

# Bullosa haemorrhagica oralis

## Literaturübersicht und Fallbericht

Thomas von Arx  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,  
Kantonsspital Luzern

Schlüsselwörter:  
Bullosa haemorrhagica oralis,  
Angina haemorrhagica bullosa, Mukosa-Blutblase

Korrespondenzadresse:  
Dr. Thomas von Arx, Klinik für Mund-, Kiefer-  
und Gesichtschirurgie, Kantonsspital, 6000 Luzern 16  
Tel.: 041-205 45 77  
Fax: 041-205 45 75  
E-Mail: tva@swissonline.ch

Die Bullosa haemorrhagica oralis ist eine selten diagnostizierte, wahrscheinlich aber viel häufiger auftretende Veränderung der Mundschleimhaut. Klinisch findet sich eine blutgefüllte, unter Spannung stehende Blase, welche sich schnell bildet und kurz danach wieder platzt. Rasch tritt eine spontane und narbenlose Wundheilung auf. Bis heute konnte gezeigt werden, dass weder hämatologische noch immunpathogenetische Faktoren diese Krankheit verursachen. Als Hauptgrund für das Auftreten der Blutblasen wird ein lokales Trauma der wahrscheinlich konditionierten Mukosa angesehen. In diesem Zusammenhang scheint eine Langzeittherapie mit Steroid-Inhalatoren die Bildung der Blutblasen zu begünstigen. Die vorliegende Arbeit gibt den Stand der aktuellen Literatur wieder und berichtet über eine Patientin mit Bullosa haemorrhagica oralis.

Texte français voir page 993

## Einleitung

Die Bezeichnung *Angina bullosa haemorrhagica* wurde erstmals von BADHAM (1967) bei der Beschreibung von Blutblasen der Mundschleimhaut erwähnt. Seither sind in der Literatur einige wenige Publikationen, meist einzelne Fallberichte, über dieses Krankheitsbild erschienen. Fünf Arbeiten berichteten über drei oder mehr Fälle (Tab. I). Zusammen mit den einzelnen Fallberichten sind bis heute in der Literatur ungefähr 65 Fälle dokumentiert. Das Auftreten der blutgefüllten Blasen stand weder in Zusammenhang mit einer Gerinnungsstörung oder vesikulo-bullösen Krankheit, noch konnten andere eindeutige aetiologische Faktoren eruiert werden. Am zweiten «World Workshop on Oral Medicine», welcher 1993 in Chicago/USA stattfand, wurde eine Änderung der Terminologie vorgeschlagen. Da die *Angina bullosa haemorrhagica* selten mit Schmerzen verbunden ist und nicht ausschliesslich am Übergang Mundhöhle/Rachen auftritt, wurde zur Beschreibung dieser Mundschleimhaut-Veränderung die Bezeichnung *Bullosa haemorrhagica oralis* (BHO) vorgeschlagen (EVERSOLE 1995a). Diese neue Terminologie soll in der vorliegenden Arbeit übernommen werden.

## Epidemiologie

Exakte Daten über die Prävalenz von BHO sind in der Literatur keine vorhanden. Es muss angenommen werden, dass BHO viel häufiger auftritt, als die wenigen Fallberichte in der Literatur vermuten lassen. Aus den verschiedenen Fallberichten geht hervor, dass sich die Patienten an das (regelmässige) Auftreten der Blutblasen gewöhnen. Da die Symptomatik nur gering ist und eine rasche Spontanheilung eintritt, gehen die Patienten bei Auftreten von BHO nur selten zum Zahnarzt oder Arzt. Bezüglich des Geschlechts wird über eine Häufung bei Frauen berichtet (Tab. I). Die Blutblasen treten vor allem im mittleren und höheren Lebensalter auf. Bei Kindern oder Jugendlichen wurde noch nie über BHO berichtet. Eine familiäre Häufung ist unklar, obwohl in Einzelfällen über das Auftreten von BHO bei Angehörigen berichtet wurde. Bei einer Untersuchung von 30 Patienten an zwei Kliniken berichteten STEPHENSON et al. (1987) über eine familiäre Häufung von BHO mit 23% für Patienten des einen Zentrums (Bristol Dental Hospital). Für die Patienten des anderen Zentrums (Glasgow Dental Hospital) war die Familienanamnese bezüglich BHO jedoch unauffällig.

