

ORAL MAVİ NEVÜS (OLGU SUNUMU)

ORAL BLUE NEVUS (CASE REPORT)

Defne AKPINAR*

Sibel Elif GÜLTEKİN†

Meliha KAYA YILDIZ‡

ÖZET

Mavi nevüs, oral kavitede nadir olarak karşılaşılan hamartom ya da gelişimsel anomali olarak kabul edilmektedir. Ağız içi nevüsler 1/2000 kişide görülme oranı ile oldukça seyrek izlenen lezyonlardır. Mavi nevüs, oral bölgede intramukozal nevüslerden sonra görülen ikinci en sık nevüs tipi olarak tüm oral nevüslerin % 19-36 sını oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak klasik ve selüler olmak üzere iki temel tipi bulunan mavi nevüslerin klinik görünümleri itibari ile malign melanoma benzerliklerinden dolayı ayırıcı tanılar oldukça önemlidir. 55 yaşında erkek hastanın damak bölgesinde izlenen klasik mavi nevüs olgusu, genel histopatolojik özellikleri ve diğer benzer lezyonlarla ayırıcı tanıda önemli olan noktaları tartışılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mavi Nevüs, oral pigmente lezyonlar

ABSTRACT

Blue nevus is a rare entity in the oral cavity and is considered to be a developmental anomaly or hamartoma of nevus cells rather than a true neoplasm. Intraoral nevi occurs in only 1/2000 of adult population. In the oral cavity, the blue nevus is the second most common form of nevus, accounting for 19 % to 36 % of all oral nevi. By convention, there are two well-defined histologic variants, designated as common and cellular. Because of the clinical resemblance of the blue nevus to melanoma and the rarity of this lesion in the oral cavity, recognition and accurate diagnosis are critical. This case report describes the histological features of a common blue nevus in a 55-year-old man that involved the palatal mucosa with an underlined differential diagnosis from other similar lesions.

Key words: Oral Blue Nevus, oral pigmented lesions

Makale Gönderiliş Tarihi : 12.11.2007

Yayına Kabul Tarihi : 14.04.2008

* Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Patoloji Bilim Dalı, Dt.

† Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Patoloji Bilim Dalı, Doç. Dr.

‡ Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız ve Diş Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı, Dr.

GİRİŞ

Mavi nevüs, nöral krestten köken alan dentritik melanositlerden oluşan pigmente bir lezyondur². Mavi nevüsün en sık bulunduğu bölge deridir^{10,16}. Diğer deri lezyonlarında olduğu gibi gerçek bir neoplaziden çok nevüs hücrelerinin hamartomu ya da gelişimsel anomalisi olarak kabul edilmektedir². Genel olarak, nevüsler ağız içerisinde nadir olarak izlenir ve prevalansı yaklaşık olarak % 0,1'dir². Ağız içinde ortaya çıkan nevüslerin yaklaşık % 25' ini kadarını mavi nevüs oluşturmaktadır¹¹. Lezyon en sık olarak palatinal mukozada yer alırken bunu sırası ile bukkal mukoza, labial mukoza, gingiva, alveoler kret ve vermillion hattı takip eder^{5,6}. Kadınlarda erkeklere göre % 20 oranında daha fazla görülür¹⁰ mavi nevüs, daha çok 3.ve 4. dekatlarda izlenmektedir^{10,13}. Genellikle, kazanılmış tek bir lezyon olarak görülmesine rağmen ailesel geçişli ve çok sayıda izlendiği mavi nevüs olguları da bildirilmiştir³.

