

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der  
Medizinischen Fakultät an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Ch. Marsch)

**Charakterisierung der Klinik und Histopathologie der  
oralen Plasmozytose –  
Darstellung von 13 Fällen und Metaanalyse der Literatur**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Saphira Mignon Regine Collischonn  
geboren am 08.10.1987 in Bad Schwalbach

Gutachter:  
Prof. Dr. Wolfgang Ch. Marsch (Halle)  
Prof. Dr. Miklos Simon jr (Erlangen)  
Prof. Dr. Dan Lipsker (Strasbourg)

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 05.05.2015  
Öffentliche Verteidigung: 27.11.2015

*Herrn Prof. Dr. med. Otto Paul Hornstein, weiland Ordinarius für Dermatologie und  
Venerologie (1967-1995) an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,  
gewidmet.*

---

## Referat

Die orale Plasmozytose (nach dem Erstbeschreiber Hans Schuermann: Kategorie der Plasmocytosis circumorificialis) ist eine gutartige chronisch-entzündliche Schleimhauterkrankung, deren histologisches Äquivalent eine starke polyklonale Plasmazellinfiltration in der Lamina propria ist.

Ziel dieser Arbeit war die klinische und histopathologische Charakterisierung der Erkrankung sowie die Erkennung von Vorerkrankungen und exogenen Einflussfaktoren. Es wurden 13 dokumentierte Fälle einer oralen Plasmozytose in einem 18-jährigen Zeitraum (1996-2014) in der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale) mittels Patientenakten und histologischer Präparate (n=56) beurteilt und im Kontext der bisher beschriebenen Literaturfälle (1956-2014; 33 Publikationen mit 44 Fällen) interpretiert.

Die orale Plasmozytose ist eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters (Durchschnitt 59,7 Jahre) mit nur geringer Dominanz der Frauen. Gaumen, Lippen, Wangenschleimhaut und Zahnfleisch sind gleich häufig erkrankt, während die Zunge seltener betroffen ist. Die Erkrankung ist im Allgemeinen progredient und zeigt in  $\frac{1}{3}$  der Fälle ein agminiertes Verteilungsmuster mit Befall angrenzender definierter Strukturen des Cavum oris, selten auch mit extraoraler Beteiligung. Neben der konsekutiven Ausbreitung der Erkrankung ist auch die diagnostische Latenz von fast 3 Jahren (34,2 Monate) beim Leitsymptom Schmerz als problematisch anzusehen. Das zur Diagnostik wichtigste Verfahren ist die Biopsie mit anschließender histologischer Beurteilung. Hauptcharakteristikum ist dabei das bandförmige, überwiegend plasmazelluläre Infiltrat in der Lamina propria, das immunhistochemisch durchweg polyklonal erscheint. Ein neues histologisches Charakteristikum ist eine auffällige Fibrose der ansonsten locker strukturierten Lamina propria, die im Kontext der rezenten Literaturergebnisse als ein Kriterium für IgG4-assoziierte fibrosierende Erkrankungen erachtet werden könnte. Die bisherige Literatur weist eine Vielzahl von Therapien mit zumeist nur geringen Erfolgen aus, insbesondere topische Glukokortikosteroide waren offenbar nutzlos. Eine Remission der Erkrankung konnte vor allem mit topischen Calcineurininhibitoren erreicht werden.

Die „orale Plasmozytose“ kann folglich als Entität betrachtet werden. Dabei gilt es zukünftig zu prüfen, inwiefern die orale Plasmozytose zu den IgG4-assoziierten Erkrankungen gezählt werden kann und ob es sich bei dem überwiegend plasmazellulären Infiltrat um langlebige Plasmazellen handelt, deren Nische durch repetitive Triggerfaktoren aufrecht erhalten wird. Derartige immunologische Erkenntnisse könnten neue medikamentöse Therapieoptionen für diese bislang eher hartnäckige, durch Schmerzen erheblich belästigende chronische Erkrankung der Mundschleimhaut ergeben.

Collischonn, Saphira M. R.: Charakterisierung der Klinik und Histopathologie der oralen Plasmozytose – Darstellung von 13 Fällen und Metaanalyse der Literatur, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 56 Seiten, 2015.

---

**Inhaltsverzeichnis**

|  | Seite     |
|--|-----------|
| Referat  | I         |
| Inhaltsverzeichnis   | II        |
| Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole                            | IV        |
| <b>1 Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2 Ziele</b>   | <b>7</b>  |
| <b>3 Material und Methoden</b>                                     | <b>8</b>  |
| 3.1 Material   | 8         |
| 3.1.1 <i>Patienten, Patientenakten und histologische Präparate</i> | 8         |
| 3.1.2 <i>Geräte und Programme</i>                                  | 8         |
| 3.1.3 <i>Literaturrecherche</i>                                    | 8         |
| 3.2 Methoden   | 9         |
| 3.2.1 <i>Patientenauswahl</i>                                      | 9         |
| 3.2.2 <i>Patientenbezogene Daten und Fotodokumentation</i>         | 10        |
| 3.2.3 <i>Präparateauswahl und histologische Beurteilung</i>        | 10        |
| 3.2.4 <i>Datenerfassung der Literatur</i>                          | 11        |
| <b>4 Ergebnisse</b>  | <b>13</b> |
| 4.1 Eigene Patienten   | 13        |
| 4.1.1 <i>Klinische Charakteristika</i>                             | 13        |
| 4.1.2 <i>Histologische und immunhistologische Charakteristika</i>  | 20        |
| 4.1.3 <i>Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnosestellung</i>        | 24        |
| 4.1.4 <i>Therapeutische Maßnahmen</i>                              | 24        |
| 4.2 Literaturrecherche   | 27        |
| 4.2.1 <i>Klinische Charakteristika</i>                             | 27        |
| 4.2.2 <i>Histologische und immunhistologische Charakteristika</i>  | 34        |
| 4.2.3 <i>Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnosestellung</i>        | 35        |
| 4.2.4 <i>Therapeutische Maßnahmen</i>                              | 35        |
| <b>5 Diskussion</b>  | <b>38</b> |
| 5.1 Charakterisierung des Krankheitsbildes der oralen Plasmozytose | 38        |
| 5.1.1 <i>Klinische Charakteristika</i>                             | 38        |
| 5.1.2 <i>Histologische Haupt- und Nebencharakteristika</i>         | 39        |
| 5.2 Vorerkrankungen und exogene Einflussfaktoren                   | 42        |
| 5.3 Therapieansätze der oralen Plasmozytose                        | 43        |
| 5.4 Das Konzept langlebiger Plasmazellen                           | 44        |

---

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 5.5      | Die orale Plasmozytose – Eigene Entität oder Ausschlussdiagnose? | 46 |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | 48 |
| <b>7</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>                                      | 49 |
| <b>8</b> | <b>Thesen</b>  | 55 |
|          | Tabellarischer Lebenslauf  |    |
|          | Selbstständigkeitserklärung                                      |    |
|          | Erklärung über frühere Promotionsversuche                        |    |
|          | Danksagung   |    |

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| Abb.             | Abbildung   |
| Aufl.            | Auflage   |
| bds.             | beidseits   |
| E                | eigener Patient   |
| ggf.             | gegebenenfalls  |
| H.E.             | Hämatoxylin-Eosin   |
| Hrsg             | Herausgeber   |
| J                | Jahre   |
| k.A.             | keine Angabe  |
| komp.            | komplett  |
| L                | Literaturpatient  |
| M                | männlich  |
| Mo               | Monate  |
| n                | Anzahl  |
| Nr.              | Nummer  |
| part.            | partiell  |
| PAS              | Periodsäure-Leukofuchsin (englisch: Periodic acid-Schiff) |
| PIN              | Penile intraepidermale Neoplasie                          |
| S.               | Seite   |
| Tab.             | Tabelle   |
| v.a.             | vor allem   |
| vgl.             | vergleiche  |
| W                | weiblich  |
| µm               | Mikrometer  |
| z.B.             | zum Beispiel  |
| %                | Prozent   |

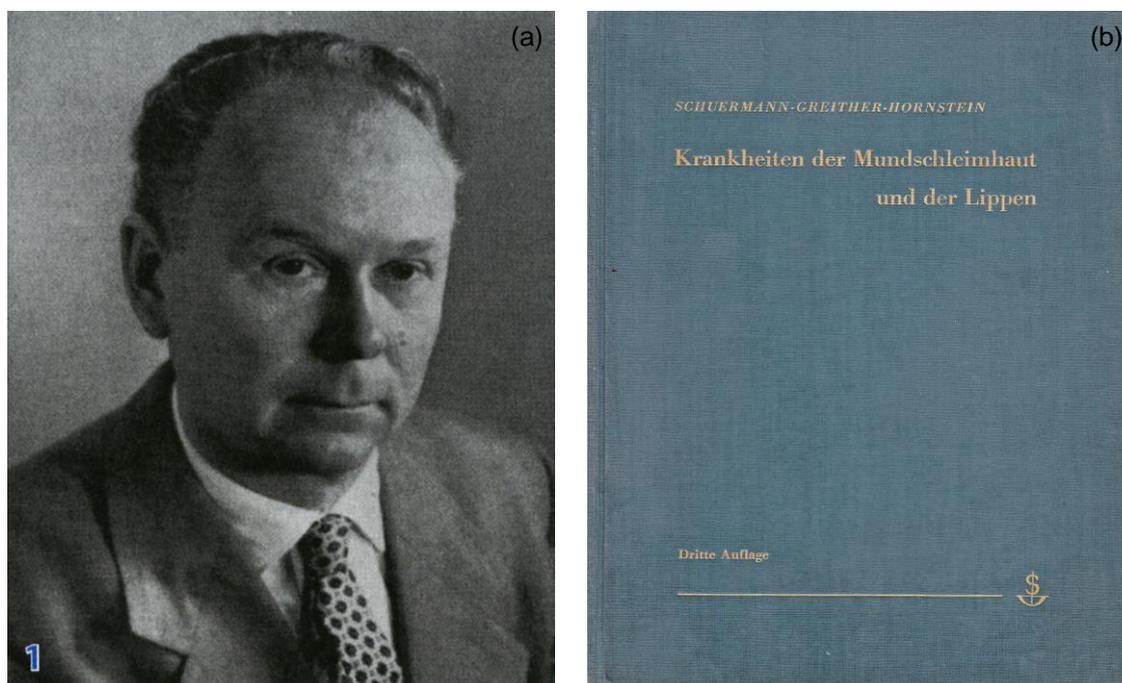
## 1 Einleitung

Die Mundhöhle ist die Eintrittspforte für Atemluft und Nahrung in den menschlichen Organismus. Sie ist ein Hort für Millionen mikrobieller Lebewesen, die sich auf Mundschleimhaut, Zunge und Zähnen befinden. Die chemischen und mechanischen Reize, denen die Mundhöhle täglich ausgesetzt ist, fordern eine belastbare Schleimhaut und ein hoch wirksames spezifisches Immunsystem. Nicht selten kann es in diesem komplexen System zu Irritationen kommen, die zu einer überschießenden Immunreaktion mit anschließender Entzündung führen. Dabei mindern die Beschwerden an der Mundschleimhaut die Lebensqualität von Patienten erheblich. Während einige Stomatopathien problemlos behandelt werden können, zählt die „orale Plasmozytose“ zu den bisher wenig charakterisierten Krankheitsbildern. Trotz des rapiden medizinischen Fortschreitens wird die orale Plasmozytose als solche oft nicht erkannt. Zwar existiert seit 50 Jahren eine literarische Historie in Form von Falldarstellungen, allerdings fehlen definitive Merkmale, Ursachen oder Therapieschemata. Die Klärung der oralen Plasmozytose als Entität sowie eine Charakterisierung des klinischen und histopathologischen Krankheitsbildes sind also notwendig.

