



**TURUN
YLIOPISTO**

Iina Tuura
Susanna Vallin
SUUN NEVUKSET

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Iina Tuura
Susanna Vallin
SUUN NEVUKSET

Turun yliopisto
Lääketieteellinen tiedekunta
Hammaslääketieteen laitos
Kevätlukukausi 2024

Ohjaajat:

Katariina Piiparinen, HLL
Hammaslääketieteen laitos
Turun yliopisto

Hanna Laine, HLT, EHL
Suu – ja leukasairauksien osasto
Helsingin yliopisto

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Tuura Iina ja Vallin Susanna: Suun nevuksset

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s.

Suupatologia

Kevätlukukausi 2024

TIIVISTELMÄ

Nevukset eli luomet ovat hyvänlaatuisia ihon tai limakalvojen kasvaimia. Suun alueella nevuksset ovat hyvin harvinaisia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tarkastella nevusten histologiaa sekä kliinistä kuvaa ja lisäksi tutkia niiden esiintyvyyttä. Tutkimusaineistona käytettiin Turun yliopiston Hammaslääketieteen laitoksen Dentalian laboratorion arkiston kudosnäytteitä. Tutkimukseen otettiin mukaan Turun yliopistollisen keskussairaalan nevuksdiagnoosin saaneet tapaukset. Kudosnäytteistä kerättiin demografiset tiedot ja diagnoosin ajankohta. Näytteet käytiin uudelleen läpi histologisen diagnoosin varmistamiseksi ja löydökset taulukoitiin.

Tutkimusaineistoksi saatiin viisi näytettä. Uudelleen tarkastelun jälkeen näytteistä vain kaksi edusti histopatologialtaan nevusta. Yksi näytteistä oli alkuperäiseltä diagnoosiltaan white sponge nevus, joka ei ole nevus. Kaikkien paitsi yhden näytteen diagnoosit muuttuivat alkuperäisestä. Nevusdiagnooseista toinen edusti histologialtaan yhdistelmäluomea ja toinen intradermaalista nevusta. Nevukset ovat harvinaisia löydöksiä suun limakalvojen alueella ja niiden tunnistaminen histologisesti voi olla haastavaa.

Avainsanat: nevus, luomi, histologia, suun limakalvo

SISÄLLYSLUETTELO

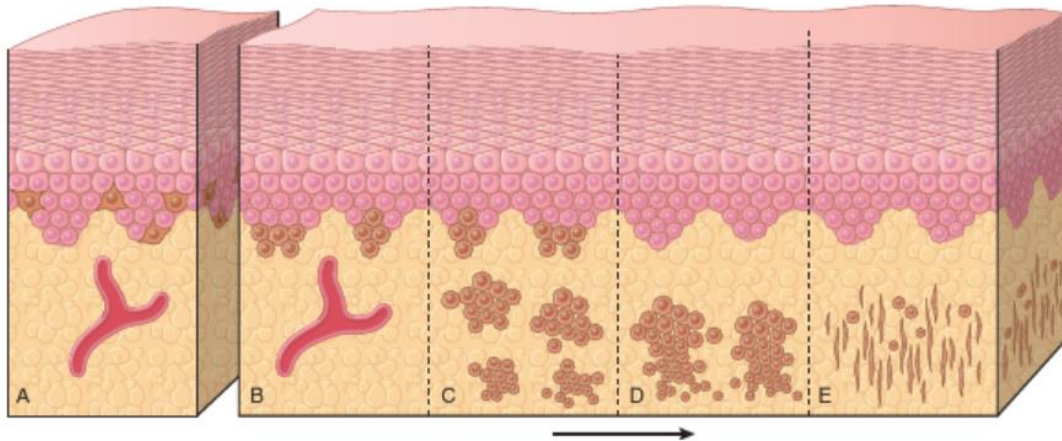
JOHDANTO	5
TAVOITTEET	6
MATERIAALIT JA METODIT	6
TULOKSET.....	7
POHDINTA.....	15
JOHTOPÄÄTÖKSET	21
LÄHDELUETTELO	22

JOHDANTO

Nevus tai melanosyyttinen nevus eli luomi on synnynnäinen tai hankittu ihon tai limakalvojen yleensä tummapigmenttinen ja pyöreää muotoa saava hyvänlaatuinen neoplasia eli kasvain. (1) Nevukset koostuvat nevussoluista ja voivat histologisesti ilmetä ihon tai limakalvojen epiteelin pinnassa tai kudoksen syvemmissä kerroksissa (1,2). Nevussolut proliferoituvat melanosyyteistä ja ovat yksi melanosyyttien alamuoto (1,3,4). Melanosyytit ovat alkuperältään hermostopienan soluja, jotka tuottavat melaniinipigmenttiä (1,5). Suussa nevusten esiintyminen on hyvin harvinaista (2,6). Synnynnäiset nevukset esiintyvät jo syntymähetkellä ja niitä kutsutaan syntymämerkeiksi. Hankitut nevukset ovat yleisempiä ja ilmaantuvat vasta syntymän jälkeen. (2)

Nevusten esiintyvyys eri väestöissä riippuu yksilön fenotyypistä, auringolle altistumisen määrästä sekä geneettisestä alttiudesta. Muutamia ns. nevus-alttiusgeenejä on kuvattu, joita ovat esimerkiksi BRAF (tyypillisesti p.V600E) ja NRAS. Nevuksien hoitoon käytännön kliinisessä työssä ei ole vielä hyödynnetty kyseisiä geenejä. (4) Tosin levinnyttä melanoomaa (ihosyöpä) voidaan hoitaa joissain tapauksissa BRAF-estäjien avulla (7).

Histologisesti nevussolut ovat reunoiltaan heikosti erottuvia, yksitumaisia ja sisältävät kohtalaisen määrän eosinofiilistä sytoplasmaa. Nevussoluilla on vaihteleva kapasiteetti tuottaa melaniinipigmenttiä, joka on ensisijainen ilmentymä leesio pintaosissa. (2) Nevus määritellään nevukseksi histologiensa perusteella silloin, kun vähintään kolme melanosyyttiä on kasaantunut yhdeksi rykelmäksi kudoksessa. (4) Nevukset luokitellaan histopatologiensa mukaan kolmeen luokkaan. Luokittelun perusteena on nevussolujen kehitys, joka näyttäytyy solujen suhteena pintaepiteeliin ja ympäröiviin kudoksiin. (2) Nevussolujen kehitystä ohjaavat BRAF- ja RAS-geenien lisääntyneen toiminnan mutaatiot (gain of function), joista BRAF-mutaatio on yleisin. (3,4,8) Alkuvaiheessa nevussolut sijaitsevat epiteelin basaalisolukerroksessa. Erityisesti soluja esiintyy retharjanteiden kärjissä, ja tällöin luomea kutsutaan rajaluomeksi (junctional nevus). Solujen proliferoituessa osa soluista siirtyy basaalisolukerroksen alla olevaan dermikseen tai lamina propriaan. Tällöin nevusta kutsutaan yhdistelmäluomeksi (compound nevus). Myöhemmässä vaiheessa leesio soluja ei löydy enää epiteelistä, vaan kaikki solut ovat dermiksessä tai lamina propriassa. Tällöin luomea kutsutaan intradermaaliseksi tai intramukosaaliseksi nevukseksi. (1,2,3,9)



Kuva 1. Nevuksen eli luomen kehitysvaiheet. (A) Yksittäisiä melanosyyttejä normaalilla iholla. (B) Rajaluomi (junctional nevus), jossa nevussoluja epiteelin tyvisolukerroksessa. (C) Yhdistelmäluomi (compound nevus), jossa nevussoluja nähdään sekä pintaepiteelin tyvisolukerroksessa että stroomassa lähellä pintaepiteeliä. (D) Intradermaalinen nevus/intramukosaalinen nevus (intradermal/intramucosal nevus), jossa nevussoluja nähdään dermiksessä tai lamina propriassa. (E) Intradermaalinen/intramukosaalinen nevus. Blue nevus tarkoittaa tilannetta, jossa nevussoluja on selkeästi syvemmällä strooman alueella. Lähde: Robbins Basic Pathology Fig. 24.18 (3)

TAVOITTEET

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia suun alueen nevusten eli luomien kliinisiä ja histologisia piirteitä sekä niiden esiintyvyyttä.

