

Orálne melanínové pigmentácie

Oral melanin pigmentation

Statelová, D.¹, Janíčková, M.¹, Malachovský, I.¹, Štilla, J.¹, Mikušková, K.¹, Minariková, E.², Adamicová, K.³

¹Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: statelova@fjmed.uniba.sk

Súhrn

Autori sa zaoberajú výskytom pigmentových melanínových lézií na sliznici ústnej dutiny a červeni pier. Prezentujú niekoľko pacientov so zriedkavými formami týchto pigmentácií. Analyzujú ich z klinického, histopatologického, diferenciálnodiagnostického a terapeutického hľadiska. V diskusii v rámci diferenciálnej diagnostiky uvádzajú aj amalgámovú pigmentáciu epitelu sliznice ústnej dutiny a rasové zmeny.

S ohľadom na možný malígny výskyt pigmentových lézií v tejto lokalite zdôrazňujú nevyhnutnosť histopatologického vyšetrenia melanínových lézií ústnej dutiny a pier na určenie správnej diagnózy a adekvátnej liečby.

Kľúčové slová: *benígne a malígne pigmentové melanínové lézie, sliznica ústnej dutiny*

Abstract

The authors focus on the pigmented melanocyte lesions on the mucous membrane of the oral cavity and lips. They present a few patients with the rare forms of those pigmentations, analyzed from the clinic, histopathologic, differential diagnostic and therapeutic points of view. In the discussion within the differential diagnosis the authors also present amalgam pigmentations of the oral cavity mucous membrane and racial changes.

In view of the possible malignant occurrence of pigmented lesions in this localisation they emphasize the necessity of the histologic examinations of the melanin lesions of the oral cavity and lips to establish the correct diagnosis and adequate treatment.

Key words: *benign and malignant melanin lesions, mucous membranes of the oral cavity*

Úvod

Melanínové lézie sú v ústnej dutine a na perách zriedkavé. Okrem orálnych a labiálnych melanocytových makúl sa môžu vyskytovať tiež ako orálne melanocytové névy, lentigá, malígne melanómy, ako aj atypické melanocytové proliferácie [1]. V závislosti od diagnózy sa môžu pigmentové ústne lézie iba pozorovať, ale ich liečba môže vyústiť až do radikálnych chirurgických výkonov. Sohľadom na rôznorodú diferenciálnu diagnostiku týchto lézií je nevyhnutné vyhodnocovať viac faktorov, ktoré pomáhajú zubným lekárom, parodontológom, maxilofaciálnym chirurgom a dermatológom pri určení správnej diagnózy.

Primárne sliznicové malígne melanómy sú veľmi zriedkavé, hoci sú ako nádory biologicky veľmi agresívne. Predstavujú 1 – 8 % všetkých typov melanómov a vyskytujú sa u 1,2 osôb z desiatich miliónov obyvateľov [2]. Častejšie sú u žien ako u mužov, u starších pacientov vo veku od sedemdesiatich rokov, pričom u jednej tretiny pacientov sú postihnuté aj lymfatické uzliny a prežívanie päť rokov sa zistilo iba v 25 % diagnostikovaných prípadov [3].

V roku 1970 Laugier a Hunziker prvý raz opísali u piatich pacientov výskyt získaných makulárnych hyperpigmentácií pier a ústnej sliznice, pričom dvaja z nich mali súčasne longitudinálnu nechťovú pigmentáciu [4].

Peutzov–Jeghersov syndróm je zriedkavá autozómovo dominantná polypóza charakterizovaná mukokutánnou a periorálnou pigmentáciou a výskytom intestinálnych hamartómov so zvýšeným rizikom vzniku gastrointestinálnych a gynekologických nádorov [5].

Materiál a metodika

Na Klinike stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie a Dermatovenerologickej klinike JLF UK a MFN v Martine sa vytvoril spoločný algoritmus vyšetrení, liečby a dispenzarizácie pacientov s melanínovými léziami v ústnej dutine a na perách.

Po anamnestických údajoch sa okrem klinického robí aj dermatoskopické vyšetrenie. Lézie sa excidujú a posielajú na histopatologické vyšetrenie. V prípadoch malígnych

melanómov vyžadujúcich ďalšiu liečbu sa dopĺňajú celotelové vyšetrenia vylučujúce alebo potvrdzujúce generalizáciu ochorenia. Dispenzarizácia sa určuje podľa ochorenia potvrdeného histopatologickým vyšetrením.

