

TUNCAY SAHIN^{1,3}

ALEXANDRE BRYGO^{1,3,5}

EMMANUEL DELAPORTE^{2,5}

JOËL FERRI^{1,3,4,5}

¹ Universitäre Abteilung für Kieferchirurgie und Stomatologie, Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille, Frankreich

² Universitäre Abteilung für Dermatologie, Hôpital Huriez, CHU de Lille, Frankreich

³ Internationaler Verband für Mund-, Gesichts- und Kiefermedizin, Villeneuve-d'Ascq, Frankreich

⁴ Abteilung INSERM U1008, Medikamente und Biomaterialien zur kontrollierten Freisetzung, Fakultät für pharmazeutische und biologische Wissenschaften, Lille, Frankreich

⁵ Universität Lille Nord de France, Lille, Frankreich

KORRESPONDENZ

Tuncay Sahin
Service de stomatologie
et Chirurgie maxillofaciale
Hôpital Salengro
CHRU de Lille
rue Emile Laine
F-59000 Lille
Tel. +33 6 43 07 44 99
E-Mail:
sahintuncay7@gmail.com



Die oralen Auswirkungen von Morbus Crohn

Beschreibung von neun Fällen

SCHLÜSSELWÖRTER

Morbus Crohn, orofaziale Granulomatose

Bild oben: Lippenschwellung mit perioralem Erythem

ZUSAMMENFASSUNG

Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch-entzündliche granulomatöse Krankheit, deren Auswirkungen auf Mund und Kiefer bei der klinischen Untersuchung immer noch unterschätzt werden. Dieser Artikel beschreibt die Läsionen und deren diagnostische und therapeutische Behandlung bei neun Patienten mit einem Durchschnittsalter von 23 Jahren, die im Mundinnenraum Krankheitssymptome aufweisen, die auf einen bereits diagnostizierten MC zurückzuführen sind oder zu dieser Diagnose geführt haben. Die Patienten wurden zwischen 2008 und 2015 behandelt. MC äussert sich bei unserem Panel in erster Linie in geschwürbildenden Läsionen der vestibulären

Falten und in erythematösen perioralen Ödemen. Die endobukkale Biopsie gaben deutliche Hinweise auf MC bei fast der Hälfte der Patienten, noch vor jeglicher Symptomatologie oder Untersuchung des Verdauungstrakts, mit einer Diagnoseverzögerung von im Schnitt 14 Monaten. Eine immunmodulierende Behandlung wurde ausschliesslich oder begleitend bei 89% der Patienten angewendet.

Die frühzeitige Diagnose sollte eine schnellere Anwendung einer spezifischen Behandlung ermöglichen, die oft nötig ist, um das Ausmass der Läsionen zu beschränken und die Lebensqualität zu verbessern.

Einleitung

Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch-entzündliche granulomatöse Krankheit, die den Verdauungstrakt betrifft. Sie äussert sich in allgemeinen Anzeichen sowie mit intestinalen und extraintestinalen Symptomen. Die Diagnose beruht auf einem Bündel von Hinweisen, darunter dem Feststellen von epithelartigen riesenzelligen Granulomen ohne Tyrosin bei der Biopsie des Verdauungstraktes. Dass die Krankheit klassischerweise Auswirkungen von der Mundhöhle bis zum Anus hat, wurde bereits beschrieben, die Charakterisierung der Läsionen im Mundinnenraum sind nichts Neues (DUDENEY 1969; FIELD & TYLDESLEY 1989).

Nichtsdestotrotz wird die Untersuchung der Mundhöhle, die dem Zahnarzt auch ausserhalb jeglicher Symptomatologie offensteht, weiterhin vernachlässigt (HARTY ET AL. 2005).

Ziel dieser Arbeit ist es, die deutlichsten klinischen orofazialen Symptome von MC zu beschreiben; anschliessend soll ihr Beitrag zur Diagnosestellung und die spezifische Behandlung dieser Läsionen beschrieben werden.

Patienten und Methoden

Die Patienten wurden von Mundhöhlenspezialisten oder von ihrem Hepatogastroenterologen für eine spezielle Untersuchung der Pathologie der Mundschleimhaut an das CHRU in Lille verwiesen, um eine diagnostische oder therapeutische, spezifische Zweitmeinung einzuholen. Wenn ein klinischer Verdacht auf MC bestand, wurde eine Biopsie der Mundhöhle vorgenommen (unter Lokalanästhesie). Die weitere Behandlung wurde von demselben Team übernommen.

