

# Der weisse Schleimhautnävus

Ein Familienbericht unter Berücksichtigung histo- und zytopathologischer Aspekte sowie der DNA-Zytometriebefunde

Hendrik Harnisch<sup>1</sup>, Bruno E. Paredes<sup>2,3</sup>, Peter Spieler<sup>4</sup>,  
Michael M. Bornstein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie,  
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern

<sup>3</sup> Dermatopathologische Gemeinschaftspraxis,  
Friedrichshafen, Deutschland

<sup>4</sup> Institut für Pathologie/Abteilung für Zytodiagnostik,  
Kantonsspital St. Gallen

Schlüsselwörter: weisser Schleimhautnävus,  
autosomal-dominant, Zytologie, DNA-Zytometrie

Korrespondenzadresse:

Dr. med. dent. Michael M. Bornstein  
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie  
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern  
Freiburgstrasse 7, 3010 Bern  
Tel. 031 632 25 82, Fax 031 632 98 84  
E-Mail: michael.bornstein@zmk.unibe.ch

(Texte français voir page 1140)

## Einleitung

Der *Naevus spongiosus albus mucosae* wurde Anfang des letzten Jahrhunderts erstmals klinisch durch Hyde (HYDE 1909) beschrieben. Später definierte Cannon (CANNON 1935) bei dieser Schleimhautläsion klinische und histologische Zusammenhänge. In der Literatur findet man diese Schleimhautveränderung auch

unter diversen Synonyma wie weisser Schleimhautnävus, Leukoedema exfoliativum mucosae oris, hereditäre Leukokeratose und weisser Schwammnävus (CANNON 1935, KAMALAMMA et al. 1970, COX et al. 1992).

Der weisse Schleimhautnävus ist eine sehr seltene, benigne Störung der Epitheldifferenzierung der Schleimhaut, welche autosomal-dominant vererbt wird. Es wurden aber auch isolierte Fälle beobachtet, das heisst, es wurden in der betroffenen Familie keine weiteren Fälle verzeichnet (KIND et al. 1990). Über die Inzidenz in der Bevölkerung finden sich in der Literatur keine verlässlichen Angaben. Die Veränderung besteht entweder bereits bei der Geburt oder tritt im Verlauf der Kindheit beziehungsweise Jugend auf. Veränderungen in Grösse und Intensität sind im Laufe der körperlichen Entwicklung zu beobachten (HAPPLE & MANEGOLD 1979). Insgesamt sind Frauen im Verhältnis zu Männern häufiger (3:1) befallen (BORK et al. 1993). Die weisse Rasse scheint bevorzugt betroffen, selten andere Rassen (KAMALAMMA et al. 1970).

Der weisse Schleimhautnävus tritt im Bereich der oralen, nasalen, ösophagealen, vaginalen und analen Schleimhaut auf (CANNON 1935, JORGENSEN & LEVIN 1981). Die Mundhöhle ist am häufigsten betroffen. Das Planum buccale, Zungenränder und die labiale Mukosa sind dabei die typischen, in der Regel sym-

Der weisse Schleimhautnävus ist eine benigne, seltene autosomal-dominant vererbte Verhornungsstörung der Mukosa. Neben vaginaler und analer Schleimhaut ist die Mundschleimhaut am häufigsten betroffen. Klinisch zeigt sich eine grau-weissliche, runzelige, gefaltete Oberfläche, die unscharf begrenzt und schwammartig aufgequollen erscheint, was mitunter differenzialdiagnostische Probleme bereiten kann. Ein Risiko zur malignen Entartung besteht nicht. Eine Behandlung ist weder möglich noch erforderlich. Im folgenden Bericht über eine Familie mit gehäuftem Auftreten des weissen Schleimhautnävus in drei verschiedenen Generationen werden die Diagnosesicherung, klinische, histo- und zytopathologische Aspekte, DNA-Zytometriebefunde sowie das Vererbungsschema beschrieben und diskutiert.

Oben: Klinischer Aspekt der Mukosa im rechten Planum buccale bei einem 18-jährigen Patienten mit bekanntem weissem Schleimhautnävus.

En haut: Aspect clinique de la muqueuse au niveau du plancher buccal droit chez un homme (18 ans) avec un nævus blanc spongieux des muqueuses.

Unten: Exfoliative Zytologie: Bürstenabstrich aus dem Planum buccale rechts beim gleichen Patienten (Originalvergrösserung:  $\times 400$ ; Papanicolaou-Färbung).

En bas: Cytologie exfoliative: frottis réalisé à l'aide d'une petite brosse au niveau du plancher buccal droit (grossissement original:  $\times 400$ ; coloration de Papanicolaou).



Abb. 1 Klinischer Aspekt der Mukosa im rechten Planum buccale. Deutlich zu erkennen ist eine grau-weissliche, runzelige, wellen- oder leistenförmig gefälte Oberfläche, die unscharf begrenzt und leicht schwammartig aufgequollen erscheint.

Fig. 1 Aspect clinique de la muqueuse au niveau du plancher buccal droit. On reconnaît clairement une surface blanc-grisâtre, ridée ou frippée, plissée, mal délimitée, légèrement gonflée et d'aspect spongieux.

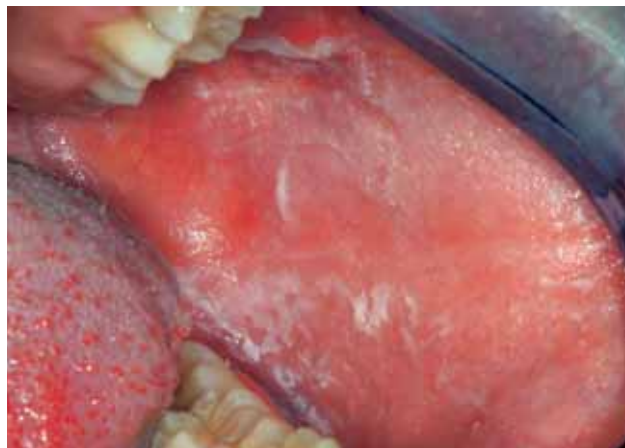


Abb. 2 Klinischer Aspekt der Mukosa im linken Planum buccale. Auch hier imponiert eine grau-weissliche, runzelige, wellen- oder leistenförmig gefälte Oberfläche, die unscharf begrenzt und leicht schwammartig aufgequollen erscheint.

Fig. 2 Aspect clinique de la muqueuse au niveau du plancher buccal gauche. Ici également, on est frappé par la surface blanc-grisâtre, ridée et frippée ou plissée, légèrement gonflée et d'aspect spongieux.

metrisch befallenen Lokalisationen. Klinisch zeigt sich eine grau-weissliche, runzelige, wellen- oder leistenförmig gefälte Oberfläche, die unscharf begrenzt und schwammartig aufgequollen erscheint. Das veränderte Epithel lässt sich, ohne eine Blutung zu provozieren, ablösen, ist asymptomatisch und verursacht bei den Betroffenen höchstens ein leichtes Rauigkeitsgefühl.