*„Die Tatsache, dass fast alle Fachgebiete der Medizin  
mehr oder minder Anspruch auf die Mundhöhle erheben,  
steht in krassem Gegensatz zu dem im ganzen nicht  
besonders hohen Stand des Wissens um diese Örtlichkeit.“  
(Schuermann, 1955)*

Mit diesen einleitenden Worten beginnt die erste Auflage des Standardwerks von Hans Schuermann „Krankheiten der Mundschleimhaut und Lippen“. Als stomatologischer Pionier in der deutschen Dermatologie befasste er sich mit den Erkrankungen des Mundes und prägte durch seine exakten klinischen Beobachtungen unter anderem den Begriff der Glossitis granulomatosa beim Melkersson-Rosenthal-Syndrom (Hornstein, 2008). 1960 stellte Hans Schuermann das Konzept einer circumorifizialen Plasmozytose vor und definierte diese als eine prognostisch gutartige, immunreaktive, ätiologisch aber heterogene Entzündungsform mit Befall von Haut-Schleimhautübergängen (Schuermann, 1960). Dazu gehört offenbar auch das erstmals 1952 vom niederländischen Dermatologen Johannes Jacobus Zoon unter dem Namen „Balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes“ beschriebene Krankheitsbild. In 8 Fällen chronischer Balanitis mit massiver subepidermaler

Plasmazellinfiltration konnte diese grundsätzlich gutartige Erkrankung somit von der klinisch sehr ähnlichen intraepidermalen Neoplasie, deskriptiv als „Erythroplasia de Queyrat“ bezeichnet [heute: Penile intraepidermale Neoplasie (PIN)], abgegrenzt werden (Podda, 2008).



**Abb. 1** (a) Portrait von Hans Schuermann (1908-1962). Aus: Hornstein, 2008. (b) Kopie des Buchumschlags der von Hornstein und Greither fortgeführten 3. Auflage: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. Die Erstausgabe des Buches erschien 1955, die 2. Auflage 1958, die hier gezeigte 3. Auflage 1966 nach Hans Schuermanns Tod.

Der von Schuermann vereinten Diagnose „Plasmocytosis circumorificialis“ lassen sich 6 „frühe“ Fälle mit Befall der Mundhöhle zuordnen. Während sich die benigne Plasmocytose bis 1954 auf die Genitalien beider Geschlechter beschränkte (publiziert durch Zoon und Garnier), beschrieben Nikolowski und Wiehl 1956 erstmals einen Patienten mit Beteiligung der Wangenschleimhaut („Pariitis plasmacellularis“). Hans Schuermann teilte in seinen initiierenden, den Standort Mundhöhle betreffenden Darstellungen einen Patienten mit „Uranitis plasmacellularis“ in Würzburg und innerhalb eines Jahres 4 weitere Fälle des Mundhöhlenbefalls in Bonn (jeweils 2 Patienten mit „Pariitis plasmacellularis“ und „Uranitis plasmacellularis“) mit. Er erschloss als Erster das Krankheitsbild im deutschsprachigen Raum systematisch und prägte den klinischen Formenkreis der immunreaktiven Plasmocytosis pluriorificialis (Hornstein, 2008). Wie im Nachtrag seiner Arbeit zur „Plasmocytosis circumorificialis“ erwähnt wurde, stieg die Anzahl der histologisch gesicherten Beobachtungen einschließlich der Mundhöhle auch nach Abschluss der Arbeit weiter an.

## Originalarbeiten

Aus der Universitäts-Hautklinik Bonn (Direktor: Professor Dr. H. Schuermann)

### Plasmocytosis circumorificialis\*

Von H. Schuermann

Unter der vorläufigen Bezeichnung „Plasmocytosis circumorificialis“ (Pl. c.) soll ein Krankheitszustand verstanden werden, der bisher vornehmlich jeweils organbezogen betrachtet wurde. Allen entsprechenden Beobachtungen ist aber gemeinsam die Lokalisation in der Umgebung der Körperöffnungen. In diesem Rahmen spielt u. a. die Mundhöhle eine wichtige Rolle.

Die erste wesentliche, hierher gehörige, in ihrer Sonderstellung herausgehobene Beobachtung geht auf Zoon (1952) zurück, der über Kranke mit einer „Balanoposthite

**Abb. 2** Bildausschnitt aus der Originalarbeit von Hans Schuermann (1960) zur „Plasmocytosis circumorificialis“, veröffentlicht in der „Deutschen zahnärztlichen Zeitschrift“. Hans Schuermann konzipierte erstmals im Rahmen zweier Fallbeschreibungen die Krankheitsentität, zu der auch die hier untersuchte „orale Plasmozytose“ gezählt werden kann.

Überwiegend in Form von Kasuistiken dem Konzept der circumorifizierten Plasmozytose folgend, stieg die Anzahl klinischer Beobachtungen einer oralen Plasmozytose von 1956 bis 2014 auf insgesamt 61 Fälle in 36 Publikationen an, mit nur 6 veröffentlichten Falldarstellungen seit 2010 (Tabelle 1). Im Durchschnitt wurden 1,7 Fälle beschrieben, weil die meisten Veröffentlichungen Einzelfallbeschreibungen boten. Die höchste Anzahl waren 7 Fälle einer oralen Plasmozytose (Aiba und Tagami, 1989; Brix et al., 2010). 4 Autoren publizierten ein Review (Bharti und Smith, 2003; Smith et al., 1999; Solomon et al., 2008; White et al., 1986). Für die Erkrankung wurden unterschiedliche Synonyme und Akronyme verwendet. Wie in Tabelle 1 dargestellt, ergab sich die Detailterminologie häufig aus der Plasmazellkomponente und der topographisch-anatomischen Struktur, wie z.B. „Plasmazell-Gingivitis“ oder „Plasmozytose der Gingiva“ (White et al., 1986). Die unterschiedlichen Begrifflichkeiten des Krankheitsbildes sind irreführend und erschweren die Diagnosestellung. Zur Vereinheitlichung wird in dieser Arbeit das Krankheitsbild fortan als „orale Plasmozytose“ bezeichnet und schließt alle benignen plasmazellulären Infiltrate an Gaumen, Lippen, Wangenschleimhaut, Zahnfleisch und Zunge ein.

EINLEITUNG

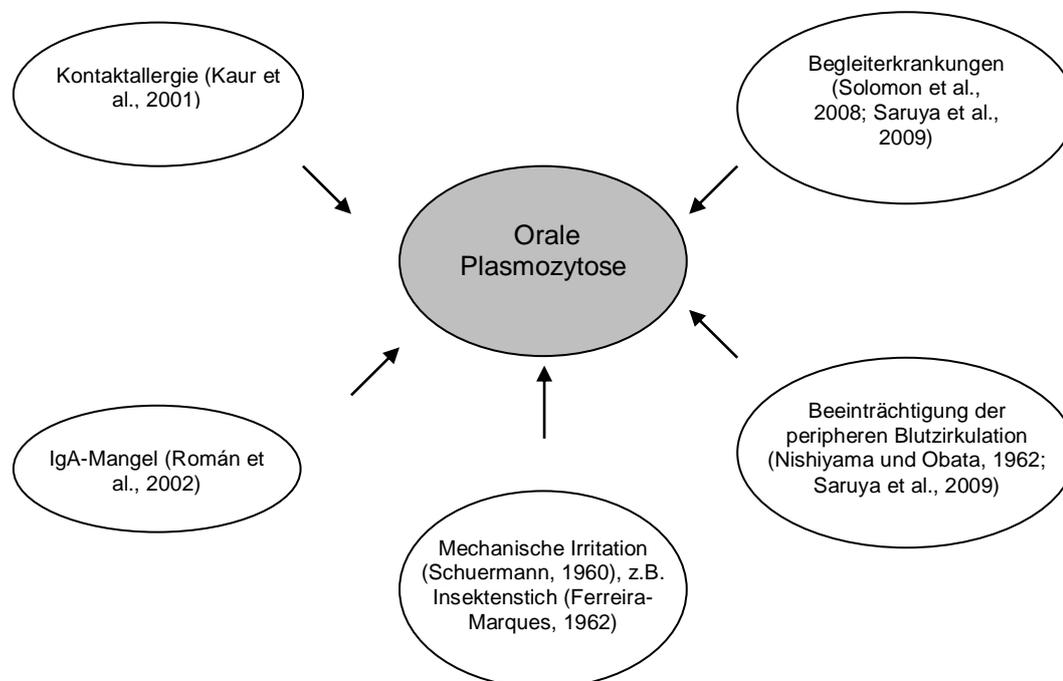
**Tab. 1** Publikationen mit Anzahl der veröffentlichten Fälle einer oralen Plasmozytose und den verwendeten Synonymen/Akronymen (1956-2014).

| Literaturangabe           | Fälle                   | Synonym/Akronym                 | Literaturangabe               | Fälle | Synonym/Akronym                 |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------|---------------------------------|
| Aiba und Tagami, 1989     | 7                       | Plasma cell orificial mucositis | Nikolowski und Wiehl, 1956    | 1     | Pareitis plasmacellularis       |
| Bharti und Smith, 2003    | 1                       | Mucous membrane plasmacytosis   | Noorily, 1997                 | 1     | Plasma cell orificial mucositis |
| Brix et al., 2010         | 7                       | Oral IPM                        | Pepper et al., 2010           | 1     | Mucosal plasmacytosis           |
| Choi et al., 2009         | 3                       | Plasma cell cheilitis           | Rocha et al., 2004            | 1     | Plasma cell cheilitis           |
| Farrier und Perkins, 2008 | 1                       | Plasma cell cheilitis           | Román et al., 2002            | 1     | Plasma cell gingivitis          |
| Ferreira-Marques, 1962    | 1                       | Plasmocytosis orificialis       | Saruya et al., 2009           | 1     | Plasmocytosis orificialis       |
| Ferreiro et al., 1994     | 5                       | Mucous membrane plasmacytosis   | Schuermann, 1960              | 2     | Plasmocytosis orificialis       |
| Fogarty et al., 2001      | 1                       | Plasma cell gingivostomatitis   | Slater, 2006                  | 1     | Plasma cell mucositis           |
| Grattan et al., 1992      | 2                       | Oral papillary plasmacytosis    | Smith et al., 1999            | 1     | Plasma cell mucositis           |
| Gupta et al., 2014        | 1                       | Plasma cell mucositis           | Sollecito und Greenberg, 1992 | 2     | Plasma cell gingivitis          |
| Hanami et al., 2011       | 2                       | Plasma cell cheilitis           | Solomon et al., 2008          | 1     | Plasma cell mucositis           |
| Heinemann et al., 2006    | 1                       | Plasma cell mucositis           | Tamaki et al., 1994           | 2     | Plasma cell cheilitis           |
| Janam et al., 2012        | 1                       | Plasma cell gingivitis          | Timms et al., 1988            | 1     | Idiopathic plasmacytosis        |
| Kaur et al., 2001         | 1                       | Plasma cell mucositis           | Timms und Sloan, 1991         | 1     | Idiopathic plasmacytosis        |
| Khan et al., 1997         | 1                       | Mucous membrane plasmacytosis   | Tseng et al., 2008            | 1     | Plasma cell cheilitis           |
| Lee et al., 1996          | 1                       | Oral papillary plasmacytosis    | White et al., 1986            | 1     | Plasma cell orificial mucositis |
| Mahler et al., 1996       | 1                       | Plasma cell gingivitis          | Yang et al., 2005             | 3     | Plasma cell cheilitis           |
| Najarian et al., 2008     | 1                       | Mucous membrane plasmacytosis   | Yoshimura et al., 2013        | 1     | Plasma cell cheilitis           |
| <b>Gesamt</b>             | <b>36 Publikationen</b> | <b>61 Fälle</b>                 | <b>11 Synonyme/Akronyme</b>   |       |                                 |