Ein Bündel von Hinweisen, darunter das Feststellen von ileokolischen Ulzerationen bei der Kapselendoskopie oder Anoma-

lien, die im Rahmen des Darm-MRI festgestellt werden, ermöglichen eine Diagnosestellung, auch wenn keine Granulome vorhanden sind. Die Diagnoseverzögerung wurde definiert als Dauer zwischen dem Auftreten von oralen Symptomen und der definitiven Diagnose MC; bei Patienten, die bereits MC hatten, konnte die Messung nicht vorgenommen werden. Neun Patienten, sechs Männer und drei Frauen, wurden zwischen 2008 und 2015 untersucht. Diese werden in Tabelle I näher beschrieben.

Ergebnisse

Die Ulzerationen stellten das häufigste klinische Anzeichen dar (89%); Schleimhautödeme traten bei 45% der Patienten auf.

Die orale Biopsie wurde bei vier Patienten früher vorgenommen als die Biopsie des Verdauungstraktes und wurde bei diesen als «primär» qualifiziert. Sie zeigte bei 45% der Patienten für MC sehr typische Läsionen – vor jeglicher Symptomatologie oder Untersuchung des Darmtraktes. Die Diagnoseverzögerung betrug im Schnitt 14 Monate. Die systemische Kortikosteroidtherapie war oft ungenügend, und bei 89% der Patienten wurde eine immunmodulierende Behandlung (Azathioprine, Infliximab, Adalimumab) eingesetzt, entweder ausschliesslich oder begleitend. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengefasst.

Die Läsionen betreffen in erster Linie die Lippen, die vestibulären Falten und die Innenseite der Wangen. Am charakteristischsten sind die Ulzerationen der vestibulären Falten (Vertiefungen der Falten, Abb. 1a und b), Schleimhaut-Pseudopolypen («mucosal tags», Abb. 2), ein Ödem an der Innenseite der Wangen, das von tiefen Fissuren durchzogen ist und einen «geplasterten» Eindruck hinterlässt («cobblestoning») (Abb. 3), sowie die Hypertrophie der Lippen (Abb. 4). Sie sind in Tabelle III beschrieben.

Tab. I Charakteristik der Patienten

	Ge- schlecht	Alter	Vorgeschichte	Behandlung	Grund für die Konsultation	Vorherige lokale Behandlung
1	W	13	Nein	Nein	Ulzerierende Läsionen (durch Ziehen von 51–61)	Nein
2	M	28	Erosive Kolitis mütterlicherseits	Nein	Chronische Vestibulärfissur	Nein
3	M	27	Spondylolisthesis L5/S1 Morbus Crohn	Mesalazin, dann Budesonid	Wiederholtes Auftreten von Zahn- fleischschmerzen	Nein
4	M	19	Eisenmangelanämie; Amygda- lektomie, Aneidoidektomie	Ergänzende Abgabe von Eisen (Sirup mit 0,68%)	Zahnfleischulzeration (seit Beginn der kieferchirurgischen Behand- lung)	Nein
5	W	30	Morbus Crohn, die eine ileo- zökale Resektion erforderte	Adalimumab	Schwellung untere Lippen	Nein
6	M	22	Asthma Ziehen der Weisheitszähne Tabaksucht < 10 Zig/T	Nein	Jochbeinbeschwerden, schwach ausgebildet, seit mehreren Mona- ten zyklisch	Nein
7	M	20	Morbus Crohn, diagnostiziert im Alter von 3 Jahren	Infliximab 5 mg/kg alle 7 Wochen	Diffuse endobukkale Schmerzen	Nein
8	W	23	Nein	Orale Empfängnis- verhütung	Lippenschwellung Bilaterales Jochbeinödem	Ziehen von 38–48 Metronidazol 250 mg/T oral verabreicht
9	M	27	Analfissur Ziehen der Weisheitszähne Tabaksucht < 10 Zig/T	Nein	Schneidende Zahnfleischschmer- zen; stossweise Geschwülbildung im Lippen-/Zahnfleischbereich; Fieberblase an linker Oberlippe Verdacht auf Herpes-Rekurrenz	Orale Antibiotika- therapie erfolglos, NSAID und Mund- duschen Antivirales Versagen

