

# Παθολογικές εξεργασίες με κυανή απόχρωση στη φατνιακή ακρολοφία νεογνών

## Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Φώτιος ΜΠΟΥΝΤΑΝΙΩΤΗΣ<sup>1</sup>, Νάντια ΘΕΟΛΟΓΗ-ΛΥΓΙΔΑΚΗ<sup>2</sup>

Κλινική Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής (Διευθυντής: Καθ. Ι. Ιατρού), Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

## Bluish oral lesions on the neonatal alveolar ridge

### Literature review

Fotios BOUNTANIOTIS, Nadia THEOLOGIE-LYGIDAKIS

Department of Oral and Maxillofacial Surgery (Head: Prof. I. Iatrou), School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Βιβλιογραφική ανασκόπηση  
Literature review

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Στην φατνιακή ακρολοφία των νεογνών μπορεί να εμφανιστούν μια σειρά βλαβών με παρόμοια κλινική εικόνα. Η κλινική διαφορική διάγνωση βλαβών με κυανή απόχρωση στη φατνιακή ακρολοφία νεογνών περιλαμβάνει την κύστη ανατολής, τον μελανωτικό νευροεξωδερμικό όγκο, το αιμαγγείωμα και λεμφαγγείωμα της φατνιακής απόφυσης και το μελάνωμα. Κάθε μια από αυτές τις εξεργασίες εμφανίζει ιδιαίτερα επιπλέον κλινικά, ακτινογραφικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά και διαφορετική βιολογική συμπεριφορά απαιτώντας διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Ο σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των εν λόγω βλαβών έτσι ώστε οι παιδίατροι, οι παιδοδοντίτροι και οι γναθοπροσωπικοί χειρουργοί που θα έρθουν σε επαφή με το νεογνό να τις γνωρίζουν και να οδηγηθούν στην έγκαιρη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Μελανωτικός νευροεξωδερμικός όγκος, κύστη ανατολής, αιμαγγείωμα, λεμφαγγείωμα, μελάνωμα, νεογνικοί όγκοι στοματικής κοιλότητας.

**SUMMARY:** There are some oral lesions that may appear on the neonatal alveolar ridge presenting similar clinical features. Clinical differential diagnosis of bluish lesions includes eruption cyst, melanotic neuroectodermal tumor, alveolar hemangioma and lymphangioma and oral melanoma. Each one of these lesions presents special clinical, radiographic and histopathological characteristics and different biological behavior, requiring different treatment approach. The aim of this literature review is to present and discuss these lesions so as pediatricians, pediatric dentists and maxillofacial surgeons, who will examine the neonate, to be informed in order to diagnose them early and treat them appropriately.

**KEY WORDS:** Melanotic neuroectodermal tumor, eruption cyst, hemangioma, lymphangioma, melanoma, neonatal oral tumors

<sup>1</sup>Οδοντίατρος, ΜΤΠΧ  
Φοιτητής Οδοντοφατνιακής  
Χειρουργικής, Οδοντιατρική  
Σχολή ΕΚΠΑ  
<sup>2</sup>Επίκουρη Καθηγήτρια  
ΣΤΠΧ, Οδοντιατρική Σχολή  
ΕΚΠΑ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμφάνιση παθολογικών εξεργασιών στην στοματική περιοχή νεογνών δεν είναι συχνή και όταν συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά σε καλοήθεις βλάβες. Ειδικότερα, στην φατνιακή περιοχή, συγγενώς ή κατά τους πρώτους μήνες της ζωής, μπορεί να εμφανιστούν βλάβες με κοινή κλινική εικόνα την κυανή απόχρωση. Η κλινική διαφορική διάγνωση αυτών των βλαβών περιλαμβάνει την κύστη ανατολής, τον μελανωτικό νευροεξωδερμικό όγκο, αγγειακές δυσπλασίες (αιμαγγείωμα και λεμφαγγείωμα) αλλά και το μελάνωμα.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση θα παρουσιαστούν οι προαναφερθείσες οντότητες με έμφαση στα κοινά χαρακτηριστικά τους.

### 1) Κύστη ανατολής

Η κύστη ανατολής είναι κύστη των μαλακών ιστών με εντόπιση στην φατνιακή ακρολοφία. Σχηματίζεται γύρω από την μύλη ενός ανατέλλοντος νεογιλού ή μόνιμου δοντιού λόγω διαχωρισμού του οδοντοθυλακίου από τη μύλη του δοντιού εξαιτίας της άθροισης υγρού ή αίματος στο χώρο μεταξύ τους (Navas και συν. 2010, Nagaveni και συν. 2011, Zarakas και συν. 2012). Συχνότερα εμφανίζεται σε ηλικίες πριν τους 24 μήνες και μεταξύ 6 και 11 ετών, ηλικίες που συμβαδίζουν με τις περιόδους ανατολής της νεογιλής και μόνιμης οδοντοφυΐας, αντίστοιχα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανίζεται συγγενώς σε σχέση με προνεογιλά δόντια που υπάρχουν κατά τη γέννηση ή ανατέλλουν στον πρώτο μήνα της ζωής του βρέφους (Nagaveni και συν. 2011, Zarakas και συν. 2012).

Κλινικά η κύστη ανατολής εμφανίζεται τις περισσότερες φορές ως μονήρης, εξέχουσα, μαλακή και κλυδάζουσα διόγκωση στο βλεννογόνο της φατνιακής απόφυσης, σφαιρικού σχήματος, με χρώμα που κυμαίνεται από διαυγές ως ερυθρό ή κυανό. Η κυανή αυτή απόχρωση οφείλεται στην συγκέντρωση αίματος είτε εξωτερικά του λεππυθέντος επιθηλίου της αδαμαντίνης είτε μέσα στο κυστικό υγρό της κοιλότητας. Σπανιότερα μπορεί να εμφανιστούν και πολλαπλές κύστεις μονόπλευρα ή αμφίπλευρα. Στην νηπιακή ηλικία, συχνότερα εμφανίζεται στην περιοχή των νεογιλών κεντρικών τομέων της κάτω γνάθου. Οι διαστάσεις της κύστης συνήθως δεν ξεπερνούν τα 0,6 cm και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική αλλά μπορεί να συνοδεύεται και από πόνο λόγω τραυματισμού ή φλεγμονής (Gantidis και συν. 2007, Navas και συν. 2010, Nagaveni και συν. 2011, Zarakas και συν. 2012).

Η ακτινογραφική εικόνα είναι ιδιαίτερα σημαντική για την διαφορική διάγνωση της βλάβης καθώς δεν παρατηρείται οστεολυτική βλάβη της γνάθου αφού η αλλοίωση βρίσκεται αποκλειστικά μέσα στους μαλακούς ιστούς σε σχέση με το προς ανατολή δόντι (Gantidis και συν. 2007, Navas και συν. 2010, Nagaveni και συν. 2011, Zarakas και συν. 2012).

## INTRODUCTION

Pathological lesions in the neonatal oral cavity are not very common and in the majority of cases these lesions are benign. Specifically, there are lesions that may appear in the alveolar ridge area, congenitally or in the first months of a neonate's life, presenting bluish color as a common characteristic. Clinical differential diagnosis of bluish lesions includes eruption cyst, melanotic neuroectodermal tumor, vascular anomalies (hemangioma and lymphangioma), as also oral melanoma. In this literature review all the aforementioned are presented, and their common characteristics are discussed.

### 1) Eruption cyst

Eruption cyst is a cyst of the soft tissues of the alveolar ridge that forms around the crown of an erupting primary or permanent tooth due to separation of the epithelium from the enamel of the crown due to an accumulation of fluid or blood in a dilated follicular space (Navas et al. 2010, Nagaveni et al. 2011, Zarakas et al. 2012). Most cysts present before 24 months and between 6 and 11 years, concurrently with the eruption ages of the primary and permanent dentition, respectively. In rare cases, it may involve natal or neonatal teeth that are present at birth or erupt during the first month of life, respectively (Nagaveni et al. 2011, Zarakas et al. 2012).

