



White sponge naevus: una rara patologia del cavo orale

Berardi L., Castello M., Vascellaro A., Vignini M., Mosca M.

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

INTRODUZIONE

White sponge nevus è una rara manifestazione benigna a trasmissione autosomica dominante che colpisce prevalentemente la mucosa orale. Sono tuttavia stati riportati in letteratura casi con anamnesi familiare negativa [1, 2].

Sono colpiti circa in ugual misura maschi e femmine (1:1.5), l'espressione varia da caso a caso e la penetranza è del 87% [1]. Le manifestazioni si presentano prima dei 20 anni e nella maggior parte dei casi nella prima infanzia [3]. Clinicamente questa patologia è caratterizzata dalla presenza di placche bilaterali bianche, molli e spugnose a livello della mucosa orale. La superficie delle placche è ispessita, ripiegata e adesa ai tessuti sottostanti. Le lesioni interessano epiteli non cheratinizzanti: quello più frequentemente

colpito è quello della mucosa orale e geniena in particolare, più raramente può interessare la mucosa del naso, dell'esofago, del retto e quella vulvo-vaginale [1, 2]. Le manifestazioni cliniche sono asintomatiche, il paziente lamenta un'alterata consistenza della mucosa orale o la perdita di sensibilità delle aree interessate dalle lesioni. Non esiste una terapia standardizzata per queste lesioni, comunque ne sono state testate molte differenti, tra cui le vitamine [4], gli antimicotici [2], i retinoidi [5], ma solo l'antibiotico terapia con penicillina [6] e ampicillina [7] ha avuto un discreto successo; recentemente è stata introdotta la terapia topica con tetracicline con buoni risultati [7, 8].

CASO CLINICO

A febbraio 2008 giunge alla nostra osservazione una bambina di 11 anni che presenta da circa tre anni lesioni al cavo orale associate a cheilite.

All'esame obiettivo si nota la presenza di placche biancastre, spugnose, rugose, attraversate da solchi trasversi profondi a livello della mucosa geniena destra e sinistra; invece le labbra presentano lesioni ragadiformi con lieve desquamazione. Non sono presenti altre manifestazioni patologiche sull'intera superficie cutanea (figure 1 e 2). La bimba lamenta bruciore alle labbra e sensazione fastidiosa, ma non dolorosa al cavo orale. La paziente era già stata sottoposta, in altra sede, a trattamenti locali antifungini nel sospetto di una candidosi senza risultato. Le caratteristiche cliniche, la sede delle lesioni e l'assenza di altre manifestazioni patologiche orientano per un caso di *white sponge nevus*, per cui valutiamo se ci sono lesioni analoghe a livello della mucosa vulvo-vaginale, anale e nasale, ma senza riscontro. Inoltre indaghiamo se nella famiglia siano presenti altri casi simili, ma l'anamnesi familiare è apparentemente negativa, almeno per i parenti più

stretti, dato che molti familiari vivono in Guatemala. Si esegue una biopsia cutanea per esame istologico con *punch* da 3 mm di diametro sulle lesioni del cavo orale che rivela acantosi, pallore cellulare con vacuolizzazione del citoplasma a carico dello strato spinoso con condensazione eosinofila citoplasmatica perinucleare (figura 3). I reperti istologici confermano la diagnosi di *white sponge nevus*. Data la presenza di cheilite e un'anamnesi d'intolleranza all'amoxicillina si esegue un prelievo venoso per il dosaggio di IgE specifiche (RAST) verso i più comuni pneumoallergeni, alimenti, penicilline, ampicillina, amoxicillina e cefaclor con esito negativo; inoltre, dato che la paziente ha in previsione l'apposizione di un apparecchio odontoiatrico, si applica *patch test* con Nichel e si effettua lettura dopo 72 ore con risultato negativo. Sia la bambina che la mamma, pur spiegando che le lesioni sono benigne, preferiscono intraprendere un trattamento. Valutando i dati della letteratura e tenendo in considerazione l'età della paziente e l'intolleranza all'amoxicillina, la terapia più adeguata era quella con tetracicline per uso topico, purtroppo in Italia non esistono formulazioni in soluzione acquosa, quindi abbiamo pensato di far applicare alla bambina clortetraciclina cloridrato crema oftalmica, adatta per le mucose, due volte al giorno sia al cavo orale sia alle labbra. Dopo circa tre settimane di terapia si riscontra una quasi completa risoluzione delle lesioni al cavo orale e un notevole miglioramento alle labbra (figure 4 e 5); si consiglia quindi applicazione di clortetraciclina cloridrato crema oftalmica solo una volta al giorno. Al controllo dopo un mese la paziente ci informa che da circa 15 giorni ha sospeso la terapia perché le lesioni erano scomparse; ma all'esame obiettivo notiamo la presenza di alcune placche biancastre di piccole dimensioni in una zona dove al controllo precedente erano scomparse.

Secondo il parere della bambina tali lesioni sono presenti da alcuni giorni. La paziente ha in previsione di partire per trascorrere circa tre settimane in Guatemala, si consiglia quindi di riprendere la terapia con applicazione due volte al giorno al cavo orale e solo alla sera sulle labbra per evitare i problemi di fotosensibilità delle tetracicline e di applicare la fotoprotezione sulle labbra più volte al giorno.

