

Jochen Jackowski¹, Vinzenz Oji², Marisa Dietz¹, Korbinian Benz¹

Chronisch rezidivierende Aphthen vom Major-Typ oder M. Behçet? Ein Fallbericht mit Literaturübersicht



Dr. Korbinian Benz

*Recurrent aphthous ulcers from Major type or Behçet's disease?
A case report with review of the literature*

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten? Why should you read this article?

Dieser Artikel informiert über eine in der täglichen Praxis häufig auftretende Entität, der aufgrund einer möglichen systemischen Beteiligung bzw. Ursache besondere Beachtung geschenkt werden muss.

This article provides information about a frequently entity occurring in daily practice, to which special attention must be paid due to possible systemic involvement or cause.

Zusammenfassung: Da aphthöse Läsionen multifaktorieller Genese sind, steht der Ausschluss systemischer Erkrankungen und der Malnutrition im Vordergrund, ebenso die Abklärung „unechter“ Aphthen durch Gewebetraumatisierung und die Einleitung einer kausal ausgerichteten Therapie. Die Therapie chronisch rezidivierender idiopathischer Aphthen ist symptomatisch und zunächst topisch ausgerichtet (chlorhexidinhaltes Gel, kortikoidhaltige Salbe, Kombination aus beiden). Bei bestehenden, schwerwiegenden Verläufen ist eine systemische Behandlung mit Colchicin, Pentoxifyllin oder Prednisolon oder eine Kombinationstherapie in Erwägung zu ziehen. Andere systemische Therapien mit Immunsuppressiva sind schwersten Aphthosen vorbehalten. Ergänzend kann eine psychologische Betreuung erfolgen. Unter Berücksichtigung der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde“ (AWMF-Register Nr. 007/092) hat bei persistierenden Aphthen der Ausschluss einer Vorläuferläsion durch chirurgische Biopsie oberste Priorität. (Dtsch Zahnärztl Z 2016; 71: 124–128)

Schlüsselwörter: Aphthen; aphthöse Läsionen; Morbus Behçet; orale Ulzerationen; genitale Ulzerationen; Therapie

Summary: Since aphthous lesions result in multifactorial origin, the exclusion of systemic diseases and malnutrition plays an important role, as well as the investigation of „false“ aphthous ulcers by tissue trauma and the initiation of a causally oriented therapy. The treatment of chronic idiopathic recurrent aphthous ulcers is merely symptomatic and first topically applied (gel containing chlorhexidine, cortisone-containing ointment or a combination of both). For existing, severe courses systemic treatment with colchicine, pentoxifylline or prednisolone or a combination therapy should be considered. Other systemic therapies with immunosuppressive drugs are reserved for severe aphthous lesions. In addition psychological support could be provided. Taking account of the S2K guideline „Diagnosis and management of precursor lesions of oral squamous cell carcinoma in the Oral and Maxillofacial Surgery“ (AWMF Register no. 007/092) the exclusion of a precursor lesion by surgical biopsy in patients with persistent aphthous ulcers has top priority.

Keywords: aphthous ulcers; oral ulcers; genital ulcers; therapy

¹ Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Witten

² Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Münster

Peer-reviewed article: eingereicht: 12.02.2015, revidierte Fassung akzeptiert: 20.05.2015

DOI 10.3238/dzz.2016.0124–0128



Abbildung 1 22-jährige Patientin; Aphthe vom Major-Typ in der Abheilung

Figure 1 22-year-old patient; major aphthous ulcer in the healing phase



Abbildung 2 22-jährige Patientin; Aphthe vom Major-Typ

Figure 2 22-year-old patient; major aphthous ulcer



Abbildung 3 22-jährige Patientin; Aphthe vom Major-Typ

Figure 3 22-year-old patient; major aphthous ulcer

Einleitung

Aphthen entstehen spontan aus erythematösen Makulae nach bakterieller Infiltration und Ödemisation und erscheinen fortan als scharf begrenzte, dolente, fibrinös belegte und von einem roten Hof umgebene flache Gewebsdefekte der Mundschleimhaut. Charakteristisch ist die Ausparung der keratinisierten Gingiva und die Lokalisation lingual, sublingual, vestibulär und am Palatum molle. Die Ausheilung erfolgt in der Regel ohne Narbenbildung nach 1–2 Wochen, Rezidive können periodisch auftreten. In der US-Bevölkerung beträgt dabei die Prävalenz der Recurrent aphthous stomatitis bei Erwachsenen 0,85 % und bei Kindern und Jugendlichen 1,5 % [13]. Aphthen treten in der