Keďže riziko vážneho celkového postihnutia pacienta je možné, v tejto práci sa uvádza niekoľko typických prípadov, ktoré podnietia zubných lekárov prvého kontaktu, aby upriamili svoju pozornosť aj na tieto ochorenia a posielali pacientov na fakultné kliniky univerzitného typu. Tie majú prepracovanú interdisciplinárnu spoluprácu medzi jednotlivými pracoviskami až po melanómové komisie zostavené z najlepších odborníkov z viacerých odborov, ktorí určujú liečbu a sledujú stav pacientov dlhodobo.

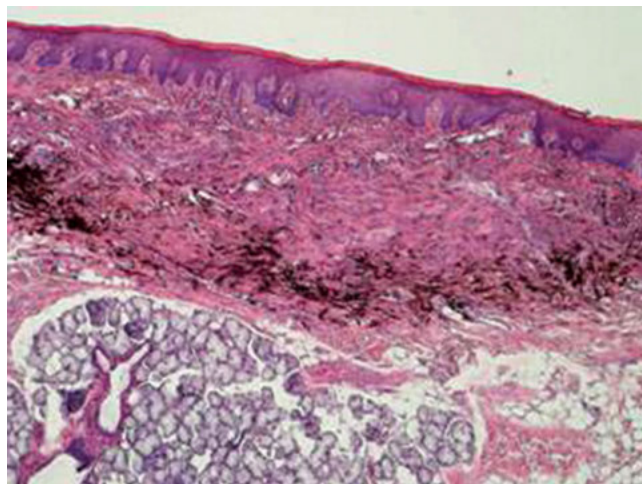
Dvadsaťsedemročnú pacientku, nefajčiarku, v tom čase na materskej dovolenke, poslal jej zubný lekár do MFN s hnedou pigmentovou škvrnou na tvrdom podnebí vpravo, o ktorej nevedela, ale tvrdila, že v mladšom veku ju isto nemala (Obr. 1).



Obr. 1 • Hnedá melanínová škvrna na tvrdom podnebí vpravo

Po širšej excízii lézie s periostom podnebnéj kosti sa defekt zahojil bez komplikácií.

Histopatologické vyšetrenie: V excízii zo sliznice tvrdého podnebia sa nachádza neohraničené ložisko s depozitmi tmavohnedého až čierneho pigmentu. Pigment je uložený tak extracelulárne, ako aj intracelulárne vo fagocytujúcich bunkách. Ložisko pigmentácie je fibróznejšie, s prítomnosťou blandných kapilár bez výraznejšej zápalovej celulácie v okolí a bez morfológického a imunohistochemického dôkazu prítomnosti névocytov (S-100 negat.). Fagocytujúce bunky mali fenotyp histiocyto (KiM1p pozit.). Pigment použitím špeciálnych metód (Massonova–Fontanova reakcia pozit.) reaguje ako melanín. Pearlsovo farbenie na Fe⁺⁺⁺ je negatívne. Imunohistochemickým vyšetrením (Melan



Obr. 2 • Histopatologický obraz orálnej melanotickej makuly

A, S-100) sa dokázali melanocyty v oblasti bazálnej časti epitelu, kým v sliznicovom väzive sa nedetegovali. Klinicko-patologický záver bol: **orálna melanotická makula**.

Päťdesiatročná pacientka asi rok pozorovala tvorbu čiernych bodiek a hnedočiernej škvrny na jazyku, dolnej pere a bukálnej sliznici vľavo, ktoré nepresahovali priemer 10 mm (Obr. 3). Z liekov pravidelne užívala Accuside, Bisoprolol, Anopyrin, Amaryl, Siofor a Helicid. Pre podozrenie na Peutzov–Jeghersov a Laugierov–Hunzikerov syndróm a nevyhnutnosť vylúčenia diagnózy malígneho melanómu sa realizovala biopsia pigmentových lézií bukálnej sliznice a súčasne pacientku vyšetril gastroenterológ. Gastrofibroskopické a kolonoskopické vyšetrenie vylúčilo polypózu čriev a potvrdilo drobné erózie lokalizované prepyloricky.