Al *follow up* dopo due mesi dall'ultimo controllo e dopo 4 mesi di terapia la paziente non presenta lesioni al cavo orale.

DISCUSSIONE

White sponge naevus è una patologia benigna, non sono infatti stati riportati casi di degenerazione maligna; è quindi possibile non effettuare alcun trattamento.

La diagnosi si basa sull'anamnesi familiare e personale, sull'aspetto clinico ma soprattutto istopatologico della lesione, in quanto vi sono numerose lesioni del cavo orale con un quadro clinico simile [9].

L'esame istologico rivela un epitelio squamoso stratificato paracheratosico, acantosi e cellule chiare nello spinoso [10, 11]. La superficie dell'epitelio può essere coperta di microorganismi ed è possibile evidenziare tonofilamenti eosinofili nella regione perinucleare del citoplasma delle cellule degli strati epiteliali superficiali., segno patognomonico di questa affezione [12].

Le patologie più frequentemente poste in diagnosi differenziale sono: le cheratosi da frizione, la leucoplachia, la candidosi del cavo orale, il *lichen planus* orale, le neoplasie del cavo orale, le lesioni da HPV, la stomatite allergica da contatto.

Recenti studi hanno identificato mutazioni a livello di KRT4 e KRT13, geni che codificano per specifiche cheratine coinvolte in *white sponge naevus*, in particolare nel 1995 Richard *et al.* riscontrano una mutazione in KRT13 e

Rugg *et al.* segnalano una mutazione in KRT4 [13], mentre nel 2003 Chao *et al.* identificano una nuova mutazione a livello del dominio 2B della CK4, questa è in grado di alterare la stabilità dei filamenti di cheratina, dando origine a *white sponge nevus* [14].

Ad oggi non esiste una terapia standardizzata efficace; in letteratura sono riportati casi in cui la terapia antibiotica ha mostrato un'efficacia variabile [6], anche se i risultati migliori sono stati riportati con le tetracicline topiche o sistemiche [7, 8].

Nel nostro caso, data l'età della paziente, abbiamo preferito non utilizzare tetracicline per via sistemica, e abbiamo scartato una eventuale terapia con amoxicillina sistemica per la riferita anamnesi di intolleranza a questo farmaco, quindi l'unica terapia possibile, che aveva dato buoni risultati in letteratura, era il trattamento topico con tetracicline. Purtroppo in Italia non esiste la formulazione in soluzione acquosa al 0.25% delle tetracicline da utilizzare per uso topico sulle mucose, l'unica possibilità è stata l'utilizzo di tetracicline per uso oftalmico. La terapia, come in letteratura, è stata efficace, anche se è risultata abbastanza sgradevole per la paziente proprio per il veicolo utilizzato.



Figura 1. Alla prima visita si osservano placche biancastre, spugnose, rugose, attraversate da solchi traversi profondi a livello della mucosa genienna destra. Le labbra presentano lesioni ragadiformi con lieve desquamazione.



Figura 2. Lesioni presenti alla prima visita alla mucosa genienna di sinistra.

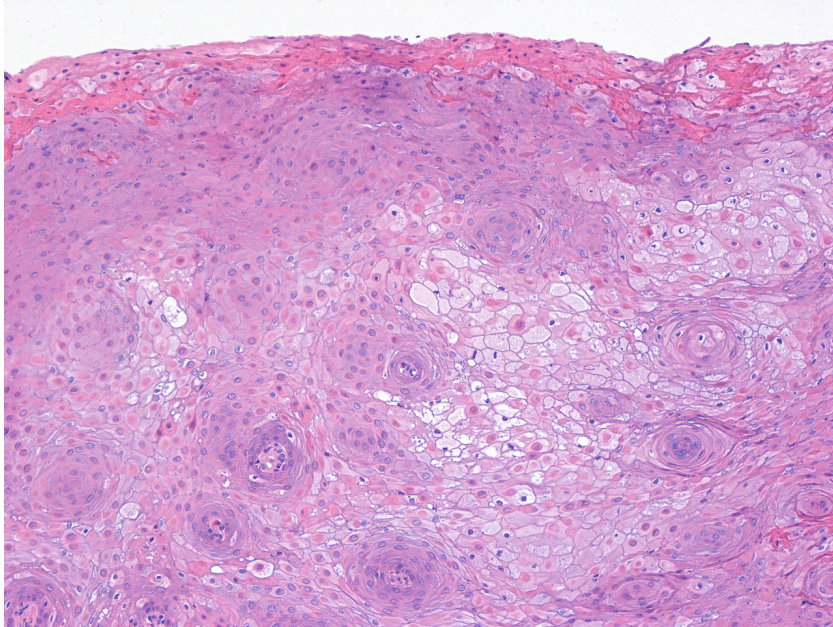


Figura 3. L'esame istologico evidenzia la presenza di acantosi e a livello dello strato spinoso chiarificazione cellulare e vacuolizzazione del citoplasma con condensazione eosinofila citoplasmatica perinucleare.