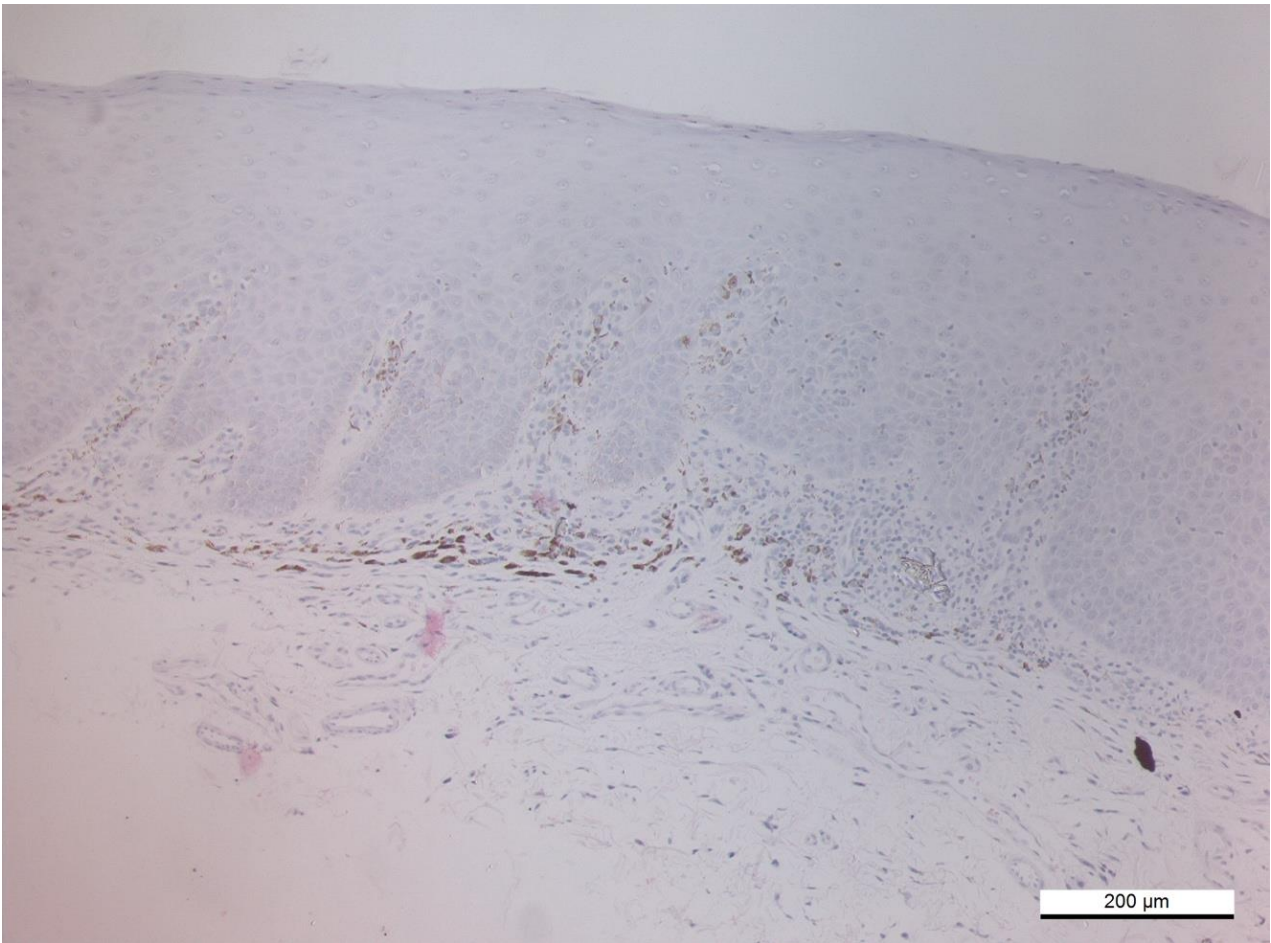
MATERIAALIT JA METODIT

Tutkimuksen aineisto koostui Turun yliopiston Hammaslääketieteen laitoksen Dentalian laboratorion arkistojen kudospäätteistä. Arkiston näytteet ovat 1980-luvulta alkaen vuoteen 2016 asti, joista tutkimukseen mukaan otettiin Turun yliopistollisesta keskussairaala (TYKS) nevus-diagnoosin saaneet tapaukset. Kudospäätteiden läheteistä kerättiin

demografiset tiedot ja diagnoosin ajankohta. Kudosnäytteiden histologia käytiin uudelleen läpi diagnoosin varmistamiseksi kahden suupatologin (HL, JH) sekä erikoistuvan suupatologin (KP) ja syventäviä opintoja tekevien hammaslääketieteen kandidaattien (SV, IT) toimesta. Löydökset taulukoitiin vertailtaviksi. Tutkimusmateriaalin käyttöön on saatu lupa Turun yliopistollisesta keskussairaalasta.

