ja aggressiivisesti etenevä luonne ilman taustalla olevaa hyperparatyreoosia tai muita yleissairauksia, on kuitenkin harvinaisempaa. Tyypillisestä alaleuan takaosasta poiketen,

potilaalla esiintyi tautia myös alaetualueella ja yläpremolaarialueella. Mielenkiintoista on, että potilaan sisarella on sama, suhteellisen harvinainen tauti. Todennäköisesti kyseessä on geneettinen alttius, jota tulisi tutkia tarkemmin.

LÄHDELUETTELO

Aoki J, Moriya K, Yamashita K, Fujioka F, Ishii K, Karakida O, Imai S, Sakai F, Imai Y, Sone S. Giant cell tumors of bone containing large amounts of hemosiderin: MR-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:1024-1027.

Bataineh AB, Al-Khateeb T, Rawashdeh MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:756.

Beasley JD. Traumatic cyst of the jaws: report of 30 cases. *J Am Dent Assoc* 1976, s. 145-152.

Bernier JL, Bhaskar SN. Aneurysmal bone cysts of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1958, 11:1018.

Berti SA, Couto Souza PH, Jacobs R. Spontaneous resolution of a central giant-cell granuloma after incisional biopsy: A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 67:1543.

Bertoni F, Bacchini P, Capanna R, Ruggieri P, Biagini R, Ferruzzi A. Solid variant of aneurysmal bone cyst. *Cancer* 1993; 71:729-734.

Biesecker JL, Marcove RC, Huvos AG. Aneurysmal bone cysts: A clinicopathologic study of 66 cases. *Cancer* 1970; 26:615.

Carlos R, Sedano HO. Intra-lesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93:161.

Cottalorda J, Bourelle S. Modern concepts of primary aneurysmal bone cyst. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 105-114.

Csillag A, Pharoah M, Gullane P, Mancor K, Disney TV. A central giant cell granuloma influenced by pregnancy. *Dentomaxillofac Radiol* 1997; 26:357-360. Hendy G. Molecular Mechanisms of Primary Hyperparathyroidism *Rev Endocr Metab Disord*. 2000; 1:297-305.

Jaffe HL. Giant cell reparative granuloma, traumatic bone cysts, and fibrous-osseous dysplasia of the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1953, 6:150.

Jundt G. Central giant cell lesion, Cherubism, Aneurysmal bone cyst. Kirjassa: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, toim. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. 324-327.

Kaffe I, Naor H, Calderon S. Radiological and clinical features of aneurysmal bone cyst of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 1999, 28:167.

Kershisnik M, Batsakis JG. Aneurysmal bone cysts of the jaws. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:164-165.

Knutar O. Primaarisen hyperparatyreoosin (PHPT) hoitoketju. Vaasa: Vaasan sairaanhoitopiiri, 2013 (Luettu 10.9.2014) Saatavissa:

http://www.vaasankeskussairaala.fi/WebRoot/1013451/alasivu_alue1_uutiset.aspx?id=1256682 .

- Koury ME, Stella JP, Epker BN. Vascular transformation in cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76:20Y27.
- Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: Concept, controversy, clinical presentation, and imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164:573.
- de Lange J, van den Akker HP, Klip H. Incidence and disease free survival after surgical therapy of central giant-cell granulomas of the jaw in The Netherlands: 1990-1995. *Head Neck* 2004; 26:792-5.
- de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: A review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:603.
- de Lange J, Van den Akker HP. Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 99:464-470.
- Leithner A, Windhager R, Lang S, Haas OA, Kainberger F, Kotz R. Aneurysmal bone cyst. A population based epidemiologic study and literature review. *Clin Orthop* 1999, s. 176-179.
- Lopez-Arcas Calleja JM, Cebrian Carretero JL, Gonzalez MJ. Aneurysmal bone cyst of the mandible: Case presentation and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:E401-403.
- Matsushige T, Nakaoka M, Yahara K, Kagawa K, Miura H, Ohnuma H, Kurisu K. Giant cell tumor of the temporal bone with intratumoral hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2008; 15:923-927.
- Meurman JH. Hyperparatyreoosi. *Therapia Odontologica*, 2007 (Luettu 12.10.2014).
Saataavissa: http://www.terveysportti.fi.pc124152.oulu.fi:8080/dtk/tod/avaa?p_artikkeli=tod32067&p_haku=Hyperparatyreoosi
- Möller B, Claviez A, Moritz JD. Extensive aneurysmal bonecyst of the mandible. *J Craniofac Surg* 2011; 22:841-844.
- Motamedi MH, Yazdi E. Aneurysmal bone cyst of the jaws: Analysis of 11 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52:471-5.
- Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Inwards CY, Medeiros F, Derr V, Hsi BL, Gebhardt MC, Rosenberg AE, Fletcher JA. USP6 and CDH11 oncogenes identify the neoplastic cell in primary aneurysmal bone cysts and are absent in so-called secondary aneurysmal bone cysts *Am J Pathol* 2004; 165(5):1773-1780.
- O'Regan EM, Gibb DH, Odell EW. Rapid growth of giant cell granuloma in pregnancy treated with calcitonin. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology & Endodontics* 2001; 92:532-8.
- Padwa BL, Denhart BC, Kaban LB. Aneurysmal bone cyst-“plus”: a report of three cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 1144-1152.
- Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I. Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 26:265.

Papadaki ME, Lietman SA, Levine MA, Olsen BR, Kaban LB, Reichenberger EJ. Cherubism: best clinical practice, *Orphanet J. Rare Dis.* 2012; 7 Suppl 1: S6.

Regezi RA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Kirjassa: ORAL PATHOLOGY Clinical Pathologic Correlations fourth edition, St. Louis: Elsevier, 2002, s. 258-259, 298-301, 341-343, 347-348.

Rosenberg AE, Nielsen GP, Fletcher JA: Aneurysmal bone cyst. Kirjassa: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, toim. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005. 338-339.

Slootweg PJ, El Mofty SK. Kirjassa: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, toim. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press 2005, s. 319-320.

Struthers PJ, Shear M. Aneurysmal bone cyst of the jaws: (I).Clinicopathological features. *Int J Oral Surg* 1984; 13:85.

Sun ZJ, Sun HL, Yang RL, Zwahlen RA, Zhao YF. Aneurysmal bone cysts of the jaws. *Int J Surg Pathol* 2009; 17: 311-322.

Sun ZJ, Zhao YF, Yang RL, Zwahlen RA. Aneurysmal Bone Cysts of the Jaws: Analysis of 17 Cases. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:2122-2128.

Tammisalo E, Peltola J, Kivisaari L. *Therapia Odontologica* 22.3.2007

Theologie-Lygidakis N, Telona P, Michail-Strantzia C, Iatrou I. Treatment of central giant cell granulomas of the jaws in children: conservative or radical surgical approach? *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39:639-44.

Tiziani V, Reichenberger E, Buzzo CL. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 151–157.

Ustundag E, Iseri M, Keskin G. Central giant cell granuloma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65:143.

Westbury S, Eley K, Athanasou N, Anand R, Watt-Smith S. Giant Cell Granuloma With Aneurysmal Bone Cyst Change Within the Mandible During Pregnancy: A Management Dilemma *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69:1108-13 .

White SC, Pharoah MJ. Diseases of bone manifested in the jaws. Kirjassa: Oral radiology, principles and interpretation, 6th edn. toim. St. Louis: Mosby Elsevier, 2009, s. 428-430.

Wolvius EB, De Lange J, Smeets EE, et al. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64:1289-1292.