Clinically, it usually presents as a solitary, prominent, soft and compressible on palpation, dome-shaped swelling on the alveolar ridge mucosa, with a color ranging from translucent to red or blue. This bluish color is owed to the blood accumulation either exteriorly, round the enamel epithelium, or in the cystic fluid. Rarely, multiple unilateral or bilateral cysts may appear. In neonates, it shows a predilection for the deciduous mandibular central incisors region. It usually measures less than 0.6 cm in diameter with the most cysts being asymptomatic, but pain on palpation due to trauma or infection may be present (Gantidis et al. 2007, Navas et al. 2010, Nagaveni et al. 2011, Zarakas et al. 2012).

Radiographic examination is of paramount importance for the differential diagnosis, as no bone involvement is seen because the cyst is entirely in the soft tissues of the alveolar crest over the erupting tooth (Gantidis et al. 2007, Navas et al. 2010, Nagaveni et al. 2011, Zarakas et al. 2012).

In cases where the clinical presentation is not diagnostic, the needle aspiration of a yellow liquid containing cholesterol crystals confirms the presence of a cystic formation. Histological examination after excisional biopsy shows a fibrous connective tissue wall lined by non-keratinized stratified squamous epithelium and a variable inflammatory cell infiltration (Gantidis et al. 2007, Navas

Σε περίπτωση που η κλινική εικόνα της βλάβης δεν είναι διαγνωστική, η αναρρόφηση με βελόνα κιτρινωπού υγρού χαμηλής ρευστότητας που μπορεί να περιέχει κρυστάλλους χοληστερόλης επιβεβαιώνει την κυστική φύση τη βλάβης. Η διενέργεια βιοψίας-εξάιρεσης αποκαλύπτει κυστικό τοίχωμα αποτελούμενο από ινώδη συνδετικό ιστό διηθημένο από φλεγμονώδη κύτταρα και επενδυμένο από μη κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (Gantidis και συν. 2007, Navas και συν. 2010, Nagaveni και συν. 2011, Zarakas και συν. 2012). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι κύστεις ανατολής ρήγγυνται αυτόματα μέσα σε λίγες εβδομάδες από την εμφάνιση τους και γι' αυτό τον λόγο συνήθως δεν απαιτείται καμία θεραπεία. Η χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται σε περιπτώσεις που η κύστη δεν υποστρέφει αυτόματα, διογκώνεται, προκαλεί πόνο, παρεμβαίνει στη μάσηση ή εμποδίζει την ανατολή του υποκείμενου δοντιού. Η χειρουργική αντιμετώπιση περιλαμβάνει μια απλή τομή ή αφαίρεση της οροφής της κύστης με την τεχνική της μαρσιποποίησης, για αποκάλυψη της μύλης του δοντιού που εν συνεχεία ανατέλλει μόνο του. Έχει αναφερθεί και η χρήση Laser (Er, Cr-YSGG) για την αντιμετώπιση της κύστης ανατολής, με επιτυχία (Nagaveni και συν. 2011, Zarakas και συν. 2012).

## 2) Μελανωτικός νευροεξωδερμικός όγκος των νεογνών

Ο μελανωτικός νευροεξωδερμικός όγκος των νεογνών (MNON) είναι ένα σπάνιο καλόηθες οστεολυτικό νεόπλασμα που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1918 από τον Krompecher και προέρχεται από τα αρχέγονα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας (Aggelopoulou και συν. 2002, Selim και συν. 2008). Περίπου το 92,8% των περιπτώσεων εμφανίζεται στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου, με συχνότερη εντόπιση την πρόσθια περιοχή της άνω γνάθου σε ποσοστό που κυμαίνεται στο 68-80%, ενώ άλλες εντοπίσεις μπορεί να είναι το κρανίο (10,8%), η κάτω γνάθος (5,8%) και ο εγκέφαλος (4,3%) (Neven και συν. 2008, Yildirim και συν. 2011). Όσον αφορά την ηλικία εμφάνισης, το 95% εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 12 μηνών ενώ το 82% σε ηλικία μικρότερη των 6 μηνών (Iatrou και συν. 2005).

Κλινικά συνήθως εμφανίζεται σαν μονήρης, διάχυτη, ανώδυνη και συμπαγής στην ψηλάφηση διόγκωση με εντόπιση στους μαλακούς ιστούς και επέκταση προς το οστό, προκαλώντας οστεολυσία. Ο υπερκείμενος βλεννογόνος συνήθως είναι τεταμένος αλλά ανέπαφος, χωρίς εξέγκωση και η χροιά του ποικίλει από φυσιολογική μέχρι κυανή ή και εξέρυθρη, εικόνα που μπορεί να παραπέμπει σε αγγειακή βλάβη. Η κυανή απόχρωση που μπορεί να εμφανίζει ο υπερκείμενος βλεννογόνος οφείλεται στο μπλε-κυανό χρώμα που έχει συνήθως ο όγκος λόγω της παραγωγής μελανίνης από τα κύτταρά του, κάτι το οποίο γίνεται εμφανές και στην μακροσκοπική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος μετά την αφαί-

et al. 2010, Nagaveni et al. 2011, Zarakas et al. 2012). Most eruption cysts rupture spontaneously, usually within a few weeks from presentation requiring no treatment. Lack of spontaneous regression, enlargement, pain, interference with feeding or impairment of tooth eruption are prime indications for surgical intervention. Surgical intervention is usually performed by marsupialization or just an incision, in order to reveal the crown of the tooth which then erupts normally. Laser treatment has also been reported, with success (Nagaveni et al. 2011, Zarakas et al. 2012).

## 2) Melanotic neuroectodermal tumor of infancy

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI), first described by Krompecher in 1918, is a relatively uncommon benign osteolytic neoplasm of neural crest origin (Aggelopoulou et al. 2002, Selim et al. 2008). Approximately 92.8% of MNTIs occurs in the head and neck region with the main site of origin being the maxilla (68%-80%), followed by the skull (10.8%), mandible (5.8%), and brain (4.3%) (Neven et al. 2008, Yildirim et al. 2011). Concerning the age of appearance, in 95% of cases the tumor appears during the first year of life, whereas in the 82% of cases it appears in ages less than 6 months (Iatrou et al. 2005).

Clinically, the tumor appears as a solitary, diffuse, painless, firm swelling, located in the soft tissues, that expands to the bone, resulting in osteolysis. The overlying mucosa is usually intact, nonulcerated, with its hue ranging from normal to bluish or red, often mimicking a vascular malformation. The bluish hue of the mucosa is owed to the dark blue color that tumor usually has because of the melanin production from its cells, which also becomes obvious on gross examination of the tumor after surgical excision. Depending on its dimensions, which often reach 2-5 cm at the time of diagnosis, tumor may cause difficulty in feeding (Fig. 1) (Aggelopoulou et al. 2002, Iatrou et al. 2005, Selim et al. 2008, Nazir et al. 2009).

Conventional radiographs usually show a radiolucent osteolytic lesion with displaced, floating teeth buds in it, with or without irregular margins. The CT is very useful

ρηση. Ανάλογα με τις διαστάσεις του, οι οποίες κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 2-5cm τη στιγμή της διάγνωσης, μπορεί να προκαλεί παρεμπόδιση της διαδικασίας του θηλασμού και της θρέψης (Εικ. 1) (Aggeloroulou και συν. 2002, Ιατρού και συν. 2005, Selim και συν. 2008, Nazir και συν. 2009).

Ακτινογραφικά ο ΜΝΟΝ απεικονίζεται στην συμβατική ακτινογραφία σαν μια ακτινοδιαυγαστική οστεολυτική βλάβη, με εκτοπισμένα επιπλέοντα οδοντικά σπέρματα στο εσωτερικό της, έχοντας συνήθως ασαφή και σπασιότερα σαφή όρια. Η CT αν και επιβαρύνει το νεογνό με ακτινοβολία είναι πολύ χρήσιμη για την διάγνωση αλλά και τον προσδιορισμό των ορίων και των διαστάσεων του όγκου βοηθώντας έτσι σημαντικά στον σχεδιασμό της χειρουργικής αφαίρεσης του. Στην MRI διαφοροποιείται από το αιμαγγείωμα διότι δεν παρατηρούνται κοιλότητες ροής υγρού (Iatrou και συν. 2005, Nazir και συν. 2009, Puchalski και συν. 2010, Yildirim και συν. 2011).