V histopatologickom obraze lézie z bukálnej sliznice dominoval **obraz lichenoidnej stomatitídy v involúcii s prevahou sekundárnych zmien a inkontinenciou melanínu** (Obr. 4). V histologickom obraze sa nenašli štruktúry malígneho melanómu. Pacientka je dispenzarizovaná a pretrvávajú u nej nezmenené čierne škvrny na dolnej pere, sliznici ústnej dutiny a na jazyku.

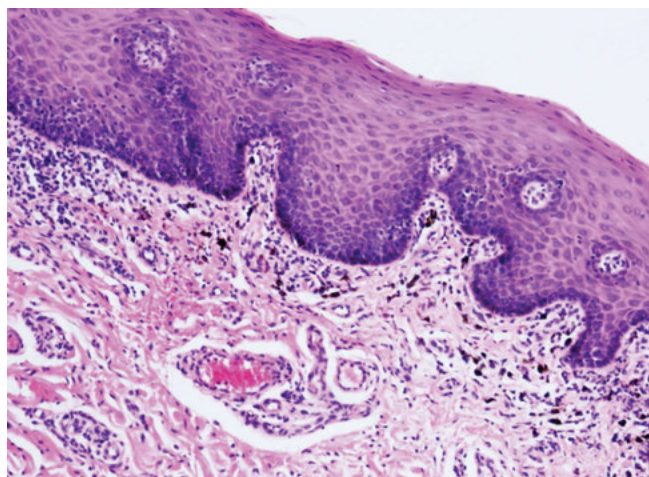
Päťdesiatšesťročný pacient v anamnéze uvádzal častý výskyt herpesu na dolnej pere a viac ako desaťročné pretrvávajúce hnedočiernej škvrny na dolnej pere. Spozoroval centrálnu zväčšovanú objemu léziu do výšky a občas i krvácanie. Rozmer nepravidelne sfarbeného hnedočierneho ložiska s centrálnym erodovaným centimetrovým uzlíkom bol pri vyšetrení 25 x 10 mm (Obr. 5, 6). Pri dermatoskopickom vyšetrení lézie boli viditeľné pravidelné globuly a miesta s nepravidelnou čiernou sieťou, pričom pri erodovanej časti bol sivomodrý závoj, charakteristický pre lézie melanómov. Submandibulárne a krčné lymfatické uzliny neboli obojstranne hmatateľné. Pre podozrenie na diagnózu malígneho melanómu dolnej pery sa indikovalo predoperačné sonografické vyšetrenie regionálnych lymfatických uzlín a chirurgický operačný výkon s maximálnym možným lemom v danej lokalizácii.

Histopatologickým vyšetrením sa potvrdila diagnóza **exulcerovaného superficiálne sa šíriaceho malígneho melanómu**, s epiteloidnou a vretenobunkovou morfológiou, hladinou invázie podľa Clarka IV, hrúbkou podľa Breslawa do 2 mm a nálezom pigmentu ++/+++ (Obr. 8). Pod léziou bola prítomná ostrovčekovito lymfoidná odpoveď s prímiesou plazmocytov. Okraje a spodina excízie boli bez nálezu

štruktúr malígneho melanómu. Po absolvovaní celotelovej pozitronovej emisnej tomografie s negatívnym nálezom na zistenie prítomnosti metastáz v iných lokalizáciách bol pacient po konzultácii s klinickým onkológom nastavený na liečbu vysokodávkovými interferónmi podľa Kirkwooda, v ktorej naďalej pokračuje (Obr. 7).