Tab. I Übersicht der Publikationen mit mindestens 3 Fällen von Angina bullosa hemorrhagica bzw. Bullosa hemorrhagica oralis

Autor(en)	Anzahl	Anteil Frauen	Alter* in Jahren
HOPKINS & WALKER (1985)	9	67%	40 (22–70)
STEPHENSON et al. (1987)	30	53%	54 (20–83)
DALY (1988)	4	50%	69 (56–78)
EDWARDS et al. (1990)	3	100%	43 (28–60)
DEBLAUWE & VAN DER WAAL (1994)	9	67%	63 (42–84)

\*Durchschnittsalter (in Klammern Angabe des Bereichs)

## Klinik

Die Blasen treten meist sehr rasch auf und füllen sich sofort mit Blut. Als Prädispositionsstellen werden in der Literatur übereinstimmend und in der Reihe abnehmender Häufigkeit der weiche Gaumen, die Wangenschleimhaut und der Zungenrand bzw. die Zungenunterseite genannt. Ein Auftreten an der masticatorischen Mukosa (Gingiva, harter Gaumen, Zungenrücken) wurde bis heute nicht beschrieben. Eine Mitbeteiligung des Rachenraumes (oropharyngeale Manifestation) wurde in der Literatur erwähnt (HIGGINS & DU VIVIER 1991). In diesem Zusammenhang kann es auch zu einer akuten Obstruktion der Atemwege kommen (HOSAIN et al. 1991). Durchschnittlich weisen die Blasen eine Grösse von 1 bis 1½ cm auf, können jedoch auch 3 cm messen. Meistens treten die Blasen einzeln auf. Nach Minuten oder wenigen Stunden platzen die Blasen, und es kommt zum spontanen Ausfluss von wenig Blut. Die Blutung sistiert anschliessend sofort. Erst jetzt, wenn eine ulzeröse Wunde ohne Epithelbedeckung vorhanden ist, können Schmerzen auftreten. Die narbenlose Abheilung dauert 4–10 Tage. Die Frequenz der Blasenbildung wird mit zweiwöchentlich bis nur einmal in 10 Jahren angegeben, wobei auch sehr lange Verläufe bis 25 Jahre beschrieben worden sind (HOPKINS & WALKER 1985, DALY 1988).

## Ätiologie/Pathogenese

Bei allen bis heute publizierten Fällen konnte eine hämatologische Komponente für das Auftreten von BHO ausgeschlossen werden. Weder hämorrhagische Diathesen noch Antikoagulantien konnten somit für das Auftreten von BHO nachgewiesen werden. STEPHENSON et al. (1987) konnten in ihrem Patientengut keine Gerinnungsstörungen nachweisen, und die durchschnittliche Thrombozytenzahl betrug für die getesteten 19 von 30 BHO-Patienten  $240 \times 10^9/\text{Liter}$ , und alle Werte (Bereich  $171\text{--}331 \times 10^9/\text{Liter}$ ) lagen im Thrombozyten-Normbereich ( $=150\text{--}400 \times 10^9/\text{Liter}$ ). Im Gegensatz zu den bei den bullösen Mukodermatosen nachweisbaren Autoantikörpern gegen (Schleim-)Hautstrukturen fallen die entsprechenden immunhistologischen und serologischen Tests bei BHO negativ aus (EVERSOLE 1995a). Viele Patienten assoziieren das Auftreten der Blutblasen mit dem Essen von harten Speisen (lokales Trauma der Mundschleimhaut). In ebenso vielen Fällen kann sich der Patient jedoch nicht an ein Ereignis erinnern, welches die Bildung der Blutblasen begünstigt haben könnte. In Einzelfällen wurde auch eine schlecht sitzende Prothese oder eine iatrogene Verletzung beim Zahnarzt als BHO-auslösender Faktor beschrieben (HOPKINS & WALKER 1985, DALY 1988, CORSON &