Cave: Nicht alle hier aufgelisteten Fälle wurden der Auswertung der Literaturrecherche zugrundegelegt (siehe Kapitel 3.2.4 Datenerfassung der Literatur, Tab. 3, S.12)

Die orale Plasmozytose ist offensichtlich makroskopisch und symptomatisch vielfältig. Häufig imponiert ein persistierendes, bräunlich tingiertes Erythem mit scharf begrenzten oder gesprenkelt auslaufenden Rändern (Hornstein, 1996). Erosionen, Ulzera sowie ödematös lokalisierte Schwellungen wurden gehäuft beobachtet und beschrieben. Außer dieser vermeintlich typischen Klinik wurden vereinzelt auch papillomatöse, pflastersteinartige, knotige oder livide verfärbte Schleimhautveränderungen dokumentiert (Solomon et al., 2008). Die Symptomatik reicht von Beschwerdefreiheit bis Schmerzen und Dysphagie. Die zumeist therapierefraktäre Erkrankung führt bei den Betroffenen zu offenkundig reduzierter Lebensqualität durch behinderte Nahrungsaufnahme und erschwertes Sprechen (Heinemann et al., 2006). Der einzige sichere Weg zur Diagnose einer oralen Plasmozytose geht über die Biopsie zur Histologie. Das histopathologische Erkennungsmerkmal ist eine massive, weitreichende Plasmazellinfiltration in der Lamina propria, wobei die oralen Epidermiszellen keine Atypien aufweisen, somit keinen Verdacht auf Dysplasie oder etablierte intraepitheliale Neoplasie erregen. Das subepidermale plasmazelluläre Infiltrat ist polyklonal, nachweislich durch Produktion von IgG und IgA (Aiba und Tagami, 1989). In der Literatur werden keine allgemein gültigen Therapierichtlinien beschrieben. Gängig sind Glukokortikosteroidtherapien, Antiinfektiva oder Immuntherapeutika (Gupta et al., 2014). Die Ursachen des Formenkreises der Plasmocytosis circumorificialis sind bislang unbekannt. Der nomenklatorische Begründer Hans Schuermann vermutete hinter der Diagnose eine offenbar individuelle Neigung zu einer verstärkten Plasmazellantwort, die möglicherweise durch äußere Reizeinwirkungen, beispielsweise im Sinne einer Protheseneinwirkung, verstärkt werden könnte. Auch Ferreira-Marques (1962) griff diese Theorie auf und machte die mechanische Irritation durch einen Insektenstich für die Plasmazellinfiltration verantwortlich. Versuche durch exogene Stimuli die Manifestation der Erkrankung zu provozieren, blieben bisher erfolglos. Eine mögliche Hypersensitivitätsreaktion durch Kaugummi oder Zahnpasta als Impuls für die Plasmazellen wurde häufiger diskutiert (Kaur et al., 2001), war aber bisher in keiner der Publikationen reproduzierbar (Janam et al., 2012; Solomon et al., 2008). Assoziierte Erkrankungen wie z. B. das Sjögren- Syndrom oder eine Autoimmunhepatitis könnten ebenfalls die Erkrankung triggern (Solomon et al., 2008). Weiterhin wurden ein niedriges Serum-IgA sowie ein niedriger sekretorischer IgA-Spiegel als Ursachen für die chronische Inflammation mit Plasmazellen in der Mundschleimhaut diskutiert (Román et al., 2002). Nishiyama und Obata erklärten die plasmazellreiche Entzündung durch eine histologisch gesicherte Störung der peripheren Blutzirkulation unter anderem in Zusammenhang mit den oben genannten Faktoren (Nishiyama und Obata,

1962; Saruya et al., 2009). Die orale Plasmozytose lässt sich somit als heterogene Gruppe von Erkrankungen mit chronisch fehlgesteuerter Proliferation und Kinetik von Plasmazellen ungeklärter Ursache definieren.



**Abb. 3** Diskutierte Ursachen und Triggerfaktoren der oralen Plasmozytose.

Die bisherigen Arbeiten fußten einerseits auf geringen Patienten- und Biopsiezahlen, andererseits blieben wichtige Details zur pathogenetischen Analyse unklar. Im Folgenden sollen zur erweiterten klinischen und histologischen Charakterisierung des Krankheitsbildes alle in der Literatur veröffentlichten Patienten mit einer oralen Plasmozytose zusammengetragen und mit den 13 Fällen des eigenen Patientenguts verglichen werden.

## 2 Ziele

Das Ziel war die Charakterisierung der klinischen und histopathologischen Merkmale des Krankheitsbildes der „oralen Plasmazytose“. Methodisch dienten dazu eine retrospektive Begutachtung des eigenen Patientenguts und die Aufarbeitung der in der Literatur bisher beschriebenen Fälle.

Der Arbeit werden folgende Fragen zugrunde gelegt:

1. Welche Klinik und Histopathologie sind für die orale Plasmazytose anhand des eigenen Patientenguts und im Abgleich mit den in der Literatur beschriebenen Fällen als charakteristisch anzusehen?
2. Lassen sich Vorerkrankungen und exogene Einflussfaktoren ableiten, die ätiopathogenetisch wirksam sein könnten? Welche Therapieoptionen ergeben sich aus eigenen und fremden Erfahrungen?
3. Welche Deutungsmöglichkeiten hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese der chronischen Mundschleimhautentzündung bieten rezente Erkenntnisse zu Subklassen, Funktion und Kinetik von Plasmazellen?

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Material

##### 3.1.1 Patienten, Patientenakten und histologische Präparate

Das Patientenkollektiv der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale) umfasste im Zeitraum von Dezember 1996 bis Dezember 2014 insgesamt 13 Patienten mit der Arbeitsdiagnose einer oralen Plasmozytose. Grundlage der retrospektiven Untersuchung der Patienten stellten die Patientenakten inklusive Histologiebefunde und die zur Diagnosesicherung gewonnenen Schleimhautbiopsien dar. Insgesamt dienten 17 Biopsien als Histologiepräparate in HE-, PAS- und Giemsa-Färbungen (Gesamtzahl der Präparate n=51) als Untersuchungsgrundlage. Folgende Präparate gingen in die Gesamtbewertung ein:

**Tab. 2** Untersuchte und bewertete Histologiebefunde (Kennungsnummern).

|           |           |           |           |           |            |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 1997-2739 | 2006-3184 | 2007-793  | 2009-3649 | 2009-5376 | 2012-2371  |
| 1997-2740 | 2007-400  | 2008-1596 | 2009-2965 | 2010-3256 | 2013-40124 |
| 1998-1648 | 2007-792  | 2009-145  | 2009-4577 | 2011-942  |            |

##### 3.1.2 Geräte und Programme

- Adhäsivobjektträger; MERCK, Darmstadt
- Deckglas; MENZEL GmbH + Co. KG, Braunschweig
- Digitalkamera Spot Insight QE; VISITRON SYSTEMS GmbH, Puchheim
- Lichtmikroskop Olympus BX 50 F4; OLYMPUS OPTICAL CO., Tokio, Japan
- Mirax Desk; Carl Zeiss Microimaging GmbH, Jena
- Objektträger Super Frost Plus; MENZEL GmbH + Co. KG, Braunschweig
- Panoramic Viewer 1.15; 3DHISTECH Kft., Budapest, Ungarn

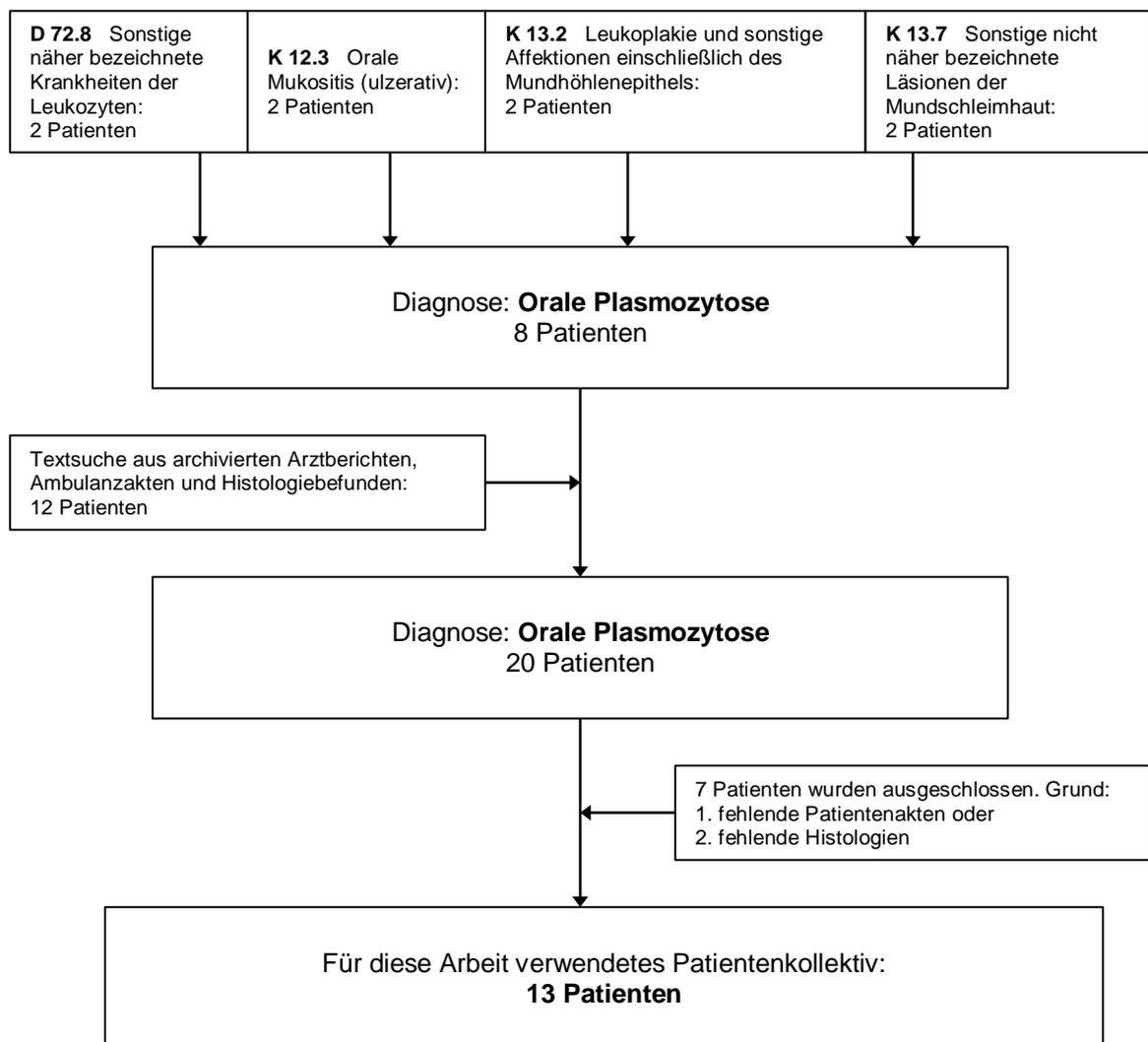
##### 3.1.3 Literaturrecherche

Die ausführliche Literaturrecherche über alle in der medizinischen Fachliteratur veröffentlichten Fälle einer oralen Plasmozytose bis Dezember 2014 ergab eine Fallzahl von 44 in 33 Publikationen.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Patientenauswahl

Das Patientenkollektiv der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale) wurde mithilfe der Arbeitsdiagnose „orale Plasmozytose“ aus dem ORBIS-System der Klinik ausgewählt. Dazu wurde ein Algorithmus aus ICD-10 Diagnosen verwendet. Von den insgesamt 20 Patienten mit einer oralen Plasmozytose wiesen 13 Patienten eine vollständig archivierte Krankenakte sowie die in Paraffin eingebettete Stanzbiopsie mit Schnittpräparaten auf. 7 Patienten wurden wegen fehlender oder unvollständiger Akten oder Histologien nicht in die Untersuchungen aufgenommen. Abbildung 4 zeigt das Verfahren zur Erfassung des eigenen Patientenguts.



