

Paula Frid, Tove Eeg Larsen, Tore Bjørnland, Anders Ragne og Hanna Strømme Koppang

Blå nevus i munnslimhinnen

Blå nevus i den orale mucosa er en sjelden pigmentert forandring som består av melanocytter i lamina propria. Denne kasuistikken beskriver de kliniske og histopatologiske karakteristika ved en blå nevus i ganeslimhinnen hos en 39 år gammel mann. Da det er klinisk vanskelig å differensialdiagnostisere ved pigmenterte forandringer, spesielt med tanke på malignt melanom, er eksisjon ofte nødvendig.

Blå nevus (latin: naevus; fødselsmerke; føflekk) er en benign, ervervet melaninpigmentert tumor, som klinisk kan være vanskelig å differensiere fra melanom. Den opptrer hyppigst på hud som en asymptomatisk blålig makel (begrenset fargeforandring), eller elevert knute (1, 2). Da det brune melaninpigmentet er lokalisert dypt i dermis, virker forandringen blå. Pigmentet og overliggende hud absorberer lys av lengre bølgelengde (f.eks. rødt, orange og gult) og reflekterer det mer penetrerende lyset med kortere bølgelengde, så som blått (Tyndall-effekten). Blå nevus forekommer vanligst på dorsalsiden av hender og føtter, i seteregionen, og i hodebunn og ansikt (2). Manifestasjoner i slimhinner, inkludert munnslimhinne, er sjeldne (1–7).

Blå nevus er den nest vanligste typen melaninpigmentert nevus i oral mucosa, med rapportert forekomst fra 16,5% til 36% av samtlige orale nevi (3–5). I én rapport deler den



Figur 1. Grå-blå oval makel i den hårde gane, tentativt diagnostisert som blå nevus.

andre plass med sammensatt nevus mens intramucosal nevus er den vanligste typen (3). Intraoral blå nevus finnes ofte hos kvinner mellom tretti og femti år, med en gjennomsnittsalder på 38 år (8). Forandringen forekommer hyppigst i den hårde gane med to tredjedeler av tilfellene, etterfulgt av bukkalmucosa (4–7).

Blå nevi i oral mucosa kan, i likhet med dem som finnes på hud, inndeles i tre histologiske subtyper: alminnelig, cellulær og epiteloid subtype (2, 8, 9) der alminnelig blå nevus dominerer. Alminnelig blå nevus består av elongerte, dendritiske eller edderkopp-lignende melanocytter, iblant med et bølge-lignende utseende og liggende i fascikler, gjerne parallelt med epitel-overflaten (2). Cellene inneholder melanin granula som formørker kjernen. De er vanligvis lokalisert mellom tykke kollagene fibre i reticulær dermis og lamina propria. Melanocytene kan også finnes perineuralt og perivaskulært. Proliferasjon av fibroblaster og forekomst av melanofager sees ofte. Histologisk subtyping i alminnelig og cellulær blå nevus kan være problematisk pga. overlappende mikroskopiske trekk (8, 9).

Alminnelig blå nevus er nesten alltid harmløs og residiverer sjelden, sett fra klinisk ståsted. Malign transformasjon til melanom er derimot rapportert ved cellulære blå nevi på hud

Forfattere

Paula Frid, spesialistkandidat. Fagområdet oral kirurgi og oral medisin, Det odontologiske fakultet, UiB og Kjevekirurgisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Tove Eeg Larsen, konsulent i dermatopatologi. Laboratorium for Patologi a/s, Oslo

Tore Bjørnland, professor. Avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, UiO

Anders Ragne, universitetslektor. Avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, UiO

Hanna Strømme Koppang, professor. Avdeling for patologi og rettsodontologi, Institutt for klinisk odontologi, UiO og konsulent i oral patologi, Laboratorium for Patologi a/s, Oslo

(9, 10), da som oftest lokalisert til seteregionen. I 1996 identifiserte Carney og Ferreiro (11) epiteloïd blå nevus hos pasienter med Carneykompleks, et autosomalt-dominant, multippelt neoplasiasyndrom som er karakterisert av kutane pigmentflekker, myksomer i hjerte, i bløtvev og på hud, endokrinhyperaktivitet og i såkalt psammomatøse melanotiske schwannomer.