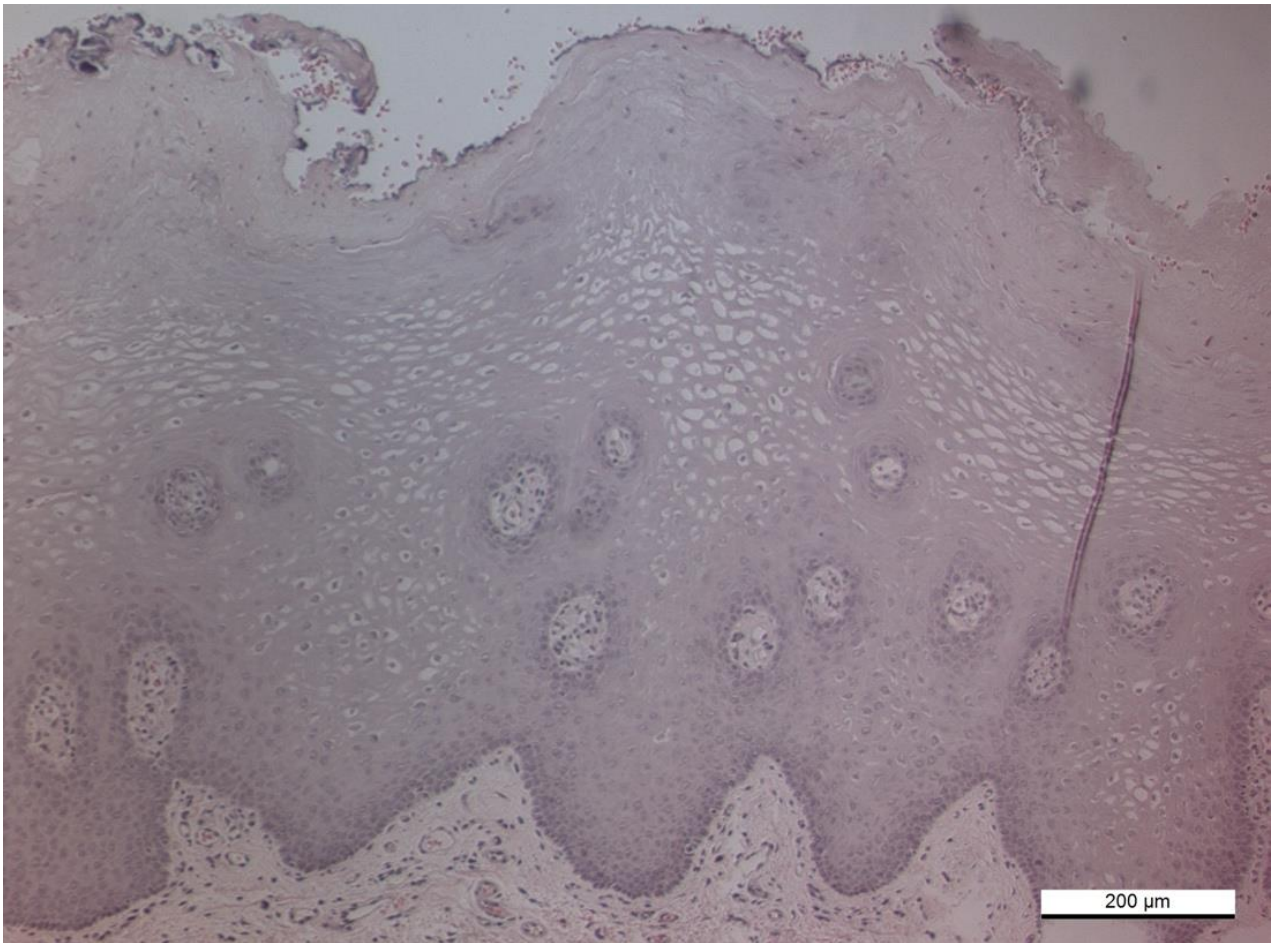
TULOKSET

Tutkitussa aineistossa nevusdiagnooseja oli yhteensä 13. Pois jätettiin näytteet, jotka oli otettu muualta kuin suun limakalvoilta tai huulista (mm. niskasta, selästä, korvakäytävästä). Tähän tutkimukseen jäi yhteensä viisi näytettä. Näytteet käytiin uudelleen läpi ja nämä tapaukset numeroilla 1–5 on selostettu yksityiskohtaisesti alla. Uudelleen arvioinnin, jonka suorittivat kaikki tutkijat (IT, SV, HL, JH ja KP) jälkeen varsinaisia nevusdiagnooseja jäi jäljelle kaksi. Taulukossa 1 on kuvattu potilaiden ja näytteiden tiedot sekä kuvattu histologia. Ainoastaan tapauksen 5 diagnoosi pysyi täysin samana kuin alkuperäinen eli intradermaalinen nevus. Tapauksen 3 nevus oli alun perin diagnosoitu rajaluomeksi, mutta histologisen näytteen uudelleen tutkimuksessa todettiin luomen olevan yhdistelmäluomi. Tapauksessa 1 alkuperäinen blue nevus -diagnoosi muuttui histologian uusintatarkastelun jälkeen hyperpigmentaatioksi, koska histologiassa ei nähty varsinaisia nevuksoluja. Tapauksessa 2 ei ollut kyseessä ollenkaan luomi, vaan perinnöllinen ihosairaus, white sponge nevus. Tapaus 4 ei myöskään täyttänyt uudelleenarvioinnin jälkeen nevuksen kriteerejä, vaan osoittautui hyperpigmentaatiomuutokseksi eli melanoottiseksi makulaksi.



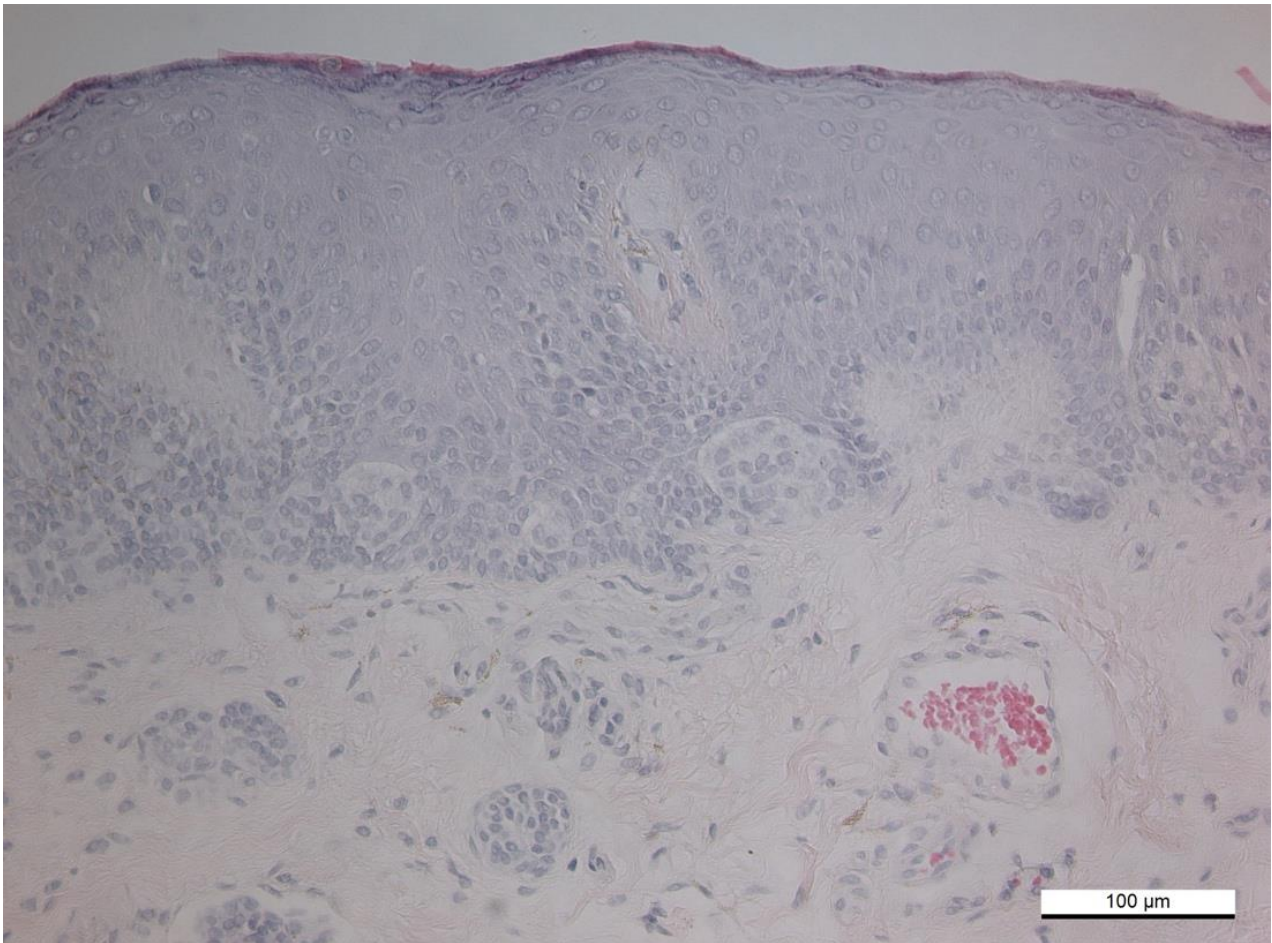
Kuva 2. Tapaus 1. Potilas on 68-vuotias nainen, jolla on pigmenttimuutos vasemmalla posken limakalvolla. Alkuperäinen diagnoosi on ollut "blue nevus". Histologian uudelleenarvioinnissa nähdään kuvassa pintaepiteelin läheisyydessä kroonista tulehdusta, jonka lomassa tulee esiin melanofageja (melaniinipigmenttiä sisältäviä/syöneitä makrofageja). Uudeksi diagnoosiksi annetaan hyperpigmentaatio, joka ei ole nevus, vaan melaniinin paikallinen ylimäärä.

Kamera: Leica DFC320. Mikroskooppi: Leica DM 2500. Sovellus, johon kuvat tallennetaan: Leica Application Suite V4.9