**Abb. 4** Algorithmus aus ICD-10 Diagnosen zur Erfassung des Patientenkollektivs mit oraler Plasmozytose.

### 3.2.2 *Patientenbezogene Daten und Fotodokumentation*

Jeder Patient wurde einer umfangreichen Anamnese und klinischen Diagnostik unterzogen, die sich aus folgenden Untersuchungen zusammensetzte: genaue Inspektion der betroffenen Schleimhautareale mit makroskopischer Fotodokumentation, Routine-Laboruntersuchung, Stanzbiopsie des erkrankten Gewebes unter Lokalanästhesie. Die zu vergleichenden klinischen Daten wurden den Patientenakten entnommen. Dabei wurden folgende Daten ermittelt:

- Demographische Daten: Geschlecht; Alter bei Erkrankungsbeginn; Zeit bis zur Diagnosestellung; Nachbeobachtungszeitraum (Zeitraum zwischen Diagnosestellung der Erkrankung und Ende der Nachbeobachtung); Begleiterkrankungen (Herz-/Kreislauf- und Gefäßerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, dermatologische Erkrankungen); exogene Einflussfaktoren (Raucherstatus, Tragen von Zahnprothese).
- Verteilung der Lokalisationen: Prädilektionsstellen; Mehrfachlokalisationen (Ausbreitung der oralen Plasmozytose auf unterschiedliche Schleimhautregionen im Mund); extraorale Manifestation (Veränderungen im Sinne einer Plasmocytosis orificialis an anderen Körperstellen).
- Therapeutische Maßnahmen: Therapiemethoden; Therapieerfolg (Einteilung in komplette Remission, partielle Remission, kein Therapieeffekt).

Die makroskopischen Fotodokumentationen der Patienten mit oraler Plasmozytose wurden vom Archiv der Dermatologischen Fotografie der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale) zur Verfügung gestellt.

### 3.2.3 *Präparateauswahl und histologische Beurteilung*

Im Rahmen der histologischen Untersuchung wurde bei allen Patienten mindestens eine Stanzbiopsie des betroffenen Areals durchgeführt. Aus dem gewonnenen Gewebe wurden Präparate in HE-, PAS- und Giemsa-Färbung angefertigt. Hieraus ergibt sich die vorliegende Präparategesamtzahl von 51. Das Präparateaufkommen beträgt zwischen 3 und 9 pro Patient, wobei sich das Vorhandensein mehrerer Präparate pro Patient entweder durch die Biopsie unterschiedlicher Lokalisationen oder einer Verlaufskontrolle im zeitlichen Abstand von einigen Monaten erklärt. In mehreren Durchgängen wurden die vorliegenden 51 Präparate in 12,5-facher, 25-facher und 40-facher Vergrößerung mikroskopiert. Die Einteilung der Präparate erfolgte nach der jeweiligen Lokalisation. In Frage kamen dazu eine orale Plasmozytose mit Beteiligung von Lippen, Wangenschleimhaut, Zahnfleisch, Gaumen oder Zunge. Es standen die

histomorphologischen Charakteristika von Epidermis und Lamina propria im Vordergrund. Folgende Kriterien wurden untersucht:

- Epidermis: Veränderung der superfiziellen Epithelzellen (im Sinne einer Atrophie oder Hyperplasie, Veränderung der Reteleisten); Akanthose; Spongiose; Einwanderung neutrophiler Granulozyten.
- Lamina propria: plasmazelluläres und lymphozytäres Infiltrat; Vorkommen weiterer Entzündungszellen (Mastzellen, eosinophile und neutrophile Zellen); Erosionen oder Ulzerationen; Gefäßneubildungen und –hyperplasie; Fibrose.

Die in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitte wurden zur mikroskopischen Beurteilung der Schleimhautareale mit oraler Plasmozytose in drei verschiedenen Färbungen angefertigt.

- Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung)

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung bildet als Routinefärbung die Basis zur Beurteilung des Gewebes. Das Hämatoxylin (Hämalaun) färbt alle basischen Zell- und Gewebebestandteile (z.B. Chromatin der Zellkerne) blau, während Eosin die azidophilen Zellbestandteile wie das Zytoplasma rot färbt.

- Perjod-acid-Schiff-Reaktion (PAS-Reaktion)

Die mit der Perjod-acid-Schiff-Reaktion angefärbten Materialien weisen eine leuchtend purpurne Farbe aller glykogenhaltigen Bestandteile der Zellen sowie der Extrazellulärmatrix auf. Neben ihrem routinemäßigen Einsatz in der Dermatohistopathologie ist sie gut geeignet für die Darstellung von Pilzelementen und einigen seltenen Erregern, die differentialdiagnostisch zur oralen Plasmozytose ausgeschlossen werden müssen.

- Giemsa-Färbung

Die nach der Romanowsky-Färbung modifizierte Giemsa-Färbung dient üblicherweise der Darstellung von Blut- oder Knochenmarkausstrichen sowie zytologischem Material. Zellkerne stellen sich mit besonders plastischer Chromatinzeichnung dar, weshalb die Färbung unter anderem für die Bestimmung der Morphologie von Lymphomen eingesetzt wird. Durch das stark basophile Zytoplasma der Plasmazellen in der Giemsa-Färbung lassen sich diese morphologisch gut beurteilen.

#### *3.2.4 Datenerfassung der Literatur*

Die Recherche erfolgte mit Hilfe der Datenbanken PubMed, Medline, MEDPILOT und der Auswertung der Referenzlisten im Anhang der untersuchten Veröffentlichungen. Einschlusskriterien für die Literaturfälle waren die klinische Diagnose einer oralen

Plasmozytose mit Beteiligung von mindestens einer der folgenden Lokalisationen: Lippen, Wangen, Zahnfleisch, Gaumen oder Zunge, einschließlich der histologischen Sicherung dieser Diagnose. Die klinische Datenerhebung der Literaturfälle erfolgte unter folgenden Kriterien:

- Demographische Daten: Geschlecht; Alter bei Erkrankungsbeginn; Nachbeobachtungszeitraum (Zeit zwischen Diagnosestellung und Ende der Nachbeobachtung); Begleiterkrankungen (Herz-/Kreislauf- und Gefäßerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, dermatologische Erkrankungen, sonstige Erkrankungen); exogene Einflussfaktoren (Raucherstatus, Tragen von Zahnprothese).
- Verteilung der Lokalisationen: Prädilektionsstellen; Mehrfachlokalisationen (Ausbreitung der oralen Plasmozytose auf unterschiedliche Schleimhautregionen im Mund); extraorale Manifestation (Veränderungen im Sinne einer Plasmocytosis circumorificialis an anderen Körperstellen).
- Therapeutische Maßnahmen: Therapiemethoden; Therapieerfolg (Einteilung in komplette Remission, partielle Remission, kein Therapieeffekt).

Wichtiges Einschlusskriterium für die Aufnahme in das Patientenkollektiv der Literaturrecherche ist neben der Diagnose die Histologie. Es wurden alle angegebenen Charakteristika der histologischen Veränderungen von Epidermis und Lamina propria im Sinne einer oralen Plasmozytose gesammelt. Von den insgesamt 36 Publikationen mit 61 Fällen wurden 3 Veröffentlichungen mit insgesamt 15 Patienten komplett von der Datenanalyse ausgeschlossen (Tabelle 3). Aus der Publikation von Ferreiro et al. (1994) wurden 2 Patienten aus den unten genannten Gründen in der folgenden Studie nicht berücksichtigt.

**Tab. 3** Übersicht zu den von der Datenanalyse ausgeschlossenen Publikationen und Patienten.

| Publikationen         | Fälle (n) | Grund für Ausschluss  |
|-----------------------|-----------|---|
| Aiba und Tagami, 1989 | 7         | Klinische und histologische Daten können den einzelnen Patienten nicht zugeordnet werden.             |
| Brix et al., 2010     | 7         | Ausschließlich histologische Untersuchung. Keine Detailangaben zu den einzelnen Patienten.            |
| Ferreiro et al., 1994 | 2         | Fehlende klinische und histologische Daten.   |
| Slater, 2006          | 1         | Diagnose einer Gingivahyperplasie im Rahmen einer systemischen Cyclosporin-Therapie wahrscheinlicher. |

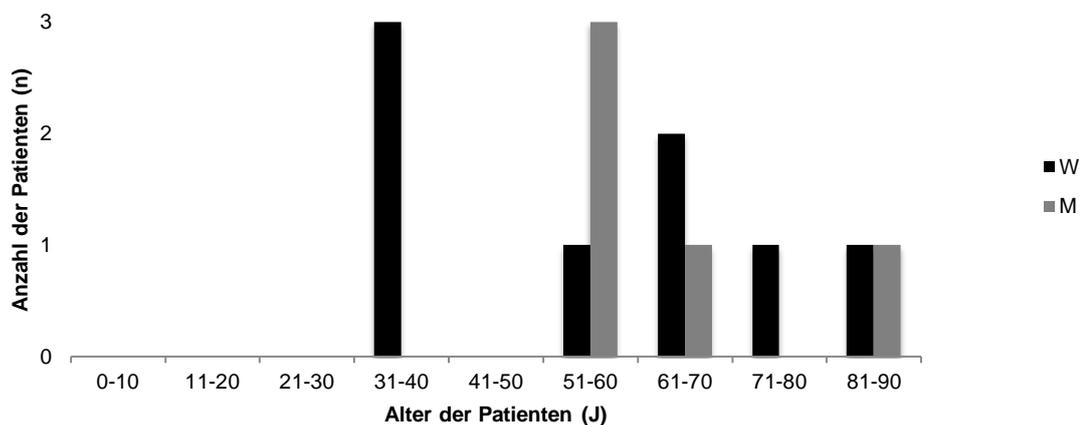
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Eigene Patienten

#### 4.1.1 Klinische Charakteristika

In der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale) wurden in dem Zeitraum Dezember 1996 bis Dezember 2014 13 Patienten mit dem klinischen und histologischen Bild einer oralen Plasmozytose diagnostiziert. Es handelte sich um 8 Frauen (61,5%) und 5 Männer (38,5%) im Alter von 31 bis 82 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 59,7 Jahren (Abbildung 5).

