

J. Jackowski¹, M. Uršič¹, M. Kleine¹

Blasenbildende Erkrankungen der Mundschleimhaut

Blistering diseases of oral mucosa



J. Jackowski

Blasenbildende Erkrankungen der Mundschleimhaut zeigen sich in relativ milden aber auch sehr schmerzhaften und kräftezehrenden Verlaufsformen. Es treten sowohl genetisch bedingte (Epidermolysis bullosa [EB]) als auch erworbene (Pemphigus/ Pemphigoid) Arten von Blasenbildungen auf. Einige seltene angeborene Erkrankungen wie die Epidermolysis bullosa manifestieren sich schon in der Kindheit. Bei einigen dieser Erkrankungen können kleine Traumen zu Blutungen führen und demonstrieren damit die hohe Verletzbarkeit der betroffenen Schleimhautareale. Die Patienten beklagen häufig die alltäglichen krankheitsbedingten Einschränkungen der Funktionen des Kauorgans wie beispielsweise der Nahrungsaufnahme. Fehldiagnosen über einen Zeitraum von Wochen oder Monaten führen zu Verwechslungen mit anderen rezidivierenden oralen Schleimhautveränderungen. Eine Voraussetzung für die Diagnose oraler blasenbildender Erkrankungen ist die kombinierte klinische und pathologische Befundung. Vor dem Hintergrund einer indizierten Therapie mit Immunsuppressiva müssen Biopsien für histopathologische und direkte/ indirekte Immunfluoreszenz-Untersuchungen durchgeführt werden, um eine präzise Diagnose stellen zu können. Wegen der hohen Komplexität bei diesen oralen Schleimhauterkrankungen ist eine interdisziplinäre Vorgehensweise, in die Zahnärzte, Ärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Dermatologen, Ophthalmologen, Pathologen und Pädiater eingebunden sind, unerlässlich. Der zahnärztliche Praktiker sollte über ein dezidiertes Wissen zu den blasenbildenden Veränderungen an der Mundschleimhaut verfügen, um sie zu erkennen, zu therapieren und um den Zeitpunkt nicht hinauszuzögern, an dem eine Zuweisung an Fachzentren erforderlich wird. Die rechtzeitige Diagnose und der hierdurch frühzeitige Behandlungsbeginn verbessern das Therapieergebnis und damit die Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf. (Dtsch Zahnärztl Z 2012, 67: 637–648)

Schlüsselwörter: Mundschleimhaut, blasenbildende Erkrankungen, Epidermolysis bullosa, Pemphigus, Pemphigoid, Viruskrankheiten

Blistering mucocutaneous diseases of the oral cavity can range from relatively mild to extremely painful and debilitating. Both genetic (inherited/ Epidermolysis Bullosa) as well as acquired (autoimmune/ Pemphigus/ Pemphigoid) forms of blistering can occur. Some rare hereditary forms, such as epidermolysis bullosa, usually have onset in infancy. Affected oral tissues are extremely vulnerable with a tendency to bleed when subjected to minor trauma. Patients affected by these chronic, painful blistering disorders often complain of discomfort with eating and performing daily oral functions. These subjects are frequently misdiagnosed for weeks to months since their lesions are frequently confused with other recurrent oral lesions. Clinico-pathological correlation is a sine qua non for the diagnosis of oral blistering diseases. It is essential to perform biopsy for histopathology and direct/ indirect immunofluorescence test to establish a firm diagnosis, bearing in mind that the treatment of these diseases often requires long term treatment with immunosuppressants. Because some of these diseases have a high complexity it is extremely important to require management by a multidisciplinary team consisting of the dentist, oral and maxillofacial surgeon, dermatologist, ophthalmologist, pathologist and pediatrician. The dental practitioner should have a proper knowledge of these diseases to recognize and treat them, or refer patients when appropriate. Early recognition and treatment will improve therapeutic outcome and disease prognosis.

Keywords: oral mucosa, blistering diseases, epidermolysis bullosa, pemphigus, pemphigoid, viral infections

¹ Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Sektion Special Care, Department für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/ Herdecke

Peer-reviewed article: eingereicht: 30.07.2012, Fassung akzeptiert: 03.08.2012

DOI 10.3238/dzz.2012.0637-0648

Blasenbildende Erkrankungen	Klinik	Symptome in der Mundschleimhaut
Epidermolysis bullosa acquisita	pralle Blasen an mechanisch belasteter Schleimhaut (Mundhöhle, Ösophagus, Pharynx, Larynx, Gastrointestinaltrakt, Niere und ableitende Harnwege)	Blasen, Erosionen, flache Ulzera
Epidermolysis bullosa hereditaria	Blasenbildung an Haut und Schleimhaut (Ausbreitung: Integument, palmoplantar, Mundhöhle)	äußerst vulnerabel, Blasen sowie chronisch dolente Erosionen
Bullöses Pemphigoid	pralle Blasen an Stamm, Extremitäten sowie Schleimhäuten (Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus, Augen, Nase, Anogenitalbereich)	Papulovesikel, urtikarielle Plaques mit prallen Blasen
Pemphigoid gestationis	pleomorphes Exanthem, stammbetont; Schleimhäute kaum betroffen	–
Vernarbendes Schleimhautpemphigoid	verhornendes Integument befallen; vor allem Blasen und Erosionen an den Schleimhäuten (Nase, Mundhöhle, Ösophagus, Konjunktiven, Genitalbereich)	initiale Blasen; später Erosionen, Ulzera, Vernarbungen
Lichen planus pemphigoides	Blasenbildung auf den lichenoiden Papeln als auch auf befallener Haut und Schleimhaut	Ulzerationen an der posterioren bukkalen Mukosa
Bullöser systemischer Lupus erythematoses	Vesikel und Blasen auf lichtexponierten Arealen; Schleimhautbeteiligung selten	Makro- und Mikro-Bläschen auf gerötetem Grund
Pemphigus erythematosus	schlaffe, intraepidermale Blasen auf Gesicht, Kopfhaut, medialer Brust, medialem Rücken; Schleimhäute nicht beteiligt	–
Pemphigus foliaceus	krustös belegte Erosionen an Kapillitium und den seborrhoischen Hautarealen; Schleimhäute nicht beteiligt	–
Pemphigus herpetiformis	straffe Blasen und Erosionen auf geröteter Haut (meist stammbetont) und den Schleimhäuten	seltene Beteiligung
Pemphigus seborrhoicus	krustös belegte Erosionen an Kapillitium und den seborrhoischen Hautarealen; Schleimhäute nicht beteiligt	–
Pemphigus vulgaris	schlaffe Blasen bzw. Erosionen an der Haut (meist stammbetont) und den Schleimhäuten (Konjunktiven, Oro- und Nasopharynx, Larynx)	in allen mechanisch belasteten Bereichen
Pemphigus vegetans	schlaffe Blasen bzw. Erosionen an der Haut und den Schleimhäuten (vor allem an der Vulva, anal, axillar, inguinal, oral sowie in Mundwinkeln und Nasolabialfalten)	rötliche papilläre Vegetationen
Arzneimittelinduzierter Pemphigus	stammbetonte, fragile Blasen	Erosionen möglich
IgA-Pemphigus	Bläschen/ Pusteln im Bereich der Intertrigines; Schleimhautbeteiligung selten	äußerst seltene Beteiligung
Paraneoplastischer Pemphigus	pleomorphes, palmoplantares Exanthem; hämorrhagische Erosionen an den Schleimhäuten	mit Erosionen und Ulzerationen des Oropharynx, die sich bis auf das Lippenrot erstrecken
Lineare IgA-Dermatose	pralle Bläschen und Blasen v. a. im Gesicht, Kapillitium und Anogenitalbereich; Ulzerationen und Vernarbungen der Schleimhaut	Ulzerationen häufig mit pharyngealer und ösophagealer Beteiligung
Subkorneale Pustulose	schlaffe Pusteln bzw. krustig belegte Erosionen an der Haut (v. a. Stamm, intertriginöse Bereiche und Kopf); Schleimhautbeteiligung fehlt	–
Dermatitis herpetiformis	Vesikel/ Papulovesikel mit starkem Pruritus an Extremitätenstreckseiten, Schultern, Sakralregion, Gesäß und Kapillitium, in Assoziation mit glutensensitiver Enteropathie	–
Herpes simplex	gruppierte Vesikel und Pusteln an Haut und Schleimhaut	multiple disseminierte Bläschen, die sich in konfluierende Erosionen umwandeln

Herpes Zoster	dermatomal gebundene Vesikel und Pusteln	flache Erosionen, selten Bläschen
Herpangina	i. d. R. keine extraoralen Bläschen	„perlschnurartig“ angeordnete Bläschen, vermehrt im dorsalen Mundabschnitt (Gaumen, Uvula, Pharynx, Tonsillen)
Erythema exsudativum multiforme	fehlende, schwache oder ausgeprägtere Blasenbildung der Haut und Schleimhaut	meist konfluierende Ringe mit zentralen Papeln oder Blasen

Tabelle 1 Blasenbildende Erkrankungen, klinische Symptome und orale Läsionen [2, 7, 27, 33].