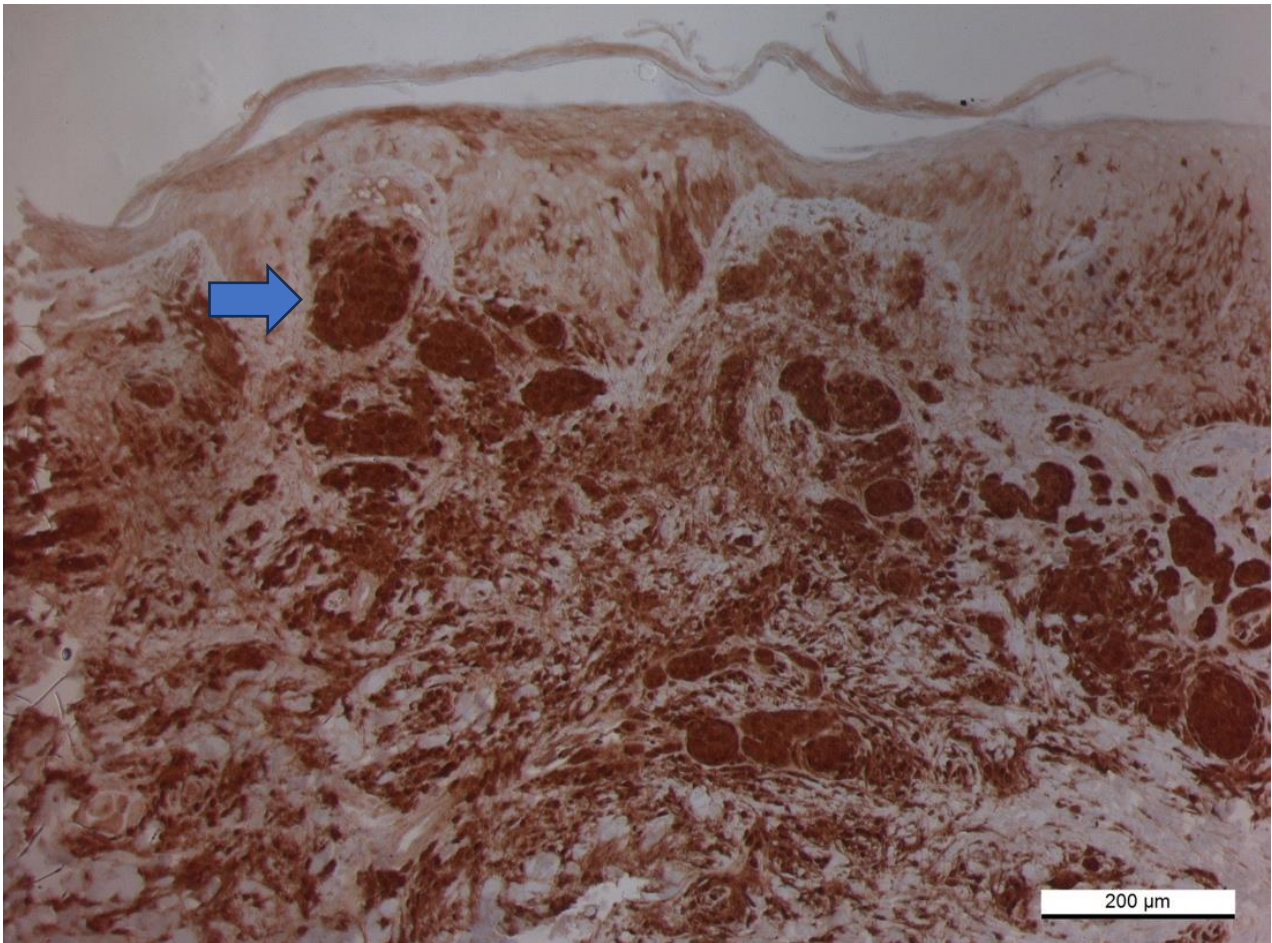
Kuva 3. Tapaus 2. Potilas on perusterve 43-vuotias mies, jolla on karheutta posken limakalvolla. Vasemman posken limakalvoilla on vähäistä hentoa ylisarveistumaa muistuttavaa vaaleaa muutosta. Kynsissä on myös haurastumista ja ihotautilääkäri on ohjannut potilaan hammaslääkärille koepalan ottoon suun limakalvolta. Alkuperäinen diagnoosi on ollut "white sponge nevus". Uudeksi diagnoosiksi histologisen tarkastelun jälkeen sopii pintaepiteelin hyperplasia ja hyperkeratoosi, joka sopii leukoödeemaan. Tumien kondensaatiota, jota on tyypillisesti white sponge nevuksessa, ei näytteessä tule esille. Akantoosia ja vakuolisaatiota on nähtävissä. Teoriassa on myös mahdollista, että kyseessä on white sponge nevus potilaan esitiedot huomioon ottaen.

Kamera: Leica DFC320. Mikroskooppi: Leica DM 2500. Sovellus, johon kuvat tallennetaan: Leica Application Suite V4.9



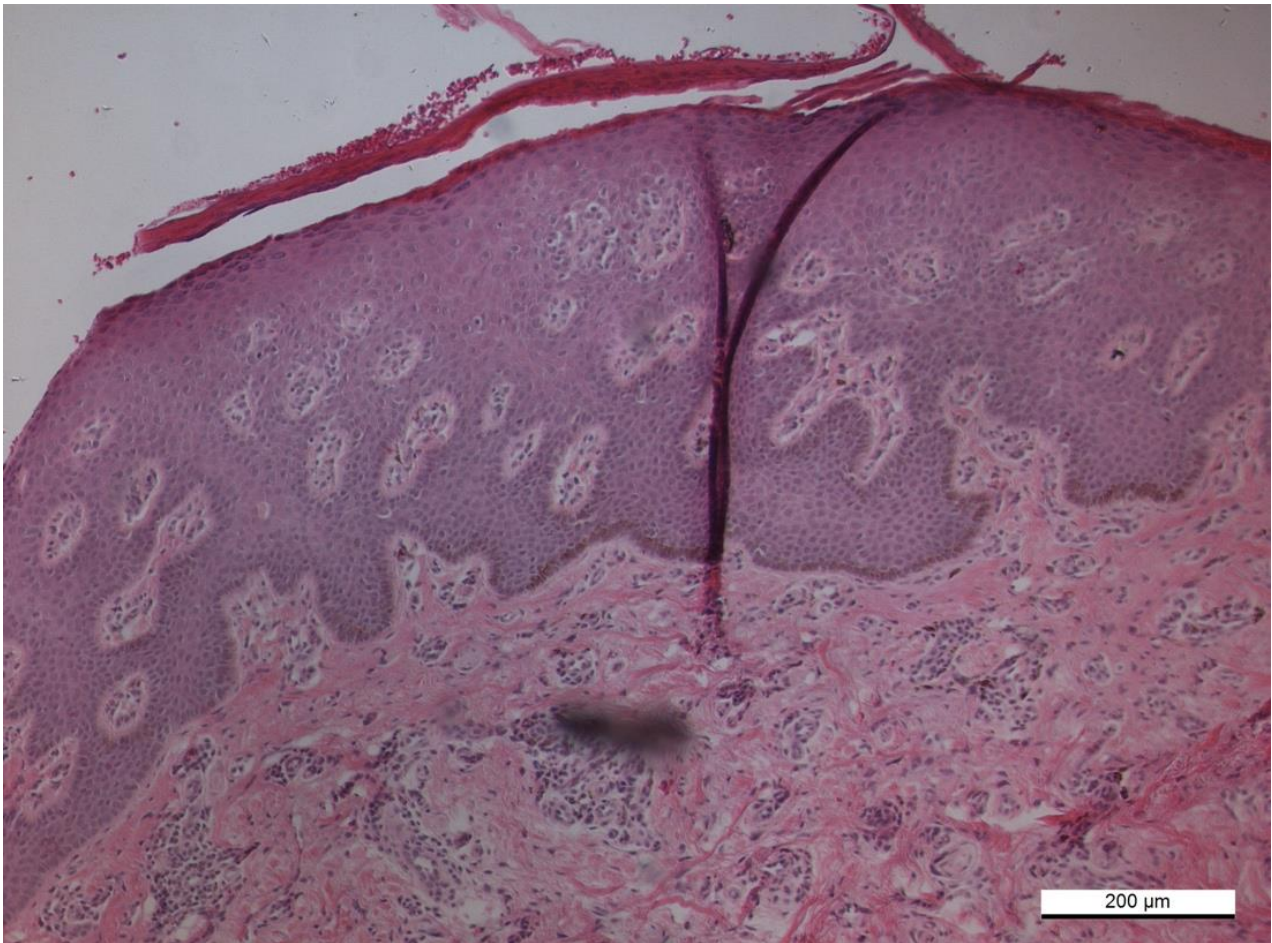
Kuva 4. Tapaus 3. Potilas on 10-vuotias poika, jolla on tummahko pigmentoitunut kohollaan oleva n. 3 mm kokoinen pyöreä leesio alahuulessa vasemmalla huulipunan rajalla. Alkuperäinen diagnoosi on "nevus junctionalis". Uudelleen tarkasteltuna histologisesti nähdään nevussoluja sekä epiteelin tyvisolukerroksessa että strooman puolella sidekudoksen joukossa. Mitooseja eli solun jakautumiskuvioita ei nähdä. Histologinen kuva tukee diagnoosia "compound nevus".