**Abb. 5** Altersverteilung des eigenen Patientenguts bezogen auf das Geschlecht.



Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung betrug durchschnittlich 34,2 Monate (diagnostische Latenz also fast 3 Jahre), im kürzesten Fall einen Monat, im längsten Fall 360 Monate. Das charakteristische klinische Leitsymptom ist der Schmerz. Dies traf für 11 der 13 Patienten (84,6%) zu, zumeist beim Essen von scharfen Speisen und Zähneputzen. Eine Patientin (7,7%) äußerte, keine Schmerzen zu haben, jedoch berichtete sie von einem Fremdkörpergefühl beim Schlucken. Lediglich ein Mann (7,7%) war offenbar symptomfrei. Die Prädilektionsstellen einer oralen Plasmozytose lassen sich gemäß der Anatomie der Mundhöhle in Gaumen, Lippen, Wangenschleimhaut, Zahnfleisch und Zunge unterteilen. An den Lippen zeigte sich als Besonderheit ausschließlich das Lippenrot von der Erkrankung betroffen und wurde als Haut-Schleimhautübergang gewertet. Insgesamt konnten 18 Lokalisationen bei 13 Patienten ermittelt werden. 9

Fälle (69,2%) boten eine solitäre, unilokuläre Läsion, in 4 Fällen (30,8%) waren 2 oder mehr Bereiche des Mundes betroffen. Zu unterscheiden war eine multiple Schleimhautbeteiligung in Form von Clustern („agminiert“) in 3 der 4 Fälle (75%), während sich die Erkrankung in einem Fall (25%) per continuitatem auszubreiten schien. Keiner der Patienten hatte eine extraorale Beteiligung der benignen Plasmazytose. Unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der erkrankten Areale waren Gaumen, Lippen, Wangenschleimhaut und Zahnfleisch bei jeweils 4 Patienten (22,2%) am häufigsten betroffen. Die Zunge war lediglich in 2 Fällen (11,2%) erkrankt. Abbildungen 6 und 7 zeigen exemplarisch die unterschiedlichen Manifestationen einer oralen Plasmazytose an den verschiedenen Lokalisationen gemäß der oben genannten Einteilung.



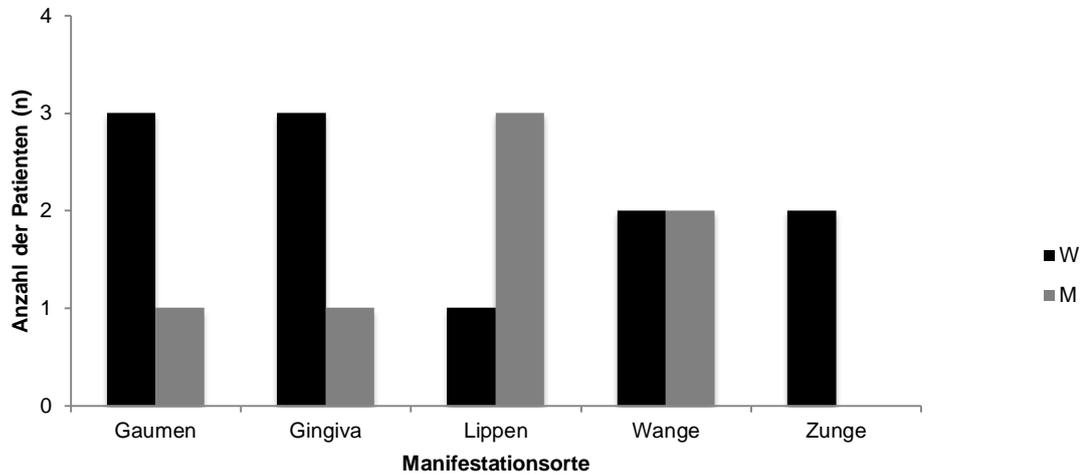
**Abb. 6** (a) und (b): 81-jährige Patientin mit einer manifesten oralen Plasmazytose des Gaumens. Die Patientin hatte seit circa einem Jahr nach einer Gebissreinigung beim Zahnarzt über Juckreiz und anschließend Schmerzen in der Mundhöhle geklagt (Patient E 11). (c) und (d): Manifestation einer oralen Plasmazytose an den Lippen einer 59-jährigen Patientin. Während initial nur die Oberlippe betroffen war, breitete sich die Erkrankung im Laufe von 6 Monaten auch auf die Unterlippe aus. Trotz Therapie mit Fucicort-Creme war der Erkrankungsverlauf progredient. Zu beachten ist, dass die orale Plasmazytose der Lippen nicht das mit Mundschleimhaut bedeckte Vestibulum oris, sondern ausschließlich das mit verhorntem Plattenepithel ausgekleidete Lippenrot befällt (Patient E 12).



**Abb. 7** (a) und (b): Die 64-jährige Patientin präsentierte sich mit seit Jahren rezidivierenden Entzündungen der Wangenschleimhaut. Histopathologisch bestätigte sich die Verdachtsdiagnose einer oralen Plasmozytose (Patient E 7). (c) und (d): Erkrankung des Zahnfleischs am Oberkiefer einer 40-jährigen Patientin. Seit 10 Monaten litt die Patientin an rezidivierenden schmerzhaften Zahnfleischentzündungen, die sich nach der Diagnosestellung als therapierefraktär präsentierten (Patient E 1). (e) und (f): Die 31-jährige Patientin litt seit 9 Wochen an sehr schmerzhaften Erosionen und Ulzerationen des Gaumens und der Zunge mit teilweise weißlichen Belägen. Die Betroffene konnte nur flüssige Nahrung zu sich nehmen (Patient E 5).

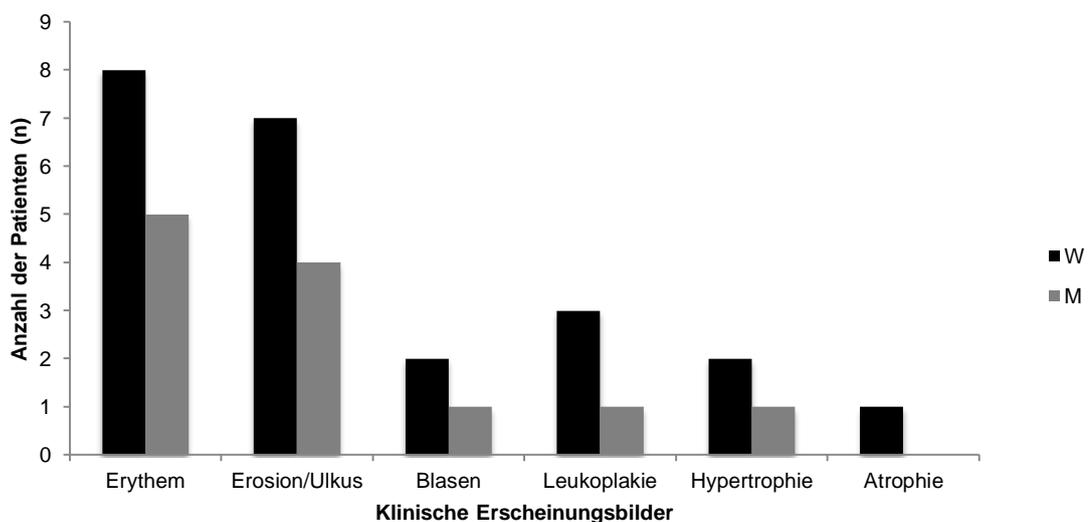
Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Manifestationsorte des eigenen Patientenguts bezogen auf das Geschlecht.

**Abb. 8** Verteilung der Manifestationsorte des eigenen Patientenguts bezogen auf das Geschlecht



Die Effloreszenzen der oralen Plasmozytose sind zahlreich und das klinische Erscheinungsbild präsentierte sich bei dem eigenen Patientengut als recht variabel (Abbildung 9). Als konstantes obligates Merkmal erwies sich das Erythem (100%), meist plus mindestens einem Epitheldefekt (92,3%): Erosion, gar Ulkus [vgl. dazu exemplarisch Abbildung 10 (a) und (b), S. 17)].

**Abb. 9** Klinisches Erscheinungsbild des eigenen Patientenguts bezogen auf das Geschlecht



Dieses Erscheinungsbild wurde in 9 der 13 Fälle (69,2%) von weiteren fakultativen Merkmalen begleitet. Ein weißlicher, nicht verschieblicher Belag im Sinne einer Leukoplakie war bei 4 Patienten (30,8%) zu beobachten [vgl. dazu exemplarisch Abbildung 10 (c)]. Bei 3 Patienten (23,1%) waren hämorrhagisch gefüllte Blasen aufgetreten. In 3 weiteren Fällen (23,1%) kam es zu einer Gewebevermehrung, die sich entweder in einer Papillomatose, einem Knoten oder einem Plaque äußerte [vgl. dazu exemplarisch Abbildung 10 (d)]. Eine Atrophie der Schleimhaut war nur bei einem Patienten (7,7%) zu beobachten. Eine Zusammenfassung der klinisch relevanten Daten zum eigenen Patientengut findet sich in Tabelle 4 (S. 19).

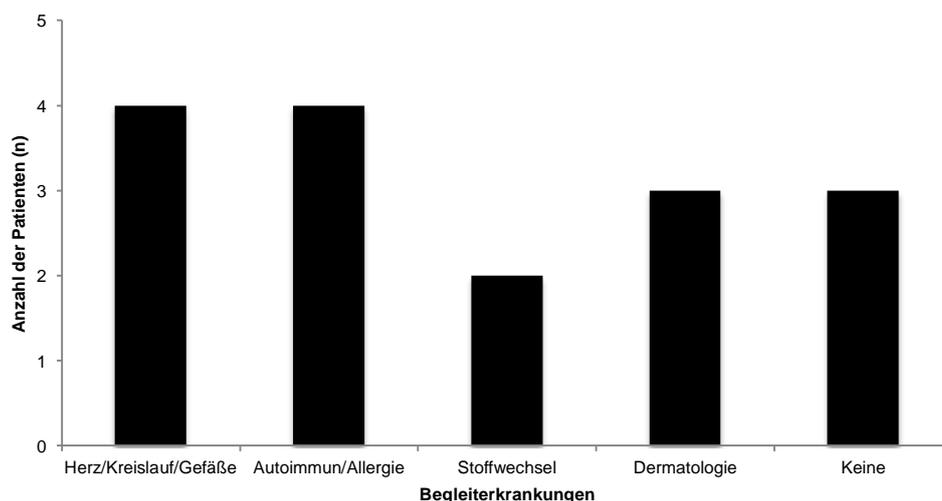


**Abb. 10** Typische Effloreszenzen einer oralen Plasmozytose mit erythematöser Mundschleimhaut, einzelnen Erosionen und Ulzerationen am Zahnfleisch (a) (Patient E 8) sowie am Lippenrot (b) (Patient E 12). Häufig wurden auch weißliche, nicht verschiebliche Ablagerungen im Sinne einer Leukoplakie, wie in Abbildung (c) am Gaumen zu sehen ist, beobachtet (Patient E 5). In seltenen Fällen zeigte die orale Plasmozytose ein plaqueartiges, eingeschmolzenes Aussehen wie in Abbildung (d) an der Wangenschleimhaut gezeigt wird (Patient E 9).

10 der 13 Patienten (76,9%) wiesen bei Diagnosestellung einer oralen Plasmozytose eine Begleiterkrankungen auf, wobei 5 der Betroffenen (50%) von mehr als einer weiteren Diagnose betroffen waren. 3 Patienten (23,1%) waren zum Zeitpunkt der

Diagnose einer oralen Plasmozytose ohne weitere Erkrankung. In Bezug auf mögliche assoziierte Begleiterkrankungen sollten bei der oralen Plasmozytose insbesondere zuerst die dermatologischen Nebenfunde betrachtet werden. Von den insgesamt 13 Patienten wiesen 3 Patienten (23,1%) eine weitere Hauterkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer oralen Plasmozytose auf. Bezogen auf die Gesamtzahl der Vorerkrankungen (n=15) waren 19,9% der Patienten an einer Begleiterkrankung aus dem dermatologischen Formenkreis betroffen. Dabei handelte es sich um eine Psoriasis vulgaris bei gleichzeitig bestehender Vitiligo. Ein weiterer Patient wies ein Plattenepithelkarzinom an der linken Schläfe und eine Agyrose auf. Außerdem zeigte ein Patient einen hypertrophen Lichen ruber am oberen Pol der Rima ani. Die registrierten nicht-dermatologischen Krankheiten wurden in 3 nosologische Bereiche eingeteilt: Herz-/Kreislauf- und Gefäßerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Allergien sowie Stoffwechselstörungen. Bezogen auf die Gesamtzahl der Vorerkrankungen (n=15) waren insgesamt 4 Patienten (26,7%) von einer Herz-/Kreislauf- oder Gefäßerkrankung betroffen. Weitere 4 Patienten (26,7%) hatten eine Autoimmunerkrankung oder Allergie. 4 Patienten (26,7%) litten an einer Stoffwechselstörung. Abbildung 11 zeigt die wesentlichen Nebendiagnosen unterteilt in verschiedene Organbereiche.