SLOAN 1996, DE LAS HERAS et al. 1996). HIGH & MAIN (1988) konnten zeigen, dass die Langzeit-Therapie mit Steroid-Inhalatoren das Auftreten von BHO begünstigt. Auf Grund der Anwendungsdauer wurden 42 Patienten mit regelmässigen Steroid-Inhalationen in drei Gruppen eingeteilt (Tab. II). In der Gruppe mit einer Therapiedauer von über 5 Jahren konnte eine sehr hohe BHO-Inzidenz (71%) nachgewiesen werden. Die Autoren vermuten, dass bei der Verwendung eines Steroid-Inhalators hohe Dosen topischer Kortikosteroide im weichen Gaumen auftreten und dort rasch über die dünne Mukosa absorbiert werden. In der Folge kann eine Reduktion des Gehaltes und der Maturation von Kollagen- und elastischen Fasern in der Lamina propria und konsekutiv eine schlechtere Verankerung der kleinen Blutgefässe nachgewiesen werden. Der anti-mitotische Effekt von Kortikosteroiden kann zudem zu einer Epithelatrophy führen. Die «topische Kortikosteroid-Applikation» scheint also die Mukosa für das Auftreten von blutgefüllten Blasen zu konditionieren, wobei wahrscheinlich auch hier ein mechanischer Trigger schliesslich die Einblutung verursacht. Über einen Zusammenhang von BHO mit der Verwendung eines Steroid-Inhalators wurde ebenfalls in weiteren Kasuistiken berichtet (HIGGINS & DU VIVIER 1991, DE LAS HERAS et al. 1996).

Tab. II Zusammenstellung der Ergebnisse der Studie von HIGH & MAIN (1988) bezüglich der Assoziation von BHO mit der Dauer der Steroid-Inhalationen (n=42)

Therapiedauer	Anzahl Pat.	Anzahl BHO	Prozent
< 3 Jahre	22	-	0%
3–5 Jahre	6	1	17%
> 5 Jahre	14	10	71%

## Histopathologie

Übereinstimmend zeigt das histopathologische Bild intakter Blasen einen Hohlraum mit Blutextravasaten oder bereits koaguliertem Blut (STEPHENSON et al. 1987). Die Hohlräumbildung liegt meist subepithelial, ganz selten intraepithelial. Geplatzte Blasen zeigen eine unspezifische Ulzeration mit normalem Epithel im Bereich der angrenzenden nicht-ulzerierten Mukosa. In der Lamina propria kann ein leukozytäres Infiltrat nachgewiesen werden (DE LAS HERAS et al. 1996). Zudem wurde in einer Arbeit auf das nahezu vollständige Fehlen der elastischen Fasern in der Lamina propria hingewiesen (HIGH & MAIN 1988). Wie bereits unter Ätiologie/Pathogenese erwähnt, ergibt die direkte Immunfluoreszenz (DIF) für mukokutane Antigene bei BHO negative Ergebnisse.

## Diagnostik

Diagnostische Massnahmen sind bei BHO kaum notwendig, da das klinische Bild pathognomonisch ist. Die Abklärung einer hämorrhagischen Diathese ist nur dann indiziert, wenn aussergewöhnliche Nachblutungen auftreten oder multilokulär Einblutungen vorhanden sind. Wie bereits oben erwähnt, waren hämatologische Abklärungen bei BHO-Patienten ohne pathologische Befunde. Eine Exzision der Blutblasen für eine histopathologische Untersuchung ist selten durchführbar, da die Blasen entweder bereits zerplatzt sind oder bei der Exzision einreissen. Eine biopsische Untersuchung inklusive Immunfluoreszenz ist dann indiziert, wenn der Verdacht

auf eine bullöse Mukodermatose besteht. Da bei BHO eine rasche Spontanheilung stattfindet, sollte primär bei Ulzera mit anamnestischen Angaben für eine ruptierte Blutblase eine Probeexzision erst nach 10 Tagen in Erwägung gezogen werden.

### Differentialdiagnose

Hauptmerkmal von BHO sind blutgefüllte Blasen. Bei der differentialdiagnostischen Betrachtung kommen deshalb am ehesten bullös-desquamative Mukodermatosen in Frage. Da bei BHO die Blasen auf die Mundhöhle bzw. den Rachenraum beschränkt sind, müssen primär Krankheiten der Pemphigus- und Pemphigoid-Gruppe ausgeschlossen werden (VON ARX et al. 1996). Beim Pemphigus/Pemphigoid treten allerdings kleinere Blasen auf, die in der Regel nicht blutgefüllt sind, oder es finden sich grössere erosiv-desquamative Schleimhautareale. Mittels immunhistologischer bzw. serologischer Untersuchungen können diese Krankheiten sicher von BHO differenziert werden. Eine weitere bullöse Mukodermolyse ist das *Erythema exsudativum multiforme*, welches vor allem bei Kindern und Jugendlichen auftritt (GOTTSÄUNER & HARDT 1993). Genau in dieser Altersgruppe ist jedoch BHO noch nie beschrieben worden. Als weitere bullöse Mukodermolysen sind die verschiedenen Formen der Epidermolysis bullosa zu nennen (EVERSOLE 1995b). Die drei kongentialen Formen treten bei Kindern auf und lassen sich so von BHO differenzieren. Bei der *Epidermolysis bullosa acquisita*, welche bei Erwachsenen auftritt, handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, welche wiederum immunhistologisch (IgG gegen Kollagen Typ VII) von BHO unterschieden werden kann. Generell finden sich bei allen erwähnten zu differenzierenden bullösen Mukodermolysen Mehrfach-Läsionen mit klinischer Symptomatik, bei BHO hingegen solitäre und symptomlose Läsionen.