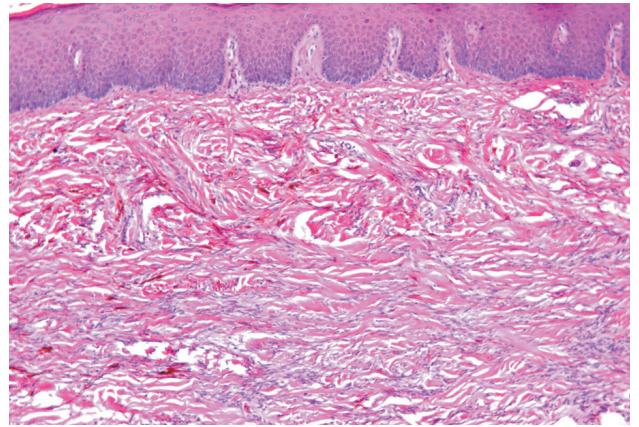
Mavi nevüslerin, histopatolojik ve klinik olarak klasik (common) ve hücreden zengin (cellular) olmak üzere başlıca iki temel tipi bulunmakla birlikte morfolojilerine göre çeşitli alt gruplara da ayrılmışlardır^{2,15,17}. Literatürde nadir de olsa mavi nevüslerden gelişen malign mavi nevüs olguları bildirilmiştir^{6,18}. Mavi nevüsün klinik görünümü itibari ile erken malign melanom lezyonlarına benzerliğinden dolayı ayırıcı tanılar oldukça önemlidir¹⁴. Makalede, bir ağız içi mavi nevüs vakasının genel klinik ve histopatolojik özellikleri sunularak diğer benzer lezyonlarla ayırıcı tanısı tartışılmıştır.



Resim 1: Palatinal mukozada melanotik makül.

OLGU BİLDİRİMİ

55 yaşındaki, 20 yılı aşkın süredir sigara alışkanlığı olan, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, erkek hasta damak bölgesinde renklenme şikayeti ile A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Cerrahi Kliniğine başvurmuştur. Klinik incelemesinde, ağız hijyeni iyi olan hastanın palatinal bölgesinde yaklaşık 0,4 cm. çapında, gri-mavi renkli, düzgün yüzeyle iyi sınırlı, soliter melanositik makül tespit edilmiştir (Resim 1). Alınan eksizyonel biyopsi G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalına histopatolojik inceleme için gönderilmiştir. Makroskopik olarak lezyon, üzerinde 0,4 cm. çapında mor renkte çevresi beyaz sınırlı, yüzeyle aynı seviyede 0,7 x 0,5 x 0,2 cm. boyutunda kirlibeyaz renkteki doku şeklindedir. Materyal dilimlendiğinde kesit yüzü lezyonun tabanına kadar uzanan diffüz homojen kahverengi renkte izlenmiştir. Histopatolojik olarak, matür çok katlı yassı epitel altında desmoplastik bir stroma içerisinde gelişen lezyon uzun hafif dalgalanmalar gösteren içsi-oval şekilli nukleuslara sahip hücrelerden oluşmaktadır. Hücreler, bağ doku içerisinde subepitelyal alanda farklı yönlerde doğru dağılım gösteren tek tek hücre yapısında iken submukozaya doğru olan daha derin kısımlarda fasiküller yaparak epitele paralel seyretmektedir. (Resim 2-3). Lezyonu oluşturan yüzeye yakın hücre gruplarının tamamen hücre yüzeylerini örtecek şekilde kahverengi renkte pigment içermektedir. Daha derinlerde ise birçok hücre bu özelliğini kaybetmiştir. Yapılan melanin soldurma histokimyasal boyaması ile mevcut pigment izlenmemiş olup S100 immünohistokimyasal bo-

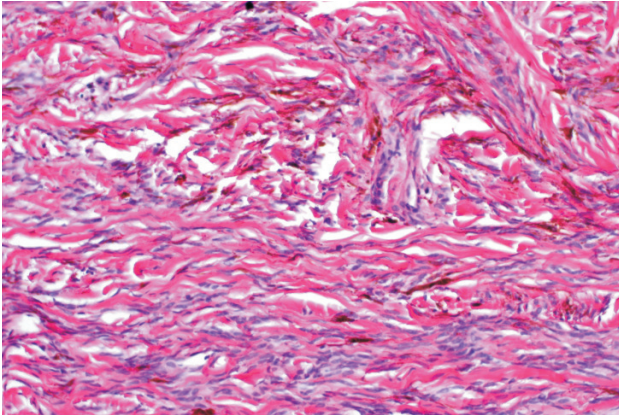


Resim 2: Bağ dokusunda fasiküller oluşturan melanosit hücre grupları (H&E, x40)