Table 1 Blistering diseases, clinical symptoms, and oral lesions [2, 7, 27, 33].

1 Einleitung

Blasenbildende Erkrankungen der Mundschleimhaut können für die betroffenen Patienten qualvoll sein, und sie bedeuten für den Oralmediziner eine anspruchsvolle diagnostische und therapeutische Herausforderung. Die klinische Diagnostik ist erschwert, weil die pathognomonischen Bläschen oder Blasen meist rasch platzen und damit eine frühe, detaillierte Befundung der eigentlichen Primärläsion nicht mehr möglich ist. In der Folge entstehen unspezifische Sekundäreffloreszenzen wie atypische Gingivitiden, Desquamationen oder Erosionen, die in keine primäre Ätiologie mehr eingeordnet werden können. Ursachen für die Entstehung von Bläschen/ Blasen an der Mundschleimhaut können mechanische Irritationen, Säure-/ Laugenverätzungen, Verbrennungen, angeborene Strukturstörungen in der Haut/ Schleimhaut, bakterielle und virale Infektionen und Medikationen sein. Da für die Therapie und Prognose dieser Erkrankungen die frühzeitige Diagnose von größter Bedeutung ist, sind abgestimmte fachärztliche Untersuchungen in Form dermatologischer und ophthalmologischer Konsilien indiziert. Patho- und immunhistologische Untersuchungen sowie Serum-Antikörperanalysen vervollständigen eine umfassende differentialdiagnostische Abklärung. Nicht jede blasenbildende oder erosive Alteration der Mundschleimhaut muss therapiert werden, andererseits kann z. B. der Pemphigus vulgaris bei unzureichender Immunsuppression auch letal verlaufen. Kinder mit Epidermolysis bullosa junctionalis gravis (letalis) Typ Herlitz überleben kaum die ersten Lebensjahre.

Allgemein erfolgt bei den bullösen Dermatosen eine Klassifizierung in zwei Gruppen. Zu den genetisch bedingten

Strukturstörungen in der Haut (hereditäre Epidermolysen) gehören die Epidermolysis bullosa hereditaria und der Pemphigus chronicus benignus familiaris. Eine immunologische Ursache mit Blasenbildung durch Auto-Antikörper gegen dermale Strukturen liegt dem bullösen Pemphigoid, dem vernarbenden Schleimhautpemphigoid, dem Pemphigoid gestationis, der Dermatitis herpetiformis Duhring, der linearen IgA-Dermatose, der Epidermolysis bullosa acquisita und der chronischen bullösen Dermatose im Kindesalter zugrunde [26]. Diese blasenbildenden Erkrankungen manifestieren sich mit unterschiedlichen klinischen Ausprägungsgraden an der Dermis und im Cavum oris (Tab. 1).

Im Nachfolgenden werden die wichtigsten Erkrankungen dieses Formenkreises anhand der klinischen Bilder, der Diagnostik und der Differentialdiagnosen vorgestellt und zahnärztliche/ zahnärztlich-chirurgische Therapiestrategien aufgezeigt.

2 Kongenitale Blasenbildungen

2.1 Epidermolysis bullosa hereditaria

Neben den bekannten „klassischen“ EB-Formen werden seit einigen Jahren neue Phänotypen und Gene identifiziert [8]. Die aktuelle Klassifikation umfasst über 30 Entitäten [12], wobei die Unterteilungen in spezielle klinische Subtypen auf der Grundlage von Mutationsanalysen derzeit nicht einheitlich gehandhabt werden. Daneben spielen möglicherweise Umwelteinflüsse und noch unbekannte epigenetische Faktoren eine erhebliche Rolle [10, 48]. Die ultrastrukturelle Kategorisierung erfolgt

nach der Lokalisation der Spaltbildung innerhalb der basalen Keratinozyten (Epidermolysis bullosa simplex, EBS), innerhalb der Basalmembran (Epidermolysis bullosa junctionalis, EBJ) und unterhalb der Basalmembran (Epidermolysis bullosa dystrophica, EBD) [26]. Nach dem „Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB“ im Jahr 2007 werden 4 Hauptformen beschrieben [12]:

- 1.) **EB simplex:** intraepidermale Spaltbildung und Heilung der Erosionen in der Regel ohne Narbenbildung (häufigste Ursache: Anomalien der Keratinfilamente der basalen Keratinozyten; bei selteneren Subtypen: Defekte von desmosomalen oder hemidesmosomalen Proteinen).
- 2.) **junktionale EB:** junctionale Spaltbildung (innerhalb der Lamina lucida). Heilung der Blasen ohne Narbenbildung; der Schweregrad der Symptome ist variabel; spät auftretende milde JEB bis letale JEB Herlitz möglich (die JEB Herlitz stellt die schwerste EB-Form dar mit einem letalen Verlauf meist innerhalb der ersten 2 Lebensjahre; massive Blasenbildung der Haut und der Schleimhäute von Geburt an).
- 3.) **dystrophe EB:** dermolysische Spaltbildung (unterhalb der Lamina densa). Der Schweregrad der Symptome ist auch hier variabel; relativ milder Verlauf bei der dominanten DEB bis hin zur Multisystemkrankheit mit reduzierter Lebenserwartung bei der schweren generalisierten rezessiven DEB.
- 4.) **Kindler-Syndrom:** Spaltbildungsebene variabel. In den ersten Lebensjahren von anderen EB-Formen nicht unterscheidbar; die Blasenbildung und Hautfragilität der frühen Kindheit lassen im Verlauf der Jahre nach.

Schleimhautläsionen	Beteiligung der Zähne (Anodontie/ Hypodontie/ Hyperodontie/ Dysplasie/ Karies)	Differentialdiagnostische Zuordnung der Epidermolysis bullosa-Formen
+++	Dysplasie+++/ Karies+++	EB junctionalis Herlitz
+++	Dysplasie+++/ Karies+++	generalisierte EB junctionalis , Non-Herlitz (atrophische benigne EBS)
+++	Dysplasie-/ Karies+++	schwere generalisierte rezessiv vererbte EB dystrophica (Hallopeau-Siemens)
+++	Dysplasie-/ Karies+	inverse generalisierte rezessiv vererbte EB dystrophica
+++		generalisierte dominant vererbte EB dystrophica (Cockayne-Touraine)
+++		generalisierte rezessiv vererbte EB dystrophica
++	Dysplasie-/ Karies+++	akrale dominant vererbte EB dystrophica (Pasini)
++		Kindler-Syndrom
++		letal akanthotische suprabasale EB simplex
++		basale EB simplex mit Pylorusatresie
+	Dysplasie+++/ Karies+++	lokalisierete EB junctionalis , Non-Herlitz
+	Hypo-/ Anodontie	basale EB simplex mit fleckiger Pigmentierung (Typ Kallin)
+		plakophilin difizitäre suprabasale EB simplex
+		zentripetale generalisierte rezessiv vererbte EB dystrophica
+		lokalisierete basale EB simplex (Typ Weber-Cockayne)
+		basale EB simplex Dowling-Meara
+		basale EB simplex Ogna (Morbus Geddedahl)
+/-	Dysplasie+/ Karies+	inverse EB junctionalis
+/-	Dysplasie+	EB junctionalis mit Pylorusatresie
+/-	Dysplasie+	late onset EB junctionalis
+/-		generalisierte EB simplex (Typ Köbner)
	Dysplasie-/ Karies+++	prätibiale dominant vererbte EB dystrophica dominant vererbte EB dystrophica , bullöse Dermolyse der Neugeborenen

Tabelle 2 Differentialdiagnostische Zuordnung der EB-Formen nach Schwere der Schleimhautläsionen und Beteiligung der Zähne (abgeändert nach [24]).

Table 2 Differential diagnosis of epidermolysis bullosa dependent on severity of oral lesions and dental findings (modified to [24]).