### Therapie

Da die blutgefüllten Blasen bei BHO rasch platzen und eine Spontanheilung eintritt, sind weitere therapeutische Massnahmen nicht notwendig. Bei (grösseren) erosiven Wundflächen können diese mit einer schmerzstillenden und die Wundheilung fördernden Paste (Soloseryl Adhäsivpaste®, Solco Basel AG, Birsfelden) abgedeckt werden. Zur Vermeidung einer Superinfektion empfiehlt sich auch die Munddesinfektion mit einer chlorhexidinhaltigen Lösung. Bezüglich des erhöhten Risikos für BHO bei Patienten mit Steroid-Inhalationen wurde als präventive Massnahme empfohlen, nach Verwendung des Steroid-Inhalators sofort zu gurgeln, um eine lokale Akkumulation von Kortikosteroiden an der Gaumenschleimhaut zu vermeiden (HIGH & MAIN 1988).

### Fallbericht

Eine 44-jährige Patientin wird im Mai 1997 wegen einer akut aufgetretenen grossen Blasenbildung an der Wangenschleimhaut von ihrem Zahnarzt an unsere Klinik zugewiesen. Die Anamnese ergibt, dass in den vergangenen zwei Jahren regelmässig solche Blasen an der Mundschleimhaut aufgetreten sind, wobei diese praktisch immer schmerzlos waren. Allgemeinmedizinisch leidet die Patientin an einer Anorexia nervosa. Medikamentös nimmt sie täglich abends vor dem Schlafen ein Hypnotikum (15 mg Flurazepam, Dalmadorm®,



Abb. 1 2 cm × 1 cm messende Blutblase im Planum buccale links, direkt oberhalb der Linea alba gelegen

Fig. 1 Bulle hémorragique mesurant 2 cm × 1 cm, localisée sur le côté gauche du plancher buccal, directement en dessus de la ligne blanche

Roche, Reinach) und appliziert seit zwei Jahren regelmässig Östrogen-haltige Hormonpflaster (System 50®, Janssen-Cilag AG, Baar) zur Linderung postmenopausaler Beschwerden. Sporadisch nimmt die Patientin ein Antidepressivum (Fluctine®, Eli Lilly & Co, Indianapolis, USA). Vor zwei Jahren benutzte die Patientin während der Sommermonate regelmässig einen Stereoid-Inhalator (Produkt unbekannt).

Klinisch imponiert im Planum buccale links eine prall mit Blut gefüllte Blase, welche druckindolent ist. Die Blase liegt direkt oberhalb der Linea alba und weist eine Länge von 2 cm und eine Breite von 1 cm auf (Abb. 1 und 2). Die umgebende Mukosa ist unauffällig. Nach Anritzen der Blase entleert sich venöses Blut, eine Nachblutung tritt nicht ein. Kontralateral findet sich an der rechten Wangenschleimhaut unterhalb der Linea alba eine wahrscheinlich abheilende Blase mit noch flottierendem Epithelrest sowie angrenzend kleiner erosiver Wundfläche.

Da das klinische Bild eindeutig und pathognomonisch für eine *Bullosa haemorrhagica oralis* ist, kann auf diagnostische Massnahmen verzichtet werden. Interessant ist die Tatsache, dass die Patientin 5 Monate später einen vereinbarten Nachkontrolltermin telefonisch annulliert, da in diesem Zeitraum keine Blutblasen mehr aufgetreten sind.



Abb. 2 Detailaufnahme der unter Spannung stehenden blutgefüllten Blase

Fig. 2 Vue de détail de la bulle hémorragique bien tendue

## Diskussion

Die Durchsicht der Literatur zeigt, dass bis heute nur wenige Fälle mit *Bullosa haemorrhagica oralis* bzw. die *Angina bullosa haemorrhagica* beschrieben worden sind. Aus bisherigen klinischen, hämatologischen und histologischen Studien geht jedoch eindeutig hervor, dass der Blutblasenbildung an der Mundschleimhaut keine Blutgerinnungsstörung bzw. keine Autoimmunerkrankung zu Grunde liegt. Interessant ist die in der Literatur mehrfach beschriebene Assoziation des Auftretens von BHO mit der Verwendung eines Steroid-Inhalators. Ob jedoch die lokale Akkumulation von Kortikosteroiden auf der Mukosa als einziger auslösender Faktor gelten kann, muss in Frage gestellt werden. Am wahrscheinlichsten dürfte ein mechanischer Faktor bei entsprechend konditionierter Mukosa die Bildung der Blutblase bewirken.