Minor-Form bzw. dem Typ Mikulicz kleinflächig und in geringer Anzahl auf; großflächige, tief greifende Ulzerationen bezeichnen die Major-Form bzw. den Typ Sutton. Dieser geht mit starker Dolenz und Foetor ex ore einher. Beim Typus herpetiformis bilden sich multiple, Herpes-ähnlich gruppierte Aphthen. Mit etwa 80–90 % überwiegt das Auftreten der Minor-Form eindeutig vor der Major- (8–10 %) und der herpetiformen Form (5 %) [18]. Während die Ätiologie der „benignen“ Aphthosen ungeklärt ist, kann die Entstehung chronisch rezidivierender Aphthen durch vorliegende Grunderkrankungen, beispielsweise eine Eisenmangelanämie, einen Folsäure- oder Vitamin-B₁-, B₂-, B₆- und B₁₂-Mangel, gefördert werden.

Der M. Behçet gehört zu den ANCA-negativen Vaskulitiden mit Befall der

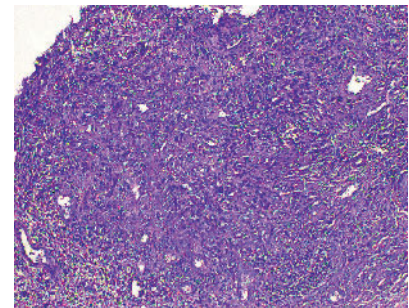


Abbildung 4 22-jährige Patientin; Biopsie aus dem Bereich der Major-Aphthe am Mundboden (s. Abb. 2). Differenzialdiagnostische Abklärung einer Vorläuferläsion und Ausschluss einer Malignität (HE-Färbung)

Figure 4 22-year-old patient; biopsy from the area of the major aphthous ulcer on the base of the mouth (s. fig. 2). Differential diagnostic investigation of precursor lesion and exclusion of malignancy (HE staining)

Obligat:
Rezidivierende orale Aphthen (≥ 3 mal/Jahr)
+
2 der folgenden Kriterien:
– Rezidivierende Genitalulzera
– Iritis, Uveitis, retinale Vaskulitis
– Hautveränderungen (Erythema nodosum, Follikulitiden, sterile Papulopusteln)
– Positiver Pathergietest nach Nadelstich oder i.v. Injektion von physiologischer NaCl-Lösung
– (Latenz: 24–48 h)

Tabelle 1 Diagnostische Kriterien der „International Study Group for Behçet’s Disease“ (1990) [14]

Table 1 Diagnostic criteria for „International Study Group for Behçet’s Disease“ (1990) [14]

Rezidivierende orale Aphthen	2
Hautmanifestationen (Papulopusteln, Erythema nodosum, Thrombophlebitis)	1
Gefäßbeteiligung (arterielle oder venöse Thromben, Aneurysmen)	1
Rezidivierende genitale Ulzerationen	2
Augenbeteiligung (Hypopyon-Iritis, Uveitis)	2
ZNS-Beteiligung	1
Positiver Pathergie-Test	1
MAB: 4 oder mehr Punkte	
MAB: Morbus Adamantiades-Behçet	

Tabelle 2 „New international criteria of Behçet's disease“ (2010) [3, 30]