Histologisch zeigt sich eine deutliche akanthotische Verbreiterung des Mundschleimhautepithels mit auffälliger hydropischer Schwellung beziehungsweise Vakuolisierung der Zellen in den mittleren bis oberen Epithelschichten. Die Zellkerne sind teilweise pyknotisch oder nicht vorhanden (JORGENSEN & LEVIN 1981, MORRIS et al. 1988). Elektronenmikroskopisch imponieren grössere Areale der Epithelzellen optisch leer oder enthalten dichtes feingranuläres Material in der Zellperipherie. Daneben wurden auch Anomalien der Zellverbindungen (Desmosomenkontakte) festgestellt (CHOMETTE et al. 1980).

Im folgenden Bericht wird einerseits eine Familie mit gehäuften Auftreten des weissen Schleimhautnävus in drei verschiedenen Generationen vorgestellt, und andererseits werden die Diagnosesicherung, genetische, histopathologische und zytologische Aspekte, DNA-Zytometriebefunde sowie das Vererbungsschema beschrieben und diskutiert.

## Familienbericht

Der Patient, ein 18-jähriger Mann, wurde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern durch den Privat Zahnarzt zur prophylaktischen Entfernung der Weisheitszähne zugewiesen. Zusätzlich bat der Zahnarzt um Diagnosefindung und Übernahme der Therapie der grossen, weisslichen Veränderungen im Planum buccale beidseits. Der zuweisende Zahnarzt vermutete, dass es sich hier um eine funktionell-reaktive Adaptation der Mundhöhlenschleimhaut handelte, da der Patient ein Blasinstrument spielt. Bis zur Erstuntersuchung an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie wurden keine weiteren Schritte zur Abklärung/Therapie der fraglichen Mundschleimhautveränderung vorgenommen, diese wurde aber in regelmässigen Intervallen durch den Privat Zahnarzt kontrolliert.

Anamnestisch war der Patient bis auf eine Hausstauballergie gesund. Er berichtete, dass er bisher keine weiteren stomatologischen oder auch dermatologischen Veränderungen bemerkt habe. Der Patient war subjektiv beschwerdefrei, berichtete aber über ein latentes Rauigkeitsgefühl im Bereich der linken und rechten Wangenschleimhaut. Die Veränderung sei schon seit der Kindheit da gewesen, und er gibt an, dass er diese von seiner Mutter «geerbt» habe.

Die extraorale Befundaufnahme war unauffällig. Die Mundöffnung war nicht eingeschränkt, die Schneidekantendistanz deutlich grösser als vierzig Millimeter, und die Palpation der regionären Lymphknoten ergab keine Verhärtungen oder Volumenzunahmen.

Intraoral zeigte sich eine vollständige, kariesfreie Dentition bei mässiger Mundhygiene. Die koronalen Anteile der Zähne 38/48 waren zu einem Drittel sichtbar. Die Zähne 28 und 18 waren vollständig durchgebrochen.

Die Mundschleimhaut imponierte durch eine grünlich-weiße, gefälte, schuppig veränderte Oberfläche, die den Eindruck einer mechanisch bearbeiteten Oberfläche vermittelte. Befallen waren das Planum buccale beidseits, die vestibulären Alveolarfortsatzanteile des Unter- und Oberkiefers und die labiale Mukosa (Abb. 1, 2). Die Zungenoberfläche, -unterseite, -ränder, harter-/weicher Gaumen, der Mundboden, die oralen Alveolarfortsätze, die Gaumenbögen, Zungengrund, Tonsillen und die Rachenhinterwand waren frei von den Effloreszenzen. Die veränderte Schleimhaut liess sich, ohne eine Blutung auszulösen, in dünnen Schichten leicht von der Unterlage ablösen.

Auf die extra- und intraorale Befundaufnahme folgte die radiologische Untersuchung: Die vom Privat Zahnarzt angefertigte Panoramaschichtaufnahme zeigte einen Platzmangel für die Weisheitszähne 28, 38 und 48 sowie eine perikoronale Osteolyse distal des Zahnes 48.

Vor der geplanten Entfernung der Weisheitszähne wurde mit dem Patienten besprochen, die Mundschleimhautveränderung genauer abzuklären. Zur Diagnosesicherung wurde eine spindelförmige 7 mm × 4 mm × 4 mm grosse Inzisionsbiopsie im Bereich des rechten Planum buccale durchgeführt. Aufgrund der

positiven Familienanamnese wurde die klinische Verdachtsdiagnose «weisser Schleimhautnävus» formuliert und das Präparat zur Abklärung an die Pathologie der Universität Bern gesandt.

Das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung bestätigte die Verdachtsdiagnose «weisser Schleimhautnävus». Das histopathologische Bild zeigte eine Hyperplasie (Akanthose) des Epithels mit deutlicher Spongiose, das heisst schwammartiger Verdickung der Zellstruktur, Hyperparakeratose, hydropischen und klarzelligen Veränderungen der Plattenepithelzellen (Abb. 3, 4). Die typische perinukleäre eosinophile Kondensation des Zytoplasmas liegt ebenfalls vor (Abb. 3).

Zusätzlich zur konventionellen Probebiopsie wurde eine wenig invasive *brush*-Biopsie (Bürstenbiopsie) zur exfoliativ-zytologischen Diagnostik durchgeführt. Die Zellabstriche wurden mittels dreier intraoraler Bürsten (Orca-Brush®, Bürstenbiopsie-Set, Deutsche Gesellschaft für orale Diagnostika mbH, Leipzig, Deutschland) durch drehende und ziehende Bewegungen im rechten und linken Planum buccale gewonnen. Die Zellproben wurden durch drehende und abstreifende Bewegungen auf drei Objektträger übertragen und mit 10% -igem Alkoholspray fixiert. Die Bürsten wurden in einen separaten Behälter (Preserv Cyt Solution, Thin Prep/Pap Test, Cytyc. Corp. Boxborough, MA, USA) eingelegt. Die Präparate wurden an das Institut für Pathologie/Abteilung für Zytodiagnostik des Kantonspitals St. Gallen geschickt. Die klinische Diagnose «weisser Schleimhautnävus» wurde zytopathologisch bestätigt. Aufgrund von Plattenepithelzellen mit ungewöhnlich starker Keratinisierung mit Übergang zur Parakeratose und zum Teil leichten Kernatypien (Abb. 5, 6) wurde zudem eine quantitative DNA-Analyse (DNA-Zytometrie) durchgeführt. Das Ergebnis der quantitativen DNA-Analyse zeigte eine Plattenepithelzellpopulation mit diploider, modaler Stammlinie und Einzelzellen im S-Phasen- und 4c-Bereich, vereinbar mit proliferativer Aktivität des Epithels. Es fanden sich keine Anzeichen für Poly- oder Aneuploidie im Sinne von dysplastischen Kernveränderungen (Abb. 7).

