

# Lesiones pigmentadas de origen melanocítico en las mucosas y su evaluación mediante técnicas no invasivas

## Pigmented Mucosal Lesions of Melanocytic Origin and their Evaluation by Non-Invasive Techniques

Alejandra García Hernández<sup>1</sup>, Rodrigo Roldán Marín<sup>2</sup>, Blanca Carlos Ortega<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Odontóloga y Especialista en Medicina y Patología Oral, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México

<sup>2</sup> Profesor Asociado "C", Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; Dermatólogo asistente, Departamento de Dermatología,

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México

<sup>3</sup> Médica de base, Departamento de Dermatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

### RESUMEN

Las mucosas no están uniformemente pigmentadas y existen diversos grados de variación cromática, tanto en estado fisiológico como patológico. Las distintas tonalidades de coloración se deben a factores como el origen y la localización del pigmento, el grado de queratinización, número y actividad de los melanocitos, la vascularización y el tipo de tejido submucoso (óseo, cartilaginoso, muscular).

Las lesiones pigmentadas de las mucosas son un verdadero reto diagnóstico pues su origen es muy diverso. El melanoma maligno de mucosas se asocia con un mal pronóstico. La dermatoscopia y la microscopía confocal de reflectancia son auxiliares diagnósticos que, como en la piel, facilitan el reconocimiento oportuno de lesiones benignas y malignas de origen melanocítico.

**PALABRAS CLAVE:** Mucosa, lesión pigmentada, melanocito, dermatoscopia, microscopía confocal de reflectancia

### ABSTRACT

Mucosal pigmentation is not uniform and there are different grades of chromatic variation both in physiologic and pathological conditions. Such variations are determined by various factors including origin and location of the pigment, keratinization of the epithelium, number and activity of melanocytes, vascularity and underlying submucosal tissue (bone, cartilage and/or muscle).

Pigmented mucosal lesions pose a diagnostic challenge, since their origin is rather diverse. Mucosal melanoma has a very poor prognosis. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy are useful non-invasive diagnostic techniques for the timely diagnosis of benign and malignant mucosal lesions of melanocytic origin.

**KEYWORDS:** Mucosal tissue, pigmented lesion, melanocyte, dermoscopy, reflectance confocal microscopy

### Introducción

Las mucosas no están uniformemente pigmentadas y hay diversos grados de variación cromática tanto en estado fisiológico como patológico.<sup>1,2</sup> Las distintas tonalidades de coloración se deben a factores como origen y localización del pigmento, grado de queratinización, número y actividad de los melanocitos, vascularización y tipo de tejido submucoso (óseo, cartilaginoso, muscular).

Del mismo modo como se procede en la evaluación de las lesiones pigmentadas de la piel, el primer paso es determinar si la lesión de la mucosa es o no de origen melanocítico. La dermatoscopia es una técnica de diagnóstico no invasivo que permite el estudio *in vivo* de las lesiones pigmentadas. Sin embargo, hasta los dermatoscopios "de

bolsillo" resultan demasiado grandes para el abordaje de lesiones pigmentadas de ciertas regiones anatómicas, como el interior de la cavidad bucal; por ello, su uso está limitado a lesiones localizadas en el borde bermellón, la mucosa labial, y las partes dorsal y lateral de la lengua.<sup>4</sup> En cuanto a la mucosa genital, la dermatoscopia resulta útil para valorar lesiones en labios mayores, glande y prepucio.

### Lesiones pigmentadas de origen melanocítico

Antes de referirnos a las lesiones melanocíticas observables en las mucosas, es conveniente hacer una breve descripción de la embriología, fisiología e histología de los melanocitos en las mucosas.