Table 2 „New international criteria of Behçet's disease“ (2010) [3, 30]

kleinen Gefäße [20]. Er wird dem rheumatoiden Formenkreis zugeordnet und ist unklarer Ätiologie [28]. Mit einer Prävalenz von 0,4 pro 100.000 Einwohner deutscher Abstammung und insgesamt 0,9 pro 100.000 Einwohner gehört der M. Behçet in der Bundesrepublik Deutschland zu den sehr seltenen Erkrankungen [3]. In Nordamerika und Westeuropa soll sich in 10 % aller Fälle hinter häufigen und schweren Aphthenschüben ein M. Behçet verstecken [9]. Typisch sind rezidivierende orale Aphthen und mindestens 2 weitere Kriterien: Genitalulzera, die Augenbeteiligung (Iritis, Uveitis oder retinale Vasculitis), Hautveränderungen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln, aphthöse Ulzerationen der Haut) und ein positiver Pathergie-Test. Pathogenetisch werden autoimmunologische Faktoren, Infekte als Trigger und verschiedene Umweltfaktoren für die Krankheitsentwicklung diskutiert [11]. Von Bedeutung ist das HLA-Muster. Der mukokutane Typ des M. Behçet ist signifikant mit HLA-B12, der arthritische Typ mit HLA-B27 und der okuläre Typ mit HLA-B5 und HLA-DR7 assoziiert [15]. Patienten aus dem Mittelmeerraum weisen häufig das HLA-Muster HLA-B51 auf, das in diesen Bevölkerungen jedoch generell eine hohe Frequenz hat und sich hier auch häufig bei habituellen Aphthen findet [23]. Die Diagnostik schließt neben einer ausführ-

lichen Anamnese, einer genauen körperlichen, insbesondere dermatologischen und ophthalmologischen Untersuchung auch Infektionsserologien, die Rheumaserologie und eine immunogenetische Untersuchung (HLA-Typisierung) ein.

Fallbericht

Eine 22-jährige Patientin berichtete über eine seit über 3 Jahren kontinuierlich auftretende orale Aphthosis und stellte sich bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit 5 tief ulzerierenden Aphthen vom Major-Typ im Bereich der labialen Schleimhaut, im Lippenwinkelbereich (> 30 mm) und an der Zungenschleimhaut vor (Abb. 1–3). Bei der oralmedizinischen Untersuchung gab sie an, dass sich temporär Schleimhautveränderungen im Genitalbereich und Hautalterationen an den Füßen zeigen. Im Rahmen zuvor durchgeführter Untersuchungen in einer Klinik für Rheumatologie wurde die Hauptdiagnose Morbus Behçet mit oralen Aphthen, Arthralgien, Hautveränderungen und Sicca-Syndrom gestellt. Zusätzlich wurde auf die bekannte chronische Gastritis und multiple Allergien (Sulfonamide, Penizillin, Dipidolor, Kontrastmittel) hingewiesen. Eine Therapie mit Chloroquin (Resochin) und Colchicum disp. führte zu keiner Beschwerdefreiheit. Bei

anamnestisch negativem Pathergie-Phänomen und altersentsprechendem unauffälligen Augenbefund wurde eine HLA-Typisierung durchgeführt. Der HLA-B Locus wies das HLA-Muster B08/B51 auf. Dieses Muster wird gehäuft bei ausgeprägten habituellen Aphthen gefunden, stellt derzeit jedoch kein „Hochrisikomuster“ für eine schwere M. Behçet Form dar. Kleines Blutbild, Differentialblutbild und L-Serologie waren unauffällig, es zeigte sich allerdings eine Vitamin B₁₂-Erschöpfung (245 pg/ml) bei niedrigem Ferritin (17 µg/l [10–291]). Eine durchgeführte radiologische Untersuchung aufgrund einer mit Schluckbeschwerden einhergehenden Zungengrundhyperplasie wurde als Halslymphadenopathie diagnostiziert. Eine Biopsie aus dem Randbereich einer Major-Aphthe im anterioren Mundbodenbereich konnte keinen sicheren Hinweis auf die Ätiologie einer Major-Aphthe geben, eine Vasculitis bzw. ein Granulom konnten ausgeschlossen werden (Abb. 4). Mikroorganismen waren nicht nachweisbar. Die labormedizinische Diagnostik wies einen unauffälligen G6P-Dehydrogenase-Wert auf. Da alle bisherigen Therapieversuche keinen Effekt erzielten, wurde eine progressive Therapie mit Dapson, einem Immunsuppressivum mit antibiotischem Effekt [22], unter Initialgabe von 25 mg über 10 Tage und kontinuierlicher Steigerung auf 50–100 mg in Kombination mit 1 g/d Vitamin C eingeleitet. Eine Bewertung des Therapieeffektes ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich.