Die Differenzierung blasenbildender Autoimmunkrankheiten erfolgt über den Nachweis von Antikörpern mit Hilfe der direkten und indirekten Immunfluoreszenz. Zur Differentialdiagnostik der hereditären Epidermolysen wird eine exakte Bestimmung der Blasenlokalisationen über native, nicht fixierte Hautbiopsien unter Anwendung des Antigen-Mappings durchgeführt. Die verschiedenen Spaltbildungsebenen können zusätzlich über elektronenmikroskopische Untersuchungen dargestellt werden. Molekulargenetische Analysen (EDTA-Blut) ermöglichen die Identifikation

von Mutationen in denjenigen Genen, die die Strukturproteine von basalen Keratinozyten und der dermoepidermalen Basalmembranzzone kodieren. Sie führen zu einem Verlust des strukturellen und damit funktionellen Zusammenhaltes in den betroffenen Geweberealen [22, 26].

Die Therapiemöglichkeiten bestehen zurzeit aus allgemeinen Behandlungen, zu denen unter anderem regionär antiseptische und adstringierende Maßnahmen, die Anwendung nicht mit der Haut verklebender Gittergaze, antiseptische oder gerbstoffhaltige Umschläge

oder Teilbäder gehören. Eine regelmäßige Physiotherapie, die psychische und sozialmedizinische Betreuung sowie eine individuell angepasste Ernährungsberatung und Schmerztherapie vervollständigen das Behandlungsspektrum. Darüber hinaus ist die zahnärztliche Betreuung ein unverzichtbarer Bestandteil der Gesamttherapie [26].

2.1.1 Intraorale klinische Manifestationen
Unter den kongenitalen Blasenbildungen stellt die Epidermolysis bullosa hereditaria mit ihren 4 Hauptgruppen und 30 [24] bzw. 32 [26] Subtypen eine heterogene Gruppe seltener Genodermato-

sen dar [13]. Nach Angaben des Deutschen Netzwerkes Epidermolysis bullosa basiert die Inzidenz der EB hereditaria nur auf Schätzungen und beträgt zwischen 1 pro 50.000 und 1 pro 100.000 Geburten [19].

Intraorale Schleimhautläsionen treten bei der suprabasalen und basalen Epidermolysis bullosa simplex, der Epidermolysis bullosa junctionalis, bei der dominant und rezessiv vererbten Epidermolysis bullosa dystrophica und beim Kindler-Syndrom auf. Kariöse Läsionen und Veränderungen in der Zahnzahl und -struktur sind weitere fachgebietspezifische Symptome (Tab. 2) [24].

Innerhalb der Subtypen der Epidermolysis bullosa simplex werden intraorale Schleimhautveränderungen beobachtet. Bei der basalen EB simplex mit fleckiger Pigmentierung (Typ Kallin) wird über erosive Mundschleimhautareale und Abweichungen von der physiologischen Zahnzahl berichtet, ohne dass die eigentliche Zahnentwicklung gestört ist. Bei der EB junctionalis gravis (letalis) Typ Herlitz entstehen neben Zahnschmelzdefekten ebenfalls ausgeprägte Blasen an den Schleimhäuten. Die generalisierten und lokalisierten Non-Herlitz Formen sowie die EB junctionalis mit Pylorusatresie gehen mit Schleimhautbeteiligungen und Zahnschmelzdefekten einher (Abb. 1 und 2).

Regelmäßig werden bei der EB dystrophica generalisata hereditaria Typ Hallopeau-Siemens ausgedehnte Blasenbildungen an der Mundschleimhaut diagnostiziert. Die nachfolgenden Erosionen und Ulzerationen regenerieren als flächige Narben, die unter dem Aspekt von Vorläuferläsionen einer regelmäßigen Kontrolle unterliegen sollten. Vernarbungen in der Wangenschleimhaut führen zu Abflachungen der Vestibula (Abb. 3) und zu perioralen Kontraktionen im Lippenbereich, aus denen sich eine Mikrostomie mit eingeschränkter Mundöffnung entwickeln kann (Abb. 4). Narbige Stenosen im Larynx-/ Pharynxbereich stellen ernsthafte Komplikationen dar. Eine Atrophie der Zungenschleimhaut und eine Ankyloglossie können für diesen EB-Subtyp charakteristisch sein. Neben einer Dentitio tarda und Dysplasien mit ausgedehnten Schmelzdefekten sind retinierte Zähne kennzeichnend.

Die EB bullosa dystrophica Typ-Hallopeau-Siemens kann sich als generalisierte, lokalisierte oder inverse Variante präsentieren. Von Geburt an sind Blasen und narbige Ausheilungen mit unterschiedlicher Ausprägung bei der generalisierten Form symptomatische Verlaufsmuster. Auch bei diesem Subtyp treten Schmelzhypoplasien auf. Bei der generalisierten dominant vererbten EB dystrophica vom Typ Cockayne-Touraine entstehen bis zu 1,5 cm große, elfenbeinfarbene Papeln am Gaumen [7, 13, 24].

2.1.2 Konsequenzen für die zahnärztliche/ zahnärztlich-chirurgische Therapie

Selbst durch geringe mechanische Belastungen bilden sich blasige Haut- und Schleimhautveränderungen aus, weil Genmutationen für Strukturproteine der dermoepithelialen Junktionszone zum Verlust der strukturellen und funktionellen Integrität führen und eine erhöhte Verletzlichkeit von Haut (Abb. 5 und 6) und Schleimhaut zur Folge haben [12, 14, 26]. Diese äußerst schmerzhaften Läsionen können als chronische Erosionen oder Ulzerationen persistieren oder über flächenartige Narben ausheilen, wobei eine Mikrostomie, eine Ankyloglossie, Abflachungen der Vestibula oder Vestibulärobliterationen und Stenosen im Larynx-/ Pharynxbereich entstehen können. Narbenbildungen im Wangenbereich und an der Zunge („Schildkrötenzunge“: unförmig, mit eingeschränkter Beweglichkeit), Sprechstörungen, Mineralisationsstörungen, Gingivitiden und kariöse Defekte sind weitere bekannte Merkmale einer Beteiligung der enoralen Region [22, 26].

Diese hochgradige Vulnerabilität der Mundschleimhaut mit den genannten Konsequenzen führt zu einer insuffizienten oralen Hygiene, durch die das Risiko für die Entstehung kariöser Läsion, von Zahn- und Kieferfehlstellungen (Abb. 7) und die Ausbildung von Infektionen außerordentlich ansteigt. Bei nahezu allen Patienten mit junktionaler EB bilden sich darüber hinaus Defekte im Zahnschmelz, deren Ursache in einem deregulierenden Zusammenwirken von möglicherweise nicht funktionsfähigen Adhäsionsmolekülen der Basalmembranzzone während der epithelomesenchymalen Induktion bei der Odontogenese gesehen wird [13].

Die allgemein-zahnärztliche Betreuung umfasst in regelmäßigen, kurzzeiti-

gen Intervallen Prophylaxemaßnahmen und die gezielte Therapie von Gingivitiden, Parodontopathien und kariösen Defekten. Unmittelbare Folgen scharfkantiger Zahnstrukturen, Füllungen und prothetischen Restaurationen sind neuauftretende Blasen und Erosionen, die bei dieser Erkrankung zu weiteren Vernarbungen intraoraler Schleimhautareale führen. Schmerzfreiheit und Funktionserhalt des Kauorgans ermöglichen hier eine adäquate Nahrungsaufnahme, die ein Ungleichgewicht zwischen Nahrungszufuhr und Nahrungsbedarf (Malnutrition) vermeidet. Zahnpflegehilfsmittel müssen so konzipiert sein, dass ihre Anwendung im Alveolarfortsatzbereich und den angrenzenden Strukturen so atraumatisch wie möglich erfolgen kann.

Bei der schweren generalisierten rezessiv vererbten Epidermolysis bullosa dystrophica (Hallopeau-Siemens) entwickeln sich Mutilationen der Hände, die Finger verschmelzen durch Synechien und erstarren in Beugekontrakturen [31], so dass eine eigenständige effiziente Mundhygiene durch die Betroffenen unmöglich wird. Die professionelle (drucklose) Zahnreinigung und die lokale Applikation von Fluoridpräparaten, deren kariespräventive Wirkung in systematischen Übersichtsarbeiten dargestellt wurde [28, 29, 49], sind bei allen EB Patienten unverzichtbare Maßnahmen im Rahmen der zahnmedizinischen Betreuung. Infiltrationsanästhesien führen bei ungünstiger Lage der Kanülenspitze oder durch den Applikationsdruck bzw. die Menge des Lokalanästhetikums auch zu einer Blasenbildung, weil iatrogen Spaltbildungen induziert werden und sich die Schleimhautschichten auftrennen. Ein tiefes Einführen der Injektionsnadel und die Instillation kleiner Depots lokalanästhetischer Lösung empfehlen sich als Risikomanagement.