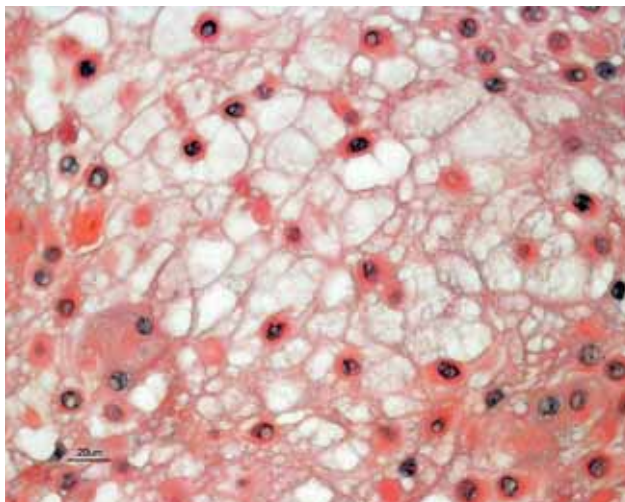


Abb. 3 Weisser Schleimhautnävus. Probebiopsie aus dem Planum buccale rechts. Ausgeprägte Ballonierung der Epithelzellen mit charakteristischer, deutlicher, eosinophiler, perinukleärer Zytoplasmakondensation (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig. 3 Nævus blanc spongieux. Biopsie du plancher buccal droit. Les cellules épithéliales sont fortement ballonnées, avec des condensations cytoplasmiques éosinophiles périnucléaires bien marquées, d'aspect caractéristique (coloration hématoxyline-éosine).

Nach der histo-zytopathologischen Bestätigung der Diagnose «weisser Schleimhautnävus» wurden aufgrund des bekannten autosomal-dominanten Erbgangs dieser Veränderung und nach Aufklärung sowie Einwilligung des Patienten die direkten Verwandten mütterlicherseits zur klinischen Untersuchung und Dokumentation der Befunde in die Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie einbestellt (vgl. dazu auch Abb. 14, auf welche im Folgenden noch näher eingegangen wird). Auf eine histopathologische Untersuchung dieser Probanden wurde bewusst verzichtet, da es sich beim weissen Schleimhautnävus um eine benigne Veränderung und nicht um eine Präkanzerose handelt.

Die Mutter, 50-jährig, war allgemeinmedizinisch gesund. Die weisslichen Veränderungen im Mund waren ihr seit langem bekannt. Anlässlich der Entfernung der Weisheitszähne in der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie wurde ihr 1975 erklärt, dass die weisslichen Veränderungen vom Rauchen und Wangenbeissen herrühren würden. Die Befunde wurden damals histopathologisch nicht weiter abgeklärt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Jahre 2005 zeigte sich intraoral ein saniertes Gebiss bei guter Mundhygiene. Stomatologisch imponierten auf das Planum buccale und die Zungenränder beidseits beschränkte Effloreszenzen (Abb. 8, 9, 10, 11). Andere Lokalisationen liessen sich intraoral nicht feststellen, auch extraoral waren der Patientin keinerlei weitere Veränderungen bekannt.

Die Grossmutter, 79-jährig, war anamnestisch gesund. Die weisslichen Veränderungen in der Mundhöhle waren ihr ebenfalls seit Jahren bekannt, wurden aber nie weitergehend abgeklärt und bereiteten ihr bisher keine Probleme. Bis heute sind der Patientin nie extraorale Manifestationen im Rahmen des Schleimhautnävus aufgefallen. Intraoral stellte sich eine zahnlose Gebissituation, versorgt durch Totalprothesen im Ober- und Unterkiefer, dar. Die Grossmutter zeigte generell eine schwach ausgeprägte Form des weissen Schleimhautnävus in der Mundhöhle. Deutlich befallen waren die Zungenränder beidseits mit einer weisslichen, gewellten, nicht-abwischbaren Oberfläche

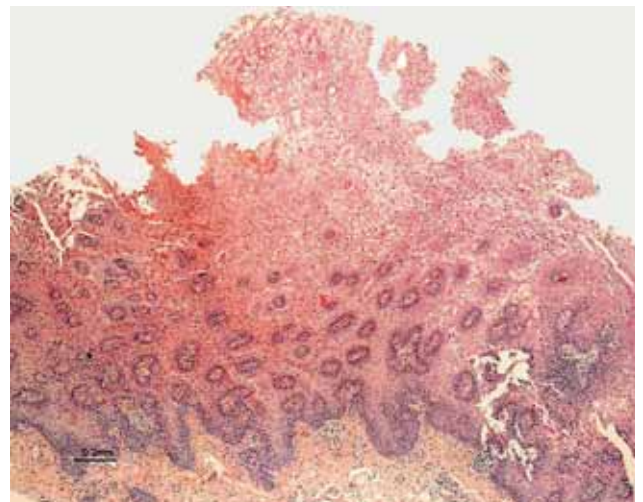


Abb. 4 Weisser Schleimhautnävus. Biopsie aus dem rechten Planum buccale. Mundschleimhaut mit Akanthose, fokaler Parakeratose und Ballonierung der Epithelzellen (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig. 4 Nævus blanc spongieux. Biopsie du plancher buccal droit. La muqueuse buccale est acanthosique, avec des foyers de parakératose et des cellules épithéliales ballonnées (coloration hématoxyline-éosine).



(Abb. 12, 13). Im Planum buccale beidseits liessen sich diskrete weissliche Schleimhautveränderungen erkennen. Zur weiteren Abklärung wurden die drei Schwestern mütterlicherseits (Tanten des Patienten) zur stomatologischen Untersuchung aufgeboten. Zwei Schwestern konnten an der Klinik für

Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern untersucht werden, eine Schwester konnte wohnortsbedingt klinisch nicht abgeklärt werden, wurde aber telefonisch gezielt befragt. Bei beiden stomatologisch untersuchten Schwestern liessen sich keine für einen weissen Schleimhautnaevus typischen Befunde

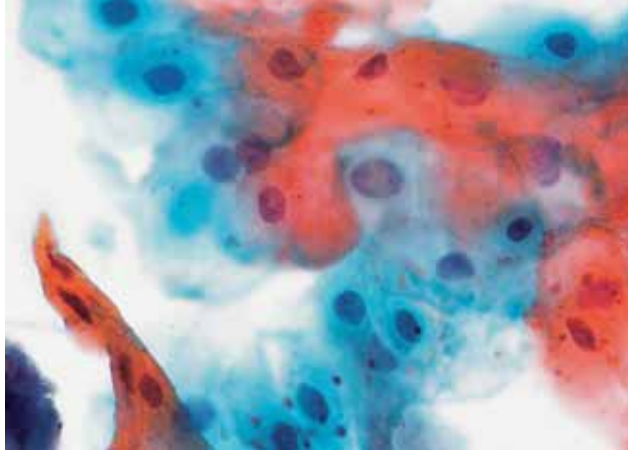


Abb. 5 Exfoliative Zytologie: Bürstenabstrich aus dem Planum buccale rechts. Parakeratose (links unten) und leichte Kernatypien (Hyperchromasie, Grössenvariationen, Pleomorphie), Dignität unklar (Originalvergrösserung:  $\times 400$ ; Papanicolaou-Färbung).