Kasuistikk

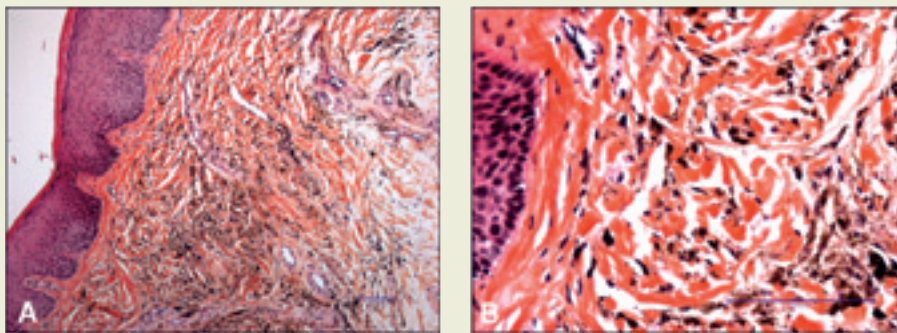
En frisk 39 år gammel norsk mann var henvist til Avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Oslo, i juni 2004. Henvisende tannlege hadde oppdaget en blå, oval, asymptomatisk flekk i ganen. Det var intet å bemerke i den medisinske anamnesen. Pasienten hadde aldri vært hospitalisert eller gjennomgått noe kirurgisk inngrep. Han hadde ingen medikamentallergi og brukte heller ingen faste medikamenter. Han hadde røkt tre pakker sigaretter i uken frem til et år tidligere.

Ekstraoral undersøkelse viste normale forhold, og ingen spesielle kliniske funn eller symptomer på Carneykompleks. Intraoral undersøkelse viste en grå-blå, oval, ikke palpasjonsøsm flekk med jevn overflate, 12 mm x 6 mm i størrelse, med noe diffus avgrensning (Figur 1). Kliniske differensialdiagnoser inkluderte amalgamtatovering, melanotisk makel, vaskulær forandring og malignt melanom med blå nevus som tentativ diagnose. Basert

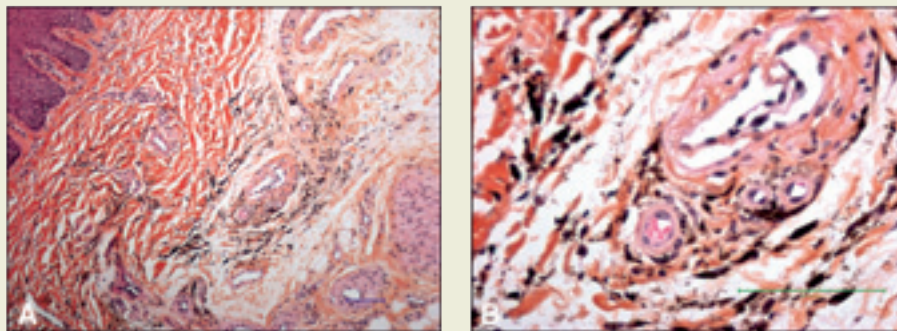
på kliniske funn ble en eksisjonsbiopsi utført og sendt til histopatologisk undersøkelse. Mikroskopisk fant man plateepitelkledd slimhinne med tallrike, store og slanke, til dels dendritiske celler med eksessiv sort-brun granulær pigmentering som formørket kjernen i lamina propria (Figur 2A, B). Cellene var delvis arrangert parallelt med epiteloverflaten, men også mer tilfeldig, og i dypet var de organisert konsentrisk rundt submucøse blodkar (Figur 3A, B). De kollagene fibre var grove og viste retraksjons-artefakter. En del brunpigmenterte melanofager var også til stede. De avlange pigmenterte cellene immunreagerte sterkt positivt for S-100-protein, men var HMB-45-negative. Perls reaksjon (for jern) var negativ, og pigmentet lot seg bleke med 0,25% vandig kaliumpermanganatløsning. Den histopatologiske diagnosen var alminnelig blå nevus (Figur 2A, B og 3A, B).