Kamera: Leica DFC320. Mikroskooppi: Leica DM 2500. Sovellus, johon kuvat tallennetaan: Leica Application Suite V4.9



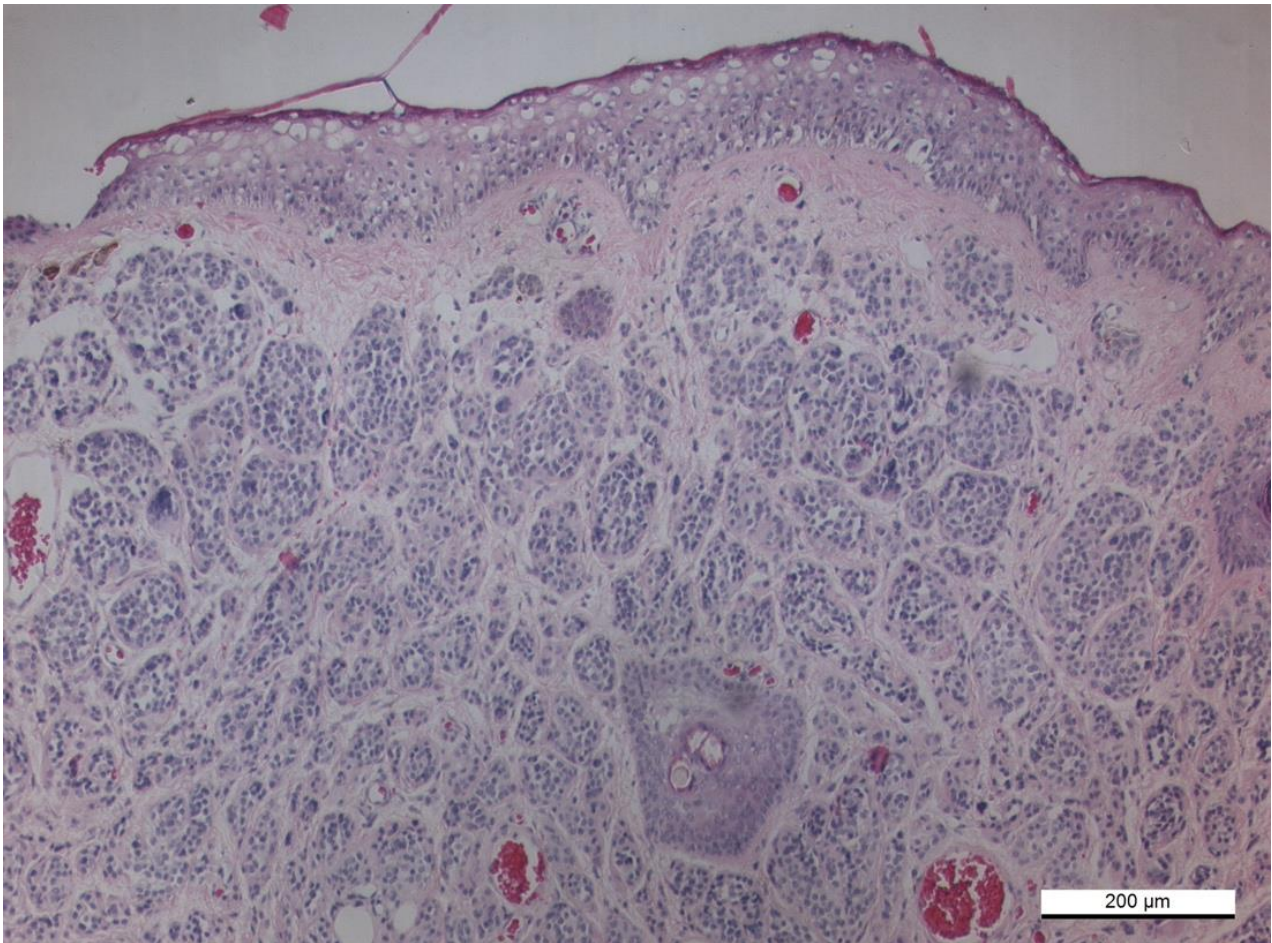
Kuva 5. Tapaus 3. Immunohistokemiallinen (S100) värjäys, jossa nevussolut (nuoli) ovat värjäytyneet ruskeaksi. Värjäys todentaa diagnoosin oikeaksi.

Kamera: Leica DFC320. Mikroskooppi: Leica DM 2500. Sovellus, johon kuvat tallennetaan: Leica Application Suite V4.9



Kuva 6. Tapaus 4. Potilas on 41-vuotias nainen, jolla on alahuulessa hiljalleen suuremmaksi kasvanut väriltään tumma ja kooltaan 6x5 mm muutos. Histologisesti nähdään pintaepiteelin lähellä lamina propriassa melanofageja, joiden sytoplasmassa on melaniinipigmenttiä. Alkuperäinen diagnoosi on "intradermaalinen nevus". Histologian uudelleen tarkastelun jälkeen diagnoosiksi sopii melanoottinen makula, joka on reaktiivinen muutos eli kyseessä ei ole luomi. Melanoottisessa makulassa melaniinipigmenttilisää nähdään tyvisoluissa sytoplasmassa lamina propriassa melanofageissa.

Kamera: Leica DFC320. Mikroskooppi: Leica DM 2500. Sovellus, johon kuvat tallennetaan: Leica Application Suite V4.9



Kuva 7. Tapaus 5. Potilas on 43-vuotias nainen, jolla on alahuulessa luomi. Alkuperäinen diagnoosi on "intradermaalinen nevus". Histologisesti uudelleen tarkastelussa nähdään dermiksen ja ihonalaiskudoksen rajalla tasaisen kokoisia nevussoluryppäitä. Mitooseja ei juurikaan nähdä. Diagnoosi pysyy intradermaalisena nevuksena.

Kamera: Leica DFC320. Mikroskooppi: Leica DM 2500. Sovellus, johon kuvat tallennetaan: Leica Application Suite V4.9

Taulukko 1. Potilastapausten kuvaus.

	Ikä	Sukupuoli	Näytteenotto vuosi	Mistä näyte otettu	Alkuperäinen diagnoosi	Diagnoosin uudelleenarvio
Tapaus 1	68	nainen	2005	posken limakalvo	blue nevus	hyperpigmentaatio
Tapaus 2	43	mies	2003	posken limakalvo	white sponge nevus	epiteelin hyperplasia ja hyperkeratoosi sopien leukoödeemaan
Tapaus 3	10	mies	2001	alahuuli, huulipunaraja	nevus junctionalis	compound nevus
Tapaus 4	41	nainen	1993	alahuulen limakalvo	intradermaalinen nevus	melanoottinen makula
Tapaus 5	43	nainen	1991	alahuulen ihon ja huulen rajalta	intradermaalinen nevus	intradermaalinen nevus

POHDINTA

Nevuksia voi esiintyä missä tahansa suun limakalvojen alueella, mutta suurin osa sijaitsee suulaessa, bukkaalisessa sulkuksessa tai ikenessä. (1,2,6) Limakalvolla esiintyvä luomi tarkoittaa nevussolujen hyvänlaatuista kasvua epiteelissä tai sen alla olevassa kudoksessa. Kaikkia iholla esiintyviä luomia on havaittu myös suun limakalvoilla: hankittuja, synnynnäisiä, blue nevuksia, Spitz nevuksia ja halo nevuksia. (6) Suurin osa luomista suun alueella on kuitenkin intradermaalaisia luomia, joita kutsutaan suussa intramukosaalisiksi luomiksi. (1,6) Suun limakalvoilla esiintyvien melanosyyttisten nevusten kehitys ja ulkonäkö ovat samankaltaisia kuin ihon vastaavien, mutta kehittyneestä neuvuksesta puuttuu tyypillisesti nystymäinen pintarakenne. Yli yksi viidestä suun limakalvon neuvuksesta on kliinisesti väritön. (1,2,6) Tutkimissamme näytteissä löytyi vain kaksi nevus-diagnoosin kriteerit täyttävää tapaus. Toinen nevuksista (Tapaus 3) oli kliinisesti pigmentoitunut ja koholla oleva fibroomamainen leesio. Näyte oli peräisin alahuulesta läheltä huulipunaa rajaa. Löydös poikkeaa suun limakalvoilla esiintyvien nevusten tavanomaisesta ulkonäöstä, sillä leesiossa oli nystymäinen pintarakenne. Pigmentaatio on kuitenkin yleistä myös suunsisäisissä nevuksissa. Myös toinen nevus-diagnoosin saaneista tapauksistamme (Tapaus 5) oli otettu alahuulesta ihon ja huulen rajalta. PAD-lähetteisessä ei ollut mainintaa siitä, miltä leesio oli näyttänyt kliinisesti. Aineistomme neukset eivät olleet suun limakalvojen nevuksia vaan huulen nevuksia. Tämä tukee kirjallisuuden kuvausta, jonka mukaan suun limakalvojen neukset ovat hyvin harvinaisia. Suussa ja muualla kehossa ilmenevien melanosyyttisten nevusten määrän välillä ei ilmeisesti ole yhteyttä (10).

