

## Pemfigus oris

Een 33-jarige man ondervond sinds 3 maanden hinder van spontaan ontstane blaren op de gingiva en het slijmvlies van de wangen en het palatum. De blaren barstten snel na het ontstaan open, waarna pijnlijke ulceraties resteerden. Alvorens een kaakchirurg te consulteren, had de patiënt zijn huisarts, zijn tandarts en een kno-arts bezocht. De kaakchirurg nam een biopt van de slijmvliesafwijking op grond waarvan de diagnose pemfigus vulgaris werd gesteld. Na behandeling met systemische corticosteroiden door een dermatoloog trad herstel op.

Jaspers GWC, Jonkman MF, Vissink A. Pemfigus oris

Ned Tijdschr Tandheelkd 2006; 113: 206-208

### Gegeven

Een 33-jarige man had sinds 3 maanden hardnekkige klachten van de mond- en keelholte. De klachten bestonden uit het ogenschijnlijk spontaan loslaten van het slijmvlies van de wang en het palatum, een continue zeurende pijn en een bloedsmaak. Vanwege deze klachten had de man achtereenvolgens zijn huisarts, zijn tandarts en een kno-arts geconsulteerd. De voorgeschreven medicatie, bestaande uit chloorhexidinemondspoeling en amfotericine-B-zuigtabletten, sorteerde geen effect. Vervolgens werd hij door zijn huisarts en zijn tandarts naar een kaakchirurg verwezen.

### Anamnese en onderzoek

Bij de kaakchirurg omschreef de patiënt zijn klachten als spontaan ontstane blaren op de gingiva en het slijmvlies van de wangen en het palatum. Deze blaren gingen snel kapot met achterlating van een licht bloedend oppervlak. De blaren ontstonden onder andere tijdens het eten en konden worden opgewekt door lichte aanraking van het slijmvlies, bijvoorbeeld met een tandenborstel. Hij had daarbij het gevoel dat het slijmvlies gemakkelijk losliet van de onder-

grond. De afwijking was ongeveer 12 weken tevoren spontaan ontstaan op de gingiva ter hoogte van een derde molaar in de onderkaak. Sindsdien waren op meerdere plaatsen in de mond dezelfde laesies ontstaan. De slijmvliesafwijkingen gingen gepaard met een continue zeurende pijn, moeite met het eten van vast en gekruid voedsel en met een bloedsmaak. Er waren geen vergelijkbare klachten over de huid. De patiënt had een blanco medische voorgeschiedenis en gebruikte geen medicatie.

Bij extraoraal onderzoek werden geen afwijkingen gevonden, noch van de huid in het gelaat of elders op het lichaam, noch van de overige slijmvliesen. Het teken van Nikolsky van de huid was negatief. Met behulp van het teken van Nikolsky kan verlies van intraepitheliale cohesie worden aangetoond. Het teken van Nikolsky valt op te delen in twee verschijnselen. Het marginale teken waarbij de bestaande erosie zich uitbreidt als tractie, wordt gegeven op de randen van een bestaande blaar of een bestaand ulcus. Bij de directe variant ontstaat een blaar door druk te geven op een intact, gezond ogend oppervlak, los van de reeds bestaande afwijkingen (Doubleday, 1987; Grando et al, 2003).

Bij intraoraal onderzoek werd een goed onderhouden volledige dentitie zonder afwijkingen gezien. De gebitselementen 38 en 48 waren deels à vue. Blaarvormige laesies werden gezien beiderzijds in de buccale omslagplooï ter plaatse van de ondermolaren en op het slijmvlies van het palatum molle (afb. 1). Deels was sprake van nog intacte vesikels, die gemakkelijk kapot gingen bij voorzichtige aanraking, en deels van erosieve gebieden. Bij aanraking van het slijmvlies kwam de oppervlakkige epitheel laag gemakkelijk los, waarna een rode, bloedende, erosieve laesie resteerde (positief teken van Nikolsky).

Bij deze patiënt was derhalve sprake van een progressieve blaarvormende slijmvliesafwijking waarbij alleen het orale slijmvlies betrokken leek. Differentieel diagnostisch werd gedacht aan pemfigus oris, slijmvliespemfigoïd, mucosale lineaire IgA-dermatose, bulleuze lichen planus, erythema multiforme en epidermolysis bullosa acquisita (Eversole, 2001). Het teken van Nikolsky is echter alleen positief bij pemfigus oris.