Vor allen Behandlungsmaßnahmen wird für die Protektion der Lippenwinkel Vaseline oder Bepanthen-Creme verwendet, die Entfernung von Watterollen geschieht nur in befeuchtetem Zustand. Die Mikrostomie, die abgeflachten vestibulären Regionen und die Verletzlichkeit der oralen Schleimhäute erfordern modifizierte therapeutische Vorgehensweisen hinsichtlich der Abdrucknahmen (konfektionierte/ individuell hergestellte weiche/ flexible Abdrucklöffel)

und der Ausdehnung des geplanten Zahnersatzes (Extension der Funktionsränder). Intraorale prothetische Retentionselemente sind individuell auf die Bewegungsmöglichkeiten der Finger und Hände der EB-Patienten abzustimmen.

Zahnärztlich-chirurgische Maßnahmen erfolgen unter Vermeidung jeglicher Druckausübung, indem die Wangen mit Fingern abgehalten werden oder Orbitalspatel aus der ophthalmologischen Chirurgie Anwendung finden. Die bei einer Mikrostomie in den Mundwinkeln unter Berührung oder Druck auftretenden Schmerzempfindungen können durch eine fokussierte Oberflächenanästhesie vermindert werden. Die extraorale Leitungsanästhesie im Unterkiefer stellt bei eingeschränkter Mundöffnung eine weitere Therapieoption dar.

Extraktionen und operative Zahnentfernungen werden mit kleinem, schlankem Instrumentarium durchgeführt. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit und Platzgewinnung empfiehlt sich ein Vorgehen von anterior nach posterior. Tegumental-getragener Zahnersatz birgt das hohe Risiko der Blasenbildung über die korrespondierenden Mundschleimhautbereiche. Verschiedene Dokumentationen als Einzelfallberichte oder Fallserien zeigen, dass implantatgetragene prothetische Versorgungen bei EB-Patienten über Beobachtungszeiträume von 1 bis zu über 5 Jahren Erfolgsraten von 75 bis 100 % aufweisen [3, 25, 32, 34–39]. In Kooperation mit einem Anästhesisten kann die Verabreichung von Midazolam wegen seiner Wirkung der anterograden Amnesie und der Anxiolyse den zahnärztlich-chirurgischen Therapieablauf unterstützen. Bei Intubationsnarkosen ist die Gefahr einer Verletzung der Kehlkopf- und Trachealschleimhaut mit der Ausbildung narbiger Stenosen sorgsam in Betracht zu ziehen [24].

3 Immunologische Blasenbildungen

Bei den bullösen Autoimmundermatosen verursachen Autoantikörper gegen Strukturproteine der Haut, die für den Zell-Zell-Kontakt der Keratinozyten oder für die Adhäsion der Epidermis auf der Dermis von Bedeutung sind, einen Gewebeschaden oder die vollständige

Zerstörung [4, 52]. Die fehlende strukturelle bzw. funktionelle Unversehrtheit intra- oder interzellulärer Verbindungen bzw. der Zell-Matrix-Kontakte führt zur Ausbildung von Haut- und Schleimhautblasen. Ätiologisch wird angenommen, dass Autoantikörper auftreten in Folge einer sogenannten molekularen Mimikry durch Infekte und Medikationen, nach Exposition neuer antigener Determinanten durch Trauma (z.B. Radiatio), durch „Antigen-Sharing“ zwischen körpereigenen (hier: hemidesmosomalen) Proteinen und Tumorgewebe oder als Ergebnis einer autoreaktiven klonalen Immundevidenz [22]. Während eine intraepidermale Blasenbildung für die Pemphigusgruppe (Pemphigus-Erkrankungen) charakteristisch ist, sind die Pemphigoid-Erkrankungen durch eine subepidermale Blasenbildung gekennzeichnet [26]. Spezifisch für Pemphigus-Erkrankungen ist der Nachweis von Autoantikörpern gegen desmosomale Strukturproteine (Desmoglein 1 und 3) [26].

Neben der Haut können ebenfalls die oralen, nasalen, pharyngealen, laryngealen, ösophagealen, trachealen und anogenitalen Schleimhäute betroffen sein und gastrointestinale und urogenitale Komplikationen auftreten. Typische klinische Symptome sind Epistaxis, Dysphagie, Heiserkeit, Dyspnoe und Dysurie. Schwerwiegende Komplikationen stellen Larynxstenosen und Ösophagusstrikturen dar [4, 22].

Bei einer Augenbeteiligung können sich zunächst okuläre Primärsymptome wie konjunktivale Hyperämie, Verdickung und Ulzeration, seromuköse Absonderung, Hornhautulzeration und Pannusbildung entwickeln. Subepitheliale Vernarbungen und Schrumpfung der Bindehaut, Lidfehlstellung, Trichiasis, Symblepharon, Xerosis, Hornhautnarben und Hornhautvaskularisation sind okuläre Spät komplikationen [20], die zur Erblindung führen können [4].

3.1 Pemphigusgruppe

Der **Pemphigus vulgaris** wird den seltenen Erkrankungen zugeordnet und seine Inzidenz beträgt ungefähr 0,6 jährliche Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner, wobei hauptsächlich Patienten zwischen dem 30. bis 60. Lebensjahr betroffen sind [26, 44]. Die

Ätiologie dieser schweren blasenbildenden Erkrankung ist nicht endgültig geklärt. Veränderungen an der Mundschleimhaut sollen in 100 % der Fälle auftreten und zu Beginn der Erkrankung häufig allen anderen Symptomen vorausgehen [45]. Klinisch zeigt sich der Befall der Schleimhäute mit geschichtetem Plattenepithel [4] in singulären Blasen und mit schmerzhaften Erosionen bevorzugt an der posterioren Wangenschleimhaut und mit Foetor ex ore. Typische Symptome manifestieren sich auch am Gaumen, an der Gingiva, an der Zunge und am Mundboden [52] (Abb. 8 und 9). Erosionen am Lippenrot sind häufig mit hämorrhagischen Krusten belegt und bei längerem Verlauf werden Blasen und Erosionen am verhornten Integument diagnostiziert [4]. Die Mitbeteiligung der Konjunktiven, von Oro- und Nasopharynx und des Larynx können eine Sialorrhö, Dysphagie und Heiserkeit zur Folge haben. Wenn in den Krankheitsverlauf der Urogenitaltrakt mit einbezogen wird, müssen entzündliche Veränderungen in der zytologischen Kontrolle gegenüber malignen Umwandlungen abgegrenzt werden [22]. Differentialdiagnostisch ist an eine Herpesstomatitis, eine Aphthosis oris, ein Erythema exsudativum multiforme, das Steven-Johnson-Syndrom, einen erosiven Lichen der Mundschleimhaut, ein Schleimhautpemphigoid, einen Pemphigus vulgaris chronicus benignus familiaris, einen M. Grover, eine chemotherapeutikainduzierte Stomatitis und eine Graft-versus-Host-Reaktion zu denken [22, 26].

Der **Pemphigus vegetans** repräsentiert mit einem Anteil von 1–2 % an den gesamten Pemphigus-Erkrankungen eine seltene Variante des Pemphigus vulgaris. Klinisch zeigen sich zu Beginn Vesikel und Blasen beim Neumann-Typ bzw. Pusteln beim Hallopeau-Typ. Papillomatöse Wucherungen entwickeln sich auf erosiven Flächen und am Pustelgrund, insbesondere an der Vulva, anal, axillär, inguinal, aber auch in den Mundwinkeln und Nasolabialfalten. Die Ausbildung einer zerebriformen Zunge ist ein differentialdiagnostisches Kriterium [52].

Der **arzneimittelinduzierte Pemphigus** kann durch Medikamente mit Sulfhydryl(SH)-Gruppen (Penicillamin, Captopril, Enalapril, Pyritinol, Piroxicam, Penicilline, Cephalosporine)



Abbildung 1 Patientin mit Epidermolysis bullosa, 9 Jahre alt. Flächenhafte Blase an der Unterlippe.

Figure 1 Nine years old female patient with Epidermolysis bullosa. Extensive blister at the lower lip.



Abbildung 2 Patientin mit Epidermolysis bullosa, 9 Jahre alt. Kariöse Milchmolaren.