Naisilla nevuksia havaitaan keskimäärin hieman enemmän kuin miehillä. Suunsisäisistä nevuksista noin kaksi kolmasosaa on naisilla. (2,6) Diagnoosi saadaan keskimäärin 35 vuoden iässä. Diagnosoimistamme nevuksista toinen oli naiselta ja toinen mieheltä. Toinen potilas oli 43-vuotias nainen ja toinen 10-vuotias poika. Myös etnisten ryhmien välillä on eroavaisuuksia esiintyvyydessä. Valkoihoisilla nevuksia on enemmän verrattuna tummaihoisiin ja aasialaisiin. (2) Hankitut melanosyyttiset neukset ovat todennäköisimmin yleisimpiä kaikista ihmisten kasvaimista, vaikkakin ne ovatkin harvinaisia suun limakalvoilla. Valkoihoisilla aikuisilla luomia on keskimäärin 10–40 kappaletta. (6)

Hankitut melanosyyttiset nevuksset kehittyvät eri kliinisten vaiheiden kautta, jotka korreloivat myös vaiheiden erilaisiin histopatologisiin piirteisiin. (2) Varhaisin vaihe, rajaluomi (junktionaalinen nevus), on kliinisiltä piirteiltään tarkasti rajautuva yleensä halkaisijaltaan alle 6 mm oleva musta tai ruskea täplä (makula). (2,3) Rajaluomi voi pysyä muuttumattomana aikuisuuteen saakka, mutta yleensä sen nevussolut lisääntyvät vuosien kuluessa. Ajan kuluessa rajaluomesta tulee yhdistelmäluomi (compound nevus) (1,2,3). Yhdistelmäluomen väri muuttuu rajaluomesta haaleammaksi, yleensä ruskean eri sävyihin. Lisäksi luomen pinta on pehmeä ja suhteellisen tasainen sekä hieman koholla näpyn (papula) tavoin. Ajan kuluessa luomi vähitellen menettää pigmenttiään samalla, kun pinnasta tulee enemmän ja enemmän syyllää muistuttava. Tällöin luomea kutsutaan intradermaaliseksi tai intramukosaaliseksi luomeksi. (2) Luomen halkaisija pysyy sen kehitysvaiheiden aikana yleensä alle 6 mm:n. (2,4) Monet hankitut luomet saattavat kadota elämän aikana, minkä vuoksi niitä havaitaan hieman vähemmän vanhuksilla. (2) Luomen väri riippuu melanosyyttien tuottaman pigmentin määrästä ja laadusta sekä lisäksi siitä, miten syvällä kudoksessa pigmentti on. (9) On havaittu myös täysin värittömiä intramukosaalisia nevuksia, jotka muistuttavat kliinisesti fibroomaa. (6) Luomen eri osissa on usein selkeästi havaittavissa solujen erilaistumisvyöhykkeet. Pinnallisimmat solut ovat tyypillisesti suurempia ja epiteloidia ns. jättisoluja, joissa on runsaasti sytoplasmaa ja tiheästi solunsisäistä melaniinia. Pintakerroksessa soluilla on tapana kerääntyä rykelmiksi. Keskiosissa nevussolut muistuttavat lymfosyyttejä. Niissä on vähemmän sytoplasmaa ja ne ovat harvoin pigmentoituneita. (2,3,6) Leesion syvemmissä osissa nevussolut ovat sukkulanmuotoisia ja muistuttavat paljon fibroblasteja tai Schwannin soluja. Nämä nevussolut luokitellaan tyypeihin A-C, joista epiteloidit ovat tyyppiä A, lymfosyyttimäiset tyyppiä B ja sukkulamaiset tyyppiä C. (2,4,6) Solumorfologian muutos on diagnostisesti tärkeä piirre, sillä melanoomassa kyseistä ilmiötä ei esiinny (3).

Rajaluomi, yhdistelmäluomi ja intradermaalinen/intramukosaalinen nevus ovat histopatologialtaan erilaisia. Nämä luomet on luokiteltu kolmeen eri luokkaansa sen perusteella, miten nevussolut ovat sijoittuneet suhteessa pintaepiteeliin ja ympäröiviin kudoksiin (1,2). Nevussolujen kehitystä ohjaavat BRAF- ja RAS-geenien lisääntyneen toiminnan mutaatiot (gain of function), joista BRAF-mutaatio on yleisin. (3,4) Aivan alkuvaiheessa nevussolut sijaitsevat basaalisolukerroksessa, erityisesti reteharjanteiden kärjissä. Nevusta kutsutaan tässä vaiheessa rajaluomeksi, koska nevussolut sijaitsevat nimenomaan epiteelin ja sidekudoksen yhtymäkohdassa. Solujen proliferoituessa osa

soluista siirtyy basaalisolukerroksen alla olevaan dermikseen tai lamina propriaan, jolloin kyseessä on yhdistelmäluomi. (1,2,3) Tutkimistamme näytteistä Tapauksen 3 kohdalla oli kyseessä yhdistelmäluomi. Kyseisen näytteen alkuperäiseksi diagnoosiksi oli annettu rajaluomi. Tämä johtunee siitä, että suuri osa nevussoluista sijaitsi nimenomaan epiteelin ja sidekudoksen rajapinnalla. Näytteessä oli kuitenkin yhdistelmäluomen tyyppinen histologia, koska nevussoluja oli enemmän sidekudoksen puolella. Tapauksessa 3 myös potilaan ikä on saattanut vaikuttaa alkuperäiseen diagnoosiin, sillä kyseinen näyte oli peräisin nuorelta henkilöltä eli 10-vuotiaalta pojalta. Luomen kehityskaaren myöhemmässä vaiheessa nevussoluja ei löydy enää epiteelistä lainkaan, vaan kaikki nevussolut ovat alla olevassa sidekudoksessa. Tällöin luomea kutsutaan intradermaaliseksi, jos se on iholla, tai intramukosaaliseksi, jos se on suun limakalvolla. (1,2,3,6,9) Suurin osa suunsisäisistä luomista on intramukosaalisia nevuksia (1,2). Tämä johtunee siitä, että diagnoosi saadaan keskimäärin 35 vuoden iässä, kun luomi on jo kehittynyt rajaluomesta yhdistelmäluomen kautta intramukosaaliseksi luomeksi. (2) Tutkimistamme näytteistä Tapaus 5 edusti intradermaalista nevusta. Potilas oli iältään 43-vuotias ja näyte otettu alahuulen ja ihon rajalta. Histologisesti näyte sisälsi paljon nevussoluryppäitä dermiksen ja ihonalaiskudoksen rajalla, sopien intradermaalisien nevuksen tyyppilliseen histologiseen kuvaan. Tutkimusaineistossamme useassa näytteessä myöhemmän tarkastelun jälkeen vaihtui diagnoosi nevuksesta toisenlaiseen leesioon tai eri nevustyyppiä. Tämä saattaa johtua siitä, että luomet ovat hyvin harvinaisia suun alueella ja tulevat harvemmin diagnosoitavaksi suupatologeille. Ihopatologien erikoisosaamista on muun muassa erilaisten luomien diagnosointi.

