

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.07.010

· 防治实践 ·

## 白色海绵状斑痣病例报道及文献复习

洪鹏宇<sup>1</sup>, 高嘉雄<sup>1</sup>, 王典日<sup>2</sup>, 唐瞻贵<sup>1</sup>

1. 中南大学湘雅口腔医学院, 中南大学湘雅口腔医院口腔颌面外科, 湖南长沙(410000); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院口腔外科, 四川成都(610041)

**【摘要】** 目的 探讨白色海绵状斑痣的病因、临床表现、诊断及治疗方法, 为临床诊疗提供参考。方法 对1例发生于口腔的白色海绵状斑痣病例的临床资料及相关文献进行回顾性分析。结果 白色海绵状斑痣是一种罕见的常染色体显性遗传病, 可有家族病史, 患者的角蛋白基因K4(Keratin 4)与K13(Keratin 13)突变被认为是主要病因。该病多始发于儿童及青少年, 在成年后趋于稳定, 表现为黏膜上广泛白色水波样褶皱, 质地柔软, 以双侧颊黏膜好发, 病理检查通常显示病变部上皮细胞角化过度, 棘层细胞内水肿与空泡性变, 而基底细胞大致正常。在临床上需与口腔白斑病、口腔扁平苔藓、口腔念珠菌病等疾病相鉴别。目前尚无特异性治疗方法, 常以局部涂抹维A酸, 应用漱口水保持口腔卫生清洁为主, 患者若无自觉症状也可不予治疗。该病预后良好, 无恶变倾向。结论 白色海绵状斑痣因较为罕见, 易被临床医生忽视, 诊断主要依靠病史询问、临床表现和病理检查, 今后的研究方向应致力于寻找更为有效的治疗手段。

**【关键词】** 白色海绵状斑痣; 口腔黏膜; 遗传病; 口腔白斑; 口腔扁平苔藓; 基因突变; 角蛋白

**【中图分类号】** R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)07-0464-04

**【引用著录格式】** 洪鹏宇, 高嘉雄, 王典日, 等. 白色海绵状斑痣病例报道及文献复习[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(7): 464-467.

**White sponge nevus: a case report and literature review** HONG Pengyu<sup>1</sup>, GAO Jiexiong<sup>1</sup>, WANG Dianri<sup>2</sup>, TANG Zhanguai<sup>1</sup>. 1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya School of Stomatology, Xiangya Stomatological Hospital, Central South University, Changsha 410000, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: TANG Zhanguai, Email: tangzhanguai@aliyun.com, Tel: 86-731-84805480

**【Abstract】** **Objective** To explore the etiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment of white spongy spot nevus, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data and related literature of a case of white cavernous nevus in oral cavity were retrospectively analyzed. **Results** White spongy nevus is a rare autosomal dominant hereditary disease with a family history. The mutations of keratin gene K4 and K13 in patients with white spongy nevus are considered to be the main causes. The disease usually starts in children and adolescents and tends to be stable in adulthood. It is characterized by extensive white water-wave folds on the mucosa, soft texture, and affects the bilateral buccal mucosa. Pathological examination usually shows excessive keratosis of epithelial cells, edema and vacuolation in spinous cells, while basal cells are generally normal. In clinic, it should be differentiated from oral leukoplakia, oral lichen planus and oral candidiasis. At present, there is no specific treatment method. Retinoic acid is often applied locally and gargle is used to keep oral hygiene and cleanliness. Patients can not be treated without conscious symptoms. The prognosis of the disease is good and there is no tendency of malignancy. **Conclusion** White spongy nevus is very rare and easily missed by clinicians. Diagnosis mainly depends on medical history, clinical manifestations and pathological examination. Future research directions should be devoted to finding more effective treatment.