Obr. 3 • 55-ročná pacientka s pigmentovými bodkami a škvrnami na jazyku, perách a na bukálnej sliznici s histologicky potvrdenou lichenoidnou stomatitídou a inkontinenciou pigmentu



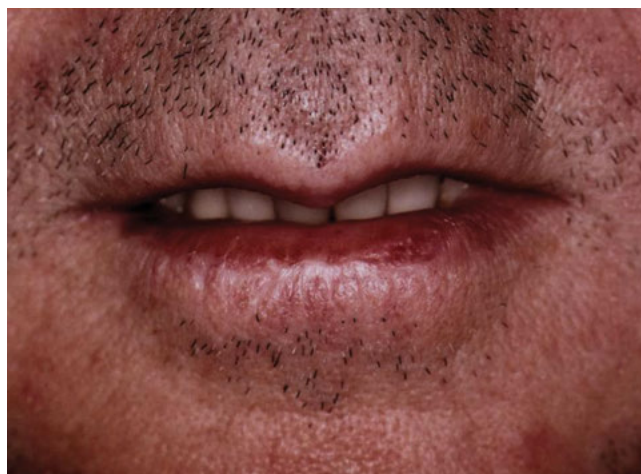
Obr. 4 • Histopatologický obraz lézie z bukálnej sliznice 55-ročnej pacientky s nálezom lichenoidnej stomatitídy v involúcii, s prevahou sekundárnych zmien a inkontinenciou melanínu (farbenie HE)



Obr. 6 • Detail exulcerovaného superficiálne sa šíriaceho malígneho melanómu dolnej pery s pomalým vývinom anamnesticky počas desiatich rokov (z rodinného albumu pacienta z roku 2006)



Obr. 5 • Fotografia lézie na dolnej pere (z rodinného albumu pacienta z roku 2005)



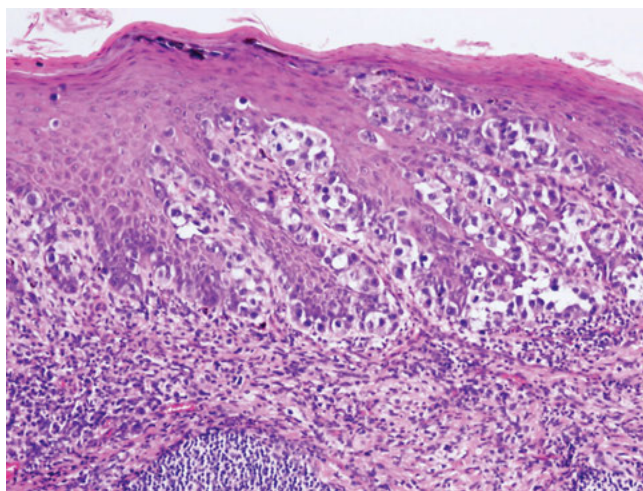
Obr. 7 • Jazva na dolnej pere po operácii malígneho melanómu v auguste 2007 počas liečby vysokodávkovými interferónmi

Štyridsaťštyriročná pacientka bola poslaná na vyšetrenie pre nález čiernych pigmentových škvŕn na dolnej pere trvajúcich viac ako päť rokov. Vznik najväčšej čiernej škvŕny na dolnej pere spozorovala po lyžovačke v Alpách, kde si pery vystavovala intenzívnemu slnečnému žiareniu bez použitia krémov s ochrannými faktormi. Pigmentové čierne škvŕny sa okrem dolnej pery nachádzali i na tvrdom podnebí a bukálnej sliznici vpravo (Obr. 9). Pre podozrenie na lézie sliznicových a labiálnych melanocytoých škvŕn a na diferenciálnodiagnostické odlišenie od pigmentových névov a lentíg sa lézie z červene dolnej pery a niektoré z ústnej dutiny excidovali.

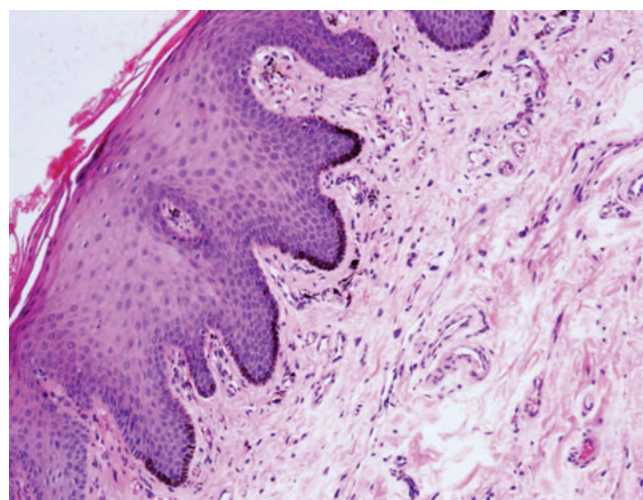
Histopatologicky sa potvrdili vo všetkých biopsiách **lézie lentigo simplex** (Obr. 10). Pacientka bola poučená o nevyhnutnosti ochrany pier pred nežiaducimi účinkami slnečného žiarenia. Pri poslednej kontrole boli jazvy na perách zahojené a v ústnej dutine pretrvával nález ešte troch čiernych makúl s priemerom približne do 4 mm.