NSAID: Nicht-steroidale Entzündungshemmer

Tab. II Charakteristik der Läsionen

Klinische Anzeichen	Orale Biopsie/ erstmals	Anatompathologie	Verzögerung/Modalität Diagnostik	Behandlung	Weitere Behandlung
1 Peribukkales Erythem, atopisches Ekzem, Lippenanschwellung oben, aphtoide Läsionen und pseudopolypales Zahnfleisch; pseudo-membranöse Ulzeration unteres Vestibulum links; Bauchschmerzen; Analfissur und anale Pseudomarrisen	Nein	Fehlende Zottengewebe-atrophie, fehlende Anzeichen für eine chronisch-entzündliche Pathologie	6 Monate Kapselendoskopie: ilealulzeration	Azathioprin	Vollständige Remission 56 Monate
2 2 cm grosse geschwürige Läsion im unteren Vestibulum, nicht einseitig verhärtet; anale Pseudomarrisen	Ja (unteres Vestibulum)/ Ja	Hyperplasie entzündlichen Ursprungs	8 Monate Darmendoskopie: Granulom Morbus Crohn, lokalisiert im terminalen Ileum auf 25 cm, mit Tendenz zu Stenose, perineal mit einer Fistel Spur	Metronidazol Budesonid (oral verabreicht), Azathioprin, dann Infliximab und schliesslich Adalimumab (40 mg/10 Tage) und Methotrexat	Persistenz von Bauchschmerzen und rezidivierenden Bukkalmykosen 65 Monate
3 Parodontopathie: ulzeronekrotische Gingivitis vordere Mandibula	Nein	Granulomatöse epitheloide und riesenzellige Entzündung, nicht nekrotisierend	Bekannt seit 2009 Darmendoskopie: Morbus Crohn, gastroduodenal und ileokolisch	Budesonid (Kapseln) Parodontalbehandlung	Persistenz von intestinalen Schüben; parodontale Weiterbehandlung 26 Monate
4 Beidseitige entzündliche Ulzerationen am Mandibulärvestibulum	Ja (unteres Vestibulum)/ Ja	Granulomatöse epitheloide und riesenzellige Entzündung, nicht nekrotisierend	9 Monate Darmendoskopie: entzündliche deutliche Umbildungen, mit Auftreten von epitheloiden und riesenzelligen Granulomen	Infliximab 10 mg/kg alle 6 Wochen	Beseitigung der endobukkalen Läsionen 41 Monate
5 Lippenanschwellung unten, kommissurale Lippenanschwellung, beidseitige entzündliche Ulzerationen am Mandibulärvestibulum, Pseudopolypen	Ja (Unterlippe)/Nein	Granulomatöse epitheloide und riesenzellige Entzündung, nicht nekrotisierend	Bekannt seit dem Alter von 14 Jahren Ileumbiopsie	Adalimumab 40 mg/14 Tage (intraläsionale Injektion von Kortikosteroiden [Triamcinolon])	Mehrfache Darmresektionen 3 Monate
6 Fissurale Ulzeration des unteren Vestibulums	Ja (unteres Vestibulum)/ Ja	Granulomatöse Entzündung mit zahlreichen Riesenzellen	6 Monate Endoskopien und nicht spezifische Biopsien; Kapselendoskopie: Ulzerationen und knotige Läsionen	Infliximab 10 mg/kg alle 6 Wochen	Beseitigung der oralen Symptome 52 Monate
7 Einseitige Geschwürbildung am Jochbein, Vestibulärulzerationen; unspezifischer Ulzerationsherd	Ja/Nein	Chronisch-entzündliche Läsionen ohne Granulom; unspezifischer Ulzerationsherd	Bekannt Koloanaler Morbus Crohn Erythematöse mikroerosive Colitis ulcerosa	Infliximab 5 mg/kg alle 7 Wochen	Beseitigung der oralen Symptome Kontrolle der Schübe im Verdauungstrakt 23 Monate
8 Erythematöses peribukkales Ödem; Lippenanschwellung, vestibuläre Schleimhaut-Pseudopolypen (mucosal tags) Polypoide Läsion der Analschleimhaut	Ja/Ja	Granulomatöse epitheloide und riesenzellige Entzündung, nicht nekrotisierend	47 Monate Unspezifische Endoskopien und Biopsien; Kapselendoskopie ohne Nutzen; Anomalien im Darm-MRI	Mesalazin wirkungslos; allgemeine Kortikosteroidtherapie (12,5 mg/T), dann Azathioprin, Brimnolidin lokal wirkungslos	Persistenz des Jochbeinerhythems Endobukkale entzündliche Schübe, ausgelöst durch die Kortikosteroide 49 Monate
9 Übergreifende Erosionen unteres Vestibulum	Nein	Granulomatöse epitheloide und riesenzellige Entzündung, nicht nekrotisierend	7 Monate Diagnose Morbus Crohn zwei Monate nach Konsultation: epitheloides und riesenzelliges Granulom bei der Darmbiopsie	Kortikosteroidtherapie, oral Azathioprin	Persistenz der oralen Läsionen Komplizierte ileozökale Resektion einer anastomotischen Fistel 17 Monate