Ο ΜΝΟΝ έχει μια πολύ ιδιαίτερη ιστολογική εικόνα καθώς εμφανίζει ένα διφασικό κυτταρικό μοτίβο. Ο ένας τύπος κυττάρων είναι μεγάλα επιθηλιοειδή κύτταρα με πολυγωνικό ή κυβοειδές σχήμα, που περιέχουν άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και ωοειδείς πυρήνες στο κέντρο, ενώ μέσα στο κυτταρόπλασμά τους ανευρίσκονται κοκκία μελανίνης, γεγονός που υποδηλώνει την ομοιότητά τους με τα μελανοκύτταρα και την προέλευσή τους από την νευρική ακρολοφία. Ο άλλος τύπος κυττάρων αποτελείται από μικρά κύτταρα με λίγο κυτταρόπλασμα και στρογγυλούς βαθυχρωματικούς πυρήνες, που μοιάζουν με λεμφοκύτταρα ή νευροβλάστες. Αυτοί οι δύο κυτταρικοί πληθυσμοί σχηματίζουν αθροίσεις, στις κεντρικές περιοχές των οποίων βρίσκονται τα μικρά κύτταρα και περιβάλλονται από τα μεγάλα κύτταρα μέσα σε ένα στρώμα αγγειοβριθούς συνδετικού ιστού (Nelson και συν. 1995, Oliveira και συν. 2004, Neven και συν. 2008). Ανοσοϊστοχημικά, τα μεγάλα κύτταρα εμφανίζουν χαρακτηριστικά μελανοκυττάρων, ενώ τα μικρά κύτταρα εμφανίζουν χαρακτηριστικά νευροβλαστών. Η πρωτεΐνη S-100, που παρατηρείται αυξημένη στην περίπτωση μελανώματος, συνήθως δεν εκφράζεται ή εκφράζεται ελαφρά στον ΜΝΟΝ (Barrett και συν. 2002, Kruse-Losler και συν. 2006, Goncalves και συν. 2010).

Από τα εργαστηριακά ευρήματα ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανίχνευση υψηλών επιπέδων βανιλομανδελικού οξέος (ΒΜΟ) στα ούρα νεογνών με ΜΝΟΝ, η οποία όμως έχει παρατηρηθεί μόνο στο 2,5% των περιπτώσεων (Pattanayak και συν. 2010). Το ΒΜΟ είναι ένα κύριο προϊόν καταβολισμού των κατεχολαμινών, που αποβάλλεται με τα ούρα και ανιχνεύεται σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με όγκους νευροεξωδερμικής προέλευσης, εύρημα που ενισχύει την άποψη ότι ο ΜΝΟΝ προέρχεται από την νευρική ακρολοφία. Μία επιπλέον επιβεβαίωση είναι ότι μετά την αφαίρεση του όγκου τα επίπεδα του ΒΜΟ επανέρχονται στο φυσιολογικό (Iatrou και συν. 2005, Madrid και συν. 2010, Pattanayak και συν. 2010).



**Εικ. 1.** Κλινική εικόνα Μελανωτικού Νευροεξωδερμικού Όγκου σε νεογνό 2,5 μηνών. (Φωτογραφικό αρχείο του Καθ. Ι. Ιατρού από το Νοσοκομείο Παιδών «Γ.Π. και Α. Κυριακού». Η περίπτωση έχει δημοσιευτεί στο Περιοδικό Παιδοδοντία.)

**Fig. 1.** Clinical image of Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy in a 2,5 month-old infant. (Photographic archive of Prof. I. Iatrou, from "P. and A. Kiriakou" Children's Hospital. This case is reported in PAIDODONTIA Journal.)

for the diagnosis and can accurately define the extent of the lesion providing a good basis for surgical planning. In MRI there are no flow voids as in hemangiomas (Iatrou et al. 2005, Nazir et al. 2009, Puchalski et al. 2010, Yildirim et al. 2011).

MNTI displays special histopathological features on microscopic examination, presenting a biphasic neoplastic proliferation. One population is composed of large polygonic or cuboid epithelioid cells, which contain great amounts of eosinophilic cytoplasm, with vesicular nuclei, and are filled with melanin pigment granules, indicating their similarity with melanocytes and their origin from the neural crest. The second population is composed of small basophilic cells with round, hyperchromatic nuclei and a scanty rim of cytoplasm that resembles to neuroblasts or lymphocytes. These two cell populations form nests, with the large cells surrounding the small ones, in a dense fibrous connective tissue stroma (Nelson et al. 1995, Oliveira et al. 2004, Neven et al. 2008). According to the immunohistochemical studies, the large cells present similar characteristics with melanocytes whereas the small cells exhibit neuroblast-like differentiation. S-100 protein, which is expressed in case of melanomas, is not, or it is rarely, expressed in case of MNTI (Barrett et al. 2002, Kruse-Losler et al. 2006, Goncalves et al. 2010). From the laboratory findings, the high levels of vanillyl mandelic acid (VMA) in the urine of neonates with MNTI is a quite interesting finding even though it has been found that only 2.5% of cases revealed positive for urinary VMA (Pattanayak et al. 2010). VMA is a major urinary catabolite of catecholamines and it is found in great quantity in patients with neuroectodermal tumors, supporting the neural crest origin of MNTI. These raised levels usually return to normal once the tumor has been excised (Iatrou et al. 2005, Madrid et al. 2010, Pattanayak et al. 2010).

MNTI, although it is a benign tumor, grows very fast and has a locally aggressive behavior. The recurrence rate that has been reported in the literature averages between 10-20% and reaches up to 45% in lesions treated with



Ο ΜΝΟΝ αν και είναι καλοήθης όγκος, αυξάνεται πολύ γρήγορα σε διαστάσεις και εμφανίζει τοπικά επιθετική συμπεριφορά. Μετά την αντιμετώπισή του τα ποσοστά υποτροπής που αναφέρονται στη βιβλιογραφία κυμαίνονται μεταξύ 10-20%, ενώ αναφέρεται ότι μπορεί να φτάσουν και έως 45% μετά από συντηρητική χειρουργική αφαίρεση. Το 64% των υποτροπών εμφανίζεται σε ηλικία 12 μηνών ή λιγότερο (Iatrou και συν. 2005, Goncalves και συν. 2010, Rustagi και συν. 2011). Το ποσοστό κακοήθους εξαλλαγής κυμαίνεται περίπου στο 6,97% για το σύνολο των περιπτώσεων ΜΝΟΝ, ενώ ειδικά για την περιοχή των γνάθων στο 2,4% (Aggelopoulou και συν. 2002, Kruse-Losler και συν. 2006, Rustagi και συν. 2011). Οι κακοήθεις μορφές ΜΝΟΝ που επίσης αναφέρονται, μπορεί να αναπτύξουν ευρέως διασπειρόμενες μεταστάσεις σε λεμφαδένες, ήπαρ και σπλάγχνα, που προκαλούν το θάνατο μέσα σε λίγους μήνες και ιστολογικά μιμούνται περισσότερο το νευροβλάστωμα (Oliveira et al. 2004, Iatrou και συν. 2005).

Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση έχουν προταθεί η συντηρητική τοπική εκτομή και απόξεση, η ευρεία χειρουργική αφαίρεση επί υγιών ορίων, η τμηματική γναθοεκτομή, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία μόνες τους ή σε συνδυασμό (Oliveira και συν. 2004, Bangi και Tejasvi, 2012). Η μέθοδος που φαίνεται να υποστηρίζουν πολλοί συγγραφείς είναι η συντηρητική εκτομή, αν και έχει υποστηριχθεί ότι μπορεί να αυξάνεται η πιθανότητα υποτροπής (Aggelopoulou και συν. 2002, Madrid και συν. 2010, Rustagi και συν. 2011, Bangi και Tejasvi, 2012). Στην περίπτωση αυτή επιβάλλεται να εφαρμοστεί πιο εκτεταμένη αφαίρεση. Η λύση της χημειοθεραπείας ενδείκνυται σε περιπτώσεις υποτροπών με ταχεία αύξηση και πολύ επιθετικό χαρακτήρα, σε υποτροπή μετά από δεύτερη χειρουργική επέμβαση, σε κακοήθη εξαλλαγή και σε περίπτωση μεταστάσεων (Iatrou και συν. 2005, Kruse-Losler και συν. 2006, Goncalves και συν. 2010, Madrid και συν. 2010, Bangi και Tejasvi, 2012). Για την ακτινοθεραπεία έχει υποστηριχθεί ότι δεν προσφέρει κάτι στην θεραπεία του ΜΝΟΝ χωρίς όμως να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση (Araujo και συν. 2007, Rustagi και συν. 2011). Μετά την θεραπευτική αντιμετώπιση λαμβάνοντας υπόψη την βιολογική συμπεριφορά του ΜΝΟΝ, είναι μείζονος σημασίας οι μηνιαίες επανεξετάσεις τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο τουλάχιστον, για την έγκαιρη διάγνωση υποτροπών (Aggelopoulou και συν. 2002, Iatrou και συν. 2005, Araujo και συν. 2007, Pattanayak και συν. 2010, Rustagi και συν. 2011).

### 3) Αγγειακές βλάβες

#### 3a) Αιμαγγείωμα

Τα αιμαγγείωματα είναι καλοήθεις όγκοι προερχόμενοι από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων. Είναι οι πιο συχνοί όγκοι της νεογνικής και παιδικής ηλικίας και παρουσιάζονται είτε συγγενώς (συγγενές αιμαγγείωμα) είτε μερικές εβδομάδες μετά τη γέννηση (νεογνικό αιμαγγείωμα). Τα αιμαγγείωματα αναπτύσσονται

conservative excision. In a careful review of published studies, 64% of all recurrences were in children diagnosed at 12 weeks of age or younger (Iatrou et al. 2005, Goncalves et al. 2010, Rustagi et al. 2011). The incidence of malignancy for all the cases of MNTI is 6,5%, whereas it is only 2,4% for the maxillary area, specifically (Aggelopoulou et al. 2002, Kruse-Losler et al. 2006, Rustagi et al. 2011). These malignant MNTIs develop widespread metastases in the regional lymph nodes, liver and bones that cause death within a few months and histologically mimic neuroblastoma (Oliveira et al. 2004, Iatrou et al. 2005).

As far as the treatment is concerned, conservative surgical excision and curettage, wide surgical excision with negative margins, partial maxillectomy and chemotherapy alone, or in association with radiation therapy have been reported (Oliveira et al. 2004, Bangi and Tejasvi, 2012). Many authors suggest the conservative surgical approach even though it has been advocated that this may increase the possibility of recurrence (Aggelopoulou et al. 2002, Madrid et al. 2010, Rustagi et al. 2011, Bangi and Tejasvi, 2012). In case of recurrence an extensive resection is indicated. Chemotherapy is indicated in case of recurrence with aggressive behavior that expands rapidly, in case of recurrence after a second surgical procedure and in cases of malignancy and metastasis (Iatrou et al. 2005, Kruse-Losler et al. 2006, Goncalves et al. 2010, Madrid et al. 2010, Bangi and Tejasvi, 2012). It has been mentioned that radiotherapy has no role in primary management of MNTI but there is little documentation about other non-surgical treatments (Araujo et al. 2007, Rustagi et al. 2011). Considering MNTI's behavior, a monthly follow-up for the first year postoperatively, at least, is crucial for the early diagnosis of recurrence (Aggelopoulou et al. 2002, Iatrou et al. 2005, Araujo et al. 2007, Pattanayak et al. 2010, Rustagi et al. 2011).

### 3) Vascular anomalies

#### 3a) Hemangioma

Hemangiomas are benign vascular tumors originating from the endothelial cells. They are the most common tumors of infancy and childhood and present congenitally (congenital hemangioma) or a few weeks after birth (infantile hemangioma). Hemangiomas grow rapidly within the first 3 to 8 months of life (proliferate phase), reaching

ταχέως κατά τους πρώτους 3-8 μήνες της ζωής (φάση πολλαπλασιασμού) φτάνοντας στο μέγιστο μέγεθος μέσα σε 6-12 μήνες. Στην συνέχεια υφίστανται μια αργή μείωση του μεγέθους τους (φάση υποστροφής), αλλά ο ρυθμός υποστροφής και η επακόλουθη υπολειμματική δυσμορφία ποικίλει σημαντικά. Περίπου το 50% των αιμαγγειωμάτων αυτοθεραπεύεται πλήρως χωρίς να καταλείπει ουλή, μόνιμη αλλαγή του χρώματος του δέρματος ή αλλαγή στην υφή (Bonet-Coloma και συν. 2011, Gill και συν. 2012, George και συν. 2014, Theologie-Lygidakis και συν. 2014).

Στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου η συχνότερη εντόπιση είναι το χείλος, ενώ ανάλογα με το βάθος στο οποίο εντοπίζονται διακρίνονται σε επιφανειακά, εν τω βάθει και μικτά. Κλινικά στο βλεννογόνο εμφανίζονται ως μονήρη ή πολλαπλά μαλακά οζίδια ή όγκοι με χρώμα κυμαινόμενο από κυανό, όταν εντοπίζονται εν τω βάθει, έως εξερεύθρο, όταν βρίσκονται πιο επιφανειακά με ή χωρίς εξελκωμένη επιφάνεια (Zarakas και συν. 2012, Zheng και συν. 2013, Theologie-Lygidakis και συν. 2014). Σπάνια είναι δυνατόν να αναπτυχθούν και ενδοοστικά (0,5 - 1% όλων των ενδοοστικών όγκων) με επέκταση προς τους μαλακούς ιστούς της φαρυγγικής ακρολοφίας και σε αυτές τις περιπτώσεις η κλινική και ακτινογραφική εικόνα τους μπορεί να μιμείται άλλους όγκους, γι' αυτό είναι απαραίτητη η προσεκτική διαγνωστική προσέγγισή τους (Werle και συν. 2003, Gomez-Oliveira και συν. 2008, Bonet-Coloma και συν. 2011, Zarakas και συν. 2012). Επώδυνη ή ανώδυνη διόγκωση της γνάθου με ερυθρή ή κυανή απόχρωση του υπερκείμενου βλεννογόνου, αιμορραγία και αίσθημα παλμού κατά την ψηλάφηση είναι ενδεικτικά στοιχεία ενδοοστικού αιμαγγειώματος (Werle και συν. 2003, Zarakas και συν. 2012). Ακτινογραφικά μπορεί να εμφανίζεται σαν μονόχωρη καλά περιγεγραμμένη ή σαν πολύχωρη διαύγαση που μπορεί να ποικίλει από φυσαλίδες σαπουνιού ή κυψέλες μέλισσας έως ακτίνες ήλιου, οι οποίες εκτείνονται από το κέντρο της βλάβης προς την περιφέρεια, μιμούμενη κακοήθεις εξεργασίες (Werle και συν. 2003, Gomez-Oliveira και συν. 2008, Handa και συν. 2014).

Ιστολογικά ανάλογα και με τον τύπο του αιμαγγειώματος κατά την φάση πολλαπλασιασμού παρατηρούνται πολλοί μικροί ή μεγαλύτεροι αγγειακοί χώροι, μέσα σε υπόστρωμα ινώδους συνδετικού ιστού, που επενδύονται από μια στιβάδα από μεγάλα ενδοθηλιακά κύτταρα και μέσα στους αυλούς υπάρχουν ερυθρά αιμοσφαίρια. Κατά την φάση υποστροφής τα ενδοθηλιακά κύτταρα επιπεδώνονται οδηγώντας σε λέπτυνση του αγγειακού τοιχώματος και διεύρυνση του αυλού (Gill και συν. 2012, Zheng και συν. 2013, Handa και συν. 2014).