**【收稿日期】** 2018-12-05; **【修回日期】** 2019-03-19

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(30872895, 81671003); 湖南省科技计划项目(2017SK4003)

**【作者简介】** 洪鹏宇, 医师, 硕士在读研究生, Email: hpy\_0713@163.com

**【通信作者】** 唐瞻贵, 教授, 博士, Email: tangzhanguai@aliyun.com, Tel: 86-731-84805480

**【Key words】** white sponge nevus; oral mucosa; hereditary disease; oral leukoplakia; oral lichen planus; gene mutation; keratins

**J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(7): 465-467.**

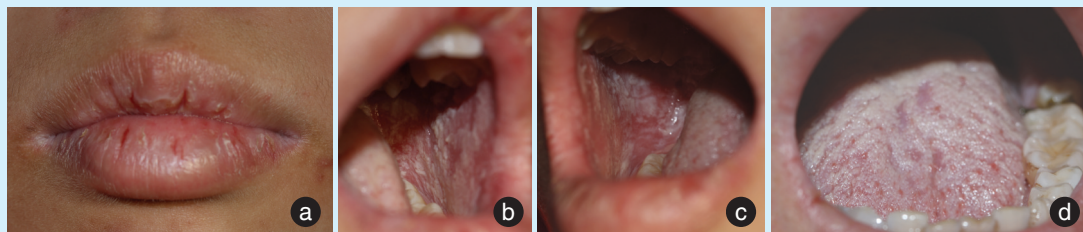
白色海绵状斑痣(white sponge nevus, WSN)是一种罕见的常染色体显性遗传病,由良性上皮内角化不良引起,临床上容易误诊误治。大多数情况下白色海绵状斑痣仅累及口腔黏膜,少数情况下也可累及鼻腔、食管、直肠和阴道黏膜<sup>[1]</sup>。其临床表现为灰白色的水波样褶皱或沟纹,常需与口腔白斑病、口腔扁平苔藓、口腔念珠菌病、咬颊症、白色水肿等相鉴别<sup>[2]</sup>。中南大学湘雅口腔医院黏膜科收治白色海绵状斑痣1例,现将病例报道如下。

### 1 病例报告

患者,男性,13岁,学生,因“发现口腔白膜6年

余”就诊,无疼痛,不影响进食,常伴黏膜增厚等异物感。临床检查:双侧颊部、舌背及下唇黏膜见广泛白色水波样皱褶覆盖,厚度不均,表面光滑,有小滤泡,扪之质软,稍用力可拭去部分皱褶(图1)。否认系统病史与传染病史。无药物过敏史,询问家族史后发现患者母亲及外公也有类似症状。临床初步诊断:白色海绵状斑痣。切取右颊病损黏膜进行活检,术后给予口服抗生素及复方氯己定液含漱。病理检查结果:鳞状上皮过度不全角化,棘细胞层增厚,部分棘细胞呈空泡性变。病理诊断:(右颊)白色海绵状斑痣(图2)。

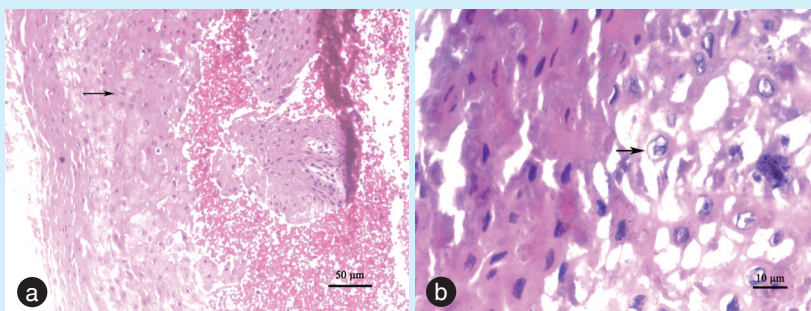
采集患者4 mL外周静脉血行DNA一代测序



a: 病变部位位于上下唇黏膜;b: 病变部位位于左侧颊黏膜;c: 病变部位位于右侧颊黏膜;d: 病变部位位于舌背黏膜

图1 患儿唇部及口腔内白色海绵状斑痣样损害

Figure 1 White spongy plaques on the lip and oral cavity of the child



a: 鳞状上皮不全角化,细胞增大,棘层增生,部分棘细胞呈空泡性变(图中箭头所示),比例尺:50 μm;b: 细胞核固缩,棘细胞呈空泡性变(图中箭头所示),比例尺:10 μm