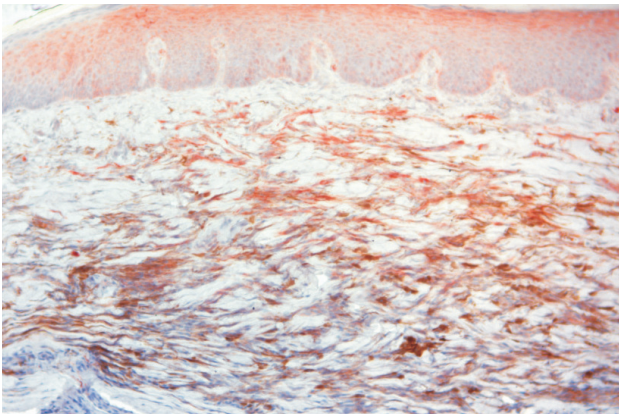
yamasında bu hücreler kuvvetli pozitif boyanma göstermiştir (Resim 4). Lezyonda herhangi bir atipik mitoz veya hücrelerde atipi bulunmamaktadır. Bu bilgiler ışığında lezyona mavi nevüs tanısı konmuştur.

TARTIŞMA

Ağız içerisinde soliter pigmente lezyonlar ile sık olarak karşılaşılmamakla beraber mavi nevüs 2. sıklıkla izlenmektedir¹⁶. Klinik olarak, mukozada ilaç uyarımlı pigmentasyon ya da hematoma, kaposi sarkomu veya hemangiyom gibi vasküler lezyonlardan melanositik yumuşak doku tümörünün yanı sıra benign bir nevüsten melanoma kadar bir çok farklı antite ile benzer klinik görünümle re sahip olabilmektedirler.



Resim 3: Bağ dokusunda düzensiz fasiküller halinde gözlenen bir kısmı melanin bulunduran hücreler (H&E, x200)



Resim 4: Bağ dokusunda melanositlerin S100 pozitif boyanması (ABC, x200)

Buchner ve arkadaşları⁴ tarafından yapılan oral nevüsler ile ilgili 191 serilik en geniş çalışmada 61 (%32)

vaka, ve Fistarol ve arkadaşları⁸ tarafından da 70 serilik oral mavi nevüs olgusu bildirilmiştir. Türkçe literatürde ise mavi nevüs çalışması bulunmamıştır. 1996-99 yılları arasında G.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji ABD. arşivinde oral bölgede 3 intramukozal nevüs, 9 mavi nevüs; G.Ü. Diş hekimliği fakültesi Oral Patoloji Bilim Dalı arşivinde ise 2000-2008 yılları arasında 1 intramukozal nevüs, 6 mavi nevüs ve 4 malign melanoma vakası bulunmaktadır.

Klinik olarak, klasik mavi nevüsler tipik olarak asemptomatiktir; bir çok lezyon soliter, sınırları bazen ayırt edilememekle birlikte sıklıkla belirgin ve yüzeysel düzgün görünümündedir^{6,11,15}. Tyndall etkisinin bir sonucu olarak klinik olarak gözlemlenebilen, ışığın nevüs hücreleri tarafından yansıtılmasından dolayı mavi, mavi-siyah renkte izlenen mavi nevüsler makül, papül ya da plak yapısında olup travma olmadıkça ülserasyon göstermezler^{3,15}. Bir çok oral lezyon 0,5 cm' den küçük hafifçe yükselmiş papül ya da nodül yapısında olup nadiren 1 cm.' yi aşan boyuta uzanır^{16,19}. 55 yaşında erkek hastanın palatinal bölgesinde 0,4 cm. çapta izlenen mavi nevüs olgumuz, klinik görünüm itibari ile literatüre uyum sağlamaktadır.