Η διάγνωση βασίζεται στα κλινικά χαρακτηριστικά της βλάβης σε συνδυασμό με το ιστορικό και με απεικονιστικές τεχνικές όπως η συμβατική ακτινογραφία, η MRI, η CT, το υπερηχογράφημα Doppler και η αγγειογραφία που θεωρείται και η πιο κατάλληλη για την διάγνωση του αιμαγγειώματος (Gomez-Oliveira και συν. 2008, Handa

maximum size within 6 to 12 months. Then, most lesions undergo slow regression (involution phase), but the involution rate and subsequent residual deformity may vary considerably. Approximately 50% of these heal without scarring, permanent change in skin color, or altered texture (Bonet-Coloma et al. 2011, Gill et al. 2012, George et al. 2014, Theologie-Lygidakis et al. 2014).

In the head and neck area, the most frequent location for oral haemangiomas is the lip whereas, depending on their depth, they are subclassified as superficial, deep, and compound. Clinically, they manifest as solitary or multiple, compressible nodules or tumors, under the mucosa, with their color ranging from blue, when they are deep, to red, when they are superficial, with or without ulceration (Zarakas et al. 2012, Zheng et al. 2013, Theologie-Lygidakis et al. 2014).

Rarely, they may develop intraosseously (0,5-1% of all intraosseous tumors) extending to the soft tissues of the alveolar ridge with their clinical and radiographic characteristics mimicking other neoplasms, thus careful examination is necessary for their evaluation (Werle et al. 2003, Gomez-Oliveira et al. 2008, Bonet-Coloma et al. 2011, Zarakas et al. 2012). Painful or painless jaw expansion with red or bluish hue of the overlying mucosa, hemorrhage, and pulsation on palpation are features indicative of an intraosseous hemangioma (Werle et al. 2003, Zarakas et al. 2012). Radiographically, these lesions may appear as unilocular well-defined or multilocular radiolucency ranging from honeycombs to soap bubble or "sunburst" appearance, radiating outward from the centre of the lesion toward the periphery, mimicking malignant lesions (Werle et al. 2003, Gomez-Oliveira et al. 2008, Handa et al. 2014).

Histopathological examination of hemangioma during the proliferate phase, depending on its type, reveals many small and large capillaries filled with erythrocytes, in a fibrous connective tissue stroma, lined by a single layer of large endothelial cells. During the involuting phase hemangioma demonstrates diminished cellularity with a flattening of the lining endothelial cells that results in a relative dilation of the vessels (Gill et al. 2012, Zheng et al. 2013, Handa et al. 2014).

The diagnosis is based on a combination of clinical features and history of the lesion with a variety of imaging techniques, including conventional radiography, CT, MRI, Doppler ultrasonography and angiography, which is considered the most suitable for hemangiomas (Gomez-Oliveira et al. 2008, Handa et al. 2014). Biopsy and needle aspiration are formally contraindicated because of the high risk of bleeding (Gomez-Oliveira et al. 2008, Theologie-Lygidakis et al. 2014).

Many different treatment approaches have been reported in the literature, such as wait-and-see policy, surgical intervention, cryotherapy, laser therapy, systemic administration of steroids, propranolol, interferon and intralesional injection of sclerosing agents (Zheng et al

και συν. 2014). Η βιοψία και η αναρρόφηση με βελόνα γενικώς αντενδείκνυνται λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας (Gomez-Oliveira και συν. 2008, Theologie-Lygidakis και συν. 2014).

Για τη αντιμετώπιση των αιμαγγειωμάτων έχουν υποστηριχθεί πολλές διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως η παρακολούθηση χωρίς κάποιο είδους επέμβαση, για την περίπτωση υποστροφής, η χειρουργική αφαίρεση, η κρυοθεραπεία, η θεραπεία με laser, η χρήση φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, ιντερφερόνη-α, προπρανολόλη) και η ενδοϊστική έγχυση σκληρυντικών παραγόντων (Zheng και συν 2013, Theologie-Lygidakis και συν. 2014). Κάθε μια από αυτές εμφανίζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, χωρίς ωστόσο να υπάρχει ομοφωνία στην παρούσα βιβλιογραφία όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους (Theologie-Lygidakis και συν. 2014).

### 3β) Λεμφαγγείωμα

Το λεμφαγγείωμα είναι μια αναπτυξιακή δυσπλασία των λεμφαγγείων που συχνά επηρεάζει την περιοχική κεφαλής και τραχήλου σε παιδιά (50-70%), ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί στο φατνιακό βλεννογόνο των νεογνών (Sunil και συν. 2012). Περίπου στις μισές περιπτώσεις η βλάβη είναι εμφανής συγγενώς και το 90% των περιπτώσεων εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 2 ετών (Vasconcelos και συν. 2011). Το «νεογνικό» λεμφαγγείωμα της φατνιακής ακρολοφίας περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1976 από τους Levin και συν., έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται στο 2,2% - 4% των υγιών νεογνών της μαύρης φυλής χωρίς να έχει εντοπιστεί ποτέ σε νεογνά άλλης φυλής και εμφανίζει μια αναλογία αγοριών : κοριτσιών 2:1, σε αντίθεση με το «τυπικό» λεμφαγγείωμα που δεν εμφανίζει φυλετική ή σεξουαλική προτίμηση (Wilson και συν. 1986). Η αιτιολογία του είναι άγνωστη αν και η καθαρή φυλετική προτίμηση και η συχνή αμφίπλευρη εντόπιση υπονοεί μια πιθανή αναπτυξιακή, γενετική αιτιολογία (Wilson και συν. 1986, FitzGerald και συν. 2009, Zarakas και συν. 2012).

Κλινικά, όταν εντοπίζεται στο βλεννογόνο της φατνιακής απόφυσης μοιάζει συνήθως με βλεννοκλή ή κύστη ανατολής. Εμφανίζεται σαν θολωτή κλυδάζουσα διόγκωση κυανού χρώματος με μέγεθος που ποικίλει από 1-9 mm (μέσο μέγεθος 3-4 mm). Η βλάβη εμφανίζει μια χαρακτηριστική προτίμηση για την περιοχική του πρώτου νεογνού γομφίου στην αναπτυσσόμενη φατνιακή ακρολοφία και στην γλωσσική περιοχική της ακρολοφίας της κάτω γνάθου. Τα περισσότερα νεογνά εμφανίζουν πολλαπλές βλάβες, με την πιο συχνή εντόπιση αυτών των βλαβών να είναι αμφίπλευρα στο βλεννογόνο της κάτω γνάθου (Wilson και συν. 1986, FitzGerald και συν. 2009, Zarakas και συν. 2012). Τα συμπτώματα του λεμφαγγείωματος στην περιοχική της φατνιακής ακρολοφίας νεογνών μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αιμορραγία, εξέλκωση λόγω τραυματισμού καθώς επίσης και δυσκολία στη λήψη τροφής (Vasconcelos και συν. 2011).

2013, Theologie-Lygidakis et al. 2014). However, no general agreement about the efficiency and safety of these strategies has been established in the pertinent literature, as all treatment options present advantages and disadvantages (Theologie-Lygidakis et al. 2014)

### 3b) Lymphangioma

Lymphangioma represent a developmental malformation of lymphatic vessels that has a marked predilection for the head and neck region of children (50-70%), and rarely it occurs on the neonatal alveolar ridge (Sunil et al. 2012). Approximately half of the cases are present since birth, and about 90% is developed before 2 years old (Vasconcelos et al. 2011). Lymphangioma of the alveolar ridges in neonates, which was first described by Levin et al. in 1976, is reported to occur in 2.2% to 4% of healthy black infants with not being found in any other racial group, and it has a 2:1 male-to-female distribution contrary to "typical" lymphangioma that shows no sex or racial predilection (Wilson et al. 1986, FitzGerald et al. 2009). Even though the etiology of the alveolar lymphangioma is unknown, the racial specificity and the bilateral site-specificity suggest a developmental, possibly genetic etiology (Wilson et al. 1986, FitzGerald et al. 2009, Zarakas et al. 2012).