**Afb. 1.** Erosieve laesies in de regio van gebitselement 48 en het buccale wanglijmvlies.



## Diagnostiek

Voor het bevestigen van de diagnose pemfigus oris is het van groot belang over goede bipten te beschikken. Het gaat daarbij om zowel een incisiebiopt van het intacte slijmvlies als om een biopt van de rand van de laesie zelf. In dit geval werd de overgang van blaar naar gezond ogend epitheel in het biopt betrokken. Uiterst zorgvuldige behandeling van het weefsel is noodzakelijk omdat het weefsel van blaarvormende afwijkingen vaak uiterst fragiel is. Tijdens de biopsie wil het nogal eens voorkomen dat de epitheelbekleding van de laesie verloren gaat en dat daardoor geen diagnose kan worden gesteld. Het biopt uit de afwijking werd gefixeerd in formaldehyde voor histologisch onderzoek en het biopt uit het intact ogende slijmvlies werd ingevroren om elders immunofluorescentieonderzoek te laten uitvoeren. Met het histopathologische onderzoek werd suprabasale splijting met acantholyse aangetoond (afb. 2). Acantholyse is progressieve scheiding van epitheelcellen. De immunofluorescentie bracht deposities van immuungammaglobuline G (IgG) in de intercellulaire substantie van de epidermis aan het licht (afb. 3), passend bij de diagnose pemfigus vulgaris.

## Behandeling

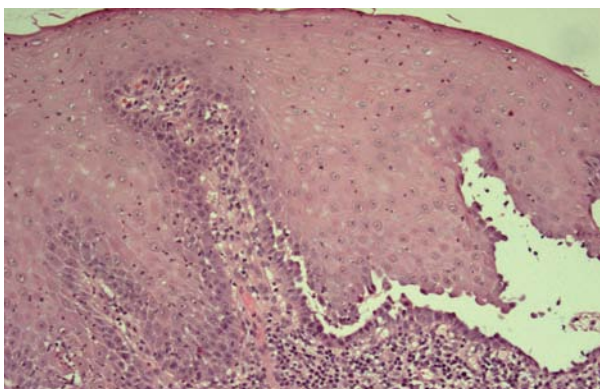
Voor de behandeling van de pemfigus vulgaris werd de patiënt verwezen naar een dermatoloog. Aanvankelijk werden gunstige resultaten bereikt met applicatie van systemische corticosteroiden in combinatie met het immunosuppressivum azathioprine. Helaas ontwikkelde de patiënt in toenemende mate leverfunctiestoornissen als bijwerking van de azathioprine. Deze medicatie werd derhalve gestaakt waarop de orale klachten recidiveerden. Hierop werd de dosis corticosteroid verhoogd en werd gestart met een dag per week methotrexaat en op de andere dagen foliumzuur. De afwijking reageerde hier goed op, maar ook deze medicatie is niet bij voorbaat vrij van systemische bijwerkingen.

## Beschouwing

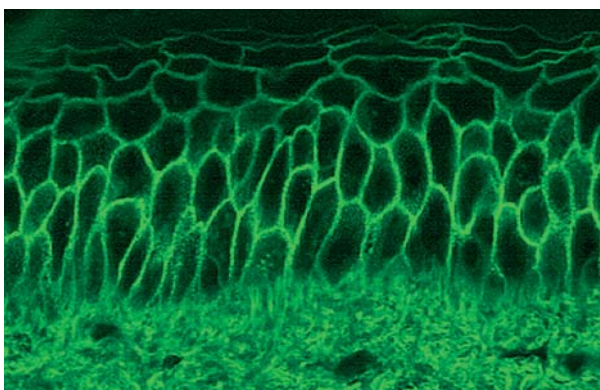
Pemfigus vulgaris is een chronische mucocutane aandoening met een auto-immune pathogenese (Black et al, 2005). Het is een wereldwijd voorkomende aandoening. De incidentie ligt in de orde van grootte van 0,1–0,4 per 100.000 per jaar. In Europa is de incidentie relatief laag. In Nederland worden jaarlijks gemiddeld 46 nieuwe patiënten met pemfigus gediagnosticeerd (Tóth, 2002).

Pemfigus kent 2 hoofdtypen. Het eerste hoofdtype is pemfigus vulgaris en dat betreft 80% van de gevallen (vulgaris = normaal). Bij pemfigus vulgaris worden in 50–70% van de gevallen orale laesies als eerste manifestatie van deze afwijking gevonden. Na enkele maanden kunnen alsnog cutane laesies ontstaan, maar de orale laesies kunnen ook de enige manifestatie van pemfigus vulgaris zijn. Een subtype van de pemfigus vulgaris is pemfigus vegetans, een relatief goedaardige variant. Bij dit subtype tracht het lichaam de door blaarvorming aangedane gebieden te herstellen door vorming van hyperplastisch granulatiweefsel (= vegetans). Als tweede hoofdtype komt pemfigus foliaceus voor (folia = blad). Pemfigus foliaceus komt enkel op de huid voor. Naast de 2 hoofdtypen is er ook nog een veel zeldzamere variant: paraneoplastische pemfigus. Deze variant is veel bedreigender omdat deze gepaard gaat met een onderliggend neoplasma, vaak een maligne lymfoom. Behandeling van deze variant verloopt uitermate moeizaam en vaak overlijden patiënten aan de maligne tumor of aan ademhalingsproblemen door acantholyse van het respiratoire epitheel (Tóth, 2002; Ettlín, 2005).