Histolojik olarak, mavi nevüsler temel olarak, klasik (common) ve hücreden zengin (cellular) olmak üzere başlıca iki tiptir^{14,17}. Bununla birlikte bu iki temel tipin dışında morfolojik değerlendirmelere göre epitheloid, derin yerleşimli, bileşik (komponent) mavi nevüs olarak alt tipleri bildirilmiştir^{3,10,17}. Klasik tip mavi nevüs, histopatolojik olarak sıklıkla reaktif fibroblastik bir cevap oluşturarak bağ dokusunun normal yapısını değiştiren dentritik melanositlerin agregasyonları ile karakterlidir. Bu agregatlar, submukozal alana doğru yayılmakta veya epitele yakın yerleşimli olabilmektedir^{6,18}. Melanositler uzun ince, hafif dalgalı bipolar hücrelerdir. İğsi şekilli melanositlerin uzun eksenleri çoğunlukla yüzey epiteline paralel şekilde bulunur veya düzensiz demetler oluşturmaktadır^{6,18}. Ayrıca büyüme paternleri infiltratif ve iyi sınırlı melanosit kümeleri izlenmez. Olgumuzda ise melanositler, epitel altında paralel dizelenmekten çok düzensiz demetler tarzında gruplaşma göstermiştir ve bu submukozal alan ile sınırlıdır. Melanositlerin uzun dallanan dentritleri, özellikle melanin yüklü hücrelerde gümüş boyası ile oldukça iyi görülür. Çoğu hücre bol miktarda melanin içe-

rir, bazen nukleusları seçilemeyebilir. Mavi nevüslerde ikinci sıklıkla görülen hücre tipi melanofajlardır, bazı vakalarda temel hücre tipi olabilir, dentritik uzantılarının bulunmayışı ile melanositlerden ayırt edilirler. Nekroz veya hücrelerde atipi bulunmaz^{6,18}.

Bizim olgumuzda ise melanin pigmenti bağ dokusunun daha üst kısımlarındaki melanosit topluluklarında gözlenirken daha derin kısımlarda izlenmemiştir. Subepitelial alanda bulunan bu hücrelerdeki kahverengi pigmentlerin yapılan melanin soldurma işlemi ile ortadan kalkması sağlanmış ve bu pigmentin melanin olduğu ortaya konuşmuştur. Yaptığımız S100 immünohistokimyasal boyamada pigmentasyon bulunduran ve bulundurmayan iğsi şekilli hücrelerin S100 proteini ile pozitif olduğu saptanmış ve bu hücrelerin melanosit olduğu gösterilmiştir.

Mavi nevüsler, immünohistokimyasal olarak S100, HMB-45 ve Melan-A için pozitiflik gösterirler^{6,18}. Oral mavi nevüs'ün, derideki analogundan daha fazla S100 pozitifliği gösterdiği bildirilmiştir⁹. Ayrıca CD34 selüler mavi nevüs olarak bilinen iğsi şekilli hücrelerin bulunduğu konjenital tipinde nadir olarak eksprese olmaktadır^{15,18}. Elektronmikroskopik çalışmalarda, hem dentritik melanositlerde hem de selüler mavi nevüsün iğsi hücrelerinde bulunan melanosomların DOPA (+) reaksiyonu gösterilmiştir^{2,6,18}. Olgumuzda iğsi şekilli hücrelerin S100 ile pozitif boyanması, bu hücrelerin embriyolojik nöral krestten köken alan melanositler olduğunu ortaya koymaktadır. Asidik kalsiyum bağlayan bir protein olan S100 proteini, sinir sistemi dışında langerhans hücrelerinde ve kondrositlerde de görülmele birlikte S100 immunopozitifliği, farklı melanositik tumorlerin yapısal farklı tiplerinde tanıya ulaşmak için oldukça aydınlatıcı olduğu bildirilmektedir¹⁵.

Mavi nevüslerde histopatolojik olarak % 3 oranında minimal düzeyde pigmentasyona sahip olabildiği ya da pigmentasyonun hiç görülmediği ileri sürülmüştür¹⁸. Böyle vakalar amelanotik ya da hipopigmente mavi nevüs veya da hipokromatik mavi nevüs⁷ olarak adlandırılmaktadır. Deride tarif edilen bu mavi nevüs tipinin klinik görünümünün ise hafif renklenmiş nodül yada papül yapısında olduğu şüphe uyandırmadığı bildirilmiştir¹⁸. Oral mukozada 2. sıklıkla görülen mavi nevüslerde melanin pigment dağılımı hakkında bir veri bulunamamakla birlikte