Figure 2 Nine years old female patient with Epidermolysis bullosa. Decayed primary teeth.



Abbildung 3 Patientin mit Epidermolysis bullosa, 39 Jahre alt. Extrem eingeschränkte Mundöffnung durch Narbenbildungen. Vollbild einer Mikrostomie.

Figure 3 Thirty-nine years old female patient with Epidermolysis bullosa. Extremely reduced oral aperture because of scar formations. Complete picture of microstomia.

und Pharmaka ohne Sulfhydryl(SH)-Gruppen (Pyrozolonderivate, Rifampicin, Phenobarbital, Interferon α , Interleukin 2) ausgelöst werden [21, 52]. Die Ätiopathogenese wird damit erklärt, dass durch die direkte Interaktion der Pharmaka mit Sulfhydryl(SH)-Gruppen und den Desmoglein 1- und / oder 3-SH-Gruppen eine Akantholyse ausgelöst wird oder Neopeptide entstehen, gegen die Antikörper gebildet werden. Als Ursache werden auch eine gestörte Immunregulation mit verstärkter B-Zell-Aktivierung und die Bildung von Autoantikörpern diskutiert. Ungefähr 7 % der Patienten, die Penicillamin über einen Zeitraum von mehr als 6 Monate einnehmen, entwickeln diese Pemphigus-Erkrankung. Klinisch stellt sich der arzneimittelinduzierte Pemphigus als Pemphigus foliaceus, Pemphigus erythematosus und in etwa einem Fünftel aller Fälle als Pemphigus vulgaris dar [52].

Sehr schmerzhaft Erosionen und therapieresistente Ulzera an den Schleimhäuten von Mund, Lippen, Tonsillen, Pharynx, Epiglottis und Ösophagus prägen das klinische Bild des **paraneoplastischen Pemphigus**. Die Konjunktiven, der Gastrointestinal- und Respirationstrakt und das Urogenitalsystem können in den Krankheitsprozess mit eingezogen werden. Im Gegensatz zum Pemphigus vulgaris und zum Schleimhautpemphigoid ist das Lippenrot mitbeteiligt und stellt ein differentialdiagnostisches Kriterium dar. Die therapieresistenten Läsionen an der Mund-

schleimhaut erschweren die Nahrungsaufnahme außerordentlich. Beim paraneoplastischen Pemphigus handelt es sich unter immunpathologischen Aspekten um eine eigene Entität. Verbindungen mit Non-Hodgkin-Lymphomen vom B-Zell-Typ, chronisch lymphatischen Leukämien, Sarkomen, dem Castleman-Tumor sowie der Makroglobulinämie Waldenström und dem Thyromom (mit oder ohne Myasthenia gravis) werden häufig gefunden und erfordern ein umfassendes Staging [2, 4, 22, 52]. Die Autoantikörper sind gegen verschiedene desmosomale Proteine wie Desmoglein 3, Desmoplakin 1, BP230, Desmoplakin 2, Envoplakin, Plektin, Periplakin und seltener gegen Desmoglein 1 gerichtet [52].

3.2 Pemphigoid-Erkrankungen

Das **bullöse Pemphigoid** ist die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose mit einer Inzidenz von ungefähr 1,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und einem Anstieg ab dem 60. Lebensjahr [17]. Das klinische Erscheinungsbild ist durch die Bildung praller Blasen am Integument gekennzeichnet und bei ungefähr einem Fünftel der Patienten treten auf gerötetem Grund bevorzugt an der Gingiva und Wangenschleimhaut Bläschen auf, die nachfolgend Erosionen ausbilden [4]. Eine Beteiligung des Lippenrotes tritt im Gegensatz zum Pemphigus vulgaris nicht auf. Das Risiko von Malignomen bei Patienten mit bullösem

Pemphigoid wird unterschiedlich bewertet [11, 41], der Status einer Neoplasie ist umstritten [26]. Das **vernarbende Schleimhautpemphigoid** tritt mit einer Inzidenz von jährlich ca. 0,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr auf [4]. In der Klinik imponiert die desquamative Gingivitis. Intraoral entwickeln sich zunächst Blasen, die in der Regel nicht diagnostiziert werden. Die sich auf diesem Boden ausbildenden Schleimhauterosionen und Ulzerationen können dann differentialdiagnostisch keiner Entität mehr zugeordnet werden. Chronische Entzündungsreaktionen führen oftmals zu irreversiblen parodontalen Schäden mit Zahnverlust [22]. Die Wangenschleimhaut, der Gaumen, die Zunge und die Unterlippe sind in absteigender Folge betroffen [5]. Erosionen und Vernarbungen treten auch an nasalen, pharyngealen, tonsillären, laryngealen, trachealen, ösophagealen und anogenitalen Schleimhäuten auf. Schwerwiegende Komplikationen stellen Larynxstenosen und Ösophagusstrikturen dar. Über eine unspezifische unilaterale Konjunktivitis kann sich ein Symblepharon ausbilden, das über die Stenose der Tränenabführungsgänge und der Meibomschen Drüsen zur Xerosis führt. In 20 % der Fälle werden Erblindung, Sprach-, Ess- und Schluckstörungen beobachtet. Chronisch betroffene Areale können sich zu Plattenepithelkarzinomen entwickeln [26]. Im Immunoblot werden bei über zwei Drittel der



Abbildung 4 Patientin mit Epidermolysis bullosa, 39 Jahre alt. Verlust des gesamten Vestibulums im Unterkiefer auf Grund extensiver Narbenbildungen.

Figure 4 Thirty-nine years old female patient with Epidermolysis bullosa. Completely flattened out oral vestibule in the lower jaw.



Abbildung 5 Patientin mit Epidermolysis bullosa, 9 Jahre alt. Ausbildung von Blutblasen als Folge von Druckeinwirkung.

Figure 5 Nine years old female patient with Epidermolysis bullosa. Development of an extensive blood blister as a result of pressure.



Abbildung 6 Patientin mit Epidermolysis bullosa, 9 Jahre alt. Ausbildung einer großflächigen Serumblase als Folge von Druckeinwirkung.

Figure 6 Nine years old female patient with Epidermolysis bullosa. Development of an extensive serum blister as a result of pressure.

Patienten Antikörper gegen BP180 und bei den restlichen Betroffenen Antikörper gegen das Ankerfilament Laminin 5 nachgewiesen [50,51]. Differentialdiagnostisch ist an einen Pemphigus vulgaris, einen paraneoplastischen Pemphigus, einen erosiven Lichen planus, einen systemischen Lupus erythematodes und den Morbus Behçet zu denken.

3.3 Diagnostik und Therapie

Die Differentialdiagnose von Schleimhautläsionen bei den kongenitalen und immunologischen blasenbildenden Erkrankungen ergibt sich aus der Zusammenführung von allgemeiner und spezieller Anamnese, des klinischen Erscheinungsbildes, der Laborparameter und der feingeweblichen Befunden. Die Routinehistologie und die Immunfluoreszenzoptik ermöglichen die differenzierte Bestimmung von subepidermal spaltbildenden Erkrankungen und mit immunologischen Methoden werden Antikörper charakterisiert und Verlaufskontrollen etabliert. Laimer et al. [22] haben einen Algorithmus zur differentialdiagnostischen Abklärung von Schleimhautveränderungen aufgestellt, zu dem unter anderem ein sogenanntes „Stomatitis-Labor“ mit Blutbild, Differentialblutbild, BSG, Zink, Fe, TSH, ANA, p-/c-ANA, Luesserologie, HLA-Typisierung, Lymphozytensubtypisierung und HIV-Serologie gehört. Der Tzank-Test, der Herpes-Immunfluoreszenztest, der Pilzbefund und routinehistologische Untersuchungen unterstützen ne-

ben direkter und indirekter Immunfluoreszenz und ELISA, Westernblot und Immunpräzipitation die präzise Diagnostik.

Die wirkungsvolle Lokalthherapie der hier vorgestellten Krankheitsbilder beinhaltet eine penible intraorale Hygiene, die bei persistierender Schmerzsymptomatik an den betroffenen Schleimhautarealen durch den Einsatz von lokalanästhetischen Maßnahmen flankierend begleitet werden muss. Topisch und systemisch verwendete Antibiotika, Kortikosteroide, Gels, Sprays und Mundwasser stellen weitere Therapieoptionen dar [22, 26, 52].