Falldiskussion

Der vorliegende Fall beschreibt das Krankheitsbild rezidivierender Aphthen vom Typus major (Sutton-Typ) bei einer jungen Patientin, bei der in besonderem Maße darauf zu achten ist, ob sich die Symptomatik im Laufe der Zeit nicht zu einem Morbus Behçet weiterentwickelt. Unter Berücksichtigung der Literatur ist dies bei einem Teil der Patienten der Fall [2]. Die Lokalisation einer Major-Aphthe im Mundwinkel bis zur Grenze der labialen Dermis bei dieser Patientin ist untypisch und bisher nicht beschrieben worden. Es wird deutlich, wie komplex die Anforderung nach einer gesicherten Diagnosestellung bei rezidivierenden

Klassifikation	Genese	Kausale Therapie	Topische symptomatische Therapie	Systemische Therapie	Chirurgische Therapie
Immunologische Kompromittierung (Tumor, HIV)	Störung der Schleimhautbarriere	Therapie von viralen und mykotischen Überlagerungen	Analgesie, Restitutio, Unterbindung neuer Aphthen: - Adstringentien (Tinct. Myrrhae bzw. Ratanhiae), - topische Antibiotika (Tetracyclin, Minozyklin), - Antiseptika (Chlorhexidin, Triclosan), - antiinflammatorische Substanzen (topische Kortikosteroide), - Oberflächenlokalanästhetika [5, 21] - Irsoglandin Maleat (experimentell: zytoprotektiv) [16, 19, 25, 26] - Aloe vera Gel [8, 10] - Lasertherapie [1] - Psychotherapie [6]	Nur bei schwersten Aphthosen: z.B. Colchicin, Dapson, Glukokortikoid (Risiko-Nutzen-Abwägung bei Tumoren oder HIV), [12, 22] bei Mb. Behçet: Azathioprin [29], Ciclosporin A [24], Interferon-α [17]	Persistenz jedweder Läsion > 2 Wochen: Inzisionsbiopsie/ Exzisionsbiopsie [7]
M. Behçet, MAGIC Syndrom, PFAPA Syndrom, Reaktive Arthritis	autoimmun				
Hämatologische Erkrankungen (Neutropenie, Anämie)	multifaktoriell				
Habituelle Aphthen/ Rezidivierende benigne Aphthosis (RBA)	idiopathisch				
Erkrankungen des GIT (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie)	Störung der Schleimhautbarriere				
Malnutrition	Eisen-, Folsäure-, Vitamin B ₁₂ -, B ₆ -, B ₁₂ -Mangel				
Gewebetraumatisierung - traumatische ulzeröse Läsion - chronisch-traumatische ulzeröse Läsion (morsicatio buccorum) - toxisch-irritative ulzeröse Läsion - Medikamenten-assoziierte ulzeröse Läsion	chemische, physikalische, biologische, psychosoziale Noxen	Noxe ausschalten			

Tabelle 3 Therapiestrategien bei aphthösen Läsionen

Table 3 Therapy strategies for aphthous lesions

(Abb. 1-4, Tab. 1-3: J. Jackowski)

oralen Aphthen vom Major-Typ trotz interdisziplinärer Kooperation der verschiedenen Fachdisziplinen ist. Aphthen oder aphthoide Veränderungen können als orale Manifestationen bei verschiedenen Erkrankungen in Erscheinung treten (z.B. bei Mangelzuständen [Eisen, Folsäure, Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂]), bei gastrointestinalen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie), bei endokrinologischer Konstellation (prämenstrual), bei hämatologischen (Zyklische Neutropenie, Anämie) und immunologischen (HIV) Erkrankungen und Syndromen