### CORRESPONDENCIA

Rodrigo Roldán Marín ■ roroderm@yahoo.com  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Departamento de Dermatología. Calzada de Tlalpan 04800,  
Col. Sección XVI, 140080, México D.F. Teléfono: 4000-3000

En 1927,<sup>5</sup> Becker identificó los melanocitos en el epitelio bucal por primera vez y unos años después, Laidlaw y Cahn lograron aislarlos de muestras de tejido gingival.<sup>6</sup>

En la primera etapa de la vida intrauterina, los melanoblastos migran de la cresta neural hacia la epidermis y los folículos pilosos para convertirse en células dendríticas bien diferenciadas.<sup>7-9</sup> La región de cabeza y cuello es la primera zona anatómica donde aparecen los melanocitos, aproximadamente a las 10 semanas de gestación.<sup>9</sup>

Los melanocitos se localizan en la capa basal del epitelio de las membranas mucosas y están distribuidos de forma regular, entremezclados con las células basales. Las dendritas de los melanocitos se extienden para cubrir los queratinocitos vecinos y a través de las dendritas, la melanina es transportada a las células epiteliales.<sup>10-12</sup> Se ha observado un incremento en los melanocitos orales relacionado con la edad.<sup>13</sup>

Desde el punto de vista histológico, los melanocitos presentan núcleo redondo y pequeño, y citoplasma claro; y extienden sus dendritas a los queratinocitos adyacentes. Para visualizar mejor los melanocitos se utilizan tinciones especiales como Fontana-Masson. Mediante inmunohistoquímica, se emplean marcadores como S-100 y HMB-45. Diversos estímulos pueden aumentar la síntesis de melanina en las mucosas como traumatismos, cambios hormonales, medicamentos y/o radiación.<sup>14</sup>

### Pigmentación racial

En individuos de fototipo IV-VI puede llegar a observarse algo conocido como pigmentación racial de la cavidad bucal. Un estudio con 1,300 niños detectó pigmentación racial en 13.5% de esa población.<sup>14</sup> La pigmentación racial suele ser difusa y bilateral, aunque se han identificado algunos patrones.<sup>1,15</sup> La coloración varía de marrón cla-

ro a oscuro y las áreas más frecuentemente afectadas son las encías (excepto el borde marginal) y la mucosa bucal. Otros sitios pigmentados pueden incluir labios, paladar y lengua.<sup>1-3,15</sup> La pigmentación racial es inocua y el tratamiento solo tiene fines estéticos.

### Mácula melanótica

La mácula melanótica de la cavidad bucal es relativamente frecuente y se debe a mayor producción y depósito de melanina en la capa basal, la lámina propia o ambas, sin que haya incremento en el número de melanocitos.<sup>1-3</sup> En series grandes se ha observado que la incidencia varía de 0.4 a 0.7% de todas las biopsias de la cavidad bucal, siendo el borde bermellón y las encías los sitios más comúnmente afectados (60%). Las lesiones labiales suelen afectar el labio inferior (Figura 1), mientras que en las encías suelen estar limitadas a la parte anterior de la maxila. La relación hombre-mujer es 1:2 y la mayor incidencia se observa en la quinta década de la vida.<sup>16-17</sup> Hay controversia en cuanto a que la mácula melanótica pueda ser un proceso fisiológico o reactivo.<sup>1</sup> La lesión suele ser única, bien circunscrita y menor a 1 cm de diámetro. La coloración es marrón oscuro-negro o incluso azul-gris.<sup>1,15,18</sup> Las lesiones intraorales a menudo son más grandes que las localizadas en la mucosa labial.<sup>1</sup> A la dermatoscopia se observa predominio del patrón sin estructura (57.9%; Figuras 2 y 3); seguido del patrón con líneas paralelas, reticuladas y/o curvadas (37.1%; Figura 4); círculos o “anillos” (19.3%; Figura 5); y puntos (10%).<sup>4,18</sup>

Desde el punto de vista histológico, la lesión se caracteriza por procesos interpapilares cortos sin marcada actividad melanocítica. Suele observarse pigmentación de la capa basal y melanófagos en la lámina propia.<sup>2,19-20</sup> No se detectan melanocitos atípicos ni inmunorreactividad a HMB-45.<sup>20</sup>



Figura 1. Imagen clínica de mácula melanótica en borde bermellón.



Figura 2. Imagen clínica de mácula melanótica en glande.