**Abb. 11** Wesentliche Nebendiagnosen des eigenen Patientenguts unterteilt in verschiedene Organsysteme.



ERGEBNISSE

Tab. 4 Klinisch relevante Daten des eigenen Patientenguts.

| Patienten-Nr. | Initialen | Ambulant/Stationär | Präparate-Nr.                       | Alter(J)/Geschlecht | Symptome                           | Lokalisation     | Klinisches Erscheinungsbild       | Monate bis Diagnose | Therapie   | Follow up (Mo)/Therapieerfolg |
|---------------|-----------|--------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------|--|-------------------------------|
| E 1           | GB        | Stationär          | 2009-5376                           | 40/W                | Schmerz                            | Ging             | Atroph, Blasen, Erosiv, Eryth     | 10                  | Gluko topisch, Immun topisch, Lokalanästhetikum                  | 1/nein                        |
| E 2           | JB        | Ambulant           | 2007-400                            | 51/M                | Schmerz                            | Gaum, Ging, Wang | Eryth, Leukoplakie, Papillomatose | 12                  | Gluko topisch  | -/-                           |
| E 3           | ED        | Stationär          | 2011-942                            | 60/M                | asymptomatisch                     | Wang             | Blasen, Erosiv, Eryth,            | 5                   | Immun topisch, Gluko topisch und systemisch, Lokalanästhetikum   | 1/ja                          |
| E 4           | LE        | Stationär          | 2009-4577                           | 70/M                | Schmerz                            | Lip              | Erosiv, Eryth                     | 2                   | Gluko topisch, Lokalanästhetikum                                 | -/-                           |
| E 5           | NF        | Stationär          | 2006-3184                           | 31/W                | Schmerz                            | Gaum, Zun        | Erosiv, Eryth, Leukoplakie        | 8                   | Gluko topisch, Lokalanästhetikum                                 | 19/teil                       |
| E 6           | DF        | Ambulant           | 2009-3649                           | 32/W                | Fremdkörpergefühl, keine Schmerzen | Gaum             | Erosiv, Eryth, Nodulär            | 360                 | Gluko topisch, Lokalanästhetikum                                 | 12/nein                       |
| E 7           | UF        | Stationär          | 2008-1596<br>2009-2965              | 64/W                | Schmerz                            | Ging, Wang       | Erosiv, Eryth                     | 2                   | Gluko topisch, Immun systemisch, Lokalanästhetikum               | 28/teil                       |
| E 8           | JG        | Stationär          | 2009-145                            | 60/W                | Schmerz                            | Ging             | Erosiv, Eryth                     | 3                   | Antiinf topisch, Gluko topisch, Immun topisch, Lokalanästhetikum | 7/nein                        |
| E 9           | GH        | Stationär          | 1997-2739<br>1997-2740<br>1998-1648 | 77/W                | Schmerz                            | Wang, Zun        | Eryth, Plaque                     | 1                   | Gluko topisch, Lokalanästhetikum                                 | 17/nein                       |
| E 10          | EM        | Stationär          | 2007-792<br>2007-793                | 82/M                | Schmerz                            | Lip              | Eryth                             | 1                   | Antiinf topisch  | 15/teil                       |
| E 11          | MP        | Stationär          | 2013-40124                          | 81/W                | Schmerz                            | Gaum             | Erosiv, Eryth, Leukoplakie        | 11                  | Antiinf topisch, Gluko topisch und systemisch, Lokalanästhetikum | 2/nein                        |
| E 12          | WS        | Ambulant           | 2010-3256                           | 59/M                | Schmerz                            | Lip              | Eryth                             | 24                  | Gluko topisch  | -/-                           |
| E 13          | SW        | Stationär          | 2012-2371                           | 69/W                | Schmerz                            | Lip              | Blasen, Eryth                     | 6                   | Antiinf topisch  | 6/nein                        |

Antiinf: Antiinfektiva; Atroph: Atrophie; Eryth: Erythem; Gaum: Gaumen; Ging: Gingiva; Gluko: Glukokortikosteroide; Immun: Immuntherapeutika; Lip: Lippen; Wang: Wange; Zun; Zunge.

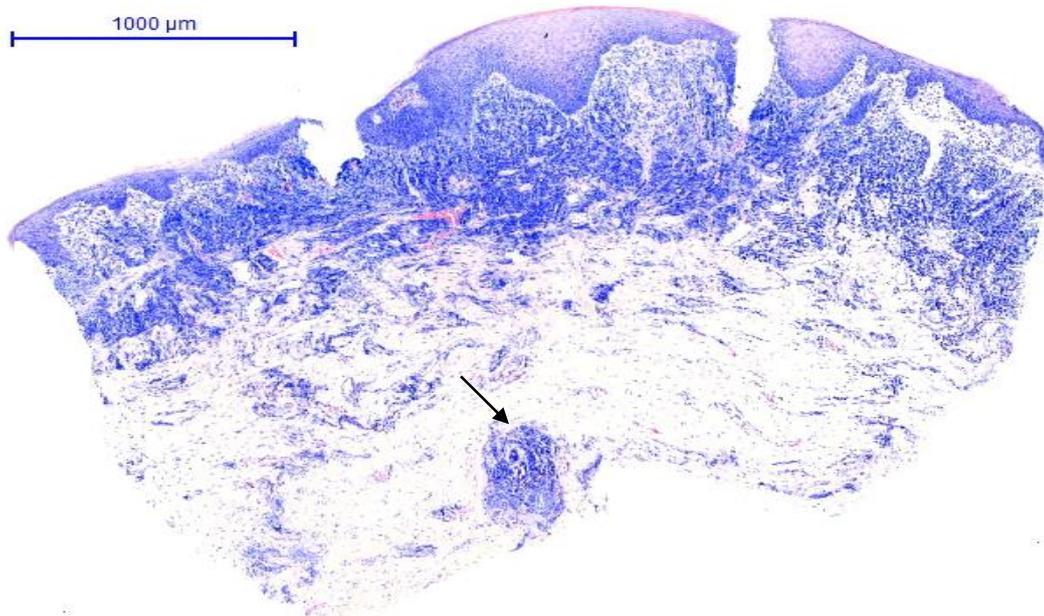
4.1.2 *Histologische und immunhistologische Charakteristika*

Von insgesamt 17 Hautbiopsien aus Prädilektionsstellen betrafen 6 Präparate die Lippen (35,3%). Von 4 Patienten (23,6%) wurde Gewebe der Wangenschleimhaut entnommen und 3 Präparate (17,6%) stammten vom Zahnfleisch. Die orale Plasmazytose am Gaumen wurde dreimal histologisch gesichert (17,6%), während von der Zunge lediglich 1 Präparat (5,9%) stammte. Gut erkennbar in der Giemsa-Färbung zeigte sich in allen 17 Präparaten (100%) eine bandförmige Plasmazellinfiltration in der Lamina propria, teilweise akzentuiert in perivaskulären Konglomeraten. Die Plasmazellen präsentierten sich durchweg als reife Formen ohne zytologische Abnormitäten als Hinweis auf Malignität. Zum weiteren Ausschluss wurde bei 3 der 17 Präparate (17,6%) eine immunhistologische Untersuchung durchgeführt, die bei allen Präparaten ein polyklonales Infiltrat mit deutlich nachweisbaren Kappa- und Lambda-Leichtketten ergab. Die Plasmazelle als dominierende Zellart in den Histologien wurde in allen Präparaten (100%) von Lymphozyten begleitet. In 4 Präparaten (23,5%) bestand das entzündliche Infiltrat zusätzlich aus einer großen Anzahl von Mastzellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Erkennbar in der HE-Färbung traten bei 4 Präparaten (23,5%) Gefäßveränderungen (hyperplastisch veränderte Kapillare, teilweise Neoangiogenese) auf. Desweiteren fiel ein bislang in der Literatur noch nicht erwähntes histologisches Detail auf, nämlich eine Fibrose (horizontal orientierte Kollagenfaservermehrung) in 11 von 17 Präparate (64,7%), gar in der Lokalisation buccale Mundschleimhaut in 100%. Tabelle 5 stellt die beobachteten Kriterien der Lamina propria in den Präparaten des eigenen Patientenguts zusammenfassend dar.

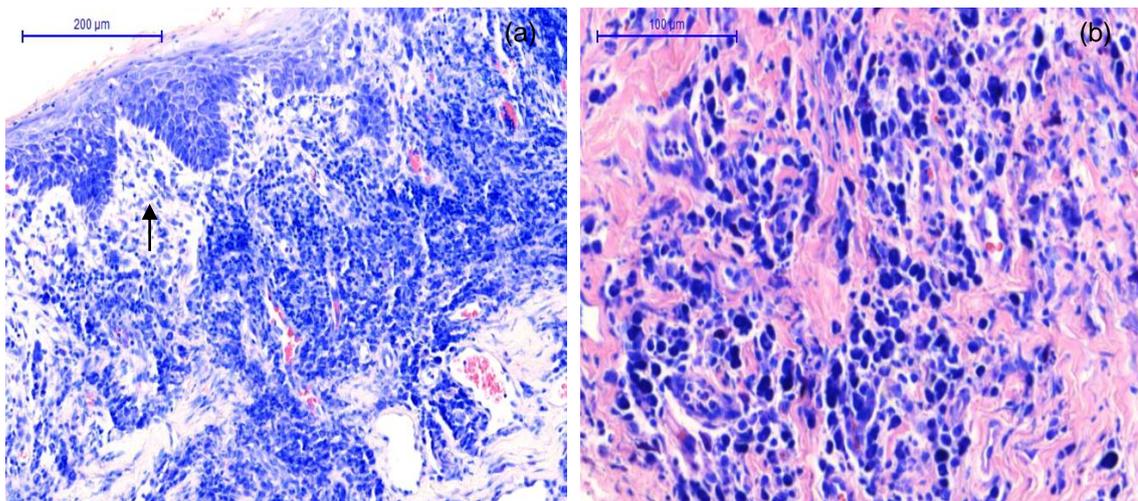
**Tab. 5** Histologische Merkmale der Lamina propria bezogen auf die Lokalisation.

|   | <b>Lippe</b><br>(n=6) | <b>Wange</b><br>(n=4) | <b>Gingiva</b><br>(n=3) | <b>Gaumen</b><br>(n=3) | <b>Zunge</b><br>(n=1) | <b>Gesamt</b><br>(n=17) |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Plasmazelluläres Infiltrat</b>           | 6/100%                | 4/100%                | 3/100%                  | 3/100%                 | 1/100%                | 17/100%                 |
| <b>Zusätzliche andere Entzündungszellen</b> | 1/16,7%               | 1/25%                 | 2/66,7%                 | -                      | -                     | 4/23,5%                 |
| <b>Gefäßveränderungen</b>                   | 2/33,3%               | 2/50%                 | -                       | -                      | -                     | 4/23,5%                 |
| <b>Fibrose</b>                              | 4/66,7%               | 4/100%                | 1/33,3%                 | 2/66,7%                | -                     | 11/64,7%                |