Im Rahmen einer systemischen Behandlung ist der rechtzeitige Beginn einer Kortikosteroidtherapie, z. B. mit Prednisolon (1–2 mg pro kg KG), eine etablierte Therapiestrategie. Wenn über einen Zeitraum von mehr als einer Woche keine Blasenbildung mehr erkennbar ist, erfolgt über weitere Wochen die moderate Verringerung der Dosis möglicherweise auch unter Autoantikörper-titerkontrolle. Unter stationären Bedingungen ist eine sogenannte Puls-therapie mit Methylprednisolon (250 mg–1 g pro Tag für 1–5 Tage) unter EKG-Kontrolle, Blutbilduntersuchungen, Bestimmung von Leber- und Nierenfunktionsparametern, der Knochendichtemessung und weiteren Befunden möglich [22]. Azathioprin und Cyclophosphamid sind Beispiele für „kortikoidsparende“ Medikationen. Zusätzliche Ausweichtherapien stellen immunmodulierende intravenös appli-

zierte Immunglobuline, Dapson und Methotrexat dar. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurde die extrakorporale Photopherese eingesetzt [1, 6, 9]. Bei therapieresistenten bullösen Autoimmundermatosen kann Rituximab, ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen humanes CD20, gegeben werden. Er bewirkt die Depletion von transienten B-Zellen mit Reduktion der Autoantikörperserumspiegel [18]. Mehrere klinische Fallserien weisen einen erfolgreichen Einsatz bei unterschiedlichen Formen der blasenbildenden Autoimmundermatosen nach [15, 43]. Rituximab wird als First-line-Medikament beim paraneoplastischen Pemphigus und als Second-line-Therapeutikum beim Pemphigus vulgaris, Schleimhautpemphigoid, Pemphigus foliaceus, bei der Epidermolysis bullosa acquisata und dem bullösen Pemphigoid mit mehr als 3 Monaten insuffizienter Therapie mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva angewandt [15]. Ungefähr 90 % der Patienten aus mehreren klinischen Fallserien zeigten unter der Therapie mit Rituximab eine signifikante klinische Besserung, bei etwa einem Viertel dieser Patienten wurde eine vollständige Langzeitremission eingeleitet [18].

3.4 Konsequenzen für die zahnärztliche/ zahnärztlich-chirurgische Therapie

Rezidivierende oder verzögert heilende erosive Gingiva-/ Mukosa-Läsionen, sus-



Abbildung 7 Patientin mit Epidermolysis bullosa, 9 Jahre alt. Kariöse Zähne wegen insuffizienter Mundhygiene und Ausbildung einer Kieferfehlstellung.

Figure 7 Nine years old female patient with Epidermolysis bullosa. Decayed teeth because of poor oral hygiene and development of jaw malposition.



Abbildung 8 Patientin mit Pemphigus vulgaris, 55 Jahre alt. Bandartige Rötung und Desquamation am Oberkieferalveolarfortsatz.

Figure 8 Fifty-five years old female patient with Pemphigus vulgaris. Ligamentous redness and desquamation on the alveolar ridge of maxilla.



Abbildung 9 Patientin mit Pemphigus vulgaris, 55 Jahre alt. Bandartige Rötung und Desquamation am Unterkieferalveolarfortsatz.

Figure 9 Fifty-five years old female patient with Pemphigus vulgaris. Ligamentous redness and desquamation at the alveolar ridge of mandible.

(Tab. 1 u. 2, Abb. 1–9: J. Jackowski)

pekte flächenartige gingivale/ mukosale Desquamationen und die Therapieresistenz unter der Gabe von Antiseptika/ Antimykotika/ Antibiotika bei Patienten ab etwa dem 60. Lebensjahr sind differentialdiagnostische Hinweise für das Vorliegen einer blasenbildenden Schleimhauterkrankung. Da sich diese Krankheiten in der Mundhöhle zuerst manifestieren können, ist der Oralmediziner gefordert, weiterführende fachärztliche Untersuchungen einzuleiten. Neben patho- und immunhistologischen Untersuchungen und der Serum-Antikörperanalyse sind ein dermatologisches und insbesondere ein ophthalmologisches Konsil immer gerechtfertigt. Persistierende Erosionen können klinische Zeichen für das Vorliegen eines Pemphigus vulgaris oder eines vernarbenden Schleimhautpemphigoids sein. Differentialdiagnostisch ist beispielsweise aber auch ein Lichen planus erosivus zu berücksichtigen. Bei allen Patienten mit der Diagnose „Pemphigoid“ sollte eine sorgfältige Anamnese (z. B. Einnahme von ACE-Hemmern!) erhoben werden. Patientenangaben wie „offene Schleimhaut“, „Schleimhautfetzen“ oder „kleine Bläschen platzen auf“ sind anamnestische Hinweise für Pemphigus- oder Pemphigoid-Erkrankungen der Mundschleimhaut. Durch den wechselhaften Verlauf mit symptomfreien Intervallen und subakuten/ akuten Schüben sind regelmäßige Untersuchungen indiziert. Eine systemische Therapie sollte multidisziplinär erfolgen.

4 Virale Blasenbildungen

Einzelne viral verursachte Erkrankungen haben einen direkten klinischen Bezug zu bläschen-/ blasenbildenden Läsionen der Mundschleimhaut und des perioralen Weichgewebes. Charakteristisch für diese Art der infektiösen Stomatitiden ist eine primäre Bläschenformation, die durch eine rapide Ausbreitungstendenz zu einem diagnostisch nicht immer eindeutig zu klassifizierenden Erscheinungsbild führt: Neben aphthoiden Läsionen können auch mehr oder weniger konforme Erosionen der oralen Mukosa dominieren, deren exakte Diagnostik, neben ausführlicher Anamnese und präziser klinischer Beurteilung, auch eine Laboruntersuchung erforderlich machen kann.

Am häufigsten sind virale Infektionen durch den **Herpes-simplex-Virus** (HSV, Herpesvirus hominis I + II), dessen Subtyp I eine wichtige Rolle bei den herpetischen Infektionen im Cavum oris und in der Perioralregion spielt, vertreten. Die Primärinfektion des Organismus mit dem Subtyp I des Virus äußert sich unter anderem in der akuten Gingivostomatitis herpetica, mit dem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 7. Lebensmonat und dem 6. Lebensjahr. Hierbei erfolgt eine Übertragung des Virus auf das Kind meistens über die Eltern durch engen körperlichen Kontakt. Ein bis 2 Tage währende allgemeine Krankheitssymptome wie Übelkeit, Fieber, Schluckbeschwerden und ausgeprägte Müdigkeit (Prodromalphase) kennzeichnen

den Beginn dieser Stomatitis, die sich schließlich klinisch durch multiple Bläschen bemerkbar macht. Diese sind durchschnittlich 2–4 mm groß, mit klarem oder trübem Inhalt disseminiert und weisen eine Neigung zur Konfluenz auf. Die rupturanfälligen Bläschen hinterlassen oftmals Erosionen mit erhöhter Blutungstendenz und einem gelblich-weißen pseudomembranösen Belag. Häufig ist die gesamte orale Mukosa gerötet und nicht selten ödematös. Befallen sind (in absteigender Reihenfolge) die Gingiva (mit ausgeprägter Schwellung der Interdentalpapillen), die Zungen-, Lippen- und Wangenschleimhäute, der harte und weiche Gaumen sowie der Pharynx und die Gaumenmandeln [4, 7].

Zur Abklärung der Frage, ob es sich um eine akute Infektion und damit um eine Gingivostomatitis herpetica handelt, eignet sich eine serologische Untersuchung, aus der Informationen über die Menge der komplementbildenden Antikörper (IgM und IgG) gewonnen werden können. Ob es sich dabei um eine Primär- oder Sekundärinfektion mit dem Virus handelt, ist mit den heutigen serologischen Verfahren oftmals nicht sicher zu klären. Zur spezifischen Diagnostik einer HSV-I-Infektion eignet sich die Methode des direkten Virusnachweises, wodurch virale Antigene nach Entnahme von Epithelzellen am Blasengrund sichergestellt und mittels monoklonaler Antikörper bestimmt werden können (Immunfluoreszenztest). Die Viruskultivierung und die Elektronen-

mikroskopie stellen weitere sensitive Methoden des Virusnachweises dar.

Eine Therapie besteht in der Rekonvaleszenz durch verminderte körperliche Aktivität und durch Mundspülungen mit antiseptischen Substanzen (z. B. Chlorhexidindigluconat-Lösungen, Kamillentee). Abhängig vom Schweregrad der Verlaufsform eignet sich eine Medikation mittels Antipyretika und Analgetika bis hin zur Kombination mit intravenöser Verabreichung von Aciclovir, 5 mg/kg KG/d über 5 Tage.