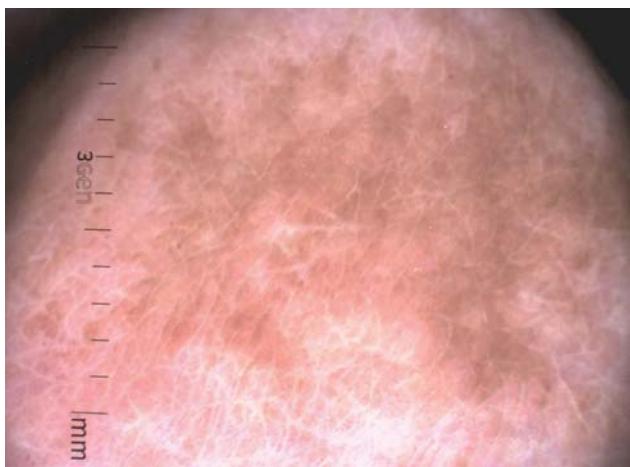


Figura 3. Imagen dermatoscópica que muestra coloración homogénea marrón claro y patrón sin estructura u homogéneo.



Figura 4. Imagen dermatoscópica que muestra patrón en líneas paralelas.

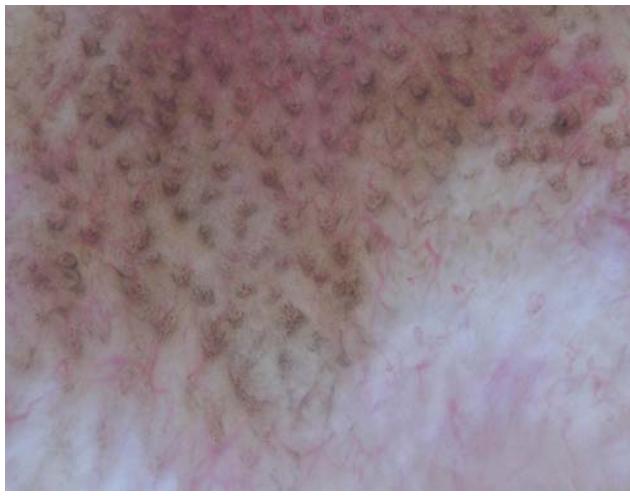


Figura 5. Imagen dermatoscópica que muestra patrón en círculos o anillos.

### Nevos melanocíticos

Los nevos melanocíticos orales son tumores benignos de melanocitos, mucho menos frecuentes que las neoplasias de piel. Un informe holandés cita una incidencia de 4.35 nevos melanocíticos orales extirpados anualmente por cada 10 millones de habitantes.<sup>21</sup>

Según su morfogénesis, estas proliferaciones melanocíticas pueden dividirse en 3 fases: 1) proliferación de melanocitos neoplásicos benignos a lo largo de la unión epitelio-mesénquima (nevo de unión); 2) migración de células hacia el compartimento mesenquimal (nevo compuesto); y 3) pérdida del componente de unión, de modo que todos los nevomelanocitos remanentes están localizados dentro del compartimento subepitelial (nevo subepitelial).<sup>11, 20, 22</sup> Estas fases corresponden a las variantes histológicas de los nevos melanocíticos orales.<sup>21</sup> Otras variantes menos frecuentes incluyen nevo azul, nevo combinado y nevo de Spitz.<sup>23-27</sup> Los nevos melanocíticos orales suelen ser máculas pequeñas y bien circunscritas, aunque también pueden tener apariencia papular o polipoide. Las lesiones sobrelevadas suelen ser menos pigmentadas, en tanto que las lesiones planas son intensamente pigmentadas. La coloración varía de marrón a azul-gris o negro y normalmente, la lesión tiene un color único y uniforme en toda su extensión. Los sitios comúnmente afectados son paladar duro, mucosa bucal y encías.<sup>20, 28</sup> No hay informes de malignización de nevos melanocíticos orales, incluso en pacientes con múltiples nevos cutáneos o nevos congénitos.<sup>28</sup> Tampoco hay evidencia de que los nevos melanocíticos orales sean marcadores para el desarrollo de melanoma maligno de la cavidad bucal.<sup>20</sup> No obstante, ante cualquier lesión nueva o de reciente aparición en la mucosa oral, es recomendable realizar una biopsia escisional para descartar un melanoma incipiente.<sup>28</sup>

