



Spontane bloedblaarvormende zwellingen van het mondslijmvlies

A. Vissink¹
A.M. van Coevorden²
F.K.L. Spijkervet¹
M.F. Jonkman²

Een 88-jarige man werd opgenomen op de afdeling Dermatologie van een academisch ziekenhuis wegens bulleus pemfigoïd van de huid. Tijdens zijn opname ontwikkelde hij bulleus aandoende, met bloed gevulde zwellingen van het mondslijmvlies. Het bleek te gaan om een op angina haemorrhagica bullosa gelijkende afwijking ten gevolge van een stoornis in de bloedstolling.

VISSINK A, COEVORDEN AM VAN, SPIJKERVET FKL, JONKMAN MF. Spontane bloedblaarvormende zwellingen van het mondslijmvlies. Ned Tijdschr Tandheelkd 2003; 110: 359-361.

Gegeven

Een 88-jarige man werd opgenomen op de afdeling Dermatologie van een academisch ziekenhuis vanwege een bulleuze dermatose van de huid. Op het moment van opname waren verspreid over de huid van het gelaat, de kin, de rug, de armen en de benen vesikels, blaren en erosies aanwezig, variërend in diameter van 0,5 tot 2 cm (afb. 1). Op de borst werden vier pral gespannen vesikels (stevige blaren) met een heldere inhoud gevonden op een erythematuze basis (afb. 2). Op het moment van opname waren de slijmvliesen van de mond en de genitaliën vrij van afwijkingen. Het teken van Nikolsky I op gezonde huid was negatief. Dit betekent dat het niet mogelijk was de klinisch gezonde huid rond de laesie te verschuiven. Het teken van Nikolsky II op de lesionale huid was positief. Dit betekent dat door druk uit te oefenen op de intacte blaar, de blaar zich naar lateraal uitbreidde.

Bij lichamelijk onderzoek werden aan hart, longen en buik geen bijzonderheden waargenomen. Het histopathologische onderzoek van de huid toonde een subepidermale blaar met een perivasculair lymfocytair ontstekingsinfiltraat met veel bijmenging van eosinofiele granulocyten in de papillaire dermis. Met behulp van direct immunofluorescentieonderzoek van de huid werd de diagnose bulleus pemfigoïd gesteld.

Gestart werd met toediening van prednisolon 60 mg per dag, die na een week weer snel werd afgebouwd tot 0. Tevens kreeg de patiënt doxycycline 100 mg 2dd en nicotinamide 500 mg 3dd en lokale huidapplicatie

van clobetasoldipropionaatzalf (Dermovate[®]). Ter bescherming van de mucosa van de maag werd gestart met omeprazol 20 mg 2dd. Met dit beleid gingen de huidafwijkingen in regressie.

Enkele dagen later ontstonden echter in de mond meerdere licht bloedende, paarsbruine, half bolronde verhevenheden die bij palpatie vast en elastisch aanvoelden. In eerste instantie werd gedacht aan een orale manifestatie van bulleus pemfigoïd. Ter medebeoordeling werd een kaakchirurg geraadpleegd.

Onderzoek en diagnose

Bij extraoraal onderzoek was sprake van een met grote bloedkorsten bedekte onderlip (afb. 3). Blaarvormende laesies werden niet gezien. Het klinische beeld zou kunnen passen bij ingedroogde, met bloed gevulde blaren. Intraoraal onderzoek toonde enkele licht bloedende, paarsbruine, half bolronde verhevenheden van het mondslijmvlies die bij palpatie vast en elastisch aanvoelden (afb. 4). Daarnaast was sprake van uitgebreide hematoomvorming in de mondbodem, de wangmucosa en de tong. In de onderkaak was een vervallen, extractierijpe restdentitie aanwezig.

De afwijking van het mondslijmvlies imponeerde niet als een orale manifestatie van bulleus pemfigoïd, maar leek eerder het gevolg van hetzij spontaan ontstane bloedblaren (angina haemorrhagica bullosa), hetzij een traumatische beschadiging van het mondslijmvlies door de scherpe, vervallen gebitselementen in de

Samenvatting

Trefwoorden:

- Oral medicine
- Mondziekten en kaakchirurgie
- Slijmvliesafwijking

Datum van acceptatie:

26 maart 2003.