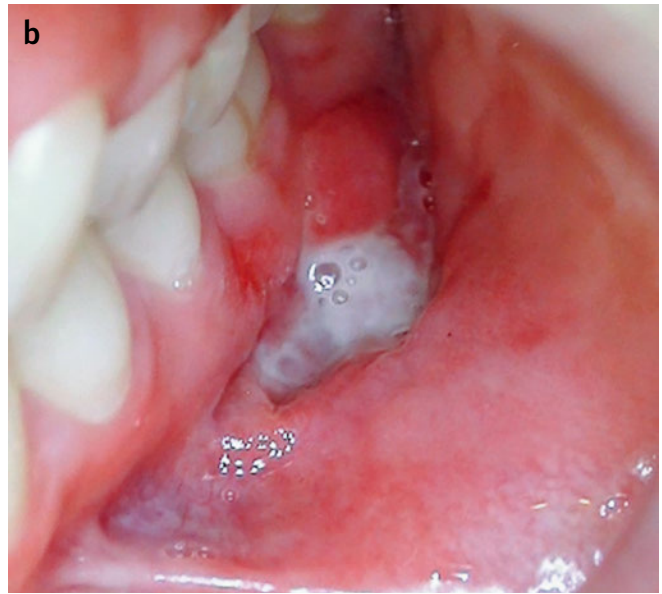


Abb. 1 Vestibulärulzerationen. a) Patientin Nr. 1: «überlappende» Ulzeration linker Kiefer. b) Patient Nr. 4: lineare tiefe Ulzeration des linken Mandibularkanals



Abb. 2 Schleimhaut-Pseudopolypen (mucosal tags). Rechtes Mandibular-vestibulum, Patient Nr. 4

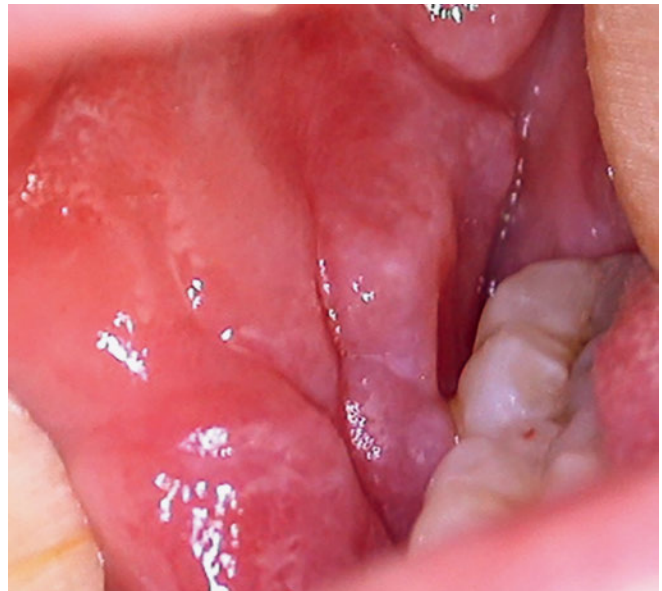


Abb. 3 «Gepflastertes» Schleimhautödem (cobblestoning). Patient Nr. 7: rechte Wange