Diskusjon

Orale pigmenterte nevi er relativt sjeldne forandringer med en anslått prevalens på 0,1% (12). Fysiologiske forhold som pubertet og graviditet, og systemisk behandling med kortikosteroider eller hu-



Figur 2. A: Mikroskopisk bilde av biopsi fra forandringen vist i Figur 1. Alminnelig blå nevus i palatinal slimhinne viser riklig med sort pigmentering i lamina propria. Hematoksilin og eosinfarging. Strek = 100µm. B: Høyere forstørrelse avslører dendritiske, edderkopplignende melanocytter med sort og brun-sort, homogen og granulær pigmentering, i et tilfeldig arrangement i lamina propria med grove kollagene fibre og retraksjonsartefakter. Uregelmessige makrofager er også tilstede. Hematoksilin og eosinfarging. Strek = 100µm.



Figur 3. A: Mikroskopisk bilde av annet område av alminnelig blå nevus i palatinal slimhinne viser sorte dendritiske melanocytter i lamina propria og submucosa, delvis arrangert parallelt med epiteloverflaten og delvis konsentrisk rundt submucøse blodkar. Hematoksilin og eosinfarging. Strek = 100µm. B: Høyere forstørrelse av Figur 3A viser avlange sorte melanocytter delvis arrangert konsentrisk rundt submucøse blodkar. Uregelmessige melanofager er også tilstede. Hematoksilin og eosinfarging. Strek = 100µm.

man vekstfaktor kan påvirke forandringen (13). Soleksponering og vesikulobulløse sykdommer kan stimulere kutane nevi til økt pigmentering. Orale nevi er ofte utsatt for konstant traumatisering, og eventuelle endringer i størrelse og utseende kan være vanskelige å monitorere samt å skille fra et tidlig melanom. Derfor bør det gjøres kirurgisk eksisjon med histopatologisk undersøkelse. Andre differensialdiagnoser til intraoral blå nevus er amalgamtatovering, melanotisk makel, og vaskulære forandringer (4, 6). Amalgamtatoveringer forårsakes av lokal implantering av dentalt amalgam. Implantering av grafitt vil kunne gi et lignende bilde. Amalgam- og grafitt-tatovering forekommer hyppigst på gingiva og på alveolær- og bukkalmucosa. Disse forandringene krever ingen behandling så lenge de ikke utgjør et kosmetisk problem, ikke er symptomatiske med smerte og hevelse, eller når melaninpigmentert neoplasme kan ekskluderes. Oral melanotisk makel forekommer i alle aldre, men vanligst hos voksne kvinner. Det klassiske utseendet er en rund, blå eller brun, glatt makel med distinkte grenser. Den er ofte lokalisert på underleppens lepperødt (labial melanotisk makel), men forekommer også i

bukkalmucosa, gingiva og den hårde gane (14). Melanotisk makel blir sjelden større enn 7 mm i diameter og holder seg deretter statisk i størrelse. Histologisk er melanotisk makel sammenlignbar med ephelis (fregne) eller lentigo på hud. Det er økt pigmentering i basale og suprabasale celler og vanligvis melanofager i bindevevet. Biopsi er anbefalt for å verifisere diagnosen.

Vaskulære forandringer som hemangiom, lymfangiom eller varicer kan også klinisk ligne blå nevus. Hemangiomer, som vanligvis er kongenitale, vil blekne når de trykkes på. Varicer er ofte nodulære. I munnhulen forekommer disse vaskulære forandringer hyppigst på leppe og tunge. Behandling av hemangiom og lymfangiom er eksisjon når det foreligger risiko for ruptur eller når det er kosmetiske grunner. Det samme gjelder for varicer, mens små lymfangiomer ofte ikke er behandlingskrevende (2).