linik olarak oral nevüslerin % 20 oranında nonpigmente olduğu bildirilmiştir¹⁶. Ferrara ve arkadaşları⁷'nin yaptığı mavi nevüsler melanin pigment yoğunluğu hakkındaki 52 serilik bir çalışmada 15 vakada tüm hücrelerde yoğun pigmentin belirgin olduğu klasik mavi nevüs, 13'nün hipomelanotik mavi nevüs ve 8'nin amelanotik mavi nevüs olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada dentritik melanositlerdeki % 95-100 oranındaki pigmentasyon klasik mavi nevüs, % 10-95 oranında hücrede pigment kaybı izleniyorsa hipopigmente (hipokromik), % 5'den daha az hücrede pigmentasyon görülüyorsa amelanotik mavi nevüs olarak sınıflandırmıştır. Ayrıca melanofaj miktarında bu hipomelanotik lezyonlarla doğru orantıda azaldığı belirtilmiştir. Bunun yanı sıra melanin miktarı ile dermoskopik görünüm arasında da mavi renkteki nevüslerin klasik mavi nevüse, mavi-beyaz nevüslerin ise hipopigmente (hipokromatik) nevüs ile uyumlu olduğu gösterilmiştir¹². Histolojik olarak selülaritesi fazla olan olgumuzda pigment izlenmekle birlikte bu oran göreceli olarak klasik mavi nevüsten daha az yoğunlukta değerlendirilebilir. Ancak konu ile ilgili literatürde oral mavi nevüslerde, pigment yoğunluğu açısından herhangi bir sınıflama veya verinin bulunmaması olgumuzu hipopigmente mavi nevüs olarak adlandırmamızı düşündürmekle birlikte kesin tiplendirme yapmamızı sınırlamaktadır.

Hücresel yoğunluğu bakımından ayırt edilmesi gereken diğer bir mavi nevüs tipi selüler (hücreden zengin) mavi nevüstür. Klinik olarak yaklaşık 1-3 cm. arasında nodüler görünümde⁶ olup histopatolojik olarak iğsi-oval şekilli dentritik hücreler fasiküller yaparak vertikal tarzda büyüme gösterdiği nodüler lezyondur¹⁷. Fasiküller yapar tarzda iğsi hücrelerden oluşan olgumuz, sadece mukozada gelişim göstermiş olup nodüler form oluşturmamaktadır.

Az oranda pigment içeren ve az sayıda melanositten oluşan mavi nevüsler sıklıkla dermatofibroma gibi fibrohisiositik bir lezyonla karışabilmektedir⁶. Klinik olarak dermatofibromaların yerleşim yeri dil ve yanak mukozasıdır¹². Histopatolojik olarak hücreler girdapsı paternde dizilim göstermektedir ve yaygın hemoraji alanları bulunmaktadır¹². Olgumuz hem yerleşim yeri hem de histopatolojik olarak izlenen hücresel özellikleri bakımından dermatofibromdan rahatlıkla ayırt edilebilmektedir.

Olgumuzda olduğu gibi pigmentasyonu nispeten az ise skleroze mavi nevüs ve nörofibrom ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Skleroze mavi nevüs, klinik olarak klasik tip ile uyumluluk göstermekte iken histopatolojik olarak merkezi bir bölge etrafında birikim gösteren aşırı fibrozis ve hyalinize stroma göze çarpmaktadır. Dentritik melanositler ise bu santral fibrozis çevresinde saçılmış halde bulunurlar¹⁹. Nörofibromda ise dalgalı nukleuslu hücreler, gevşek, miksoid ve ödemli bir stroma içerisinde dağılım göstermektedir ve arada ince kollajen demetler ile birbirinden ayrıldığı gözlenmektedir¹⁹. Olgumuz bu özelliklerden dolayı bu lezyonlardan ayırt edilmiştir.