Uit 'de afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde en 'de afdeling Dermatologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

Adres:

Prof. dr. A. Vissink

AZ Groningen

Postbus 30.001

9700 RB Groningen

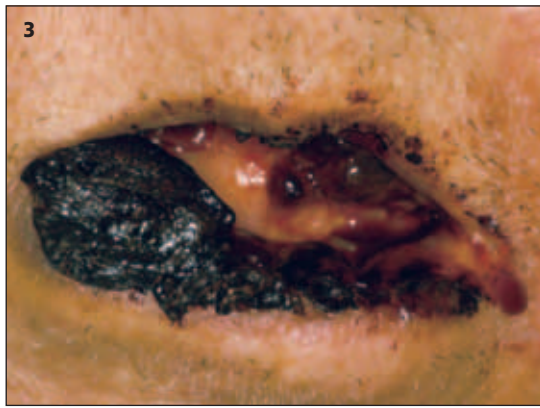
a.vissink@kchir.azg.nl



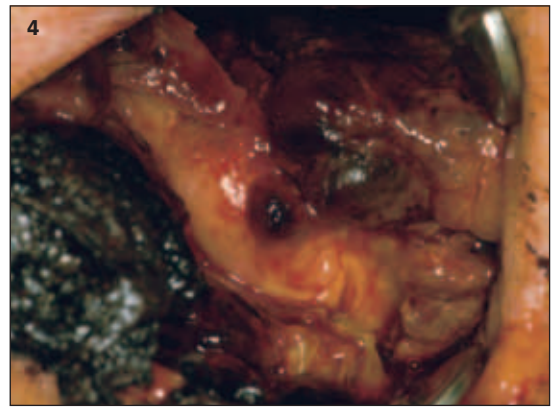
Afb. 1. Bullae en erosieve laesies op de huid van de benen.

Afb. 2. Bullae en erosieve laesies op de romp die zijn gelegen op een erythematuze basis.

Afb. 3. Met bloedkorsten bedekte onderlip; enkele met bloed gevulde blaren op de orale mucosa zijn zichtbaar.



Afb. 4. Licht bloedende, paarsbruine, half bolronde verhevenheden op de buccale mucosa.



onderkaak. Het gebitselement 46 was sterk mobiel en uit de alveole sijpelde vers bloed. Dit gebitselement werd verwijderd. De alveole werd overhecht en er werd een gaas met Cyklokapron® geapplied.

Aangezien de slijmvliesafwijking veel uitgebreider was dan op grond van de aanwezige gebitselementen kon worden verklaard, werd een bloedstollingsstoornis vermoed. Het reeds routinematig verrichte stollingsonderzoek gaf geen aanwijzingen voor grove stoornissen. De slechts licht verhoogde partiële tromboplastinetijd vormde op dat moment geen aanleiding voor verdere diagnostiek. Het advies was de extractierijpe restdentitie te verwijderen en te starten met chloorhexidinemondspoeling.

In korte tijd nam het bloedverlies toe tot klinisch zorgwekkende hoeveelheden. Het Hb-gehalte daalde vier punten, waarop, mede gezien een stijgend ureumgehalte, gastro-intestinaal bloedverlies werd vermoed.

Endoscopisch onderzoek door een kno-arts en vervolgens een gastro-enteroloog bracht in de pharynx, de larynx en in het bovenste deel van de oesophagus soortgelijke afwijkingen aan het licht als in de mond. Een bloeding hieruit was waarschijnlijk, hoewel bij endoscopie geen actief bloedende laesies werden gezien. Evenmin werd bij echografisch onderzoek van het abdomen vrij vocht in de buikholte gevonden. Op andere locaties kon evenmin bloeding worden aangetoond. De patiënt kreeg een bloedtransfusie met in totaal zes eenheden rode bloedcel concentraat (RBC) en uitgebreid stollingsonderzoek werd gestart in verband met het klinisch persisteren van de bloedingen. Inmiddels was er ook sprake van een gastro-intestinale bloeding.