Melaninpigmenterte orale manifestasjoner ved systemsykdommer (Addisons sykdom, Peutz-Jeghers syndrom) og pigmenteringer knyttet til rase, er ofte diffust eller flekkvist distribuert og kan som regel lett differensieres klinisk (7). I det aktuelle kasus kunne melanom og andre melaninpigmenterte neoplasmer ikke ekskluderes klinisk. De histopatologiske trekk var imidlertid distinkte og diagnostiske for alminnelig blå nevus, og supplerende histokjemiske og immunhistokjemiske reaksjoner støttet diagnosen, til tross for at alminnelig blå nevus vanligvis er positiv for HMB-45 antigen. Men ekspresjonen er variabel, idet den positive reaksjonen sees i prolifererende ikke-pigmenterte melanocytter, mens de pigmenterte, modne nevuscellene og melanofagene er negative. Det er sannsynligvis slik at de ikke-pigmenterte cellene er umodne melanocytter, som erverver synlig pigment og mister sin reaksjonsevne overfor HMB-45 når de modner (15). Basert på disse antakelsene, indikerer den negative reaksjonen for HMB-45 at den aktuelle tumor besto av modne melanocytter. Vi anbefaler at orale forandringer med tentativ diagnose blå nevus behandles med eksisjonsbiopsi for å kunne stille en definitiv diagnose og utelukke melanom og andre melanocytære forandringer. Dette anbefales også av andre (3, 7).

English summary

Frid P, Larsen TE, Bjørnland T, Ragne A, Koppang HS.

Blue nevus of the oral mucosa – a case report

Nor Tannlegeforen Tid 2006; 116: 282–4.

Blue nevus of the oral mucosa is a rare pigmented lesion composed of melanocytes in the lamina propria. This report describes the clinical and histopathological features of an acquired blue nevus of the palatal mucosa in a 39-year-old Caucasian male. Due to the difficulties encountered in clinical differential diagnosis, above all with reference to malignant melanoma, excision is recommended.

Referanser

1. Scofield HH. The blue (Jadassohn-Tieche) nevus: a previously unreported intraoral lesion. *Int J Oral Surg* 1959; 17: 4–14.
2. Marx RE, Stern D. Oral and Maxillofacial pathology. Illinois: Quintessence; 2003. p.718–9 og p.543–7.
3. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 550–7.
4. Buchner A, Hansen LS. Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. Part I. A clinicopathologic study of 36 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 566–72.
5. Buchner A, Hansen LS. Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. Part II: Analyses of 191 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 676–82.
6. Buchner A, Leider AS, Merrell PW, Carpenter WM. Melanocytic nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 130 cases from northern California. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 197–201.
7. Papanicolaou SJ, Pierrakou ED, Patsakas AJ. Intraoral blue nevus: review of the literature and a case report. *J Oral Med* 1985; 40: 32–5.
8. Pinto A, Raghavendra S, Lee R, Derossi S, Alawi F. Epithelioid blue nevus of the oral mucosa: a rare histologic variant. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod* 2003; 96: 429–36.
9. Weedon D. Skin pathology. London: Churchill Livingstone; 2002. p.811–26.
10. McKee PH. Pathology of the skin. 2nd ed. London: Mosby-Wolfe; 1996. p.13,25–8.
11. Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 259–72.
12. Hicks MJ, Flaitz CM. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000; 26: 152–69.
13. Flaitz CM, McCandless G. Palatal blue nevus in a child. *Pediatr Dent* 2001; 23: 354–5.
14. Buchner A, Hansen LS. Melanotic macule of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 105 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 244–9.
15. Sun J, Morton TH, Gown AM. Antibody HMB-45 identifies the cells of blue nevi. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 748–51.

Adresse: Paula Frid, Fagområdet for oral kirurgi og oral medisin, Det odontologiske fakultet, Årstadveien 17, 5009 Bergen.
E-post: paula.frid@student.uib.no