### Melanosis del fumador (pigmentación melánica asociada al tabaco)

El tabaquismo ocasiona pigmentación melánica bucal difusa en las poblaciones asiática y europea.<sup>30-32</sup> Ha sido descrita en 21.5% de los fumadores y la intensidad de la pigmentación está relacionada con el número de cigarrillos consumidos.<sup>31</sup> La patogénesis parece tener relación directa con un efecto estimulante del tabaco sobre los melanocitos. Las áreas más comúnmente afectadas son encías, paladar duro, mucosa bucal y comisural, piso de boca y mucosa labial, donde suele observarse una coloración negro-marrón oscuro. Desde el punto de vista histológico, se detecta incremento en la síntesis de melanina en la capa basal del epitelio y puede haber melanófagos en el tejido conectivo subyacente, sin pigmento meláni-

co en la capa superficial del epitelio.<sup>33</sup> Esta condición no requiere de tratamiento y suele remitir espontáneamente después de interrumpir el consumo de tabaco.<sup>34</sup>

#### *Melanocantoma*

Es una tumoración rara y benigna, caracterizada por hiperplasia de queratinocitos en la capa espinosa y melanitos dendríticos. En la clínica, se observa una placa pigmentada de color marrón-negro, solitaria, aplanada, asintomática y bien circunscrita. Su patogénesis es incierta, aunque parece corresponder a un proceso tisular reactivo que suele involucionar de manera espontánea o después de una biopsia incisional. Tiende a manifestarse, sobre todo, en mujeres de raza negra y las áreas más afectadas de la cavidad bucal son mucosa oral, labio, paladar y encías.<sup>20,28-29</sup>

#### *Melanoma maligno de la cavidad bucal*

El melanoma maligno de la cavidad bucal es un tumor melanocítico agresivo y poco frecuente que representa 0.5% de todas las neoplasias orales.<sup>20,35-36</sup> Es más común en Japón y África que en países occidentales,<sup>37-39</sup> con predominio entre la cuarta y séptima décadas de la vida, afectando más a hombres que a mujeres. La etiología del melanoma maligno de la cavidad bucal es desconocida. Suele aparecer *de novo*, aunque cerca de 30% se desarrolla sobre lesiones pigmentadas previas, de meses o hasta años de evolución.<sup>35-41</sup> A la clínica, la fase inicial del melanoma maligno de la cavidad bucal puede manifestarse como una pigmentación homogénea y asintomática o bien, policroma con diversos tonalidades de negro, marrón, gris y/o rojo. La variante nodular suele tener un crecimiento más acelerado y se asocia con ulceración, sangrado, dolor y destrucción ósea (Figura 6). En ocasiones, las lesiones

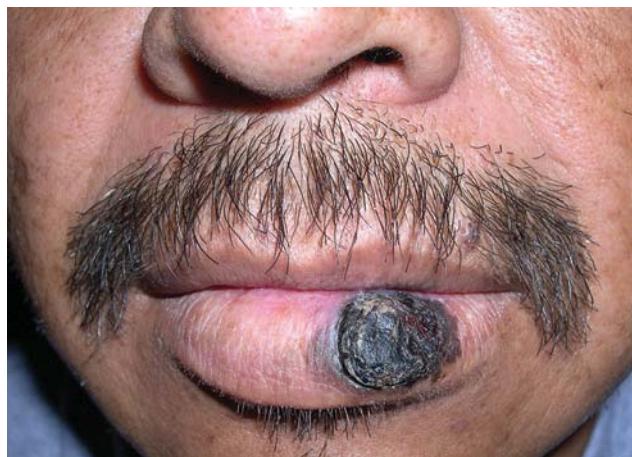


Figura 6. Imagen clínica de melanoma nodular en borde bermellón.

satélite pueden rodear al tumor primario. En la variedad amelánica no hay pigmentación y predomina el componente vascular. Los sitios más comúnmente afectados son paladar (40%) y encía maxilar (hasta en la tercera parte de los casos). Desde el punto de vista histológico, la fase de crecimiento radial corresponde a melanoma *in situ* y la fase de crecimiento vertical, a melanoma nodular o invasor. La estadificación histológica del melanoma maligno de la cavidad bucal según la clasificación de Clark, ampliamente utilizada en los casos de melanoma cutáneo, no ha sido plenamente validada en los casos de melanoma bucal debido a que en la lámina propia no hay análogos a la dermis reticular y papilar. Sin embargo, la clasificación TNM reconoce 3 estadios: I corresponde al tumor primario (cualquier T, N0, M0); II equivale al tumor con metástasis en ganglios linfáticos regionales (cualquier T, N1, M0); III corresponde al tumor con metástasis a distancia (cualquier T, cualquier N, M1).