Fig. 5 Cytologie exfoliative: frottis réalisé à l'aide d'une petite brosse au niveau du plancher buccal droit. Parakératose (à gauche en bas) et atypies épithéliales légères (hyperchromasie, variations de taille, polymorphisme), bénignité ou malignité incertaine (grossissement original:  $\times 400$ ; coloration de Papanicolaou).

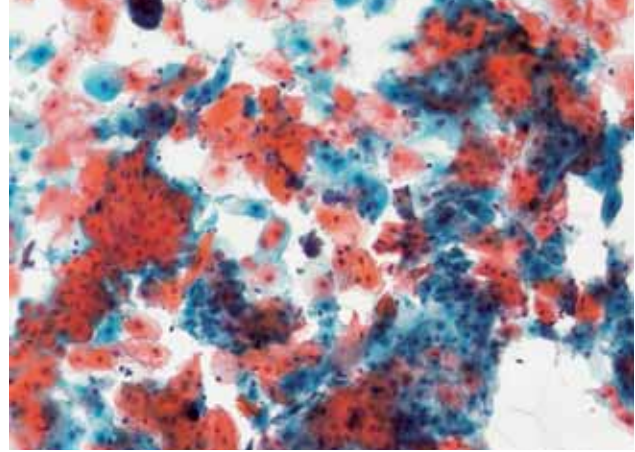


Abb. 6 Exfoliative Zytologie: Bürstenabstrich aus dem Planum buccale rechts. Übersichtsvergrösserung. Man beachte die starke Keratinisierung (orange-brauner Zellanteil), Dignität unklar, (Originalvergrösserung:  $\times 100$ ; Papanicolaou-Färbung).

Fig. 6 Cytologie exfoliative: frottis réalisé à l'aide d'une brosse au niveau du plancher buccal droit. Vue d'ensemble. Importante kératinisation (coloration orange-brune des cellules), bénignité ou malignité incertaine (grossissement original:  $\times 100$ ; coloration de Papanicolaou).

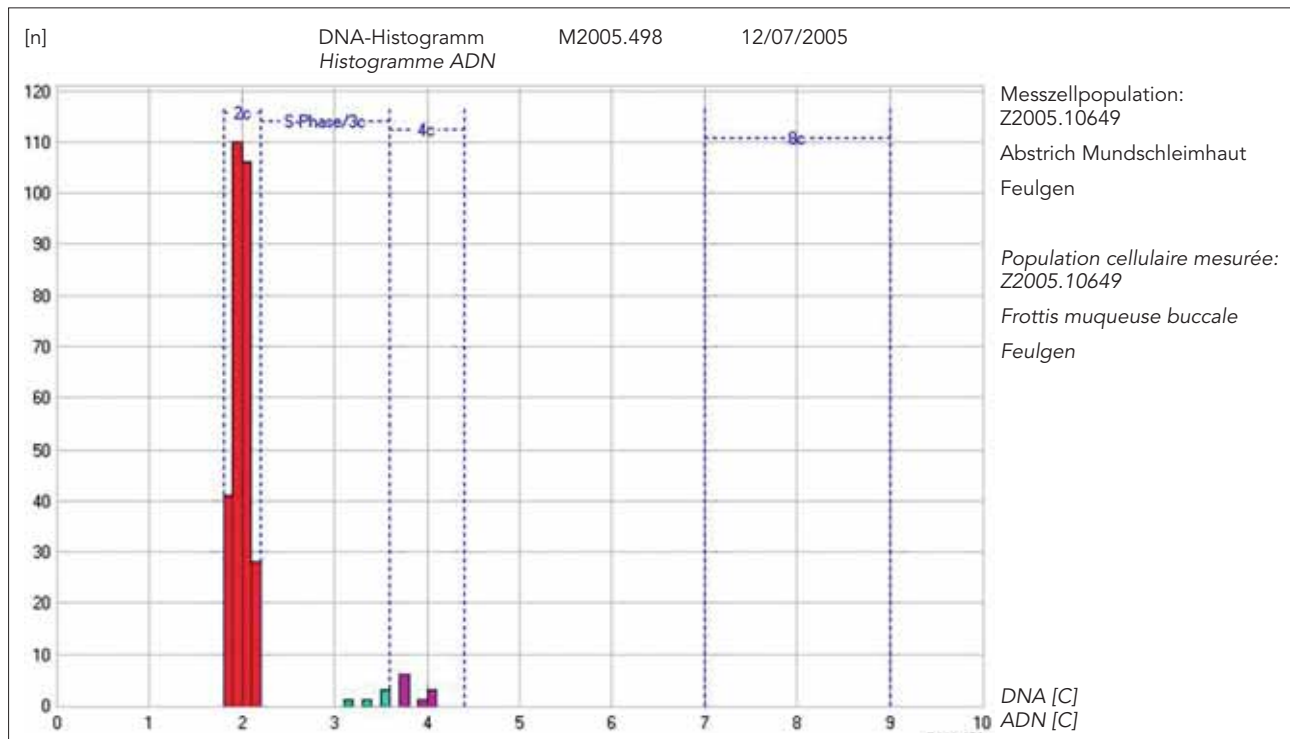


Abb. 7 Quantitative DNA-Analyse (statische DNA-Zytometrie). Deutlich zu erkennen ist die modale Stammlinie im 2c-Bereich (diploider Chromosomensatz, rot). Die wenigen Zellen mit DNA-Gehalt im 3c- und 4c-Bereich sprechen für eine proliferative Epithelaktivität (Feulgen-Färbung; Messung mit AutoCyte Quik DNA workstation, AutoCyte Inc., Burlington, USA).