Hankittujen melanosyyttisten nevusten lisäksi on olemassa myös synnynnäisiä melanosyyttisiä nevuksia. Yhdysvalloissa näitä synnynnäisiä nevuksia on noin 1%:lla vastasyntyneistä, joista noin 15 % on pään ja kaulan alueella. (2) Suun limakalvoilla niitä ilmenee melko harvoin (2,6). Synnynnäiset luomet jaetaan pieniin (halkaisija alle 20 cm) ja suuriin (halkaisija yli 20 cm). Pienet synnynnäiset luomet saattavat olla kliinisesti ulkonäöltään sekä histopatologialtaan samankaltaisia hankittujen vastaavien kanssa, mutta ne ovat yleisesti halkaisijaltaan suurempia. Suuret synnynnäiset nevkukset ovat tyyppillisesti pinnaltaan karheita tai nystyräisiä ruskeita tai mustia läiskiä. Ne muuttuvat usein ajan myötä niin, että ne kohoavat pinnastaan, tummuvat ja muuttuvat karheammiksi. Myös hypertrikoosi eli liiallinen karvankasvu on yleistä. Se lisääntyy iän myötä niin, että luomea voidaan kutsua giant hairy nevuksiksi. (2) Histologisesti synnynnäiset luomet ovat

yleensä intradermaalisia luomia tai yhdistelmäluomia. Joissakin tapauksissa on mahdotonta erottaa hankitut ja pienet synnynnäiset luomet toisistaan mikroskoopilla, mutta toisin kuin hankituissa luomissa, synnynnäisissä luomissa nähdään histologisesti nevussolujen infiltraatiota dermoksen syvempiin kerroksiin kollageenisäikeiden väliin. Lisäksi synnynnäisten luomien nevussolut ovat usein sekoittuneet retikulaarisen dermoksen neurovaskulaaristen nippujen ja muiden rakenteiden kanssa keskenään. Suurissa synnynnäisissä luomissa nevussoluja saattaa olla jopa ihonalaisessa rasvassa saakka. (2) Suuriin synnynnäisiin luomiin liittyy kohonnut melanoomariski (2,9,11). Tämän vuoksi ne on syytä poistaa jo lapsuudessa (2,9). Suun limakalvoilla voi esiintyä synnynnäisiä nevuksia, mutta niiden esiintyminen on harvinaista. Synnynnäisistä suun limakalvon nevuksista löytyy kirjallisuudesta vain kuusi tapausta, joista kaikki on raportoitu nuorilla naisilla. (12,13,14,15,16,17).

Blue nevus on harvinainen melanosyyttien benigni proliferaatio. (2) Blue nevuksia on olemassa kahta tyyppiä: tavallinen (common) ja solukas eli sellulaarinen. Common blue nevus on suun toiseksi yleisimmin ilmenevä melanosyyttinen luomi. (1,2,6) Neljäsosa kaikista suun luomista on blue nevuksia. (6) Suussa leesiot sijaitsevat lähes aina suulaessa. (2,6) Muutoin common blue nevusta esiintyy yleisimmin raajojen dorsaalipuolella, päänahassa ja kasvoissa. Leesioita ilmenee usein lapsilla sekä nuorilla aikuisilla ja enemmän naisilla. Sellulaarinen muoto on harvinaisempi ja se ilmaantuu noin 20–40-vuotiaana, mutta voi ilmetä myös heti syntymästä. Yli puolet leesioista ilmenee alaselän ja pakaroiden alueella. (2) Blue nevus sijaitsee yleensä syvällä sidekudoksessa. Histopatologisesti common tyyppissä on nähtävissä elongoituneita, kapeita melanosyyttejä, joilla on haaroittuvia dendriittisiä ulokkeita ja useita melaniini globuluksia. (2,6) Solut sijaitsevat syvällä dermiksessä tai lamina propriassa ja ne asettuvat usein epiteelin kanssa samansuuntaisesti. Sellulaarinen tyyppi on histologisesti hyvin rajautunut, monisolainen kasauma pulleita melaniinia tuottavia sukkulamaisia soluja dermiksessä tai submukoosassa. (2) Tyypillisesti havaitaan pigmentoituneita sukkulamaisia dendriittisoluja leesion perifeerisissä osissa. Joskus blue nevus esiintyy melanosyyttisen nevuksen yhteydessä, jolloin käytetään nimitystä combined nevus. (2,6) Blue nevuksen pigmentti sijaitsee syvällä, mistä johtuu sen tyypillinen siniharmaa väri. (9) Tutkimusaineistossamme oli myös yksi tapaus, jossa alkuperäisenä diagnoosina oli blue nevus. Myöhemmän tarkastelun jälkeen päädyimme kuitenkin diagnoosiin hyperpigmentaatio. Histologisesti näytteessä oli nähtävissä pintaepiteelin läheisyydessä kroonista tulehdusta, jossa oli

melanofageja. Näytteessä ei siis ollut nähtävissä blue nevukselle tyypillistä elongoituneiden nevussolujen sijaintia syvällä sidekudoksessa.

White sponge nevus on perinnöllinen autosomissa dominantisti periytyvä tila, jossa ilmenee mutaatio keratiinia 4 ja/tai 13 koodaavassa geenissä. Muutoksia havaitaan yleensä nuorilla jo ennen murrosikää. Vaikutus ilmenee suun limakalvoilla lähes aina molemminpuolisesti ja symmetrisesti. Limakalvoilla esiintyy oireettomia poimuuntuneita leukoplakisia leesioita. Limakalvo on alueella paksuuntunutta ja koostumukseltaan huokoinen. Poskien limakalvo on muutosten yleisin esiintymispaikka, mutta myös kielessä ja sulkusalueella muutoksia voi esiintyä. Samanlaisia leesioita voidaan nähdä myös ruokatorven, anuksen, vulvan ja vaginan limakalvoilla. (1,18) Muutoksia ei esiinny iholla, sillä iho ei sisällä keratiinia 4 ja 13. (1) Histologisesti havaitaan paksuuntunut epiteeli, jossa nähdään spongiosia, akantoosia ja parakeratoosia. Okasolukerroksessa voidaan nähdä selkeää turvotusta tai kirkassolumuutoksia. Lisäksi okasolukerroksen soluissa voidaan todeta perinukleaalista eosinofiilistä sytoplasman kondensaatiota. Joskus voidaan havaita parakeratiinipylväitä okasolukerroksesta kohti pintaa. White sponge nevus ei vaadi hoitoa, sillä kyseessä on oireeton hyvänlaatuinen tila. Myöskään säännöllisiä biopsioita ei tarvita diagnoosin varmistumisen jälkeen. (1) Tutkimukseemme valikoitui kyseinen näyte, koska tässä diagnoosissa on sana nevus, vaikka kyseessä ei ole varsinaisesti luomi. White sponge nevus ei ole myöskään histologinen diagnoosi, vaan ihosairauden nimi, joten se olisi pitänyt alun perin diagnosoida esimerkiksi ylisarveistumaksi eli hyperkeratoosiksi.

Selkeästi kliinisesti diagnosoitavat luomet eivät useinkaan vaadi hoitoa. Hoito on kuitenkin tarpeen, jos luomi on kohdassa, jossa esimerkiksi vaatteet hankaavat sitä jatkuvasti, se on kosmeettisesti haittaava tai kliinisesti luomen koko tai väri on muuttunut. Hoitona on luomen kirurginen poisto. (2) Kaikki poistetut nevuksset tulisi lähettää patologille tutkittavaksi, jotta päästään varmaan diagnoosiin ja pystytään poissulkemaan pahanlaatuisuus. (11) Poiston jälkeen luomen uusiutuminen on epätodennäköistä. Keski-ikässä melanosyyttisillä luomilla on tapana haalistua ja hävitä ja 90 ikävuoteen mennessä yleensä vain muutamia nevuksia on jäljellä. (2) Nevuksen pahanlaatuisuuteen viittaavia kliinisiä löydöksiä ovat muutokset leesion koossa, muodossa tai värissä. Lisäksi nevuksen haavautuminen on aina hälyttävä löydös. (4,11)

Ainakin osa melanoomista saa alkunsa ärtyneistä luomista. Kaiken kaikkiaan noin yksi miljoonasta melanosyyttisestä luomesta muuntuu melanoomaksi. (2) Onkin suositeltavaa ottaa inkiisio -tai jopa suoraan ekskiisiokoepala kaikista suun epäselvistä muutoksista, kuten pigmenttileesioista, koska suunsisäiset luomet voivat kliinisesti muistuttaa varhaisen vaiheen melanoomaa (1,2,3). Suun limakalvomelanooma on hyvin aggressiivinen tauti ja myöhemmässä vaiheessa löydettyinä suun melanooman ennuste on erittäin heikko. (2) Suun benignien melanosyyttisten nevusten maligni transformaatio on hyvin epätodennäköistä. Tätä tukevia tekijöitä ovat, ettei suun nevuksista ole ikinä löydetty maligneja piirteitä, suun melanoomat eivät juuri koskaan sisällä histologisesti aiempaa nevusta ja blue nevuksista ei lähes ikinä ole raportoitu malignia löydöstä. (1)

Kirjallisuutta läpi käydessämme havaitsimme, että nevus on harvinainen suun alueella esiintyvä leesio. Etsiessämme näytteitä Dentalian laboratorion arkistosta vahvistui käsitys harvinaisista leesioista, sillä arkistosta käytettäväksi saatiin vain viisi näytettä. Suuri osa näytteistä rajautui pois käytöstä tarkastelun yhteydessä, sillä ne eivät sijainneet suun alueella. Tulee kuitenkin ottaa huomioon, että käyttöön saatiin vain Turun yliopistollisen keskussairaalan näytteet, eikä koko Dentalian laboratorion aienistoa.