Clinically, the lesions resemble a mucocoele or an eruption cyst. They range in size from 1mm to 9mm in diameter (averaging 3-4mm) and have a bluish domed fluid-filled appearance. The lymphangiomas have a characteristic site preference, being found at the first primary molar region of the developing alveolar ridge, and at the lingual surface of the mandibular ridge. Most affected infants display multiple lesions, with the most common distribution being bilateral lesions on the mandibular mucosa (Wilson et al. 1986, FitzGerald et al. 2009, Zarakas et al. 2012). Symptoms of lymphangioma on the alveolar ridge may include pain, hemorrhage, ulceration and difficulty in feeding (Vasconcelos et al. 2011).

As they are clinically similar to eruption cysts, differentiation is based on microscopic examination after surgical excision, thus it is thought that some previously reported cases of eruption cysts on the posterior alveolar ridge of black newborns could in fact represent lymphangiomas (Wilson et al. 1986, Zarakas et al. 2012).

Επειδή η κλινική εικόνα της βλάβης προσομοιάζει με την κύστη ανατολής και η τελική διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με ιστολογική εξέταση, θεωρείται πιθανό πως ορισμένα περιστατικά κύστεων ανατολής σε οπίσθιες περιοχές της φαρυγγικής ακρολοφίας σε νεογνά της μαύρης φυλής ίσως αποτελούσαν λεμφαγγειώματα (Wilson και συν. 1986, Zarakas και συν. 2012).

Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει καλοήγη πολλαπλασιασμό λεμφικών δομών ευρείας διαμέτρου μέσα σε χαλαρό υπόστρωμα ινώδους συνδετικού ιστού, που μπορεί να εμφανίζει φλεγμονώδη διήθηση. Αυτά τα αγγεία βρίσκονται κυρίως σε θέση ακριβώς κάτω από το επιθήλιο, δημιουργώντας αυτήν την χαρακτηριστική κλινική εικόνα, περιβάλλονται από λεπτό ενδοθηλιακό τοίχωμα με μονή κυτταρική στοιβάδα και μέσα στον αυλό τους υπάρχει ηωσινόφιλο πρωτεϊνικό υγρό, που αντιπροσωπεύει λέμφο μαζί με λεμφοκύτταρα και ερυθροκύτταρα. Αναφορικά με το ανοσοϊστοχημικό προφίλ, το λεμφαγγείωμα παρουσιάζει ασθενή έκφραση του CD-1 και ισχυρή έκφραση για το D2-40, ένα δείκτη που είναι χρήσιμος όταν απαιτείται διαφορική διάγνωση με βλάβες προερχόμενες από αιματικά αγγεία (Wilson και συν. 1986, FitzGerald και συν. 2009, Vasconcelos και συν. 2011, Sunil και συν. 2012, Kolay και συν. 2012).

Όσον αφορά την βιολογική συμπεριφορά του νεογνικού λεμφαγγειώματος, πρόκειται για μια καλοήγη αγγειακή δυσπλασία, που δεν εμφανίζει κακοήγη εξαλλαγή και υποστρέφει μετά από κάποιους μήνες χωρίς να χρειάζεται παρέμβαση, εκτός και αν δημιουργεί λειτουργικά προβλήματα στο νεογνό (Wilson και συν. 1986, FitzGerald και συν. 2009). Γι' αυτές τις περιπτώσεις έχουν προταθεί αρκετές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χειρουργική αφαίρεση, η χρήση σκληρωτικών παραγόντων, η εφαρμογή Laser CO<sub>2</sub> και η κρυοθεραπεία (Vasconcelos και συν. 2011, Kolay και συν. 2012).

#### 4) Μελάνωμα

Το μελάνωμα είναι ένας κακοήθης όγκος που οφείλεται σε εξαλλαγή των μελανοκυττάρων τα οποία προέρχονται από την νευρική ακρολοφία και μεταναστεύουν στη βασική στιβάδα του επιθηλίου κατά την ανάπτυξη του εμβρύου (Owens και συν. 2002).

Το μελάνωμα στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας είναι μια σπάνια κακοήθεια, που εμφανίζεται σε ηλικίες άνω των 40 ετών στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων και αποτελεί το 2% όλων των μελανωμάτων, και το 0,5% των κακοήθων όγκων του στόματος (Owens και συν. 2002, Gonzalez-Garcia και συν. 2005, Femiano και συν. 2008). Έχουν αναφερθεί εξαιρετικά λίγες περιπτώσεις στοματικού μελανώματος σε μικρότερη ηλικία (Owens και συν. 2002).

Κλινικά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε περιοχή του στόματος, συχνότερα όμως στην σκληρή υπερώα και στον φαρυγγικό βλεννογόνο της άνω γνάθου. Συνήθως είναι ασυμπτωματικό στα αρχικά στάδια και εμφανίζεται ως μελαγχρωματική κηλίδα ή όγκος, ενώ σε προ-

Histopathological examination reveals a benign proliferation of lymphatic structures in a loose fibrous connective tissue stroma with a number of inflammatory cells. Lymphatic vessels are mainly located just beneath the overlying epithelium, resulting in lymphangioma's characteristic clinical feature, exhibit a thin endothelial lining with a single cell layer and are partially filled with a proteic fluid material, which represents the lymphatic fluid, erythrocytes and few lymphocytes. Concerning the immunohistochemical profile, lymphangioma demonstrates a weak expression for CD-1 and strong expression for D2-40, a marker to be used in cases which the differential diagnosis with blood vessels is necessary (Wilson et al. 1986, FitzGerald et al. 2009, Vasconcelos et al. 2011, Sunil et al. 2012, Kolay et al. 2012).

As far the biological behavior is concerned, lymphangioma is a benign vascular malformation that does not present malignant transformation and regress spontaneously after several months, thus no intervention is needed unless it causes functional problems to the neonate (Wilson et al. 1986, FitzGerald et al. 2009). In these cases, many therapeutic modalities have been described such as surgical excision, intralesional sclerosing agent injections, Laser CO<sub>2</sub> therapy and cryotherapy (Vasconcelos et al. 2011, Kolay et al. 2012).

#### 4) Melanoma

Melanoma is a malignant neoplasm arising from melanocytes, which originate from the neural crest and migrate to the basal layer of the epithelium during the development of the embryo (Owens et al. 2002). Oral melanoma is a rare neoplasm, with the vast majority of these cases occurring in patients over 40 years of age, and constitutes 2% of all melanomas and 0.5% of all malignant oral tumors (Owens et al. 2002, Gonzalez-Garcia et al. 2005, Femiano et al. 2008). Extremely few cases of oral melanoma in younger patients have been reported (Owens et al. 2002).

Clinically, it can be present at any location in the oral cavity; however, it affects more frequently the hard palate and the maxillary alveolar mucosa. Oral melanoma is usually asymptomatic in the early stages and it presents normally as a pigmented patch or as a mass whereas in the advanced stages, it can show ulceration, bleeding, and rapid enlargement (Owens et al. 2002, Gonzalez-Garcia et al. 2005, Femiano et al. 2008).



χωρημένο στάδιο μπορεί να συνυπάρχουν εξέλκωση, αιμορραγία και μεγάλων διαστάσεων διόγκωση (Owens και συν. 2002, Gonzalez-Garcia και συν. 2005, Femiano και συν. 2008).

Ιστολογικά παρατηρείται αυξημένος αριθμός άτυπων μελανοκυττάρων ποικίλης μορφολογίας με υπερχρωματικούς πυρήνες, που σχηματίζουν αποικίες ή είναι άτακτα διανεμημένα στην περιοχή της βασικής στιβάδας πολλαπλασιαζόμενα κατά μήκος της (in situ φάση), ή μπορεί να διηθούν σε ακανόνιστους σχηματισμούς το χόριο (φάση διήθησης), ενώ όσον αφορά τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα, το μελάνωμα έχει αναφερθεί ότι μπορεί να είναι θετικό για NKFC3, S-100 πρωτεΐνη (πάνω από 95% των περιπτώσεων), HMB-45, Melan-A και βιμεντίνη (Uratani και συν. 2004, Gonzalez-Garcia και συν. 2005, Femiano και συν. 2008).