Fig. 7 Analyse quantitative de l'ADN (cytométrie statique de l'ADN). On reconnaît clairement la lignée cellulaire modale au niveau 2c (chromosomes diploïdes, rouge). Les rares cellules dont le contenu en ADN correspond à la région 3c et 4c sont compatibles avec une activité épithéliale proliférative (coloration de Feulgen; mesure avec AutoCyte Quik DNA workstation, AutoCyte Inc., Burlington, USA).



Abb. 8 Klinischer Aspekt der Mundhöhlenschleimhaut im rechten Planum buccale bei der Mutter des Patienten. Deutlich lässt sich der weisse, flächige Befall der Mukosa erkennen.

Fig. 8 Aspect clinique de la muqueuse du plancher buccal droit de la mère du patient. On reconnaît nettement l'atteinte en nappes blanchâtres de la muqueuse.



Abb. 9 Klinischer Aspekt der Mundhöhlenschleimhaut im linken Planum buccale bei der Mutter des Patienten. Auch hier lässt sich der weisse, flächige Befall der Mukosa erkennen.

Fig. 9 Aspect clinique de la muqueuse du plancher buccal gauche de la mère du patient. Ici également, on reconnaît l'atteinte blanchâtre en nappes de la muqueuse.



Abb. 10 Klinischer Aspekt der Mundhöhlenschleimhaut am rechten Zungenrand. Es imponiert eine schwammartige, weisse, flächige Mukosa.

Fig. 10 Aspect clinique de la muqueuse buccale au niveau du bord droit de la langue. On observe une muqueuse d'aspect spongieux, avec des nappes blanchâtres mal délimitées.



Abb. 11 Ansicht des linken Zungenrandes. Auch hier imponiert eine schwammartige, weisse, flächige Schleimhautoberfläche.

Fig. 11 Vue du bord gauche de la langue. Ici également, on est frappé par la surface muqueuse comportant des plages blanchâtres d'aspect spongieux.

feststellen. Die dritte Schwester gab an, dass sie nicht an weisslichen Veränderungen in der Mundhöhle leide.

Aus den Ehen der vier Geschwister (Mutter des Patienten und deren drei Schwestern) gingen vier weitere Kinder (drei männlich, eines weiblich) hervor. Die drei männlichen Kinder waren phänotypisch stumm. Der Phänotyp des Mädchens konnte nicht bestimmt werden, da es nicht zur Befundung an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie erschien. Anhand der beschriebenen Untersuchungsergebnisse liess sich für diese Familie ein Vererbungsschema des weissen Schleimhautnävus über drei Generationen hinweg erstellen (Abb. 14).

## Diskussion

Der weisse Schleimhautnävus ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, der eine genetisch bedingte Epitheldifferenzierungsstörung der Schleimhäute zugrunde liegt. Für diese Störung werden zwei grundlegende Ursachen im Rahmen der Epitheldifferenzierung diskutiert. Eine Ursache beruht auf der Tatsache, dass in den Zellen der Stachelzellschicht (Stratum

spinosum) eine erhöhte Anzahl an Odland-Körperchen (= Keratinosome/Lamellarkörperchen) vorliegt, welche Vorstufen der epidermalen Lipide sowie hydrolytische Enzyme enthalten. Diese stellen normalerweise einen Bestandteil des verhornenden Epithels der Haut dar. Beim weissen Schleimhautnävus, der nicht-verhornendes Epithel befällt, sind diese Zellorganellen nun vorhanden und zusätzlich in ihrer Funktion gestört. Die Keratinosome werden aber nicht wie im üblichen Mass in den interzellulären Raum entleert, wo sie ihre enzymatischen Aktivitäten entfalten können, welche normalerweise bei regulärer Verhornung zur Abschilferung der oberflächlichen Zellschichten beitragen (FRITHIOF & BANOCZY 1976). Der daraus verstärkte interzelluläre Zusammenhalt könnte eine Erklärung für die starke Epithelverdickung beim weissen Schleimhautnävus sein. Die übermässige bakterielle Besiedlung der epithelialen Oberfläche ist ebenfalls ein Indiz für einen verlangsamten Abschilferungsvorgang (FRITHIOF & BANOCZY 1976).

Die zweite Ursache beruht auf einer Störung des intrazellulären Tonofilamentsystems (CHOMETTE et al. 1980). Unzählige Tonofilamente füllen das Zytoplasma aus und werden nicht zu regel-



Abb. 12 Klinischer Aspekt des Zungenrandes rechts bei der Grossmutter des Patienten. Es lässt sich der weisse, schuppig-flächige Befall der Mukosa gut erkennen.

Fig. 12 Aspect clinique du bord droit de la langue de la grand-mère du patient. L'atteinte en nappes blanchâtres et squameuses est bien visible.



Abb. 13 Ansicht des rechten Zungenrandes bei derselben Probandin. Es imponiert der weisse, schuppig-flächige Befall der Mukosa.

Fig. 13 Vue du bord droit de la langue de la même patiente. A noter les plages de lésions blanchâtres squameuses de la muqueuse.

rechten Tonofibrillen beziehungsweise zur Ausbildung eines Zytoskeletts zusammengesetzt. Die defekten, dicht angehäuften Tonofilamente befinden sich hauptsächlich in der Peripherie der betroffenen Zellen und hinterlassen eine elektronendurchlässige perinukleäre Zone (WHITTEN 1970). Die nicht der Norm entsprechende Ausbildung des Zytoskeletts könnte die histopathologischen Phänomene wie Vakuolisierung und hydropische Epithelveränderungen erklären (Abb. 3).

Auf molekularer Ebene liegt dieser Verhornungsstörung eine Punktmutation eines Keratin-Genclusters auf Chromosom 17 zugrunde. Es handelt sich dabei um die Mutation eines Allels des in der Mukosa exprimierten Keratin-13-Genclusters (RICHARD et al. 1995). Die Keratinfamilie, bestehend aus über 20 Proteinen, wird in gewebsspezifischen Mustern exprimiert und formt die intermediären Keratinfibrillen (KIF), welche wichtige Bestandteile des Zytoskeletts von Epithelzellen darstellen (CHAO et al. 2003). Es werden zwei Keratin-Unterklassen (Typ I und Typ II) unterschieden, deren Gencluster sich auf den Chromosomen 12 (Typ II/basisch) und 17 (Typ I/sauer) befinden. KIF werden aus

Untereinheiten der Keratinklassen I und II zusammengesetzt. Beim weissen Schleimhautnävus korrespondieren der ausschliessliche Befall der Schleimhäute und die spezifische suprabasale Zellpathologie mit der mukosaspezifischen Expression der Keratin-Cluster 4 und 13. Lange Zeit vermutete man eine Basensubstitution im Keratin-13-Gencluster und eine Deletion im Keratin-4-Cluster als Ursachen für die oben genannte Punktmutation (RICHARD et al. 1995, RUGG et al. 1995), wobei Terrinoni und Mitarbeiter (TERRINONI et al. 2000) anhand einer schottischen Familie mit 19 betroffenen Personen ausschliessen konnten, dass ein Defekt im Keratin-4-Gencluster vorliegt.