Tarkemman histologisen tarkastelun ja uudelleen diagnosoimisen jälkeen käyttämistämme viidestä näytteestä vain kaksi näytettä edustaa histologialtaan nevusta. Mielenkiintoisena voidaan pitää alkuperäisen diagnoosin muutosta näytteiden myöhemmän tarkastelun yhteydessä. Tapauksessa 1 alkuperäinen diagnoosi oli blue nevus. Myöhemmän tarkastelun perusteella näyte edustaa ennemmin histologialtaan hyperpigmentaatiota. Tapauksen 2 alkuperäisenä diagnoosina oli white sponge nevus. Alkuperäistä diagnoosia ei voida vahvistaa, mutta ei myöskään poissulkea histologian perusteella. Tapaus 3 alkuperäinen diagnoosi oli nevus junctionalis. Histologisessa näytteessä nevussolujen sijainti myös sidekudoksen puolella kuitenkin muuttaa diagnoosin compound nevuksiksi. Tapauksessa 4 alkuperäisenä diagnoosina oli intradermaalinen nevus, mutta tarkemmassa histologisessa tarkastelussa näyte ei kuitenkaan sisältänyt nevussoluja. Näin ollen näytteen uudeksi diagnoosiksi tuli melanoottinen makula. Tapaus 5 osoittautui ainoana näytteenä myöhäisemmän tarkastelun yhteydessä histologialtaan alkuperäistä diagnoosia edustavaksi. Artikkeleita läpi käydessämme pohdimme, miten suuressa osassa tutkimuksissa kuvatuista tapauksista muuttuisi diagnoosi, kun tapauksien histologiset näytteet käytäisiin uudestaan läpi.

Tutkimuksen vahvuus on ainutlaatuinen aineisto, sillä näin harvinaisesta entiteetistä on vähän tutkimustietoa. Heikkoutena tutkimuksessa voidaan pitää tutkimuslupien vuoksi suppeaksi rajautunutta aineistoa. Tapauksia olisi ollut saatavilla selvästi enemmän, mikäli olisimme päässeet käsiksi koko arkiston näytemäärään usean vuosikymmenen ajalta.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Nevukset ovat harvinaisia hyvänlaatuisia leesioita suun alueella, ja kirjallisuudesta löytyy vain vähän tapauksia. Vaikka nevusten esiintyminen suun alueella on harvinaista, tulee jokaisen hammaslääkärin olla tietoinen suun limakalvonevusten esiintymisen mahdollisuudesta. Suussa olevat neukset voivat olla synnynnäisiä tai hankittuja eli ajan saatossa ilmeneviä. Nevukset muuttuvat elämän aikana ja ne voivat myös hävitä. Tutkimuksessa havaittiin, että vaikka kliinisesti monet leesiot saattavat muistuttaa tavanomaista luomea, voi diagnoosi histologian tarkastelun jälkeen osoittautua eri limakalvomutokseksi, kuten melanoottiseksi makulaksi. Hammaslääkärien tulee osata erottaa suun limakalvoilta kaikki epätyypilliset leesiot ja ottaa tarvittaessa koepala tai poistaa epätavalliset löydökset. Vaikka suun neukset ovat hyvänlaatuisia muutoksia, suun limakalvoilla esiintyvä pigmenttimuutos voi myös olla pahanlaatuinen. Tämän takia näytteet tulee aina lähettää patologille tarkempaa diagnoosia varten. Pahanlaatuisuuden mahdollisuus on suljettava pois, vaikka kliinisesti ei olisi epäilystä muutoksen pahanlaatuisuudesta.

LÄHDELUETTELO

- (1) Regezi, Joseph A., DDS, MS, Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations, Seventh Edition
- (2) Neville, Damm, Allen, Bouquot. Oral and Maxillofacial Pathology. Third edition
- (3) Kumar, Vinay., Abul K. Abbas, and Jon C. Aster. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Saintt Louis: Elsevier, 2017. Print.
- (4) WHO Classification of Tumours online. Skin tumours. 5th ed
- (5) Sariola H., Frilander M., Heino T., Jernvall J., Partanen J., Sainio K., Salminen M., Thesleff., Wartiovaara K. Kehitysbiologia [online]: Iho, karvat, rauhaset ja hampaat s.231. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2023. (Luettu 28.4.2023). Saatavilla internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): <https://www.oppiportti.fi/op/kbi00094/do>
- (6) Gnepp Douglas R. Bishop Justin A. Gnepp's Diagnostic surgical pathology of the head and neck. Third Edition.
- (7) M. Hernberg, S. Mäkelä, P. Vihinen. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. Edenneen melanooman uusiutuva lääkehoito. 2015;131(24):2353-60
<https://www.duodecimlehti.fi/duo12884>
- (8) Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, Nair RP, Soengas MS, Johnson TM, Redman B, Thomas NE, Gruber SB. BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. Melanoma Res. 2006 Aug;16(4):267-73. doi: 10.1097/01.cmr.0000222600.73179.f3. PMID: 16845322.
- (9) K. Airola. Lääkärikirja Duodecim. Värilliset luomet (pigmenttiluomet) 22.8.2022. (Luettu 15.5.2023) <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00973>
- (10) V De Giorgi,* S Sestini, N Bruscano, A Janowska, M Grazzini, S Rossari, T Lotti, Prevalence and distribution of solitary oral pigmented lesions: a prospective study, Department of Dermatology, University of Florence, Florence, Italy, Received: 13 September 2008; Accepted 9 December 2008
- (11) Marks, James G. et al. Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology. Sixth edition. London: Saunders Elsevier, 2019. Print.
- (12) Gilbert ML, Hanna W, Ghazarian D, Dover D, Klieb HB. Congenital melanocytic nevus of the oral mucosa: report of a rare pigmented lesion and review of the literature. Clin

Pract. 2011 Apr 7;1(1):e17. doi: 10.4081/cp.2011.e17. PMID: 24765271; PMCID: PMC3981219.

(13) Torres KG, Carle L, Royer M. Nevus Spilus (Speckled Lentiginous Nevus) in the Oral Cavity: Report of a Case and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2017 Jan;39(1):e8-e12. doi: 10.1097/DAD.0000000000000647. PMID: 28045755.

(14) Rose C, Kaddu S, El-Sherif TF, Kerl H. A distinctive type of widespread congenital melanocytic nevus with large nodules. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Oct;49(4):732-5. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00365-7. PMID: 14512930.

(15) Allen CM, Pellegrini A. Probable congenital melanocytic nevus of the oral mucosa: case report. *Pediatr Dermatol*. 1995 Jun;12(2):145-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.1995.tb00141.x. PMID: 7659641.

(16) Takeda Y. Congenital nevocellular nevus of the oral mucosa. *Ann Dent*. 1988 Winter;47(2):40-2. PMID: 3218947.

(17) Marangon Júnior H, Souza PE, Soares RV, de Andrade BA, de Almeida OP, Horta MC. Oral Congenital Melanocytic Nevus: A Rare Case Report and Review of the Literature. *Head Neck Pathol*. 2015 Dec;9(4):481-7. doi: 10.1007/s12105-015-0639-8. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26142565; PMCID: PMC4651921.

(18) Weedon, David. et al. *Weedon's Skin Pathology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 2010. Print.