Η πρόγνωση για τους ασθενείς με μελάνωμα είναι γενικά πολύ κακή. Σε αντίθεση όμως με ότι ισχύει για τις μεγαλύτερες ηλικίες, σε όσες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μελάνωμα στοματικής κοιλότητας σε παιδιά αυτό παρουσιάζει λιγότερο επιθετική συμπεριφορά. Αυτό έχει αποδοθεί στο ότι οι βλάβες εμφανίζουν ένα διαφορετικό φαινότυπο από αυτόν που παρατηρείται στους ενήλικες, ή στην πιο αποδοτική ανοσο-επιτήρηση στις μικρές ηλικίες (Owens και συν. 2002).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η τοπική χειρουργική εξαίρεση σε ογκολογικά όρια, με βάση αυτήν τη βιολογική συμπεριφορά που προαναφέρθηκε και το γεγονός ότι δεν έχουν αναφερθεί υποτροπές στην παρούσα βιβλιογραφία, μειώνοντας έτσι την ανάγκη για πιο επιθετικές θεραπείες. Ωστόσο είναι επιτακτική η ανάγκη πλήρους ελέγχου, με όλες τις προβλεπόμενες εξετάσεις, για πιθανές μεταστάσεις κατά τη φάση της διάγνωσης αλλά και η μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς για πιθανή υποτροπή ή μεταστάσεις (Owens και συν. 2002).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση των προαναφερθέντων βλαβών στηρίζεται στα ιδιαίτερα κλινικά, ακτινογραφικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά που παρουσιάζει η κάθε μια από αυτές. Συγκεκριμένα ο MNON στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 6 μηνών ως μια διάχυτη, συμπαγής διόγκωση στην πρόσθια περιοχή της άνω γνάθου, συνήθως μεγάλων διαστάσεων (2-5 cm) τη στιγμή της διάγνωσης, που προκαλεί καταστροφή του οστού εμφανή στην ακτινογραφία. Επίσης από τα εργαστηριακά ευρήματα ιδιαίτερη σημασία έχει η ανίχνευση υψηλών επιπέδων βανιλομανδελικού οξέος στα ούρα ορισμένων νεογνών. Αντίθετα η κύστη ανατολής εμφανίζεται κατά την περίοδο ανατολής των νεογνών δοντιών έχοντας μικρότερες διαστάσεις (συνήθως λιγότερο από 0,6 cm) ως μαλακή, κλυδάζουσα διόγκωση συχνότερα στην περιοχή των νεογνών κεντρικών τομών της κάτω γνάθου, χωρίς να δημιουργεί

Histopathologically, there is a high density of atypical melanocytes, with variation in shape and hyperchromatic nuclei, that may form aggregates or may be irregularly distributed at the epithelial-connective tissue junction and proliferate toward the surface and laterally along the basal cell layer (in situ phase) or they may invade subepithelial connective tissue in a variety of forms (invasion phase). In relation with immunohistochemistry, it has been referred a variable positivity for melanoma associated antigens NKFC3, S-100 protein (more than 95% of lesions), HMB-45, Melan-A and vimentin (Uratani et al. 2004, Gonzalez-Garcia et al 2005, Femiano et al. 2008).

The prognosis of oral melanoma is extremely poor, in general. It has been reported that mucosal melanoma in pediatric patients display a much less aggressive character than do similar lesions in adult patients. The indolent behavior in the reported cases of oral melanoma in the very young, suggests that these lesions represent a different phenotype than the one encountered in adult patients. An alternative explanation for this behavior is more efficient immunosurveillance among very young people (Owens et al. 2002).

Based on the aforementioned behavior, pediatric mucosal melanomas are apparently appropriately treated with local excision and the fact that there is no recurrence in previous reports argues strongly for less aggressive therapy. However, there is an impending need for a comprehensive evaluation, with all the necessary tests, for metastatic disease at the time of diagnosis as also the subsequent postsurgical monitoring for local recurrence and metastasis (Owens et al. 2002).

## DISCUSSION - DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Differential diagnosis for all the aforementioned lesions is based on their special clinical, radiographic and laboratory findings. Specifically, MNON in the majority of cases appears in ages less than 6 months as a diffuse firm swelling in the anterior maxilla reaching a large size (2-5 cm) at the time of diagnosis, and causing osteolysis, which is apparent on the radiograph. Moreover, from the laboratory findings, the high levels of vanillyl mandelic acid (VMA) in the urine of some neonates with MNON can be very useful for the diagnosis. On the other hand eruption cyst appears during the eruption ages of the primary dentition in smaller size (usually less than 0,6 cm) as a soft and compressible on palpation swelling, with a predilection for the deciduous mandibular central incisors region, showing no radiographic findings, and needle aspiration from its inner reveals the cystic character of the lesion. Alveolar lymphangioma of the neonates presents a similar

ακτινογραφικά ευρήματα, ενώ η αναρρόφηση περιεχομένου από το εσωτερικό της βλάβης μπορεί να αποκαλύψει τον κυστικό χαρακτήρα της. Το λεμφαγγείωμα στη φατνιακή απόφυση νεογνών εμφανίζει κλινική εικόνα παρόμοια με την κύστη ανατολής, καθιστώντας την κλινική διαφορική διάγνωση δύσκολη. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του είναι η εμφάνιση μόνο σε νεογνά της μαύρης φυλής, από τα δεδομένα της μέχρι τώρα βιβλιογραφίας, οι μικρές διαστάσεις (μέσο μέγεθος 3-4 mm) και το γεγονός ότι συνήθως παρατηρούνται πολλαπλές βλάβες στο βλεννογόνο της ακρολοφίας της κάτω γνάθου αμφίπλευρα. Κλινικά στοιχεία που μπορεί να μας οδηγήσουν στην πιθανή διάγνωση του αιμαγγειώματος, είναι η αιμορραγία και η αίσθηση παλμού κατά την ψηλάφηση, ενώ η διενέργεια αγγειογραφίας είναι μείζονος σημασίας για την τελική διάγνωση. Τέλος το μελάνωμα είναι εξαιρετικά σπάνιο σε άτομα μικρής ηλικίας, συνήθως εντοπίζεται στην περιοχή της υπερώας ως μελαγχρωματική επίπεδη βλάβη και σπανιότερα σαν διόγκωση, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες βλάβες. Στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των προαναφερθέντων βλαβών θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και η διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, που επιβάλει και την ανάλογη αντιμετώπιση, με την κύστη ανατολής και τις αγγειακές βλάβες να μην απαιτούν συνήθως θεραπευτική παρέμβαση, σε αντίθεση με τον MNON που απαιτεί χειρουργική αφαίρεση και τακτικές επανεξετάσεις, λόγω των υψηλών ποσοστών υποτροπής (10-20%) και το μελάνωμα που είναι μια κακοήθης βλάβη.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαφορική διάγνωση βλαβών με κυανή απόχρωση στη φατνιακή περιοχή νεογνών, μπορεί να περιλαμβάνει κάποια αθώα παθολογική εξεργασία όπως η κύστη ανατολής, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία, αλλά και καταστάσεις όπως ο μελανωτικός νευροεξωδερμικός όγκος που είναι δυνατόν να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του νεογνού. Γι' αυτόν τον λόγο οι παιδίατροι, οι οδοντίατροι, οι παιδοδοντίατροι και οι γναθοπροσωπικοί χειρουργοί που θα έρθουν σε επαφή με το νεογνό, πρέπει να γνωρίζουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτών των εξεργασιών, ώστε να οδηγηθούν στην έγκαιρη διάγνωση και στην κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ/REFERENCES

- Aggelopoulou E, Alexandridis K, Katsikeris N, Aggelopoulos AP: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Case report. *Paedodontia* 16(3):147-152, 2002
- Araujo PPC, Tincani AJ, Paiva VP, Neta ISL, Cardinale IA, Pereira RDC, Brandalise SR: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (progonoma)-Clinical, radiological, pathological features and literature review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 2:111-115, 2007
- Bangi BB, Tejasvi MLA: Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: A rare case report with differential diagnosis and review of the literature. *Contemp Clin Dent* 3(1):108-112, 2012

clinical feature with eruption cyst; therefore differential diagnosis may be difficult. The appearance in black infants only, according to the current data, its small size (average 3-4 mm) and the fact that most affected infants display multiple lesions, with the most common distribution being bilateral lesions on the mandibular mucosa are included in its special characteristics. Hemorrhage and pulsation on palpation are clinical features that a possible diagnosis of hemangioma could be based on, but angiography is crucial for the final diagnosis. Finally, melanoma is extremely rare in young ages, commonly appearing on the hard palate as a pigmented patch and more rarely as a tumor, contrary to the other lesions. Different biological behavior, resulting in different treatment approach, should be included in the distinguishing characteristics of these lesions, as eruption cyst and vascular anomalies usually require no intervention, unlike MNTI which require surgical excision and a regular follow-up because of high recurrence rate (10-20%), and melanoma which is a malignancy.