Diskussion

Bekannte und manchmal frühzeitig auftretende Läsionen

Das Auftreten von mit MC in Verbindung gebrachten oralen Läsionen wurde seit 1969 beschrieben, ihre Prävalenz variiert zwischen 20 und 50% (TILAKARATNE ET AL. 2007; LAZZERINI 2014; TROIANO ET AL. 2015). Das Anschwellen der Lippen ist eines der häufigsten anfänglichen Zeichen, Schleimhautulzerationen wurden bei fast einem Drittel der Patienten beobachtet, während exobukkale Symptome wie Ödeme oder Gesichtserthem bei 40% der Patienten auftreten (AL JOHANI ET AL. 2010; DELAPORTE & PIETTE 2015). Die Prävalenz von Aphten bei MC-Patienten beträgt zwischen 8 und 20%, was nicht signifikant höher ist als beim Rest der Bevölkerung, aber unter den chronisch entzündlichen Erkrankungen des Verdauungstraktes bei MC häufiger auftritt (GHANDOUR & ISSA 1991; ZBAR ET AL. 2012).

Diese Anzeichen gehen den Anzeichen im Verdauungstrakt in bis zu 10% der Fälle voraus (LANKARANI 2013) und bis zu 60%

in einer Serie (PLAUCH ET AL. 1991). Gastrointestinale Symptome können bis zu neun Jahre nach Symptomen im Gesicht oder in der Mundhöhle auftreten (GHANDOUR & ISSA 1991).

Diagnostische Mittel

Die orale Biopsie allein ist unzureichend für die Diagnosestellung; in der Tat sollte systematisch eine Ileokoloskopie durchgeführt werden, zudem sollten mindestens zwei Biopsien an mindestens fünf Stellen im Darm entnommen werden, darunter das Rektum und das terminale Ileum (MAGRO ET AL. 2013). Granulome können in den Gesichtsmuskeln (Backenmuskeln) lokalisiert werden. Ist die Biopsie oberflächlich, kann auf die Lokalisierung verzichtet werden.

Differentialdiagnostik

Die bevorzugten Differentialdiagnosen sind das Granulom durch Reaktion auf Fremdkörper, Infektionskrankheiten, systemische



Abb. 4 Lippenschwellung mit perioralem Erythem, Patientin Nr. 8

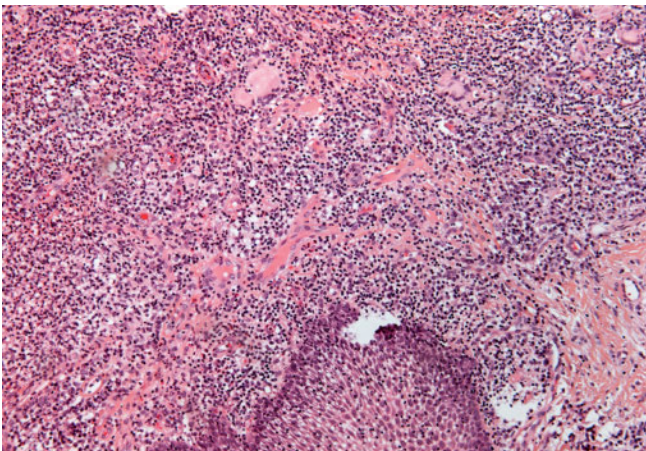


Abb. 5 Granulom mit Riesenzellen, Patientin Nr. 8

Entzündungskrankheiten oder Blutkrebserkrankungen, die sich oft durch klinische, mikrobiologische und/oder anatomopathologische Symptome unterscheiden (Identifizierung von Keimen, Auftreten von Tyrosin, von malignen Zellen), sowie Stomatitis durch Mangelernährung (PARADOWSKA ET AL. 2009). Es wurden auch Formen von bukkalem Lichen planus beschrieben. Diese sind pharmakoinduziert und entstehen aufgrund der Behandlung mit TNF-Inhibitoren, die zur Behandlung von MC eingesetzt werden (ASARCH ET AL. 2009; MOCCIARO ET AL. 2011).