Das Vererbungsmuster des weissen Schleimhautnävus zeigt einen autosomal-dominanten Erbgang mit einer Penetranz von bis zu 87% und einer grossen Expressionsvariabilität (JORGENSEN & LEVIN 1981). Dieser Vererbungsgang bedeutet somit, dass die Nachkommen einer betroffenen Person ein 50%-iges Risiko haben, ebenfalls den gleichen Genotyp in sich zu tragen. Der Phänotyp (klinisches Erscheinungsbild) entspricht nicht in jedem Fall dem Genotyp der betroffenen Person, da die Penetranz und

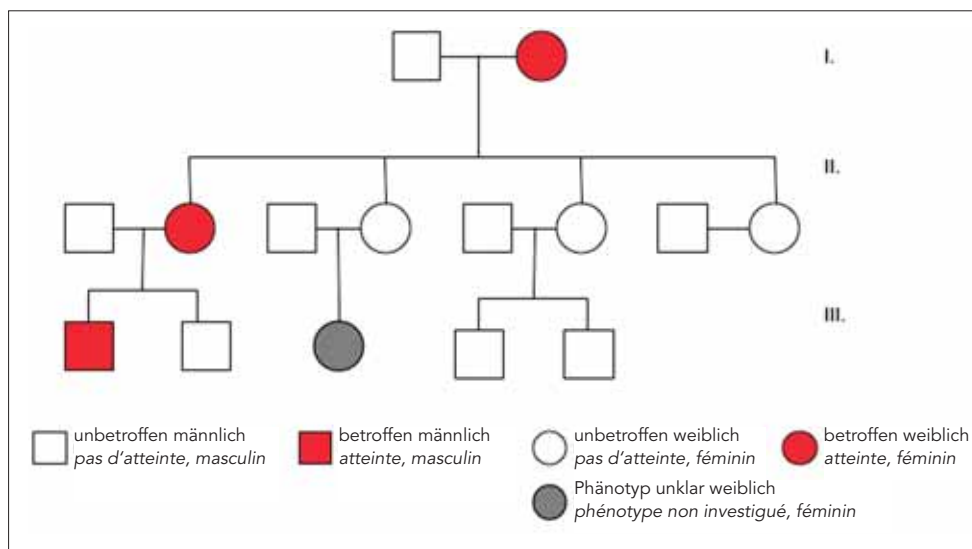


Abb. 14 Vererbungsschema (Phänotyp) des weissen Schleimhautnävus bei der im vorliegenden Fallbericht beschriebenen Familie über drei Generationen hinweg.

Fig. 14 Schéma héréditaire (phénotype) du nævus blanc spongieux dans la famille décrite sur trois générations.



die Expressionsvariabilität hier ihren modulierenden Einfluss nehmen. Die Penetranz ist der Prozentsatz von TrägerInnen einer Mutation, die auch tatsächlich den mit der Mutation assoziierten Phänotyp entwickeln. Die Expression drückt aus, wie stark ein Gen exprimiert wird beziehungsweise entsprechende Eiweissmoleküle synthetisiert werden, was im Zusammenhang mit dem Ausprägungsgrad des Phänotyps steht.

Die in unserem Fall betroffene Familie zeigt in der «zweiten» Generation (Mutter des Patienten und deren Geschwister) nur eine phänotypisch ausgeprägte Form des weissen Schleimhautnävus (Abb. 14). Dieses Ergebnis von 25% entspricht aber eher einem autosomal-rezessiven Erbgang, dies im Gegensatz zu 50% bei einem klassischen autosomal-dominanten Erbgang. Dies kann durch die Tatsachen erklärt werden, dass neben einem 50%-igen Risiko (autosomal-dominant) kein Träger des dominanten Gens zu sein auch lediglich eine 87%-ige Penetranz besteht. Um im vorliegenden Fall einen objektiven Befund des Genotyps der Probanden zu erhalten, wäre eine Gen-Analyse notwendig, da der Phänotyp beziehungsweise der klinische Befund alleine, wie oben dargestellt, nicht zur Bestimmung des Genotyps geeignet ist.

Die Expressionsvariabilität des weissen Schleimhautnävus lässt sich auch an unseren Probanden demonstrieren. So weist beispielsweise die Grossmutter (Abb. 12, 13) nur schwache, auf die Zunge beschränkte Effloreszenzen auf, während Tochter und Enkel (Abb. 1, 2, 8, 9, 10, 11) einen auf beide Wangeninnenseiten ausgedehnten, deutlich ausgeprägten Befall zeigen. HAPPLE und MANEGOLD (1979) beschrieben, dass im Laufe des Lebens Veränderungen in Grösse und Intensität der Läsionen auftreten, was auf eine zeitlich bedingte Veränderung der Expression deuten könnte.

Probiopsie und anschliessende histopathologische Untersuchung zur Diagnosesicherung fraglicher Schleimhautläsionen gelten als Goldstandard in der stomatologischen Diagnostik. Eine Biopsie ist jedoch mit einer gewissen Invasivität verbunden, zudem kann es bei der pathologischen Analyse zu untersucherbedingten Ungenauigkeiten in der Diagnosestellung kommen (ABBEY et al. 1995, KARABULUT et al. 1995). Alternativ stellt die exfoliative Zytologie kombiniert mit der DNA-Zytometrie (Abb. 5, 6, 7) eine neue und ergänzende Diagnostikmethode oraler Schleimhautläsionen dar. Die DNA-Zytometrie dient der Erkennung von sekundären und tertiären chromosomalen Aberrationen (= chromosomale Aneuploidie). Für plattenepitheliale Zellpopulationen ist die DNA-Aneuploidie allgemein anerkannt als ein objektiver Marker für präneoplastische beziehungsweise neoplastische Veränderungen der Zelle (HAROSKE et al. 2001, REMMERBACH et al. 2004). Bei der Früherkennung oraler epithelialer Neoplasien erreicht diese Methodik eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97.4% (MARAOKI et al. 2004).