## CONCLUSIONS

Differential diagnosis of bluish oral lesions on the neonatal alveolar ridge may include a innocent pathology of minor importance, such as eruption cyst, as also lesions like MNTI that could threaten infant's life. Consequently, pediatricians, pediatric dentists and maxillofacial surgeons, who will examine the neonate, have to be informed of the special characteristics of these lesions in order to diagnose them early and treat them appropriately.

- Barrett AW, Morgan M, Ramsay AD, Farthing PM, Newman L, Speight PM: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 93:688-698, 2002
- Bonet-Coloma C, Mínguez-Martínez I, Palma-Carrio C, Galán-Gil S, Penarrocha-Diogo M, Mínguez-Sanz JM: Clinical characteristics, treatment and outcome of 28 oral haemangiomas in pediatric patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 16(1):19-22, 2011
- Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirillo N: Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 37:383-388, 2008
- FitzGerald K, Barry S, Fleming P: Alveolar lymphangioma in infants: report of two cases. *J Ir Dent Assoc* 55(3):144-145, 2009

- Gantidis N, Georgiadis A, Arapostathis NK, Patsourou GI: Eruption of premature teeth: Symptoms - Problems. *Paedodontia* 21(1): 31-43, 2007
- George A, Mani V, Noufal A: Update on the classification of hemangioma. *J Oral Maxillofac Pathol* 18:117-120, 2014
- Gill JS, Gill S, Bhardwaj A, Grover HS: Oral haemangioma. *Case Rep Med*. 2012; 2012:347939. doi: 10.1155/2012/347939. Epub 2012 Feb 6.
- Gomez-Oliveira G, García-Rozado A, Luaces-Rey R: Intraosseous mandibular hemangioma. A case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13(8):496-498, 2008
- Goncalves CF, Costa NL, Oliveira-Neto HH, Jesus LA, Sant'Ana SS, Leles JL, Silva M, Mendonca EF, Batista AC: Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. *J Oral Maxillofac Surg* 68:2341-2346, 2010
- Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Martos PL, Nam-Cha SH, Rodriguez-Campo FJ, Munoz-Guerra MF, Sastre-Perez J: Melanoma of the oral mucosa. Clinical cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 10:264-271, 2005
- Handa H, Naidu GS, Dara BGB, Deshpande A, Raghavendra R: Diverse imaging characteristics of a mandibular intraosseous vascular lesion. *Imaging Sci Dent* 44:67-73, 2014
- latrou I, Adonopoulou M, Tzerbos F, Hatzigiannis N, Sklavounou A: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Report of a case with aggressive behaviour and review of the literature. *Paedodontia* 19(4):158-165, 2005
- Kolay SK, Jha PK, Sinha RK, Kumar P: Oral Lymphangioma: A Review. *J Clin Den Res Edu* 1:42-46, 2012
- Kruse-Losler B, Gaertner C, Burger H, Seper L, Joos U, Kleinheinz J: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: systematic review of the literature and presentation of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102:204-216, 2006
- Madrid C, Aziza J, Hlali A, Bouferrache K, Abarca M: Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: A case report and review of the aetiopathogenic hypotheses. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 15(5):739-742, 2010
- Nagaveni NB, Umashankara KV, Radhika NB, Maj Satisha TS: Eruption cyst: A literature review and four case reports. *Indian J Dent Res* 22:148-151, 2011
- Navas RMA, Mendoza MGM, Leonardo MR, da Silva RAB, Herrera HW, Herrera HP: Congenital Eruption Cyst: A Case Report. *Braz Dent J* 21(3):259-262, 2010
- Nazir B, Gupta H, Chaturvedi AK, Rao SA, Jena A: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: discussion of a case and a review of the imaging findings. *Cancer Imaging* 9:121-125, 2009
- Nelson ZL, Newman L, Loukota RA, Williams DM: Melanotic neuroectodermal tumour of infancy: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 33(6):375-380, 1995
- Neven J, Hulsbergen-van der Kaa C, Groot-Loonen J, de Wilde PCM, Merckx MAW: Recurrent melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a proposal for treatment protocol with surgery and adjuvant chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106:493-496, 2008
- Oliveira MG, Thompson LDR, Chaves ACM, Rados PV, Lauxen IS, Filho MS: Management of Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. *Ann Diagn Pathol* 8: 207-212, 2004
- Owens JM, Gomez JA, Byers RM: Malignant melanoma in the palate of a 3-month-old child. *Head Neck* 24(1):91-4, 2002
- Pattanayak (Mohanty) S, Ray JG, Richa, Mukherjee S, Mandal C, Chaudhuri K: Melanotic neuroectodermal tumour of infancy. *BMJ Case Reports* 2010; 10.1136/bcr.01.2010.2645.
- Puchalski R, Shah UK, Carpentieri D, McLaughlin R, Handler SD: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the hard palate: presentation and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 53:163-168, 2000
- Rustagi A, Roychoudhury A, Karak AK: Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. *J Oral Maxillofac Surg* 69:1120-1124, 2011
- Selim H, Shaheen, Barakat K, Selim: A Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: Review of literature and case report. *J Pediatr Surg*. 43:25-29, 2008
- Sunil S, Gopakumar D, Sreenivasan BS: Oral lymphangioma - Case reports and review of literature. *Contemp Clin Dent* 3(1):116-118, 2012
- Theologie-Lygidakis N, Schoinohoriti OK, Tzerbos F, latrou I: Surgical management of head and neck vascular anomalies in children: a retrospective analysis of 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117: 22-31, 2014
- Uratani AM, Perez DEC, Vargas PA, Jorge J, Lopes MA: Oral melanoma: review of the Literature. *Braz J Oral Sci* 3(9):428-432, 2004
- Vasconcelos MG, Santos BC, Lemos LCP, Ribeiro BF, Iglesias DPP, Vasconcelos RG, Costa de Medeiros AM: Oral lymphangioma: Case report. *RSBO* 8:352-356, 2011
- Werle AH, Kirse DJ, Nopper AJ, Toboada EM: Osseous hemangioma of the maxilla in an infant. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128(6):906-909, 2003
- Wilson S, Gould AR, Wolff C: Multiple lymphangiomas of the alveolar ridge in a neonate: case study. *Pediatr Dent* 8(3):231-234, 1986
- Yildirim G, Caliscan U, Akca CN, Dolanmaz D, Toy H: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the maxilla: A case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 6:351-354, 2011
- Zarakas M, Tsinidou K, Triantafyllou C, Megalogianni E, Tosios KI: Double eruption cyst in a newborn boy. Case report and review of the literature. *Hellenic Arch Oral Maxillofac Surg* 1:41-48, 2012
- Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, Qin ZP, Wang XK, Zhao YF: A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *Int J Clin Exp Med* 6(10):851-860, 2013

Διεύθυνση επικοινωνίας:  
**Νάντια Θεολογή-Λυγιδάκη**  
 Παπαδιαμαντοπούλου Str., Athens  
 115 28, Αθήνα, Ελλάδα  
 Τηλ: 210 7211869  
 e-mail: lygidakis-nadia@ath.forthnet.gr

Address:  
**Nadia Theologie-Lygidakis**  
 2 Papadiamantopoulou Str., Athens  
 115 28, Athens, Greece  
 Tel: 0030 210 7211869  
 e-mail: lygidakis-nadia@ath.forthnet.gr