Stollingsonderzoek toonde een normale protrombinetijd (14 seconden), een verlengde partiële tromboplastinetijd (maximaal 78 seconden), een verhoogde D-dimeer fractie, een sterk verlaagde concentratie van factor VIII (2% van normaal) en de aanwezigheid van antistoffen tegen factor VIII. Een verhoogde D-dimeer fractie wijst op een toegenomen fibrinolytische activiteit. De diagnose werd gesteld op een verworven hemofilie A op basis van auto-antistoffen tegen factor VIII. De behandeling werd gestart met 1 mg/kg prednisolon en een eenmalige toediening van geactiveerde recombinante stollingsfactor VIIa (Novoseven®). Hierop stabiliseerde de patiënt en gingen ook de orale laesies in regressie. Aangezien de dermatologische component in regressie was gegaan en de hematologische problematiek resteerde, werd de patiënt overgeplaatst naar

de afdeling Hematologie. Ter voorkoming van een steeds terugkerende beschadiging van de orale mucosa door de scherpe gebitselementen werden deze verwijderd na een voorbehandeling met Novoseven® om bloeding te voorkomen. Deze behandeling verliep zonder complicaties. Dezelfde avond werd de patiënt echter dood in zijn bed aangetroffen.

Discussie

Bulleus pemfigoïd is een vesiculobulleuze huidafwijking met in 50% van de gevallen ook blaren op de slijmvlieszen, vooral in de mondholte. De blaren zijn subepidermaal. Patiënten presenteren zich, zoals ook in deze casus, gewoonlijk eerst bij de huisarts of dermatoloog met jeukende afwijkingen (Stegenga *et al*, 2002). De behandeling bestaat uit lokale of systemische toediening van corticosteroiden waarop de afwijking snel in regressie gaat. Ondanks de goede reactie op de therapie is de mortaliteit hoog met 29% in het eerste jaar (Rzany *et al*, 2002). Vooral oude mensen (> 80 jaar) met bulleus pemfigoïd die worden behandeld met hoge doses systemische corticosteroiden, hebben een verhoogde kans te overlijden binnen een jaar. De eerste keus van therapie is nu lokaal klasse IV corticosteroidzalf (Joly *et al*, 2002). Bulleus pemfigoïd in de mondholte bestaat uit kleine vesikels, gevolgd door pijnlijke scherp begrensde erosies. Dergelijke afwijkingen worden vooral op het palatum gezien. Indien orale laesies ontstaan, zijn deze gewoonlijk voorafgegaan door huidlaesies (Wojnarowska *et al*, 2002). Het klinische beeld bij deze patiënt was dan ook in eerste instantie suspect voor een orale uitbreiding van bulleus pemfigoïd. Opvallend was echter dat de blaren zich ontwikkelden, ondanks de toepassing van systemische corticosteroiden. Ook was het vreemd dat de blaren niet zozeer het aspect hadden van slappe bullae, passend bij bulleus pemfigoïd, maar meer het aspect hadden van vaste bulleuze hematomen. Aangezien bij oriënterend onderzoek geen aanwijzingen voor een stollingsstoornis werden gevonden, werd de diagnose angina haemorrhagica bullosa vermoed. Dit is een afwijking met plotseling optredende orale, met bloed gevulde blaren zonder bekende oorzaak, zoals bijvoorbeeld een trauma, bloeddyscrasie of auto-immuun bulleuze dermatose (Deblauwe en Van der Waal, 1994; De las Heras *et al*, 1996; Curran *et al*, 2000; Giuliani *et al*, 2002). Bij deze

patiënt was weliswaar sprake van een laedering van de orale mucosa door een scherp gebitselement, maar de afwijkingen waren te uitgebreid om hierdoor te kunnen worden verklaard. Ook het overlijden van de patiënt moet hier niet aan worden toegeschreven. In hoeverre een eerdere diagnosticering en behandeling van de stollingsafwijking zou hebben geresulteerd in een langere overlevingstijd van de patiënt blijft de vraag gezien zijn verdere lichamelijke gesteldheid.

De behandeling van angina haemorrhagica bullosa bestaat uit het afnemen van een grondige medische anamnese om een onderscheid te maken tussen angina haemorrhagica bullosa en andere, vaak klinisch van groter belang zijnde afwijkingen. Het nemen van een biopt van de laesie kan zijn geïndiceerd evenals algemeen bloed- en stollingsonderzoek. Als andere afwijkingen kunnen worden uitgesloten, bestaat de behandeling uit meerdere malen dagelijks spoelen met een chloorhexidine mondspoeling (Giuliani *et al*, 2002).