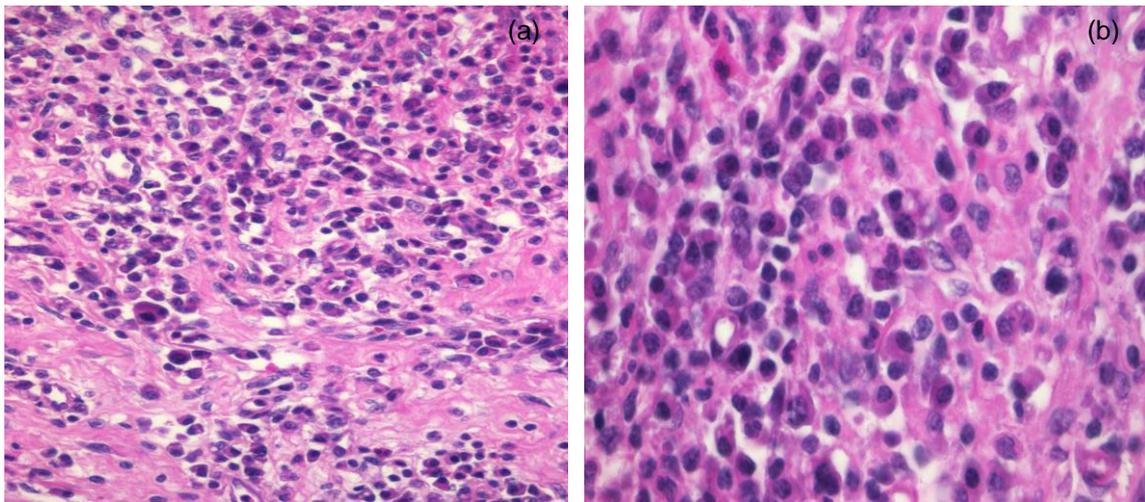
In den nachfolgenden Abbildungen 12, 13, 14 und 15 (S. 21-22) sind die Infiltrate mit ihrer typischen Anordnung im Korium exemplarisch dargestellt.



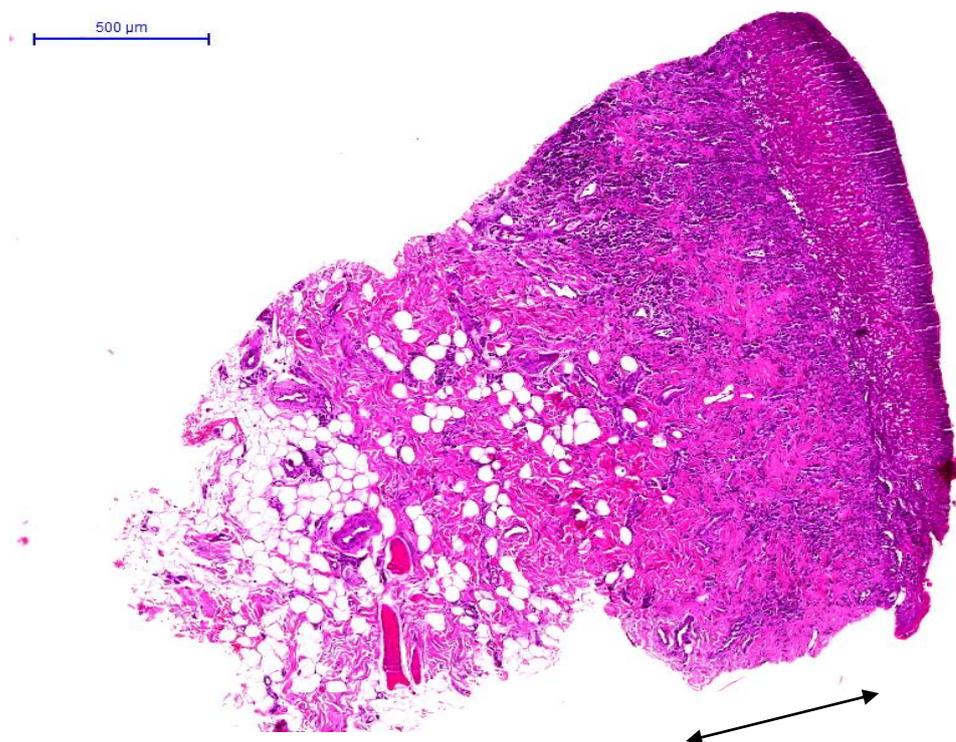
**Abb. 12** Unterlippe: Das Epithel ist normal differenziert mit deutlichem Glykogengehalt. Zu erkennen ist ein plasmazellreiches Entzündungsinfiltrat, das sich bandförmig in der Lamina propria ausbreitet und perivaskulär akzentuiert ist (Pfeil). Patient E 12, Nr. 2010-3256, Giemsa-Färbung, 1-fache Vergrößerung, Maßstab 1000 µm.



**Abb. 13** (a) Unterlippe: Neben dem massiven Plasmazellinfiltrat, dessen Hauptanteil in der Lamina propria liegt, ist eine Aussparung knapp subepidermal zu erkennen (Pfeil). Patient E 12, Nr. 2010-3256, Giemsa-Färbung, 20-fache Vergrößerung, Maßstab 200 µm. (b) Wangenschleimhaut: Zu sehen sind stark angefärbte Plasmazellen in der Lamina propria, die sich in Gruppen perivaskulär anordnen. Patient E 9, Nr. 1998-1648, Giemsa-Färbung, 40-fache Vergrößerung, Maßstab 100 µm.



**Abb. 14** Gaumen: Ulzerierenden Variante der oralen Plasmazytose einer 81-jährigen Patientin. In Abbildung (a) ist ein breites Band dicht akkumulierter Plasmazellen mit darunter liegender hyalinisierender Fibrose zu sehen. Patient E 11, Nr. 2013-40124, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Abbildung (b) zeigt die perivaskulären Infiltrate aus Plasmazellen und Lymphozyten, Patient E 11, Nr. 2013-40124, HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung.

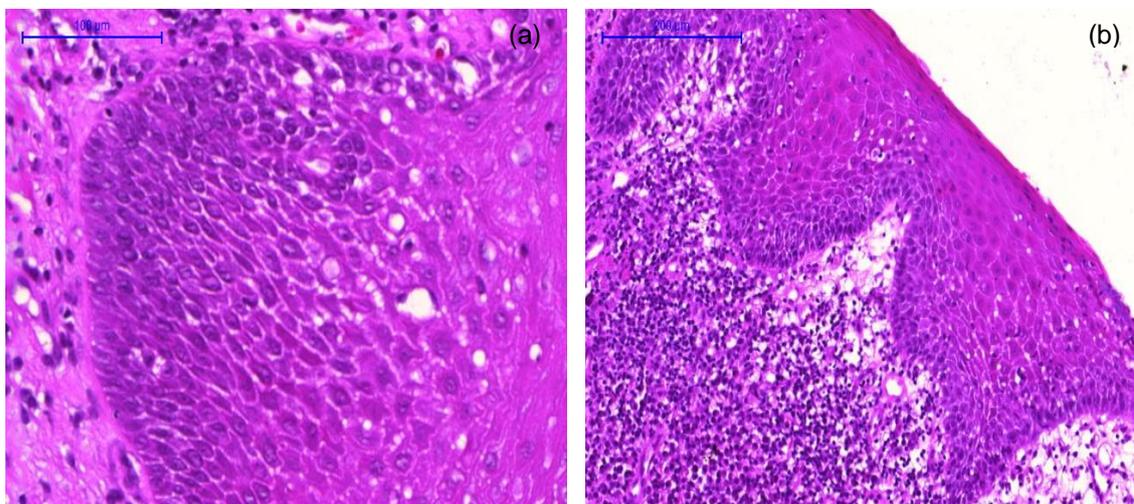


**Abb. 15** Wangenschleimhaut einer 77-jährigen Patientin. Unterhalb der subepidermal dicht akkumulierten Plasmazellen befindet sich eine hyalinisierende Fibrose (Pfeil). Patient E 9, Nr. 1998-1648, HE-Färbung, 1-fache Vergrößerung, Maßstab 500 µm.

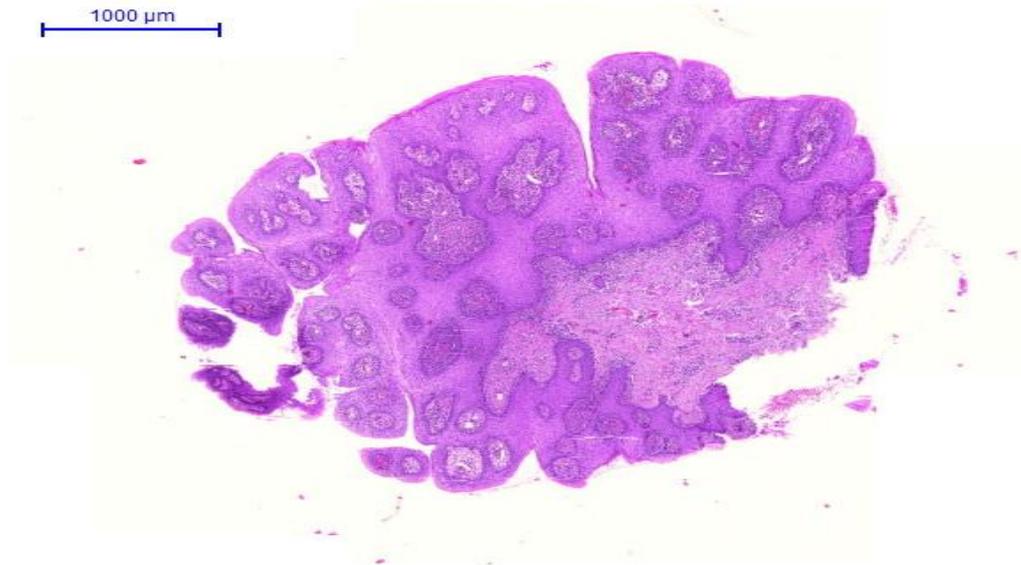
Die Epidermis war in 11 der 17 Präparaten (64,7%) beurteilbar. Die spongiotische Auflockerung des Epithels ist in 9 Präparaten (81,8%) das dominierende Merkmal. In etwa der Hälfte der Präparate (45,5%) kam eine Verbreiterung der Epithelzellschicht (Akanthose) hinzu, gelegentlich auch eine Papillomatose [Abbildung 16 (a) und 17, S.23-24]. Fakultativ zeigte sich eine Einwanderung neutrophiler Granulozyten in 3 Präparaten (27,3%). In Tabelle 6 sind die Veränderungen der Epidermis in Bezug auf die Lokalisation zusammengefasst.

**Tab. 6** Histologische Merkmale der Epidermis bezogen auf die Lokalisation.

|  | Lippe<br>(n=5) | Wange<br>(n=1) | Gingiva<br>(n=2) | Gaumen<br>(n=2) | Zunge<br>(n=1) | Gesamt<br>(n=11) |
|--|----------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|------------------|
| <b>Verbreiterung der Epidermis (Akanthose)</b> | 1/20%          | 1/100%         | 1/50%            | 2/100%          | -              | 5/45,5%          |
| <b>Spongiose</b>                               | 3/60%          | 1/100%         | 2/100%           | 2/100%          | 1/100%         | 9/81,8%          |
| <b>Einwanderung neutrophiler Granulozyten</b>  | 1/20%          | -              | 1/50%            | 1/50%           | -              | 3/27,3%          |



**Abb. 16** (a) Wangenschleimhaut: Zu erkennen ist ein interzelluläres Ödem (Spongiose), teilweise mit intraepithelialer Vesikelbildung. Patient E 3, Nr. 2011-942, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung, Maßstab 100 µm. (b) Unterlippe mit Verbreiterung der Epithelzellschicht (Akanthose). Patient E 12, Nr. 2010-3256, HE-Färbung, 10-fache Vergrößerung, Maßstab 200 µm.