Im vorliegenden Fall wurden bei der exfoliativen Zytologie Kernatypien festgestellt. Daher wurde die zytologische Untersuchung durch eine quantitative DNA-Analyse (Abb. 7) ergänzt, um jeden Verdacht einer neoplastischen Veränderung auszuschliessen. Zellkernatypien (Hyperchromasie, Anisonukleose, Pleiomorphie) entstehen primär durch eine erhöhte mitotische Aktivität im Zusammenhang mit malignem, undifferenziertem Zellwachstum, bedingt durch eine zunehmende chromosomale Aberration gefolgt von einer veränderten Zusammensetzung des Chromosomensatzes. Es können dabei chromosomale Zustände wie Aneuploidie mit darauf folgender Multiploidisierung (ungerade Anzahl an Chromosomen) oder Polyploidie (homologe Vervielfachungen eines Chromosomensatzes) auftreten. Es gilt aber zu beachten, dass es auch durch die Einwirkung primär nicht-on-

kogener Reize wie Entzündungen, Alterung und mechanisch-irritativer Faktoren zur Entstehung von tetraploiden/polyploiden Zelllinien kommen kann (JONES & RAVID 2004, HANSELMANN & OBERRINGER 2001). Die geringe Menge an aneuploiden und tetraploiden Zellen im vorliegenden Fall entspricht dem Zellteilungsprozess im normalen Zellzyklus (S-Phase- und G2-Zellen). Der Histogramm-Algorithmus schliesst somit eine Malignität aus. Das Zustandekommen der morphologisch fassbaren Kernatypien kann hier durch eine regenerativerische Zellaktivität im Rahmen einer ungewöhnlichen starken Plattenepithelausreifung erklärt werden.

Die exfoliative Zytologie kombiniert mit der DNA-Zytometrie ist sicherlich ein geeignetes Instrument zur Früherkennung neoplastischer Veränderungen (MARAOKI et al. 2006). Kritisch muss aber für den hier beschriebenen Fall angemerkt werden, dass die exfoliative Zytologie nur begrenzt zur Diagnostik des weissen Schleimhautnävus geeignet ist. Die Zellen können bei der exfoliativen Zytologie nicht im Gewebeverband gezeigt werden, dadurch entziehen sich dem Betrachter viele typische histologische Charakteristika des weissen Schleimhautnävus wie beispielsweise die deutliche Akanthose. Die Diagnostik findet bei der Exfoliativzytologie hauptsächlich auf zellulärer Ebene statt. Die für den weissen Schleimhautnävus typischen intrazellulären Veränderungen wie die Vakuolisierung und die perinukleäre zytoplasmatische Kondensation werden gut dargestellt. Eine Abgrenzung gegenüber den anderen erblich bedingten Verhornungsstörungen mit ähnlicher intrazellulärer Pathologie (GARDNER 1967) wie zum Beispiel Pachyonychia congenita ist jedoch schwierig. Für die Diagnostik benigner epithelialer Läsionen ist die Histopathologie also immer noch der Goldstandard.

Weisse Schleimhautläsionen der Mundhöhle erhalten ihre typische Färbung, weil sie viel Keratin enthalten, welches im feuchten Mundhöhlenmilieu weisslich erscheint. Da in der Pathologie der Mundschleimhäute eine Vielzahl weisser Erkrankungen bekannt sind, sollten diese immer differenzialdiagnostisch voneinander abgegrenzt werden. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang orale Manifestationen autoimmun bedingter Mukodermatosen wie oraler Lichen planus oder Lupus erythematoses (diskoid). Weiter gilt es, mechanisch-irritative Veränderungen wie die Morsicatio buccarum, das Leuködem oder die oralen Leukoplakien zu unterscheiden. Zu beachten sind auch die infektiösen weissen Mundschleimhautläsionen wie die orale Candidiasis, Syphilis, fokale epitheliale Hyperplasie (Morbus Heck, durch verschiedene Typen des humanen Papillomavirus verursacht) und die Haar-Leukoplakie bei HIV-Infektion (Epstein-Barr-Virus). Die Genodermatosen wie der Morbus Darier, die Pachyonychia congenita und die benigne intraepitheliale Dyskeratose bereiten differenzialdiagnostisch die meisten Schwierigkeiten (GARDNER 1967).

Das Vorliegen einer oralen Candidiasis kann mittels eines Abstrichs (Zytologie oder Kultur) oder einer Spezialfärbung (periodic-acid-Schiff-/PAS- beziehungsweise Crocott-Färbung) im histopathologischen Präparat ausgeschlossen werden. Die Haar-Leukoplakie, welche durch das Epstein-Barr-Virus häufig im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion hervorgerufen wird, lässt sich in der Regel leicht durch weitere typische AIDS-assoziierte Symptome (orale Candidiasis, Aphthen, opportunistische Infekte, Kaposi-Sarkom etc.) abgrenzen. Die fokale epitheliale Hyperplasie kann in der histologischen Differenzierung Schwierigkeiten bereiten, ist aber meistens durch das charakteristische klinische Erscheinungsbild unterscheidbar (KIND et al. 1990). Humane Papillomaviren können im Zweifelsfall elektronenmikroskopisch oder durch eine in-situ-Hybridisierung sichtbar ge-

macht werden (KUHLEWEIN et al. 1981). Der im vorliegenden Fall bei der Grossmutter festgestellte weisse Schleimhautnävus am Zungenrand ähnelte dem klinischen Erscheinungsbild einer Haar-Leukoplakie (Abb. 12, 13), diese konnte aber durch die bekannte (Familien-)Anamnese ausgeschlossen werden.

Grosse Schwierigkeiten in der Differenzialdiagnose zum weissen Schleimhautnävus bereiten die Genodermatosen wie der Morbus Darier, die Pachyonychia congenita und die benigne intraepitheliale Dyskeratose. Erbliche Verhornungsstörungen, einschliesslich des weissen Schleimhautnävus, entwickeln weisse, benigne Veränderungen in der Mundhöhle, die einander histologisch und klinisch ähneln. Sie erscheinen in unterschiedlichen Regionen der Mundschleimhaut und sind nicht auf spezielle Lokalisationen festgelegt. Grundsätzlich können die genannten Pathologien durch unterschiedliche histochemischen Färbungen und exfoliative Zytologie unterschieden werden (WITKOP & GORLIN 1961). Die genannten Läsionen zeigen alle histologisch eine Hyperplasie (Akanthose) und ein intrazelluläres Ödem der Stachelzellschicht (Stratum spinosum). Anhand der unterschiedlichen eosinophilen, perinukleären zytoplasmatischen Kondensation, die beim weissen Schleimhautnävus vorkommt, können die angeborenen Dyskeratosen aber unterschieden werden (WITKOP & GORLIN 1961).