(M. Behçet, MAGIC Syndrom, PFAPA Syndrom, Reaktive Arthritis) [4]. Die Differenzierung zwischen einem M. Behçet und chronisch rezidivierenden Aphthen stellt durch verschiedenartige Diagnosekriterien ein Problem dar [27]. In Deutschland wiesen die Kriterien der International Study Group for Behçet's Disease (Tab. 1) [14] nur eine Sensitivität von 72,5 % auf, während sich die „New International Criteria of Behçet's Disease“ (Tab. 2) bei 88,6 % der Patienten bewahrheitet haben [3, 30]. Mögliche Therapiestrategien sind in Tabelle 3 aufgeführt. DZZ

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jochen Jackowski
 Dr. Korbinian Benz
 Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz
 Fakultät für Gesundheit
 Universität Witten/Herdecke
 Alfred-Herrhausen-Str. 45, 58448 Witten
 jochen.jackowski@uni-wh.de
 Korbinian.Benz@uni-wh.de

Literatur

- Aggarwal H et al.: Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers – a sham controlled, split mouth follow up study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 218–221
- Altenburg A et al.: Morbus Adamantiades- Behçet: Epidemiologie, pathogenetische Konzepte und therapeutische Möglichkeiten. *Akt Dermatol* 2006; 32: 360–364
- Altenburg A et al.: [Epidemiology and clinical aspects of Adamantiades- Behçet disease in Gemany. Current data]. *Ophthalmologie* 2012; 109: 531–541
- Altenburg A et al.: Klinik und Therapie chronisch rezidivierender Aphthen. *Der Hautarzt* 2012; 63: 693–703
- Altenburg A et al.: Behandlung chronisch-rezidivierender Aphthen. *Dtsch Arzteblatt Int* 2014; 111: 665–673
- Andrews VH, Hall HR: The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med* 1990; 52: 526–535
- AWMF-Register Nr. 007/092, S2k-Leitlinie: Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Stand: 01.03.2010, gültig bis 31.12.2015
- Babae N et al.: Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dent Res J (Isfahan)* 2012; 9: 381–385
- Baccaglioni L et al.: Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2011; 17: 755–770
- Bhalang K, Thunyakitpisal P, Rungsirisatean N: Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration. *J Altern Complement Med* 2013; 19: 429–434
- Bork K, Hoede N: *Mundschleimhaut und Lippenkrankungen*. Vol. 3, Schattauer, Stuttgart 2008, 49–58
- Brocklehurst P et al.: Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD005411
- Chattopadhyay A, Chatterjee S: Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007; 35: 152–159
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078–1080
- Direskeneli H: Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996–1002
- Fujita T et al.: Irsogladine maleate regulates epithelial barrier function in tumor necrosis factor- α -stimulated human gingival epithelial cells. *J Periodontol Res* 2012; 47: 55–61
- Hamuryudan V et al.: Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1098–1100
- Hornstein OP: [Aphthae and aphthous lesions of the mouth mucosa]. *HNO* 1998; 46: 102–111
- Inui M et al.: Irsogladine maleate in the management of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Spec Care Dentist* 2010; 30: 33–34
- Kontogiannis V, Powell RJ: Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629–637
- Legal S et al.: Aphthen und Aphthoide Läsionen. *Dtsch Zahnärztl Z* 2013; 68: 264–268
- Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS: 3rd successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol* 2009; 145: 273–276
- Maldini C et al.: Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 887–900
- Masuda K et al.: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1: 1093–1096
- Murakami K et al.: Comparison of the efficacy of irsogladine maleate and famotidine for the healing of gastric ulcers after *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, controlled, prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 287–292
- Nanke Y et al.: Irsogladine is effective for recurrent oral ulcers in patients with Behçet's disease: an open-label, single-centre study. *Drugs R D* 2008; 9: 455–459
- Scully C, Porter S: Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 198–206
- Verity DH et al.: Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175–1183
- Yazici H et al.: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281–285
- Zouboulis CC: Adamantiades- Behçet disease. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds), 7th ed., McGraw Hill, New York Chicago 2012, 2033–2042