Klinisch presenteert orale pemfigus vulgaris zich als multiple



**Afb. 2.** Een histopathologische coupe met suprabasale splijting en vorming van bolle acantholytische cellen (met dank aan dr. J.E. van der Wal, UMC Groningen).



**Afb. 3.** Directe immunofluorescentie op perilaesionale huid bij pemfigus toont het karakteristieke 'kippengaas'-patroon van de in vivo IgG-depositie ter plaatse van de intercellulaire ruimten in de epidermis (met dank aan dr. M.C.J.M. de Jong, UMC Groningen).

erosieve ulcera die worden voorafgegaan door kort bestaande blaren die snel openbarsten door de geringe dikte van het blaaroppervlak. Na het openbarsten, resteren zeer pijnlijke, rode, ulceratieve laesies die bedekt kunnen zijn met een grijs beslag (Greenberg, 2002). Het teken van Nikolsky is vaak positief.

De voor pemfigus vulgaris karakteristieke blaren liggen in het epitheel, dat wil zeggen boven het niveau van de basale membraan. Circulerende autoantilichamen, vooral van het IgG-type, binden aan de glycoproteïne-adhesiemoleculen desmogleïne 3 en desmogleïne 1 in desmosomen (Vu et al, 1998). Deze desmosomen zijn verantwoordelijk voor de binding tussen de epitheelcellen. Wanneer desmogleïne echter wordt gebonden door een autoantilichaam, treedt verlies van adhesie tussen de cellen op: acantholyse. De plaveiscellen verliezen hierbij hun onderlinge integriteit en kunnen als ronde cellen in het histopathologische beeld worden waargenomen, de zogenaamde acanthocyten. Dit proces speelt zich af juist boven de basale cellen en op dit niveau wordt de blaar gevormd die door de zeer beperkte dikte snel openbarst. Hiermee komt de laag basale cellen onbedekt aan het oppervlak te liggen (Stoopler et al, 2003; Marx en Stern, 2003).

De diagnostiek bestaat, naast het herkennen van de klinische kenmerken, uit het nemen van een biopt uit de overgang van aangedaan weefsel naar gezond ogend slijmvlies voor histopathologisch onderzoek. Histologisch wordt het beeld in het gebied van blaar-

vorming gedomineerd door acanthose (celvermeerdering in het stratum spinosum) en suprabasale blaarvorming met acantholyse. Daarnaast wordt een tweede bipt genomen uit intact buccaal mondslimvlies voor immunofluorescentieonderzoek. Bij het directe immunofluorescentieonderzoek wordt onderzocht of de gezochte immunoreagentia aanwezig zijn in het onderzochte materiaal. Het weefsel wordt samengevoegd met gelabelde antilichamen tegen humane immunoglobulinen, complement en fibrine. Bij aanwezigheid van de immunodepositie reageert deze met het gelabelde antilichaam, hetgeen zichtbaar kan worden gemaakt onder een microscoop met ultraviolet licht (Sharafbayani et al, 2004).

De behandeling van pemfigus vulgaris is medicamenteus, waarbij een tijdige diagnose van belang is. Bij een tijdige diagnose kan de medicatie kortdurend zijn en de benodigde dosering laag (Greenberg, 2002; Stoopler et al, 2003). Vaak wordt de systemische corticosteroid prednisolon voorgeschreven. Initieel gebeurt dit met een hoge dosering van dagelijks 80 mg. Als de klinische kenmerken in regressie zijn, kan de dosis snel worden teruggebracht en in 5 maanden worden afgebouwd. Omdat langdurig gebruik van hoge doseringen prednisolon vaak leidt tot veel en/of ernstige bijverschijnselen wordt naast prednisolon een ander niet-steroid immunosuppressivum, bijvoorbeeld azathioprine, in een dosering van 3 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag voorgeschreven. Hierdoor kan de benodigde dosering prednisolon worden verlaagd met als gevolg dat de comorbiditeit vaak aanzienlijk minder is (Sirois et al, 2000; Stoopler et al, 2003; Ettlín, 2005). Bij klachten wordt gevarieerd in dosering en type medicatie, zodat uiteindelijk met een minimale dosering een maximaal effect kan worden bereikt. Regelmatige controle is echter essentieel.