Obr. 9 • Detail presne ohraničených pigmentových makúl čiernej farby na dolnej pere a v ústnej dutine, s histopatologicky potvrdenou diagnózou lentigo simplex



Obr. 8 • Histopatologický obraz exulcerovaného superficiálne sa šíriaceho malígneho melanómu pery, s epitelioidnou a vretenobunkovou morfológiou nádorových buniek (farbenie HE)



Obr. 10 • Histopatologický obraz lentigo simplex, exstirpovaného zo sliznice ústnej dutiny 44-ročnej pacientky (farbenie HE)

Z prezentovaných pacientov s pigmentovanými léziami pier a sliznice ústnej dutiny sa ani u jedného nedidiagnostikovala polypóza čriev, longitudinálna lineárna pigmentácia nechtov alebo gynekologické nádorové ochorenie, čo umožnilo vylúčiť Laugierov–Hunzikerov a Peutzov–Jeghersov syndróm. Všetky uvedené prípady svedčia o dôležitosti biopsizovania melanocytoých pigmentových lézií pier a sliznice ústnej dutiny. Pacienti naďalej zostávajú v dispenzárnej starostlivosti v záujme sledovania ďalšieho možného vývoja ich ochorenia.

Diskusia

Melanocyty uskutočňujúce melanogézu sa vyskytujú na rozličných miestach ľudského tela (oko, CNS, vnútorné ucho, koža a sliznice). Ich ontogenetický pôvod je rovnaký

bez ohľadu na lokalitu výskytu. Pochádzajú z centrálnej neuronálnej lišty, majú ektodermálny pôvod a spoločné tinkčné vlastnosti [6]. Na slizniciach sa často vyskytujú v podobe tzv. lentiga (lenticula, -ae. f. = lat. šošovička).

Lentigo simplex je makula hnedej alebo hnedočiernej farby, s okrúhlym alebo oválnym tvarom, s priemerom 2 – 3 mm, zriedkavo presahujúca 5 mm. Vzniká ako následok zvýšeného počtu melanocytov na dermoepidermálnej hranici bez propagácie melanocytov do dermis [7]. Vyskytuje sa najmä u ľudí s ryšavými vlasmi a s kožou obsahujúcou vyšší pomer feomelanínu k eumelanínu. Výskyt mnohopočetných lentíg, lentiginosis, je sprievodným znakom niektorých zriedkavých, ale potenciálne závažných hereditárnych multisystémových syndrómov [8]. Lentigo sa môže vyskytovať nielen na povrchu kože, ale taktiež na spojovkách a na slizniciach [7].

Hyperplasia mucosae melanocytaria essentielle, sliznicové melanocytové hyperplázie, predstavujú relatívne veľké makulózne melanocytové lézie, ktoré sa môžu vyvinúť na orálnej a genitálnej sliznici [8, 9]. Dosahujú veľkosť až niekoľkých centimetrov a majú výrazne nepravidelný okraj, ale rovnomernú pigmentáciu. Pri diferenciálnodiagnostickom odlišení od sliznicových malígnych melanómov je potrebné histopatologické vyšetrenie.

Keďže v ústnej dutine sa pigmentové lézie nachádzajú v oveľa menšom počte ako na koži, môžu spôsobiť značné diferenciálnodiagnostické problémy. Vylúčiť rôzne hamartomatózne lézie, benígne či malígne nádory, ktorých diagnóza býva na základe histopatologického obrazu jednoznačná, prichádzajú do úvahy najmä nenádorové pigmentové lézie typu orálnej melanotickej makuly, pigmentácie pri Addisonovej chorobe a fajčiarske melanózy.