图2 患儿右颊黏膜白色海绵状斑痣HE染色图片

Figure 2 HE staining images of white spongy nevus on the right buccal mucosa of the child

分析,检测结果示:角蛋白基因 K13 基因外显子 1A c.332T>C(编码区第332号核苷酸由T变为C),这一变化将改变K13基因编码序列中的第111个密码子,导致亮氨酸密码子被脯氨酸密码子替代。这一突变结果符合之前 Shibuya 等<sup>[3]</sup>的报道。

由于白色海绵状斑痣目前无特异性治疗方法,各种治疗方法效果均不显著。在本病例中予以患者

口服维生素及康复新液含漱,促进活检处伤口愈合,保持口腔卫生清洁。3个月后经电话随访与门诊复查,该名患者病情较治疗前无明显变化。

### 2 讨论

1909年白色海绵状斑痣由Hyde首次报道,1935年Cannon将其首次命名的同时也详细描述了

它的临床特征及病理学表现。该疾病是一种以黏膜上出现白色增厚海绵状斑块为特点的罕见遗传病,发病率仅为1/200 000,多见于儿童与青少年,无种族与性别差异,可有家族史<sup>[3-4]</sup>。笔者回顾近年来与白色海绵状斑痣相关国内外文献,并对其病因、发病机制、临床表现、诊断依据与相关治疗作一讨论。

### 2.1 病因与发病机制

白色海绵状斑痣是一种常染色体显性遗传的疾病,可以表现为明显的家族遗传史。以往也曾有在一个家庭出现3例白色海绵状斑痣患者的病例报告<sup>[5]</sup>。角蛋白是上皮细胞的主要结构蛋白,参与构成上皮细胞的细胞骨架。有多个研究表明<sup>[6-7]</sup>,白色海绵状斑痣的病因及发病机制与角蛋白基因K4、K13缺陷及其基因突变情况存在一定关系,最终可导致上皮角蛋白功能紊乱及病损形成。发生在K4、K13基因的突变位点上的微小变化将会改变角蛋白丝的排列与三维结构,破坏其正常结构和功能,引起口腔黏膜发育异常<sup>[8]</sup>。而在K13蛋白的 $\alpha$ -helix 1A域上已经发现一段高度保守的“突变热点”片段,所有与白色海绵状斑痣相关的突变位点都在该片段之上,所以今后对于白色海绵状斑痣在K13的基因及蛋白层面的研究将更为集中,但目前在K4上尚无类似发现<sup>[9]</sup>。

近年来有学者将散发性白色海绵状斑痣和家族性病例进行比较,发现5例散发性病例中只有1例出现了角蛋白突变<sup>[10]</sup>。目前来看,每个患者的突变情况不尽相同,并且基因突变位点与方式不规律。以往有学者通过构建白色海绵状斑痣小鼠模型发现,在K4基因突变的转基因小鼠口腔中,它们的黏膜上皮层与棘层中也出现了大量透明细胞和泡沫细胞,这与人类白色海绵状斑痣相似<sup>[11]</sup>。笔者认为,虽然小鼠与人的K4、K13基因作用可能存在不同,但这类动物模型无疑为揭示白色海绵状斑痣发病机制提供了思路。在本例中发现患者在K13基因上有一种杂合错义突变(332T>C),该突变类型被认为与白色海绵痣的发生有关<sup>[3]</sup>。这无疑再次明确了该疾病为白色海绵状斑痣的诊断。

### 2.2 临床表现

白色海绵状斑痣常在患者出生时已存在,于青春期达到高峰,在成年后逐渐趋于静止。通常以双侧颊黏膜好发,另外在舌部、口底、唇部、鼻腔、外阴、食道与直肠等无角化鳞状上皮覆盖的黏