El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica radical con márgenes amplios, lo cual suele ser difícil debido a las limitaciones anatómicas y la proximidad de estructuras vitales. Quimio y radioterapia no son eficaces en el tratamiento de este tumor, circunstancia que limita aún más el manejo. Las metástasis a distancia suelen afectar pulmón, hígado, cerebro o hueso. El pronóstico del melanoma maligno de la cavidad bucal suele ser malo y la sobrevida a 5 años es de aproximadamente 15%.<sup>42-44</sup>

Igual que en el caso de melanoma cutáneo, el diagnóstico temprano es crítico para el pronóstico y calidad de vida del paciente. La dermatoscopia ofrece la posibilidad de realizar el diagnóstico oportuno del melanoma maligno de la cavidad bucal.<sup>42-43</sup> La presencia de policromía (3 o más colores), detección de tonalidades azul, gris y/o blanco y el patrón sin estructura (aunque solo una parte de la lesión muestre el patrón sin estructura) es altamente sugestivo de malignidad (Figura 7). Estos criterios tienen una sensibilidad de 100% y una especificidad de 82.2% en el diagnóstico de melanoma.<sup>48</sup>

Otras técnicas de diagnóstico no invasivo, como microscopía de reflectancia confocal, también son auxiliares prometedores en la evaluación y el diagnóstico temprano de lesiones melanocíticas de la mucosa oral y genital.<sup>45-49</sup>

Una herramienta diagnóstica no invasiva consiste en la prueba de “frotamiento con gasa”, descrita en 2003.<sup>50</sup> Es un procedimiento sencillo, de gran utilidad para la detección de melanomas de la mucosa oral. Consiste en frotar la superficie de una lesión pigmentada con una gasa o torunda de algodón limpio y verificar si se tinge o no de negro. La comprobación visual de una mancha negra en la superficie de esos materiales establece el diagnóstico de



Figura 5. Imagen dermatoscópica que muestra policromía y presencia de colores azul, gris y blanco.

melanoma bucal. La técnica se fundamenta en el hecho de que los melanocitos tumorales, cargados de melanina, invaden las capas del epitelio hasta la superficie. Así, al frotar una lesión maligna pigmentada, el mecanismo de exfoliación mecánica hace que numerosas células repletas del pigmento se adhieran al material utilizado en la fricción dando lugar a una mancha negruzca. En cambio, en las lesiones benignas –como mácula melanótica o nevosa la gasa o torunda no se tiñe de negro porque las células que componen esas lesiones no invaden el epitelio. Sin embargo, advierten Hicks y Flaitz,<sup>51</sup> hasta 30% de los melanomas orales pueden mostrar solo crecimiento vertical a partir de la lámina propia; en cuyo caso, la prueba de “frotamiento con gasa” será negativa.