Die klinische Bedeutung des weissen Schleimhautnävus für den Alltag in der zahnmedizinischen Praxis liegt hauptsächlich in der Differenzialdiagnose zu anderen, häufigen intraoralen Schleimhautveränderungen. Therapeutisch lässt sich diese hereditäre Erkrankung nicht beeinflussen, wenn auch Versuche, die Effloreszenzen beispielsweise mit Penicillin oder Tetrazyklin zu behandeln, mit unbefriedigendem Erfolg unternommen wurden (LAMEY et al. 1998). In der Literatur werden auch weitere erfolglose medikamentöse Therapieversuche mit Vitamin A und Glukokortikosteroiden beschrieben (FRITHIOF & BANOCZY 1976). Der weisse Schleimhautnävus kann aufgrund seiner klinischen und histologischen Befunde als eine genetisch bedingte, benigne Verhornungsstörung angesehen werden. In der Literatur wurde lediglich von einem Fall berichtet, bei dem es zur Ausbildung eines Plattenepithelkarzinoms kam (DOWNHAM & PLEZIA 1978), wobei der betroffene Patient unter einer immunsuppressiven Dauertherapie stand.

## Abstract

HARNISCH H, PAREDES B E, SPIELER P, BORNSTEIN M M: **The white sponge naevus – Report of a family regarding histopathologic, cytopathologic and DNA-cytometric aspects** (in German). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 116: 1131–1139 (2006). The white sponge naevus is a rare benign, hereditary autosomal dominant disorder of the mucosa. The oral mucosa is most often affected, but vaginal and anal mucosal surfaces may also be involved. Clinically, a whitish-grey, ragged, and folded surface that has no clear demarcation and appears sponge-like is characteristic, often creating problems in differential diagnosis. A potential risk for malignant transformation of white sponge naevus lesions has not been reported. The therapy for this benign hereditary disorder is unknown, however does not appear to be necessary. In the present report of a family with known white sponge naevus in three different generations, clinical, histopathologic, cytopathologic, DNA-cytometric, and genetic aspects are described and discussed.

## Literatur

ABBIEY L M, KAUGARS G E, GUNSOLLEY J C: Intraexaminer und interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial

dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80: 188–191 (1995)

BORK K, HOEDE N, KARTING G W: *Mundschleimhaut- und Lippenkrankungen*. Atlas und Handbuch. Schattauer, Stuttgart, New York, pp 266–268 (1993)

CANNON A B: White sponge nevus of the mucosa (naevus spongiosus albus muco sae). *Arch Dermatol Syph* 31: 365–370 (1935)

CHAO S C, TSAI Y M, LEE J Y: A novel mutation in the keratin 4 gene causing white sponge naevus. *Br J Dermatol* 148: 1125–1128 (2003)

CHOMETTE G, AURIOL M, PLOCENIAK C, VAILLANT J M: White sponge nevus type familial leucodysplasia of the oral cavity. Electron microscopic study of a case. *Ann Anat Pathol* 25: 57–64 (1980)

COX M F, EVESON J, PORTER S R, MAITLAND N, SCULLY C: Human papillomavirus type 16 DNA in oral white sponge nevus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 476–478 (1992)

DOWNHAM T F, PLEZIA R A: Oral squamos-cell carcinoma within a white sponge nevus. *J Dermat Surg Oncol* 4: 470–472 (1978)

FRITHIOF L, BANOCZY J: White sponge nevus (leukoedema exfoliativum mucosae oris): ultrastructural observations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 41: 607–622 (1976)

GARDNER A F: White sponge nevus in the oral regions. *J Prosthet Dent* 18: 39–45 (1967)

HANSELMANN R G, OBERRINGER M: Polyploidization: a janus-faced mechanism. *Medical Hypotheses* 56: 58–64 (2001)

HAPPLE R, MANEGOLD H G: White nevus of the oral mucosa. *Hautarzt* 30: 30–32 (1979)

HAROSKE G, BAAK J P A, DANIELSEN H: Fourth updated ESA CP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol* 23: 89–95 (2001)

HYDE J N: White sponge naevus of the tongue in a 5 year old boy. *J Cutan Dis* 27: 256 (1909)

JONES M R, RAVID K: Vascular smooth muscle polyploidization as a biomarker for aging and its impact on differential gene expression. *J Biol Chem* 279: 5306–5313 (2004)

JORGENSEN R J, LEVIN S: White sponge nevus. *Arch Dermatol* 117: 73–76 (1981)

KAMALAMMA M K, PRABHU S R, SHETTY J N, RAO N R: The white sponge nevus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 30: 51–54 (1970)

KARABULUT A, REIBEL J, THERKILDSSEN M H, PRAETORIUS F, NIELSEN H W, DABELSTEEN E: Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* 24: 198–200 (1995)

KIND P, GOERZ G, STRASSBURG M: White sponge nevus. *Dtsch Zahnärztl Z* 45: 87–89 (1990)

KUHLEWEIN A, NASEMANN T, JÄNNER M, SCHAE G, REINEL D: Nachweis von Papillomaviren bei fokaler epithelialer Hyperplasie Heck und die Differenzialdiagnose zum weissen Schleimhautnävus. *Hautarzt* 32: 617–621 (1981)

LAMEY P J, BOLAS A, NAPIER S S, DARWAZEH A M, MACDONALD D G: Oral white sponge naevus: response to antibiotic therapy. *Clin Exp Dermatol* 23: 59–63 (1998)

MARAKI D, BECKER J, BOECKING A: Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med* 33: 398–404 (2004)

MARAKI D, HENGGE U R, BECKER J, BOECKING A: Very early cytological and DNA-cytometric diagnosis of in situ carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *J Oral Pathol Med* 35: 58–60 (2006)



- MORRIS R, GANSLER TS, RUDISILL MT, NEVILLE B: White sponge nevus. Diagnosis by light microscopic and ultrastructural cytology. *Acta Cytol* 32: 357–361 (1988)
- REMMERBACH T W, MATHES S N, WEIDENBACH H, HEMPRICH A, BOECKING A: Nichtinvasive Bürstenbiopsie als innovative Methode zur Früherkennung des Mundhöhlenkarzinoms. *Mund Kiefer Gesichtschir* 8: 229–236 (2004)
- RICHARD G, DE LAURENZI V, DIDONA B, BALE S J, COMPTON J G: Keratin 13 point mutation underlies the hereditary mucosal epithelial disorder white sponge nevus. *Nat Genet* 11: 453–455 (1995)
- RUGG E L, MCLEAN W H I, ALLISON W E: A mutation in the mucosal keratin K4 is associated with oral white sponge nevus. *Nat Genet* 11: 450–452 (1995)
- TERRINONI A, CANDI E, ODDI S, GOBELLO T, CAMAIONE D B, MAZZANTI C, ZAMBRUNO G, KNIGHT R, MELINO G: A glutamine insertion in the 1A alpha helical domain of the keratin 4 gene in a familial case of white sponge nevus. *J Invest Dermatol* 114: 388–391 (2000)
- WHITTEN J B: The electron microscopic examination of congenital keratoses of the oral mucous membranes. White sponge nevus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 29: 69–84 (1970)
- WITKOP C J, GORLIN R J: Four hereditary mucosal syndromes. *Arch Dermat* 84: 762–771 (1961)