Orálna melanotická makula (alebo fokálna melanóza) je orálna sliznicová lézia neznámej patogenézy, charakterizovaná fokálnym nahromadením melanínu. Jej výskyt sa neviazá na slnečnú expozíciu. Vyskytuje sa v každom veku s vrcholom vo štvrtej dekáde. Ženy sú postihnuté častejšie ako muži. Lézia môže byť v ústach lokalizovaná kdekoľvek. Čo sa týka častosti, výskyt na tvrdom podnebí sa uvádza na treťom mieste. Iba v 17 % sa vyskytuje mnohopočetne. Zvyčajnejší je solitárny výskyt. Klinicky sa javí ako dobre ohraničená asymptomatická okrúhla alebo oválna makula s veľkosťou niekoľkých milimetrov alebo menšia. Jej farba varíruje od hnedej po čiernu.

Histologicky lézia nemá prejavy predĺženia „rete ridges“ epitelu, ako je typické pre aktinické lentigo. Melanocyty sa môžu vyskytovať v rozličnom počte v bazálnej časti epitelu. Pigment melanín je uložený buď voľne v sliznicovom väzive, alebo v melanofógoch. Orálna melanotická makula nereprezentuje melanotickú proliferáciu, a teda nemá žiadnu potenciú vývoja do malígneho melanómu.

Podobný histologický vzťah môže mať aj **pigmentácia sprevádzajúca morbus Addison** spôsobená hyperprodukciami ACTH spolu so MSH, ktorý stimuláciou melanocytov spôsobuje tmavé škvrny na ústnej sliznici. Laboratórnym testovaním možno toto ochorenie vylúčiť.

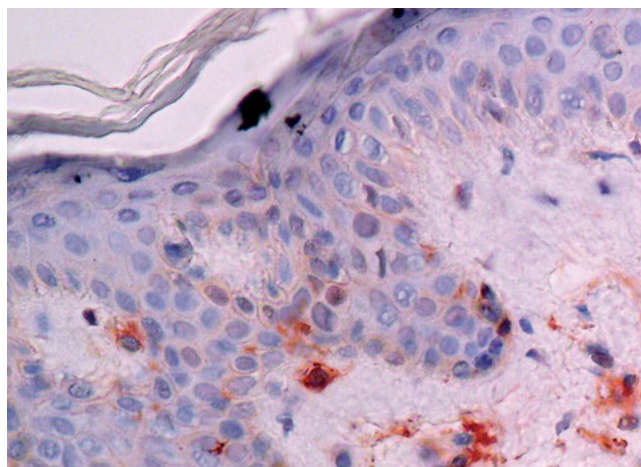
Fajčiarska melanóza je ďalším z podobných prejavov. Vysvetľuje sa zvýšenou produkciou melanínu, ktorý slúži ako protektívna odpoveď proti poškodeniu sliznice tabakovými zložkami. Makroskopicky sa však pozoruje častejšie na alveolárnej mukóze (u fajčiarov fajky na komisúre a bukálnej sliznici). Častejšia je u žien, u ktorých sa uvažuje o spolupôsobení ženských hormónov.

Fokálna ekchymóza môže napodobniť melanínovú pigmentáciu, jej rozlíšenie pomocou histopatologických špeciálnych metód je však jednoznačné.

Do úvahy prichádzajú aj ďalšie patogenetické jednotky, ako je trauma, neurofibróm, Peutzov–Jeghersov syndróm, pigmentácie spôsobené niektorými liekmi, ďalšie endokrinné poruchy, hemochromatóza, chronické pulmonálne choroby a rasa. Sú to však jednotky, ktoré by v histologickom obraze nemali robiť väčšie diagnostické problémy.

Labiálne melanocytové makuly sú ploché oblasti benígnych melanínových pigmentácií na perách, zriedkavo dosahujúce veľkosť viac ako 1 cm [8, 10]. V histopatologickom obraze je pri nich prítomné zmnoženie melanínového pigmentu v bazálnych bunkách. Ich hlavnou príčinou je nadmerná expozícia UV žiarenia [10]. Ubezpečenie pacienta o benígnosti ošetrojúcim lekárom je to najpotrebnejšie, čo treba terapeuticky robiť s týmito léziami. Ak sa pacient dožaduje kozmetického odstránenia, môže sa odporučiť aj kryoterapia a terapia laserovým lúčom [10].