膜上也可出现。具体表现为:灰白色的水波样褶皱或沟纹或灰白色斑,有特殊的珠光色,表面呈小的滤泡状,类似于海绵,质软,并具有正常黏膜的质地与弹性。病损通常可刮除,刮除后黏膜表面为形似正常的光滑面,病损常无痛且不出血。若出现疼痛与烧灼样感则常与病菌的继发感染有关<sup>[12]</sup>。虽然白色海绵状斑痣患者一般不会有口腔自主症状,但患者会经常抱怨黏膜质地的改变、病变处的外观异常以及有时出现的烧灼感<sup>[13-15]</sup>。该病例患者的临床表现与典型的白色海绵状斑痣一致,表现为双侧颊部、舌背及下唇黏膜见广泛白色水波样皱褶覆盖,较厚,表面光滑,角化程度较高的区域可见皱褶或滤泡状改变,以棉签稍用力可拭去,拭去后无明显出血。

### 2.3 诊断及鉴别诊断

白色海绵状斑痣通常可基于典型的口腔内黏膜白色病损及阳性家族史作出诊断,但在遇到一些轻症或散发病例时,常需结合病理诊断与基因分析以进一步确诊<sup>[10,14]</sup>。白色海绵状斑痣常在患者出生后即出现,呈现为黏膜上特殊的灰白色褶皱,表面柔软,病损可直接刮除,刮除后创面基本正常,不伴皮肤改变,可有家族史。典型病理学改变主要表现为:上皮增厚,表层过度不全角化;棘细胞层增厚可发生空泡性变,棘层上部角蛋白中间丝聚集;基底细胞增多,但分化良好。

临床上白色海绵状斑痣易被误诊,应与以下疾病进行鉴别:①口腔白斑,表面粗糙不能刮除的白色斑块,病理可表现为上皮单纯性增生或异常增生,棘层细胞增生但无空泡性变,是一种癌前病变,无家族史;②口腔扁平苔藓,好发于中年女性,为白色或灰白色小丘疹连接而成的线状花纹,病损不能刮除,常双侧发病,可伴有皮肤病损。病理表现为基底层细胞液化变性,固有层内有密集的淋巴细胞呈带状浸润;③口腔念珠菌病,由白色念珠菌感染引起,分型较多,发生于新生儿口腔中称为“鹅口疮”,口腔中满布白色假膜,稍高于黏膜表面,揭去后可见红色创面,常以涂片镜检发现芽孢与假菌丝来确诊;④白色水肿,表现为灰白色半透明面纱样斑片,多见于双侧颊黏膜咬合线附近,扪之柔软,无压痛。其余疾病如先天性厚甲症、毛囊角化病、先天性角化不良的口腔局部表征也可能形如白色海绵状斑痣,一般可根据这些疾病伴随的临床表现及全身症状来鉴别,如先天性厚甲症常伴随有指(趾)甲显著肥厚、掌跖角化过度等症状。



## 2.4 治疗与预后

白色海绵状斑痣被认为是一种良性病变,通常不会恶变,预后良好。所以在临床上的诊治应以能正确诊断和鉴别诊断,减少误诊与不必要的治疗为主<sup>[16]</sup>。但曾有文献报导,白色海绵状斑痣可合并金葡菌感染,这将引起症状恶化<sup>[17]</sup>。目前国内外学者对于白色海绵状斑痣尚无标准的治疗方法,既往有研究表明,一些白色海绵状斑痣患者在分别接受维A酸、氯己定、四环素等药物治疗后均取得一定的临床疗效<sup>[18-20]</sup>。也有学者通过局部手术切除的方法来治疗白色海绵状斑痣,取得疗效的同时2年后仍未复发<sup>[21]</sup>。上述方法无疑都给白色海绵状斑痣这种罕见疾病指明了治疗方向,但只能是特殊情况下的治疗手段,不能成为特异性的治疗方法。对于大部分白色海绵状斑痣患者,在全身应用抗生素或局部涂抹维甲酸后,虽然有一定治疗效果,但却非常有限。所以目前,当患者无自觉症状仅是抱怨口腔黏膜质地与外观的改变的情况下,一般无需治疗,应嘱其保持口腔卫生,防止口腔感染,定期复查<sup>[9]</sup>。现今白色海绵状斑痣相关基因研究已经在开展,未来基因治疗可能将成为一种有效的治疗方法。本病例中该例患者被确诊患有白色海绵状斑痣后,考虑到目前治疗方法有限且患者症状典型无特殊,故未予特殊治疗。在应用康复新液与口服维生素3个月后随访,检查发现症状较之前无明显变化。