Een vroegtijdige herkenning van pemfigus vulgaris vergroot de kans op volledige remissie van de klachten na het instellen op corticosteroiden. Zonder behandeling is pemfigus als gevolg van sepsis door *Streptococcus aureus* en uitdroging bij 75% van de patiënten fataal binnen 1 jaar na de eerste symptomen. Sinds de toepassing van corticosteroiden voor deze afwijking in 1950, is de mortaliteit gedaald tot 5%. Op dit moment wordt het percentage mortaliteit voornamelijk bepaald door complicaties van de ingestelde behandeling. De morbiditeit van pemfigus is sinds de introductie van corticosteroiden niet verder afgenomen. Dit heeft te maken met de iatrogene effecten van de ingestelde behandeling. Hierbij valt te denken aan steroidgeïnduceerde diabetes mellitus, hypertensie, verhoogde kans op infectie en embolie, osteoporose en vertraagde wondgenezing (Tóth, 2002; Marx en Stern, 2003).

### Tot slot

De behandeling van pemfigus vulgaris wordt gecoördineerd door een dermatoloog. De diagnose ligt echter niet altijd op het terrein van de dermatologie. In 50-60% van de gevallen met laesies van de huid zijn deze voorafgegaan door laesies van het mondslimvlies. Nog vaker ontwikkelen patiënten uitsluitend orale laesies. In het kader van het klinische verloop van het klachtenpatroon is het niet uitzonderlijk dat patiënten zich als eerste bij hun tandarts melden. Tijdige diagnostiek is van belang aangezien de bestaansduur van de afwijking een belangrijke afweging is bij de keuze van de behandeling. Bij vroege diagnostiek en behandeling worden bij patiënten met pure orale pemfigus na instelling op systemische corticosteroiden gunstige resultaten met een nagenoeg volledige remissie van het klinische klachtenpatroon bereikt. Mede door de hoge comorbiditeit is regelmatige controle nodig.

### Literatuur

- *Black M, Mignogna MD, Scully C.* Number II. Pemphigus vulgaris. *Oral Dis* 2005; 11: 119-130.
- *Doubleday CW.* Who is Nikolsky and what does his sign mean? *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1054-1055.
- *Ettlín DA.* Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 107-125.
- *Eversole LR.* Vesiculobullous and desquamative lesions. In: *Eversole LR. Clinical outline of oral pathology.* Hamilton: BC Decker Inc., 2001.
- *Grando SA, Grando AA, Glukhenky BT, Doguzov V, Nguyen VT, Holubar K.* History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: A reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 86-92.
- *Greenberg MS.* Ulcerative, vesicular and bullous lesions. In: *Greenberg MS, Glick M (eds.). Burket's oral medicine, diagnosis and treatment.* Hamilton: BC Decker Inc., 2002.
- *Marx RE, Stern D.* Biopsy principles and techniques and immune-based diseases. In: *Marx RE and Stern D. Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment.* Hong Kong: Quintessence Publishing Co. Inc., 2003.
- *Sharafbayani H, Jong MCJM de, Jonkman MF.* Betekenis van immunofluorescentie van de huid bij de diagnostiek van bulleuze auto-immuunziekten. *Ned Tijdschr Allerg* 2004; 6: 223-229.
- *Sirois D, Leigh JE, Sollecito TP.* Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 1156-1160.
- *Stoopler ET, DeRossi SS, Sollecito TP.* Mucous membrane pemphigoid. Update for the general practitioner. *NY State Dent J* 2003; 69: 28-31.
- *Tóth GG.* Management of pemphigus. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 2002. Academisch proefschrift.
- *Vu TN, Lee TX, Ndoye A, et al.* The pathophysiological significance of non-desmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 971-980.

### Summary

#### Oral pemphigus

A 33-year-old man suffered from spontaneously developing blisters of the oral mucosa. Firstly, the bullous lesions were observed in the third molar region, but they spread progressively over the buccal and palatal mucosa. The bullous lesions ruptured spontaneously, resulting in erosive lesions and pain. Before being referred to an oral and maxillofacial surgeon, the patient consulted his family doctor, his family dentist, as well as an ear-nose-throat-specialist. The oral and maxillofacial surgeon took a biopsy in order to confirm the clinical diagnosis pemphigus vulgaris. The patient was referred to a dermatologist for treatment with systemic corticosteroids and a non-steroid immunosuppressive drug. Subsequently, the mucosal lesions healed.

#### Bron

Uit 'de afdeling Kaakchirurgie en 'de afdeling Dermatologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen

Datum van acceptatie: 11 januari 2006

Adres: G.W.C. Jaspers, UMC Groningen, postbus 30.001, 9700 RB Groningen  
g.w.c.jaspers@kchir.umcg.nl