Z klinického hľadiska je zaujímavá diferenciálna diagnostika **pigmentovej tetováže sliznice**, ktorá vzniká v blízkosti amalgámovej výplne. Do sliznice sa dostávajú čiastočky amalgámu najskôr traumatickou implantáciou. Vyskytujú sa v dvoch podobách, a to buď ako veľké denzné tmavohnedé až čierne fragmenty alebo ako jemný čierny poprašok. Lokalizácia lézie a rtg vyšetrenie môžu tento pôvod potvrdiť. V nejasných prípadoch sa odporúča histopatologické vyšetrenie. Tmavé depozity s autpigmentáciou sa nachádzajú tak v epiderme (Obr. 11), ako aj v sliznicovom väzive, kde môžu vyvolávať granulomatóznú reakciu. Prítomnosť amalgámu v tkanive nevyklucuje zvýšenú prítomnosť melanocytov v okolí, prípadne niektorú z melanocytových lézií na sliznici [9].



Obr. 11 • Amalgámová pigmentácia epitelu sliznice ústnej dutiny. V sliznicovom väzive nález zmnožených melanofórov (zväčšenie 240x, Melan A)

Predovšetkým u detí nemožno zabúdať na pigmentové lézie spôsobené inkontinenciou melanínu na sliznici, ktorá sa môže vyskytovať pri erythema toxicum neonatorum, pre-bulóznom pemfigoide, bulóznom pemfigoide, ako aj pri Blochovom–Sulzbergovom syndróme [11].

Zmenu farby sliznice je teda nevyhnutné vždy biopticky vyšetriť.

Záver

Pri diagnostike, liečbe a dispenzarizácii pacientov s pigmentovými melanínovými léziami ústnej dutiny a pier sa dodržiava určený algoritmus, ktorý im zabezpečí komplexnú

liečebno-preventívnu starostlivosť na najvyššej úrovni. V prípadoch potvrdenia malígneho melanómu sa pacientom zaoberá melanómová komisia, ktorá prekonzultuje lokálny nález, celkový stav, určí ďalšiu liečbu a dispenzarizáciu. Interdisciplinárna spolupráca medzi zubným lekárom, parodontológom, maxilofaciálnym chirurgom, dermatovenerológom a patológom je už v súčasnosti samozrejماً a umožňuje okrem komplexnej liečebno-preventívnej starostlivosti, podchytenia a registrovania pacienta aj porovnanie výskytu a liečebných výsledkov s inými pracoviskami vo svete.

Literatúra

1. Buchner, A.: Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 550 – 557.
2. Greer, R.O.: Pathology of Malignant and Premalignant Oral Epithelial Lesions. *Otolaryngol Clin N Am* 2006; 39: 249 – 275.
3. Patrick, R.J., Fenske N.A., Messina J.L.: Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 828 – 834.
4. Moore, R.T., Mireille Chae, K.A., Rhodes, A.R.: Laugier and Hunziker pigmentation: A lentiginous proliferation of melanocytes. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 70 – 74.
5. Erdas, E.: Peutz-Jeghers syndrome: an account of 3 cases in the same family and review of the literature. *Chir Ital* 2005; 57: 425 – 436.
6. Standring, S.: Gray's anatomy: The anatomical Basis of Clinical Practice. 39th Ed., Churchill Livingstone, Edingurgh, 2005, s. 1600.
7. Rahman, B.S., Bhawan, J.: Lentigo. *Int J Dermatol* 1996; 35: 229 – 238.
8. Mackie, M.R.: Melanocytic Naevi and Malignant melanoma. In: Rook, A., Wilkinson, D.S., EBLING FJG. *Textbook of dermatology*. Blackwell, London, 1998, 1717 – 1736.
9. McKee, P.H., Calonje, E., Grantner, S.R.: *Pathology of the Skin*. 1., 3rd ed., Elsevier Mosby, China 2005, 456 – 466.
10. Ishikawa, Y., Sawada, S.: Labial melanosis: a proposal. *Jpn J Dermatol* 1997; 107: 1085 – 1094.
11. Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Máliš, V., Málišová, S.: Blochov-Sulzbergov syndróm v patológii. *Česko-Slov. patologie a soudní lékařství* 2007; 43/52: 109 – 113.