Konu ile ilgili makaleler incelendiğinde, mavi nevüsten daha önceden alınan yetersiz bir biyopsi ya da eksizyon yerinde malign mavi nevüs veya melanom geliştiğini bildiren olgular bulunmaktadır^{6,18,19}. Bunların daha önceden yapılan benign mavi nevüs eksizyonunun yetersiz olması ya da bir benign mavi nevüs komşuluğunda gelişen diğer bir malign lezyonda gelişebileceği ileri sürülmüştür¹⁴. Klinik olarak oldukça koyu pigmentasyona sahip sıklıkla ülsere nodüler ya da plak tarzında izlenebilen¹ bu malign mavi nevüsler selüler yapıda olup genellikle selüler mavi nevüsten gelişmekte olup dermal işsi hücrelerinin multinodüler proliferasyonu ile karakterlidir. Ayırıcı tanısı, atipik mitoz, nukleer pleomorfizm gibi malignite sitolojik özelliklerine ve nekroz varlığına göre yapılmaktadır^{18,19}.

Oral mavi nevüslerin klinik görünümleri, nevüsten melanoma kadar pek çok lezyon ile benzerlik gösterebildiğinden dolayı biyopsi ile histopatolojik tanılarının konulması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ariyanayagam-Baksh SM, Baksh FK, Finkelstein SD, Swalsky PA, Abernethy J, Barnes EL. Malignant blue nevus: a case report and molecular analysis. *Am J Dermatopathol* 25: 21-27, 2003.
2. Bouquot JE, Gundlach KKH. Oral exophytic lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 62:284-291, 1986.
3. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 33: 550-557, 2004.
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 II: Analysis of 191 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63:676-682, 1987.
5. de Wit NJ, van Muijen GN, Ruiters DJ. Immunohistochemistry in melanocytic proliferative lesions. (Review) *Histopathol* 44:517-541, 2004.
6. Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF, Xu X. Benign Pigmented Lesions and Malignant Melanoma, Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr, Murphy GF, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 715-803.
7. Ferrara G, Soyer HP, Malvehy J, Piccolo D, Puig S, Sopena J, Zalaudek I, Argenziano G. The many faces of blue nevus: a clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 34:543-51, 2007.
8. Fistorol SK, Itin PH. Plaque-type blue nevus of the oral cavity. (Review) *Dermatol* 211:224-233, 2005.
9. Gazit D, Daniels TE. Oral melanocytic lesions: Differences in expression of HMB-45 and S-100 antigens in round and spindle cells of malignant and benign lesions. *J Oral Pathol Med* 23:60-64, 1994.
10. Gonzalez-Campora R, Galera-Davidson H, Vazquez-Ramirez FJ, Diaz-Cano S. Blue nevus: classical types and new related entities. A differential diagnostic review. *Pathol Res Pract* 190:627-635, 1994.
11. Lovas GL, Wsocki GP, Daley TD. The oral blue nevus: histogenetic implications of its ultrastructural features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55:145-150, 1983.
12. Marx RE, Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology, A Rationale for Diagnosis and Treatment*. Chicago, Quintessence Inc, 2002, 399.
13. McCarthy SW, Scolyer RA. Melanocytic lesions of the face: diagnostic pitfalls. (Review) *Ann Acad Med Singapore* 33(4 Suppl):3-14, 2004.
14. Mones JM, Ackerman AB. "Atypical" blue nevus, "malignant" blue nevus, and "metastasizing" blue nevus: a critique in historical perspective of three concepts flawed fatally. *Am J Dermatopathol* 26:407-430, 2004.
15. Mooi WJ, Krausz T: *Biopsy Pathology of Melanocytic Disorders*. Biopsy Pathology Series, Chapman & Hall Medical, London, 1992, 106-135.
16. Regezi JA, Sciubba J, Jordan RCK. *Oral Pathology - Clinical-Pathologic Correlations*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003, 134-136.
17. Strungs I. Common and uncommon variants of melanocytic naevi. (Review) *Pathol* 36: 396-403, 2004.
18. Weedon D. *Skin Pathology*. 2.ed. London Edinburg, Churchill. Livingstone. 2002; 817-819.
19. Zembowicz A, Mihm MC. Dermal dendritic melanocytic proliferations: an update. *Histopathol* 45:433-451, 2004.

Yazışma Adresi

Dt. Defne AKPINAR

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji

Bilim Dalı

8. Cad. 82. Sok 06510 Emek Ankara

Telefon: +90 312 203 43 83

Faks: +90 312 223 92 26

e-posta: defneakpinar@gazi.edu.tr