Figura 4. Quasi completa risoluzione delle lesioni dopo tre settimane di trattamento alla mucosa genienna sinistra.



Figura 5. Anche alla mucosa genienna di destra quasi completa risoluzione delle lesioni.

RIASSUNTO

White sponge naevus (WSN) è una rara patologia benigna del cavo orale a trasmissione autosomica dominante che colpisce prevalentemente il cavo orale, ma in rari casi anche il naso, l'esofago e la regione anogenitale. Sono colpiti in ugual misura maschi e femmine e le lesioni insorgono nella maggior parte dei casi nell'infanzia o comunque prima dei 20 anni.

Clinicamente si presenta con placche bianche, di consistenza molle e spugnosa che hanno una superficie ispessita, ripiegata e adesa ai tessuti sottostanti; queste lesioni sono asintomatiche, il paziente lamenta solo un'alterata consistenza della mucosa orale.

Il quadro istopatologico è caratterizzato da un ispessimento epiteliale, iperparacheratosi e vacuolizzazione dei cheratinociti nello strato sovrabasale. Sono inoltre presenti aggregati di citocheratine a livello dello strato spinoso più superficiale, come accade nelle patologie dell'epidermide

caratterizzate da alterazioni delle citocheratine. Infatti nel 1995 Richard e collaboratori e Rugg e collaboratori hanno dimostrato che mutazioni a carico di K4 e/o K13 sono associate a WSN. Pur essendo una patologia benigna è importante la diagnosi differenziale con lesioni con caratteristiche cliniche simili, ma con un potenziale maligno, quindi è indicata l'esecuzione di una biopsia cutanea per esame istologico. Ad oggi non esiste una terapia efficace standardizzata.

Descriviamo il caso di una bambina di 11 anni che presenta WSN del cavo orale trattato con successo con tetracicline per uso topico, purtroppo, non essendo disponibile in Italia una formulazione in soluzione acquosa di tetracicline, abbiamo utilizzato clortetraciclina cloridrato crema oftalmica.

SUMMARY

White sponge naevus (WSN) is a rare, benign, autosomal dominant disorder that involves non cornifying stratified squamous epithelia: predominantly the oral mucosa, less frequently nose, oesophagus, anogenital area. This is an inherited condition, but in literature we can find also case report with negative familial background. Clinically it is characterized by asymptomatic, bilateral, white, soft and spongy plaques in the oral mucosa and the onset is usually in early childhood. The histological features include epithelial thickening, parakeratosis and vacuolization of the suprabasal layer of oral epithelial keratinocytes. In 1995 Richard et al and Rugg et al show that mutation in the mucosal K4 and/or K13, the specific keratins of the buccal, nasal, esophageal mucosae and anogenital epithelia, is associated with WSN. Even if it is a benign condition, it is important to make a differential

diagnosis from other white lesions of the oral mucosa, that are potentially malignant. No standard treatment exists, although numerous therapies have been tested.

We report a case of a young female patient who presents oral WSN, treated successfully with topical tetracycline; in our case we have used tetracycline ophthalmic cream, because in Italy there is no tetracycline solution.

BIBLIOGRAFIA

1. Jorghenson RJ, Levin LS. White sponge nevus. *Arch Dermatol* 1981;117:73-76
2. O'Leary PA, Montgomery H, Brusting LA et al. White Sponge Nevus: Moniliasis?. *Arch Dermatol Syphilol* 1950;62:608
3. Nichols GE, Cooper PH, Underwood PB et al. White Sponge Nevus. *Obstetrics Gynaecol* 1990;76:545-548
4. Everett FG, Noyes HJ. White folded gingivostomatitis. *J Periodontol* 1953;24:32-41
5. Aloï FG, Moliniers A. White sponge nevus with epidermolytic changes. *Dermatologica* 1988;177:323-326
6. Alinovi A, Benoldi D, Pezzarossa E. White sponge nevus: Successful treatment with penicillin. *Acta Derm Venereol* 1982;63:83-85
7. McDonagh AJG, Gawkrödger DJ, Walzer AE. White sponge naevus successfully treated with topical tetracycline. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:152-153
8. Lim J, Ng SK. Oral tetracycline rinse improves symptoms of white sponge nevus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:1003-1005
9. Lucchese A, Favia G. White sponge nevus with minimal clinical and histological changes: report of three cases. *J Oral Pathol Med* 2006;35:317-319
10. Iwanczak F, Barancewicz-Losek M, Iwanczak B et al. Clinical quiz: White sponge nevus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:151
11. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of diseases. *Saunders*, Philadelphia, 2000
12. Neville BW, Damm DD, Allen CM et al. Oral and maxillofacial pathology. *Guanabara-Koogan*, Rio de Janeiro, 2004

13. Rugg EL, McLean WH, Allison WE et al. A mutation in the mucosal Keratin K4 is associated with oral sponge nevus. *Nat Genet* 1995;11:450-452
14. Chao SC, Tsai YM, Yang MH et al. A novel mutation in the Keratin 4 gene cause white sponge nevus. *Br J Dermatol* 2003;148:1125-1128