Die Sekundärinfektion des Organismus mit dem Subtyp I entsteht aus der vorangegangenen Primärinfektion, bei der der Virus nach heutiger Auffassung im Trigeminalganglion unbemerkt verbleibt und z. B. durch fieberhafte Infektionen, UV-Licht, Traumen, Änderungen im Hormonhaushalt, arzneimittelinduzierte, physische oder psychische Immunsuppression wieder „aktiviert“ wird. Das klinische Erscheinungsbild des Herpes simplex recidivans weist morphologisch eine starke Ähnlichkeit mit der Primärform auf, zeigt jedoch im Vergleich etwas kleinere und dichtere Bläschen an Übergangsregionen von Haut auf Schleimhaut. Typisch ist der mehrere Stunden vor der Bläschenbildung einsetzende Juck- oder Brennreiz mit möglichen Parästhesien. Eine Eliminierung des im Organismus latent verbleibenden Virus ist nicht möglich. Die Bläschen lassen sich z. B. mit einem Zinksulfat-Gel behandeln, wodurch eine Austrocknung der mit Sekret gefüllten Bläschen gefördert wird. Bei Krusten empfiehlt sich das Auftragen einer antibiotischen Salbe, um bakteriellen Kontaminationen vorzubeugen (Aureomycin). Virustatika, z. B. der Antimetabolit Aciclovir, eignen sich ebenfalls zur äußeren Applikation.

Das **Varizella-Zoster-Virus** (VZV, Herpesvirus hominis III) verursacht nach der Erstinfektion (Tröpfchen-, Schmierinfektion, insbesondere durch Kontakt mit Speichel) im Kindesalter einen juckenden Hautausschlag mit wasserklaren Bläschen. Varizellen („Windpocken“) sind als Resultat einer Schädigung der Basalzellen anzusehen [4, 7]. Nach Abklingen der Symptomatik verbleibt das Virus wie beim HSV latent im Körper. Eine Reaktivierung des Virus im Erwachsenenalter führt zu einem roten streifenförmiger Hautausschlag im Versorgungsgebiet des befallenen Nerven

(„Gürtelrose“, „Gesichtsrose“). Ein Befall des 2. und 3. Trigeminasastes geht ebenfalls mit entsprechender oraler Symptomatik einher: das frühe Einreißen der mit anfangs klarem, später eitrigem Inhalt gefüllten Bläschen führt zu einseitig, gruppiert angeordneten flachen Erosionen aphthoiden Charakters. Diese sind im Durchschnitt 2–3 mm groß, von einem roten Saum umgeben und fibrinös belegt. Häufig sind sie mit starker Schmerzerscheinung verbunden, die eine Nahrungsaufnahme nahezu unmöglich machen. Ist der Nervus maxillaris viral infiziert, so sind Oberkiefergingiva, Uvula und Gaumen(-bogen) betroffen. Ein Befall des Nervus mandibularis betrifft die Unterkiefergingiva, den Mundboden und die Zunge [16]. Neben dem Trigeminasast können auch andere Hirnnerven involviert sein. So ist u. a. auch eine durch das Varizella-Zoster-Virus verursachte periphere Fazialisparese (Ramsay-Hunt-Syndrom) möglich [30]. Hinweise auf Vorliegen eines Herpes Zoster bieten die oben beschriebenen Bläschen und Erosionen auf Haut („Heubnersche Sternkarte“) und Mundschleimhaut, die entlang der Nervenbahnen angesiedelt sind. Die konventionelle Therapie der Varizella-Zoster-Infektion besteht in der Einnahme von Virustatika (z. B. Aciclovir, Zostex), Vitamin-B-Präparaten und Analgetika. Auch ist die Anwendung von lokal austrocknenden und antiseptischen Salben sinnvoll. Eine Therapie der Mundschleimhautveränderungen ist oftmals nicht erforderlich.

Die **Herpangina** (Zahorsky-Krankheit) ist eine relativ mild verlaufende Erkrankung der Mundschleimhaut. Sie beschreibt einen Infekt mit Coxsackieviren der Gruppe A [4, 7]. Sie wird durch Speichel und Fäkalien übertragen, wobei vor allem Kinder vor dem 7. Lebensjahr betroffen sind. Die klinische Symptomatik ist mit Kopfschmerzen, Erbrechen, Lymphknotenschwellungen am Hals und einem plötzlich einsetzenden Fieber von bis zu 40°C assoziiert, das bis zu 5 Tagen persistieren kann. Nachfolgend kommt es zu froschlauchähnlichen, in kleinen runden oder ovalen Gruppen angeordneten oralen und pharyngealen Bläschen (1–2 mm groß). Dieser grau-weißliche Bläschenausschlag kann auch einer Perlenkette gleich angeordnet sein, wobei die multiplen Bläs-

chen von einem roten Hof umgeben sind. Die Bläschen können verstreut in der Mundhöhle auftreten, wobei sie typischerweise in der Gaumen- und Rachen Schleimhaut sowie an der Uvula und den Tonsillen lokalisiert sind. Sie haben oftmals einen hämorrhagischen Inhalt, nach Ruptur entstehen Erosionen und plane Ulzera, die sich fibrinös bedecken und innerhalb von wenigen Tagen abheilen.

Der Nachweis einer akuten Infektion ist anhand des serologisch zu diagnostizierenden Titeranstiegs komplementbindender Antikörper möglich. Symptombezogene therapeutische Maßnahmen wie Bettruhe, häufige Mundspülungen mit lauwarmem Wasser und eine Medikation mittels Antipyretika sind i. d. R. ausreichend und führen innerhalb einer Woche zur Genesung.

Die Pathogenese des **Erythema exsudativum multiforme**, einer akuten, entzündlichen Erkrankung der Haut und Schleimhaut, ist nicht genau bekannt. Besonders häufig tritt sie nach Rezidiv eines Infektes durch den Herpes simplex-Virus auf, und zwar in einem Abstand von bis zu etwa 3 Wochen. Auch ein bakterieller Infekt mit Streptokokken, Mykoplasmen oder eine medikamentöse Exposition begünstigen ihre Entstehung. Sie betrifft vor allem Jugendliche und Erwachsene. In etwa 40 % der Fälle liegt eine Beteiligung der Mundschleimhaut vor. Die akuten Beschwerden heilen spontan nach etwa 2 bis 3 Wochen ab, Rezidive sind nicht selten. Die klinischen Symptome des Mundschleimhautbefalls sind subepidermal gelegene Blasen bis hin zu Nekrosen, die am häufigsten an Lippen, Wangenschleimhaut und bukkaler Gingiva manifestiert sind. Seltener sind Zunge oder Gaumen betroffen. Die Patienten leiden oftmals unter starken Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme. Die Haut selbst weist kokardenförmige Läsionen auf. Die Therapie beschränkt sich auf Mundspülungen, Medikation mit Glukokortikoiden (bei schwerem Verlauf) und der Prophylaxe mittels Aciclovir (bei Rezidiven) [4, 7].

5 Schlussfolgerungen

Die Diagnose von bläschen- und blasenbildenden Erkrankungen der Mund-

schleimhaut basiert auf einer ebenso genauen wie umfassenden Aufnahme der Vorgeschichte und des klinischen Befundes. Die diagnostischen Schwierigkeiten ergeben sich aus der kurzen Präsenz des Bläschen-/ Blasenstadiums als Primäreffloreszenz und der nachfolgenden Transformation in Erosionen und Ulzerationen als Sekundäreffloreszenzen. Der Zahnarzt sollte diese Sekundäreffloreszenzen nicht mit einer chronischen/ subakuten/ akuten unspezifischen Entzündung der Mundschleimhaut verwechseln. Bei schweren Verlaufsformen sind interne und ophthalmologische Komplikationen zu befürchten.

Eine differentialdiagnostische Abgrenzung ist im Einzelfall nur in Kooperation mit anderen Fachgebieten möglich, weil zusätzliche klinische, histologische, mikrobiologische und serologische Befunde zur Einordnung einer Läsion erforderlich werden. Um den visuellen Eindruck als diagnostischen Baustein richtig verwerten zu können, sind detaillierte Kenntnisse in verschiedenen medizinischen Disziplinen Voraussetzung.