## Conclusión

Las lesiones pigmentadas de las mucosas representan un verdadero desafío diagnóstico. Pueden ser de diverso origen. El melanoma maligno de mucosas se asocia con mal pronóstico. La dermatoscopia y la microscopía de reflectancia confocal son auxiliares diagnósticos en lesiones pigmentadas de las mucosas oral y genital, pues facilitan el reconocimiento oportuno de lesiones benignas y malignas de origen melanocítico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Eisen D. "Disorders of pigmentation in the oral cavity". *Clin Dermatol* 2000; 18: 579-587.
- Lenane P, Powell FC. "Oral pigmentation". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 448-465.
- Ciçek Y, Ertas U. "The normal and pathological pigmentation of oral mucous membrane: a review". *J Contemp Dent Pract* 2003; 3: 76-86.
- Carli P, De Giorgi V, Cattaneo A, Giannotti B. Mucosal melanosis clinically mimicking malignant melanoma: non-invasive analysis by epiluminescence microscopy. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 434-436.
- Becker SW. "Melanin pigmentation". *Archs Dermatol Syphiol* 1927; 17: 259-309.
- Laidlaw GF, Cahn LR. "Melanoblasts in the gum". *J Dent Res* 1932; 12: 534-537.
- Takeda Y. "Existence and distribution of melanocytes and HMB-45-positive cells in the human minor salivary glands". *Pathol Int* 2000; 50: 15-19.
- De Luca M, D'Anna F, Bondanza S, Tito Franzini A, Cancedda R. "Human epithelial cells induce melanocyte growth in vitro but only skin keratinocytes regulates its proper differentiation in the absence of dermis". *Eur J Cell Biol* 1988; 46: 176-180.
- Bologna JL, Orlow SJ. "Melanocyte biology". En: *Dermatology*, 2<sup>a</sup> edición, Londres, Mosby, 2003: 44.
- Barrett AW, Scully C. "Human oral mucosal melanocytes: a review". *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 97-103.
- Fitzpatrick TB, Breathnach AS. "Das epidermale melanin-einheit-system". *Dermatol Wschr* 1963; 147: 481-489.
- Hicks MJ, Flaitz CM. "Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology". *Oral Oncol* 2000; 36: 152-169.
- Yanagisawa K, Haneji N, Ishimaru N, Hamano H, Hayashi Y. "Immunopathological analysis of mucosal melanocyte distribution in the human lower lip of the elderly". *Pathobiol* 1996; 64: 156-160.
- Amir E, Gorsky M, Buchner A, Sarnat H, Gat H. "Physiologic pigmentation of the oral mucosa in Israeli children". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 71: 396-398.
- Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G. "Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentation". *J Can Dent Assoc* 2004; 70: 682-683.
- Buchner A, Merrel PW, Carpenter WM. "Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa". *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 550-557.
- Kaugars GE, Heise AP, Riley WT, Abbey LM, Svirsky JA. "Oral melanocytic macules. A review of 353 cases". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 76: 59-61.
- Blum A, Simionescu O, Argenziano G, Braun R, Cabo H, Eichhorn A, et al. "Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS)". *Arch Dermatol* 2011; 147: 1181-1187.
- Ho KL, Dervan PO, Loughlin S, Powell FC. "Lipid melanotic macule: a clinical histopathologic, and ultrastructural study". *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 33-39.
- Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. "Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 606-616.
- Meleti M, Mooi WJ, Casparie MK, van der Waal I. "Melanocytic nevi of the oral mucosa. No evidence of increased risk for oral malignant melanoma: an analysis of 119 cases". *Oral Oncol* 2007; 43: 976-981.
- Grichnik JM, Rodnés A, Sober AJ. "Benign hyperplasias and neoplasias of melanocytes". En: *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6<sup>a</sup> edición. Nueva York, McGraw Hill, 2003: 882.
- Pinto A, Raghavendra S, Lee R, DeRossi S, Alawi F. "Epithelioid blue nevus of the oral mucosa: a rare histologic variant". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 429-436.
- Fistarol SK, Itin HP. "Plaque-type blue nevus of the oral cavity". *Dermatology* 2005; 211: 224-233.
- Nikai H, Miyauchi M, Ogawa I, Takata T, Hayashi Y, Okazaki K. "Spitz nevus of the palate. Report of a case". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990; 69: 603-608.
- Dorji T, Cavazza A, Nappi O, Rosai J. "Spitz nevus of the tongue with pseudoepitheliomatous hyperplasia. Report of three cases of a pseudomalignant condition". *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 774-777.
- Leopold JG, Richards DB. "The interrelationship of blue and common nevi". *J Pathol Bacteriol* 1968; 95: 37-46.

28. Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA. "Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17(6): e919-924.
29. Gaeta GM, Satriano RA, Baroni A. "Oral pigmented lesions". *Clin Dermatol*. 2002; 20: 286-288.
30. Hedin CA, Pindborg JJ, Daftary DK, Metha FS. "Melanin depigmentation of the palatal mucosa in reverse smokers: a preliminary study". *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 440-442.
31. Axell T, Hedin CA. "Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits". *Scand J Dent Res* 1982; 90: 434-442.
32. Hedin CA, Axell T. "Oral melanin pigmentation in 467 Thai and Malaysian people with special emphasis on smoker's melanosis". *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 8-12.
33. Hedin CA, Larsson Å. "The ultrastructure of the gingival epithelium in smokers' melanosis". *J Period Res* 1984; 19: 177-190.
34. Hedin CA, Pindborg JJ, Axell T. "Disappearance of smoker's melanosis after reducing smoking". *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 228-230.
35. van der Waal RJ, Snow GB, Karim AB, van der Waal I. "Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of eight cases". *Br Dent J* 1994; 176: 185-188.
36. Meleti M, Mooi WJ, Leemans CR, Vescovi P, Van der Waal I. "Oral malignant melanoma: review of the literature". *Oral Oncol*. 2007; 43: 116-121.
37. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO Jr, Krekorian EA, Poulson T. "Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases". *Cancer* 1985; 55: 1543-1551.
38. Lengyel E, Gilde K, Remenar E, Esik O. "Malignant mucosal melanoma of the head and neck". *Pathol Oncol Res* 2003; 9: 7-12.
39. Umeda M, Komatsubara H, Shibuya Y, Yokoo S, Komori T. "Premalignant melanocytic dysplasia and malignant melanoma of the oral mucosa". *Oral Oncol* 2002; 38: 714-722.
40. Gu GM, Epstein JB, Morton TH Jr. "Intraoral melanoma: long term follow-up and implication for dental clinicians. A case report and literature "review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 404-413.
41. Chaudhry AP, Hampel A, Gorlin RJ. "Primary malignant melanoma of the oral cavity: a review of 105 cases". *Cancer* 1958; 11: 923-928.
42. Hajar-Serviansky T, Gutierrez-Mendoza D, Galvan IL, Lammoglia-Ordiáles L, Mosqueda-Taylor A, Hernandez-Cázares Mde L, Tous-saint-Caire S. "A case of oral mucosal melanoma. Clinical and dermoscopic correlation". *J Dermatol Case Rep*. 2012; 6: 1-4.
43. Matsushita S, Kageshita T, Ishihara T. "Comparison of dermoscopic and histopathological findings in a mucous melanoma of the lip". *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1324-1326.
44. Shah JP, Huvos AG, Strong EW. "Mucosal melanomas of the head and neck". *Am J Surg*. 1977; 134: 531-535.
45. García-Hernández A, Roldán-Marín R, Iglesias-García P, Malvehy J. "In Vivo Noninvasive Imaging of Healthy Lower Lip Mucosa: A Correlation Study between High-Definition Optical Coherence Tomography, Reflectance Confocal Microscopy, and Histology". *Dermatol Res Pract*. 2013; 2013: 205-256.
46. Contaldo M, Agozzino M, Moscarella E, Esposito S, Serpico R, Ardigò M. "In vivo characterization of healthy oral mucosa by reflectance confocal microscopy: a translational research for optical biopsy". *Ultrastruct Pathol*. 2013; 37: 151-158.
47. Anuthama K, Sherlin HJ, Anuja N, Ramani P, Premkumar P, Chandrasekar T. "Characterization of different tissue changes in normal, betel chewers, potentially malignant lesions, conditions and oral squamous cell carcinoma using reflectance confocal microscopy: correlation with routine histopathology". *Oral Oncol*. 2010; 46: 232-248.
48. White WM, Rajadhyaksha M, González S, Fabian RL, Anderson RR. "Noninvasive imaging of human oral mucosa in vivo by confocal reflectance microscopy". *Laryngoscope* 1999; 109: 1709-1717.
49. Ferrari A, Agozzino M, Ardigò M, Covello R, Silipo V, Moscarella E, De Simone P, Catricalà C. "Dermoscopic and confocal microscopy patterns of vulvar mucosal melanotic macules". *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: e81-82.
50. Delgado-Azañero WA, Mosqueda-Taylor A. "A practical method for clinical diagnosis of oral mucosal melanomas". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2003; 8: 348-352.
51. Hicks MJ, Flaitz CM. "Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology". *Oral Oncol* 2000; 36: 152-169.