1985 wurde ein neues Krankheitsbild definiert, die orofaziale Granulomatose (OGM). Sie ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von orofazialen rekurrenten und persistenten Schwellungen, die histologisch den nicht tyrosinischen Granulomen zugeordnet werden. Es fehlen gastrointestinale Symptome, signifikante hämobiologische Anomalien sowie andere Ursachen für Granulome (WIESENFELD ET AL. 1985; GRAVE ET AL. 2009; AL JOHANI ET AL. 2010). Die Einteilung von OGM als Krankheitsbild oder als erstes Anzeichen für MC bleibt umstritten (GRAVE ET AL. 2009; ZBAR ET AL. 2012). Man schätzt, dass mindestens 10% der Fälle von OGM in Wirklichkeit Symptome von MC darstellen (PLAUGH ET AL. 1991; FATAHZADEH ET AL. 2009).

Die therapeutischen Mittel

In der Mehrheit der Fälle sind die oralen Symptome von MC vernachlässigbar und bedürfen keiner lokalen Behandlung; sie sind aber oft schwerwiegender während aktiver Phasen der Krankheit, und sie gehen häufig durch die Behandlung der intestinalen Krankheit zurück (LANKARANI 2013). Trotz Kontrolle der gastrointestinalen Symptome weisen immer noch rund

Tab. III Wichtigste klinische Formen

Klinische Anzeichen	
Exobukkal	Endobukkal
– Ödem/Schwellung	– Ödem/Schwellung
– Erythem	– Enanthem – Aphte
– Fissuren – anguläre Lippenschwellung – zervikale Adenopathie	– Ulzerationen (vestibulär-linear-tief) – Pseudopolypen (mucosal tags) – hypertrophische Gingivitis
	– «gepflastertes» Aussehen (cobblestoning)

30% der Patienten endobukkale Läsionen auf (TROIANO ET AL. 2015). Ein spontanes Verschwinden der Läsionen konnte nur bei weniger als 5% der Patienten beobachtet werden. Trotz hoher Wirksamkeit konnte eine langfristige Heilung der oralen Läsionen nur bei weniger als der Hälfte der Patienten erreicht werden (AL JOHANI ET AL. 2010).

Eine lokal angewendete Kortikosteroidtherapie ist bei der Hälfte der Patienten ausreichend, allerdings treten häufig Rezidive auf. Bei beginnendem und moderatem Auftreten kann die orale Verabreichung von Budesonid oder Beclomethasondipropionat die sekundären systemischen Auswirkungen von Kortikosteroiden reduzieren (NUNES ET AL. 2013). Schmerzhaft und tief reichende Geschwüre oder residuelle Lippenschwellungen können mit intraläsionalen Injektionen von konzentrierten Steroiden mit langsamer Freisetzung behandelt werden. Bei Wirkungslosigkeit wird topisches Tacrolimus in niedriger Konzentration (0,5 mg/kg) empfohlen, auch wenn bei Aussetzen der Gaben ein Reboundeffekt beschrieben wird (ZBAR ET AL. 2012).

Bei Patienten, deren faziale und labiale Beeinträchtigungen ernsterer Natur sind, ist eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden, Biotherapien (Infliximab, Adalimumab), anti-TNF alpha (Azathioprine), Thalidomid, Metotrexat sowie Clofazimin (Arzneistoff gegen Lepra mit antigranulomatöser Wirkung) erforderlich. Bestimmte Symptome, insbesondere die Lippenschwellung, können sich als sehr hartnäckig erweisen, auch gegenüber Biotherapien (KOLHO ET AL. 2011). Bei manchen Kindern erwies sich Thalidomid (100 mg/T) als einzig wirksames Mittel gegen orale oder intestinale Symptome, trotz Misserfolg mit Biotherapien (FATAHZADEH ET AL. 2009). Nichtsdestotrotz war eine Abgabe mit verringerter Dosis während mehrerer Jahre notwendig (LAZZERINI ET AL. 2015).

Die Konsequenzen für die tägliche Praxis

Die Ausmerzungen von bukkodentalen Infektionsherden ist ausgesprochen wichtig, wenn man die Gefahr einer besonders infektiösen lokalen Weiterverbreitung berücksichtigt, die letztlich zu einer kutanen Fistulisierung führen kann (GOEL & HULLAH 2015). Die Sensibilisierung der Mundhöhlenspezialisten im Hinblick auf den Nachweis dieser – manchmal der eigentlichen Krankheit vorausgehenden – Läsionen kann eine Früherkennung ermöglichen und die diagnostische und therapeutische Behandlung des Patienten verbessern.

Offenlegung von Interessen

Die Autoren erklären, dass sie im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenkonflikte aufweisen.