Obwohl die in dieser Kasuistik vorgestellte Patientin ebenfalls einen Steroid-Inhalator benutzt hatte, dürfte dies kaum die Ursache für BHO gewesen sein. In der Literatur werden nämlich erst nach jahrelanger Anwendung von Steroid-Inhalationen

dadurch begünstigte Blutblasen erwähnt und die Patientin hat den Inhalator nur kurzfristig (3 Monate) verwendet. Zudem traten die Blutblasen nie am weichen Gaumen, sondern hauptsächlich an der Wangenschleimhaut auf. In der vorliegenden Kasuistik ist anamnestisch ein zeitlicher Zusammenhang des Auftretens der Blutblasen mit der Applikation der Oestrogen-haltigen Hormonpflaster auffällig. Im Zusammenhang mit der höheren Prävalenz von BHO bei Frauen und der fehlenden prämenstruellen Prävalenz könnten die weiblichen Hormone die Mukosa für mechanisch ausgelöste Blutblasen konditionieren. Entsprechende Hinweise fehlen allerdings bis heute in der Literatur. Die Lage der aufgetretenen Blutblase direkt oberhalb der Linea alba an der Wangenschleimhaut unterstützt die Vermutung einer primär mechanischen Ursache des präsentierten BHO-Falles.

## Literatur

- BADHAM N J: Blood blisters and the oesophageal cast. *J Laryngol* 81: 791–803 (1967)
- CORSON M A, SLOAN P: Angina bullosa haemorrhagica: An unusual complication following crown preparation. *Br Dent J* 180: 24–25 (1996)
- DALY C G: Blood blisters on the soft palate in Angina bullosa haemorrhagica. Case reports. *Aust Dent J* 33: 400–403 (1988)
- DEBLAUWE B M, VAN DER WAAL I: Blood blisters of the oral mucosa (angina bullosa haemorrhagica). *J Am Acad Dermatol* 31: 341–344 (1994)
- DE LAS HERAS M E, MORENO R, NUNEZ M, GOMEZ M I, LEDO A: Angina bullosa hemorrhagica. *J Dermatol* 23: 507–509 (1996)
- EDWARDS S, WILKINSON J D, WOJNAROWSKA F: Angina bullosa haemorrhagica – a report of three cases and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 15: 422–424 (1990)
- EVERSOLE R: Bullosa haemorrhagica oralis (oral mucosal blood blisters). In: Millard H D, Mason D K (Eds): 2nd World Workshop on Orale Medicine. University of Michigan, Ann Arbor, p 156 (1995a)
- EVERSOLE R: Epidermolysis bullosa. In: Millard H D, Mason D K (Eds): 2nd World Workshop on Orale Medicine. University of Michigan, Ann Arbor, pp 154–155 (1995b)
- GOTTSÄUNER A J, HARDT N: Akut ulzerös-mukokutane Haut- und Schleimhaut-Veränderungen. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 103: 743–748 (1993)
- HIGGINS E M, DU VIVIER A W P: Angina bullosa haemorrhagica – a possible relation to steroid inhalers. *Clin Exp Dermatol* 16: 244–246 (1991)
- HIGH A S, MAIN D M G: Angina bullosa haemorrhagica: A complication of long-term steroid inhaler use. *Br Dent J* 165: 176–179 (1988)
- HOPKINS R, WALKER D M: Oral blood blisters: Angina bullosa haemorrhagica. *Br J Oral Maxillofac Surg* 23: 9–16 (1985)
- HOSAIN S I, BOUNDS G, STANFORD J: Angina haemorrhagica bullosa causing respiratory obstruction postoperatively. *Anesthesia* 46: 422 (1991)
- STEPHENSON P, LAMEY P-J, SCULLY C, PRIME S S: Angina bullosa haemorrhagica: Clinical and laboratory features in 30 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63: 560–565 (1987)
- VON ARX T, HARDT N, MAKEK M: Pemphigus und Pemphigoid. Übersicht und Fallberichte. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 106: 797–806 (1996)