Ondanks normale uitslagen van oriënterend stollingsonderzoek werd wegens de uitgebreidheid van de bloedblaren toch aan een onderliggende stoornis in de bloedstolling gedacht, die uiteindelijk ook werd gevonden. Aangezien het een verworven hemofilie op basis van circulerende antistoffen tegen factor VIII betrof, kon niet worden volstaan met het suppleren van factor VIII. Bij dergelijke patiënten is een behandeling met Novoseven[®] of factor VIII/Von Willebrand-factor geïndiceerd. Van verworven hemofilie A is bekend dat het in circa de helft van de gevallen gelijktijdig voorkomt met een andere aandoening (Green, 1981), in het bijzonder met auto-immuunaandoeningen bij 2% (Bossi *et al*, 1998) en tevens dat in 2 tot 5% van de gevallen een associatie met huidziekten bestaat, waaronder bulleus pemfigoïd (Green en Lechner, 1981; Lottenberg *et al*, 1987; Morrison *et al*, 1993; Lightburn *et al*, 2001; Maczek *et al*, 2002; Ly *et al*, 2002).

Zoals het klinische beeld van bovenstaande patiënt leert, kunnen verschillende afwijkingen naast elkaar voorkomen, hoewel het voor de hand ligt in eerste

instantie te denken aan een orale manifestatie van een auto-immuun bulleuze dermatose. In deze casus bestond echter een tweede auto-immuunziekte tegen een bloedstollingsfactor, die de bloedblaren in de mondholte veroorzaakte.

Literatuur

- BOSSI P, CABANE J, NINET J, ET AL. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998; 105: 400-408.
- CURRAN AE, RIVES RW. Angina bullosa hemorrhagica: an unusual problem following periodontal therapy. *J Periodontol* 2000; 71: 1770-1773.
- DEBLAUWE BM, WAAL I VAN DER. Blood blisters of the oral mucosa (angina bullosa haemorrhagica). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 421-444.
- GIULIANI M, FAVIA GF, LAJOLO C, MIANI CM. Angina bullosa haemorrhagica: presentation of eight new cases and a review of the literature. *Oral Dis* 2002; 8: 54-58.
- GREEN D, LECHNER K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200-203.
- HERAS ME DE LAS, MORENO R, NUNEZ M, GOMEZ MI, LEDO A. Angina bullosa hemorrhagica. *J Dermatol* 1996; 23: 507-509.
- JOLY P, ROUJEAU JC, BENICHOU J, ET AL. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321-327.
- LIGHTBURN E, MORAND JJ, GRAFFIN B, ET AL. Pemphigoïde et hemophilie acquise. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128: 1229-1231.
- LOTTENBERG R, KENTRO TB, KITCHENS CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1077-1081.
- LY A, ROTH B, CAUSERET AS, ET AL. Anti-laminin 5 pemphigoid and acquired haemophilia. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1104-1105.
- MACZEK C, THOMA-USZYSKI S, SCHULER G, HERTL M. Simultanes Auftreten eines Pemphigoids und einer Hemmkörperhämophilie. *Hautarzt* 2002; 53: 412-415.
- MORRISON AE, LUDLAM CA, KESSLER C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993; 81: 1513-1520.
- RZANY B, PARTSCHT K, JUNG M, ET AL. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002; 138: 903-908.
- STEGENGA B, VISSINK A, BONT LGM DE. Mondziekten en kaakchirurgie. Assen: Van Gorcum, 2000.
- WOJNAROWSKA F, KIRTSCHIG G, HIGHET AS, VENNING VA, KHUMALO NP. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2002; 147: 214-221.

An angina bullosa hemorrhagica like bullous disease of the oral mucosa

An 88 year-old man was hospitalized because of bullous pemphigoid of the skin with detectable autoantibodies against type XVII collagen. During his stay in the hospital, he developed easily bleeding hemorrhagic bullous lesions of the oral mucosa, which were thought to be an oral manifestation of bullous pemphigoid. A thorough blood examination showed acquired haemophilia A, related to the development of autoantibodies against factor VIII.

Summary

Key words:

- Oral medicine
- Oral and maxillofacial surgery
- Oral mucosal disease