Interessenkonflikt: Der Autor/ die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des In-

ternational Committee of Medical Journal Editors besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jochen Jackowski
Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie
und Poliklinische Ambulanz,
Sektion Special Care
Department für Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke
Alfred-Herrhausen-Straße 45
58455 Witten
Tel.: 02302 926-691, Fax: -693
E-Mail: jochen.jackowski@uni-wh.de

Literatur

- Amagai M: Towards a better understanding of pemphigus autoimmunity. *Br J Dermatol* 143, 237–238 (2000)
- Anhalt GJ, Kim S, Stanley JR: Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 323, 1729–1735 (1990)
- Bähr AJ, Klein MO, Kleis-Fischer B, Wittstock-Casian D, Al-Nawas B: Dentale Implantate bei intraoraler Epidermolysis bullosa – ein Fallbericht. *Z Zahnärztl Implantol* 23, 202 (2007)
- Baier G, Zillikens D: Blasenbildende Erkrankungen der Mund- und Rachen-schleimhaut. *HNO* 50, 1017–1027 (2002)
- Baier G, Zillikens D: Das vernarbende Pemphigoid: Eine wichtige Differentialdiagnose entzündlicher Schleimhautveränderungen. *Laryngorhinotologie* 78, 632–637 (1999)
- Bauer JW, Scheappi H, Metz D: Ocular involvement in IgA-epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 141, 887–892 (1999)
- Bork K, Burgdorf W, Hoede N: Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten: Klinik, Differenzialdiagnostik und Therapie. Atlas und Handbuch, 3. Auflage. Schattauer, Stuttgart 2008, 91–102
- Cabral RM, Liu L, Hogan C: Homozygous mutations in the 5' region of the JUP gene result in cutaneous disease but normal heart development in children. *J Invest Dermatol* 130, 1543–1550 (2010)
- Culton DA, Diaz LA: Treatment of subepidermal immunobullous diseases. *Clin Dermatol* 30, 95–102 (2012)
- Dang N, Klingberg S, Rubin AI: Differential expression of pyloric atresia in junctional epidermolysis bullosa with ITGB4 mutations suggests that pyloric atresia is due to factors other than the mutations and not predictive of a poor outcome: three novel mutations and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 88, 438–448 (2008)
- Egan CA, Lazarowa Z, Darling TN, Yee C, Coté T, Yancey K: Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 357, 1850–1851 (2001)
- Fine JD, Eady RA, Bauer EA: The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the third international consensus meeting in diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 58, 931–950 (2008)
- Fine JD, Hintner H: Life with epidermolysis bullosa (EB): etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy. Springer Verlag, Wien 2009
- Has C, Bruckner-Tuderman L: Molecular and diagnostic aspects of genetic skin fragility. *J Dermatol Sci* 44, 129–144 (2006)
- Hertl M, Zillikens D, Borradori L: Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *JDDG* 6, 366–373 (2008)
- Heyer G: Infektionen der Mundschleimhaut (2002) [online]. Verfügbar unter: www.zm-online.de/m5a.htm?/zm/22_02/pages2/title3.htm [28.7.2012]
- Jainta S, Schmidt E, Bröcker EB, Zillikens D: Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen der Haut. *Dtsch Arztebl* 98, 1320–1325 (2001)
- Kasperkiewicz M, Zillikens D: Rituximab (anti-CD20) zur Behandlung von bullösen Autoimmunerkrankungen. *Hautarzt* 58, 115–121 (2007)
- Kristein D: Netzwerk Epidermolysis bullosa (EB) (2006) [online]. Verfügbar unter: www.netzwerk-eb.de [28.07.2012]
- Kriegelstein GK: Bindehaut, (Kapitel 7). In: Augenheilkunde. Hrsg.: Collins JE, Augustin AJ, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2007, 178–197
- Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JR: Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine- and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol* 9, 273–276 (1991)
- Laimer M, Lanschützer CM, Emberger M, Nischler E, Stoiber J, Hintner H: Schleimhautbeteiligung bei blasenbildenden Erkrankungen. *Hautarzt* 60, 881–890 (2009)
- Larrazabal-Moron C, Boronat-Lopez A, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M: Oral rehabilitation with bone graft and simultaneous dental implants in a patient with epidermolysis bullosa: a clinical case report. *J Oral Maxillofac Surg* 67, 1499–1502 (2009)
- Lauer G, Müller A: Epidermolysis bullosa. *ZM* 99, A, 48–56 (2009)
- Lee H, Al Mardini M, Ercoli C, Smith MN: Oral rehabilitation of a completely edentulous epidermolysis bullosa patient with an implant-supported prosthesis: a clinical report. *J Prosthet Dent* 97, 65–69 (2007)
- Luther H, Lubowitzki M: Blasenbildende Erkrankungen. In: Klinikleitfaden Dermatologie. Hrsg.: Dirschka TH, Hartwig R, Oster-Schmidt, Elsevier, Urban & Fischer, München 2011, 534–560
- Maceyko RF, Camisa C, Bergfeld WF, Valenzuela R: Oral and cutaneous lichen planus pemphigoides. *J Am Acad Dermatol* 27, 889–892 (1992)
- Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S: One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002780 (2004a)
- Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S: One topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002781 (2004b)

30. Meyer PM, Bühlmann U, Goetschel P: Peripheral facial palsy accompanied by a vesicular rash on the ear and hard palate. *Praxis* 99, 61–65 (2010)
31. Moll I: *Dermatologie – Erbkrankheiten der Haut*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2012, 401–414
32. Müller F, Bergendahl B, Wahlmann U, Wagner W: Implant-supported fixed dental prostheses in an edentulous patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Prosthodont* 23, 42–48 (2012)
33. Netter FH: *Dermatologie*. Thieme, Stuttgart 2010, 172–176
34. Oliveira MA, Ortega KL, Martins FM, Maluf PSZ, Magalhaes MG: Recessive dystrophic epidermolysis bullosa – oral rehabilitation using sterylithography and immediate endosseous implants. *Spec Care Dentist* 30, 23–26 (2010)
35. Penarrocha-Oltra D, Aloy-Prosper A, Ata-Ali J, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Diago M: Implants placed simultaneously with particulated bone graft in patients diagnosed with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Oral Maxillofac Surg* 70, e51–e57 (2012)
36. Penarrocha M, Laarazabal C, Balaguer J, Serrano C, Silvestre J, Bagan JV: Restoration with implants in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa and patient satisfaction with the implantat-supported superstructure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 22, 651–655 (2007)
37. Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M, Balaguer-Martinez J, Ata-Ali J, Penarrocha-Diago M: Full-arched fixed prosthesis supported by four implants with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112, e4–e10 (2011)
38. Penarrocha M, Rambla J, Balaguer J, Serrano C, Silvestre J, Bagan JV: Complete fixed prostheses over implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *J Oral Maxillofac Surg* 65(Suppl 1), 103–106 (2007)
39. Penarrocha-Diago M, Serrano C, Sanchi JM, Silvestre FJ, Bagán JV: Placement of endosseous implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod* 90, 587–590 (2000)
40. Reff ME, Carner K, Chambers KS: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 83, 435–445 (1994)
41. Rzany B, Dankwardt C, Jung M: Erhöhtes Risiko von Malignomerkkrankungen bei Patienten mit bullösem Pemphigoid. *Akt Dermatol* 26, 53–59 (2000)
42. Schmidt E, Bröcker EB, Goebeler M: Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 34, 56–64 (2008)
43. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D: Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 31, 503–508 (2006)
44. Schmidt E, Zillikens D: Pemphigus: Verlust des desmosomalen Zell-Zell-Kontaktes. *Hautarzt* 51, 309–318 (2000)
45. Stanley JR, Amagai M: Pemphigus, bullous impetigo and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 335, 1800–1810 (2006)
46. Smith MR: Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanism of action and resistance. *Oncogene* 22, 7359–7368 (2003)
47. Tedder TF, Engel P: CD20: A regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 15, 450–454 (1994)
48. Titeux M, Pendaries V, Tonasso L: A frequent functional SNP in the MMP1 promoter is associated with higher disease severity in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Hum Mutat* 29, 267–276 (2008)
49. Walsh T, Worthington HV, Glenney AM, Applebe P, Marinho VC, Shi X: Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007868 (2010)
50. Yancey KB, Egan CA: Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic and therapeutic considerations. *JAMA* 19, 350–356 (2000)
51. Zillikens D: Acquired skin disease of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 20, 134–154 (1999)
52. Zillikens D: Bullöse Autoimmundermatosen. In: *Dermatologie und Venerologie*. Hrsg: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Landthaler M. Springer Verlag, Berlin 2005, 607–638