现今,在白色海绵状斑痣的致病机制与特异性治疗方法上的研究尚不深入,这将可能成为进一步的研究方向。而为了减少漏诊、误诊与误治,在临床上遇到类似患者应注意做到详问病史,仔细查体,积极活检,明确诊断的同时开展正确的治疗,减少过度治疗。

## 参考文献

- [1] Jones KB, Jordan R. White lesions in the oral cavity: clinical presentation, diagnosis, and treatment[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2015, 34(4): 161-170.
- [2] Songu M, Adibelli H, Diniz G. White sponge nevus: clinical suspicion and diagnosis[J]. *Pediatr Dermatol*, 2012, 29(4): 495-497.
- [3] Shibuya Y, Zhang J, Yokoo S, et al. Constitutional mutation of keratin 13 gene in familial white sponge nevus[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 96(5): 561-565.
- [4] Sobhan M, Alirezai P, Farshchian M, et al. White sponge nevus: report of a case and review of the literature[J]. *Acta Medica Iranica*, 2017, 55(8): 533-535.
- [5] Sanjeeta N, Nandini DB, Premata T, et al. White sponge nevus: report of three cases in a single family[J]. *Oral Maxillofac Pathol*, 2016, 20(2): 300-303.
- [6] Westin M, Rekabdar E, Blomstrand L, et al. Mutations in the genes for keratin-4 and-13 in Swedish patients with white sponge nevus[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(2): 152-157.
- [7] Bakker E, Vermeer MH, Bosse T, et al. A novel keratin 13 variant in a four-generation family with white sponge nevus[J]. *Clin Case Rep*, 2017, 5(9): 1503-1509.
- [8] Rugg EL, Leigh IM. The keratins and their disorders[J]. *Am J Med Genet*, 2004, 131(1): 4-11.
- [9] Cai W, Jiang B, Yu F, et al. Current approaches to the diagnosis and treatment of white sponge nevus[J]. *Expert Rev Mol Med*, 2015, 17: e9.
- [10] Liu X, Li Q, Gao Y, et al. Mutational analysis in familial and sporadic patients with white sponge nevus[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165(2): 448-451.
- [11] Zhang JM, Quan JL, Ren YY, et al. Keratin 4 regulates the development of human white sponge nevus[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(6): 598-605.
- [12] Kimura M, Nagao T, Machida J, et al. Mutation of keratin 4 gene causing white sponge nevus in a Japanese family[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(5): 615-618.
- [13] Cai W, Chen Z, Jiang B, et al. Keratin 13 mutations associated with oral white sponge nevus in two Chinese families[J]. *Meta Gene*, 2014, 2(2): 374-383.
- [14] Kürklü E, Öztürk S, Cassidy AJ, et al. Clinical features and molecular genetic analysis in a Turkish family with oral white sponge nevus[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23(2): e144-e150.
- [15] Cai W, Jiang B, Feng T, et al. Expression profiling of white sponge nevus by RNA sequencing revealed pathological pathways[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 72.
- [16] Aghbali A, Pouralibaba F, Eslami H, et al. White sponge nevus: a case report[J]. *Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2009, 3(2): 70-72.
- [17] Marrelli M, Tatullo M, Dipalma G, et al. Oral infection by *staphylococcus aureus* in patients affected by white sponge nevus: a description of two cases occurred in the same family[J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(1): 47-50.
- [18] Mihai MM, Tovu SR, Giurcaneanu C, et al. Familial case of white sponge nevus-diagnosis and therapeutical challenges[J]. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2015, 23(3): 228-232.
- [19] Ootobe IF, De Sousa SO, Matthews RW, et al. White sponge naevus: improvement with tetracycline mouth rinse: report of four cases[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2010, 32(6): 749-751.
- [20] Satriano RA, Errichetti E, Baroni A. White sponge nevus treated with chlorhexidine[J]. *J Dermatol*, 2012, 39(8): 742-743.
- [21] Dufasne L, Magremanne M, Parent D, et al. Current therapeutic approach of the white sponge nevus of the oral cavity[J]. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*, 2011, 50(1): 1-5.

(编辑 张琳,刘曙光)