**Abb. 17** Gingiva: Bei dem Präparat imponiert eine papillomatöse Wucherung der Schleimhaut mit darunter liegendem Plasmazellinfiltrat. Patient E 2, Nr. 2007-400, HE-Färbung, 1-fache Vergrößerung, Maßstab 1000 µm.

#### 4.1.3 Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnosestellung

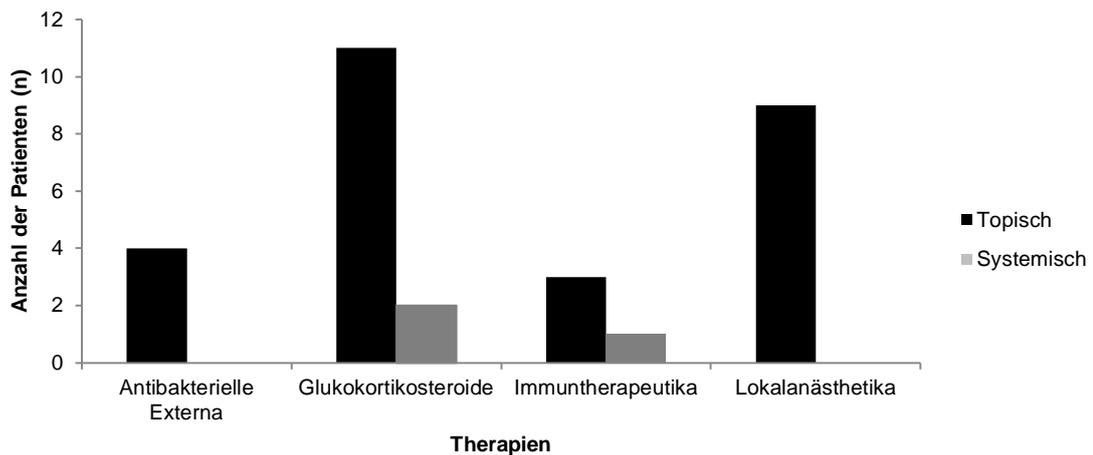
Die Patienten mit einer diagnostizierten oralen Plasmazytose wurden in einem Zeitraum von einem Monat bis 28 Monaten nachbeobachtet. Durchschnittlich betrug der Zeitraum 10,8 Monate. Bei 3 der 13 Patienten, von denen sich zwei in ambulanter und einer in stationärer Behandlung befanden, erfolgten nach der Diagnosestellung aus unbekanntem Gründen keine weiteren Nachuntersuchungen (Ausfallrate von 23,1%).

#### 4.1.4 Therapeutische Maßnahmen

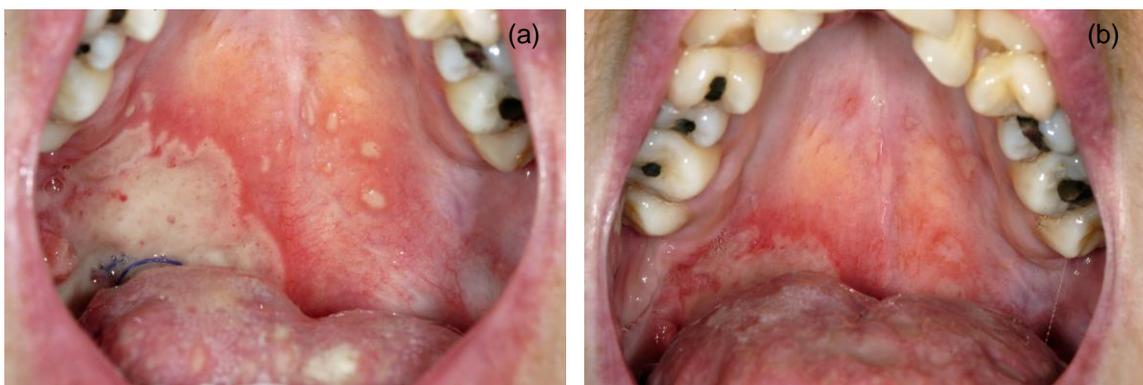
Die durchgeführten Therapien erfolgten gemäß der Diagnose einer oralen Plasmazytose mit antibakteriell wirkenden Externa (topisch: Fucicort-Creme), Glukokortikosteroiden (topisch: Volon-A-Haftsalbe oder systemisch: Prednisolon oral), Immunmodulatoren (topisch: Tacrolimus) oder Immunsuppressiva (topisch und systemisch: Ciclosporin) und lokalanästhetischen Mundspüllösungen (Tetracain). Bei den 13 Patienten wurden insgesamt 30 verschiedene Therapien (100%) durchgeführt. Bei 9 Patienten (69,2%) wurden 2 oder mehr Therapien angewandt. Bezogen auf die Gesamtzahl der Therapien ist die am häufigsten eingesetzte Behandlungsform die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden in 11 Fällen (36,7%). Bei 2 Patienten (6,7%) erfolgte eine systemische Behandlung mit Glukokortikosteroiden. 9 der 13 Patienten (30%) wurden symptomatisch behandelt und erhielten eine lokalanästhetisch

und desinfizierend wirkende Mundspüllösung. In 4 Fällen (13,3%) wurde eine topische Therapie mit antibakteriellen Wirksubstanzen begonnen. Eine immunmodulierende Therapie mit Tacrolimus wurde in 2 Fällen (6,7%) durchgeführt, während Ciclosporin jeweils in einem Fall (3,3%) topisch und systemisch appliziert wurde.

**Abb. 18** Häufigkeit der angewendeten Therapie des eigenen Patientenguts bezogen auf die Applikationsform.



Der Therapieerfolg wurde in den Kategorien „komplette oder partielle Remission“ sowie „kein Therapieeffekt“ zusammengefasst. Abbildung 19 zeigt die Verlaufsdokumentation einer Patientin mit einer oralen Plasmozytose des Gaumens und einer partiellen Remission nach Therapie.



**Abb. 19** Orale Plasmozytose mit Manifestation an Gaumen und Zunge einer 31-jährigen Patientin. Bei Diagnosestellung (a) hatte die Patientin seit 8 Wochen bestehende Erosionen und Ulzerationen, die zu starken Schmerzen führten. Es erfolgte eine stationäre Aufnahme und Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden sowie einer lokalanästhetisch wirkenden Mundspüllösung. 7 Monate nach dem Krankenhausaufenthalt stellte sich die Patientin erneut vor (b). Die Effloreszenzen waren deutlich zurückgegangen, aber es bestand nach wie vor eine münzstückgroße Erosion am Gaumen (Patient E 5).

Nicht zu beurteilen war das Ergebnis der lokalanästhetischen Mundspüllösung in 9 Fällen (30%), da es sich dabei um eine rein symptomatische Therapie handelte und ein kurativer Effekt auf das Krankheitsbild der oralen Plasmozytose nicht erwartet wurde. Insgesamt wurden 21 kurative Therapieversuche vorgenommen. Bezogen auf deren Gesamtzahl konnte nur in einem Fall (4,7%) eine komplette Remission erreicht werden. Bei 14 Behandlungen (66,7%) war kein Therapieeffekt zu beobachten. Ein partieller Rückgang der Erkrankung konnte in 3 Fällen (14,3%) erreicht werden, in 3 weiteren Fällen war der Verlauf der Therapie nicht dokumentiert worden (14,3%). In Abhängigkeit der einzelnen Therapeutika konnte mit der topischen Applikation von Tacrolimus in einem Fall (33,3%) eine komplette Remission erreicht werden, bei 2 weiteren Therapieversuchen (66,7%) mit der topischen Applikation von Tacrolimus und Ciclosporin zeigte sich allerdings kein Therapieeffekt. Eine Teilremission erfolgte unter der systemischen Gabe von Ciclosporin in einem Fall (100%). Bei Einsatz antibakteriell wirkender Externa zeigte sich in einem Fall (25%) eine partielle Remission, in 2 weiteren Fällen (75%) blieb ein Heilungserfolg jedoch aus. Am häufigsten wurden topische Glukokortikosteroide als Volon-A Haftsalbe zur Therapie der oralen Plasmozytose angewandt, allerdings blieb eine Remission in 7 der 11 Fälle (63,6%) aus. Bei einem Patienten (9,1%) zeigte sich zumindest eine Teilremission. In 3 Fällen (27,3%) wurden die Therapieverläufe nicht dokumentiert. Die systemische Gabe von Glukokortikosteroiden blieb in beiden Therapieversuchen (100%) erfolglos. In Tabelle 7 sind die Therapiemethoden und deren Resultate zusammengefasst.

**Tabelle 7** Therapiemethoden (topisch und systemisch) und Resultate (Komplette Remission, partielle Remission, kein Therapieeffekt, fehlende Daten).

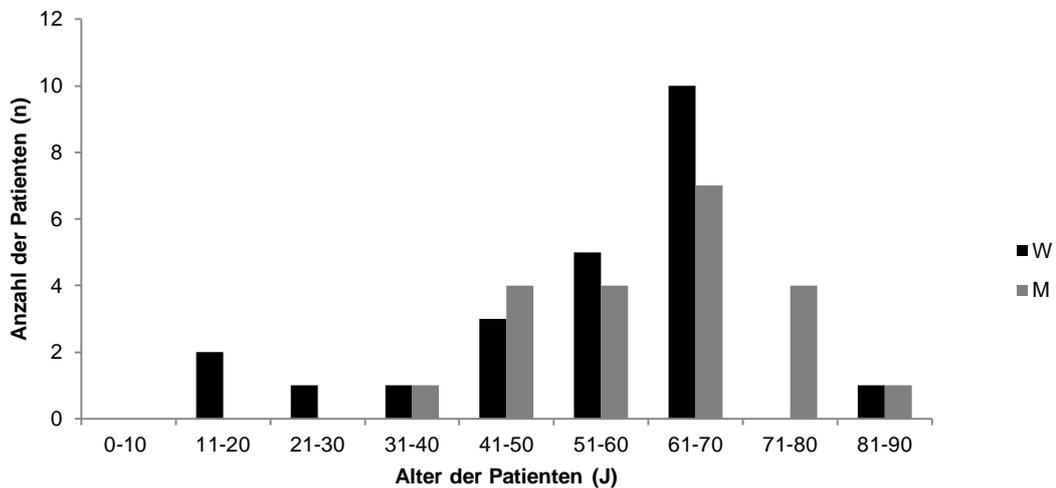
|                            | Glukokortikosteroide |                     | Immuntherapeutika |                     | Antiinfektiva | Gesamt<br>(n=21) |
|----------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------|------------------|
|                            | Topisch<br>(n=11)    | Systemisch<br>(n=2) | Topisch<br>(n=3)  | Systemisch<br>(n=1) | Topisch (n=4) |                  |
| <b>Komp. Remission</b>     | -                    | -                   | 1/33,3%           | -                   | -             | 1/4,7%           |
| <b>Part. Remission</b>     | 1/9,1%               | -                   | -                 | 1/100%              | 1/25%         | 3/14,3%          |
| <b>Kein Therapieeffekt</b> | 7/63,6%              | 2/100%              | 2/66,7%           | -                   | 3/75%         | 14/66,7%         |
| <b>Fehlende Daten</b>      | 3/27,3               | -                   | -                 | -                   | -             | 3/14,3%          |

4.2 Literaturrecherche

4.2.1 *Klinische Charakteristika*

Die detaillierte Literaturrecherche der zwischen 1956 und 2014 veröffentlichten Arbeiten zur oralen Plasmozytose erfasste 33 Publikationen mit 44 Fällen. Bei den beschriebenen Patienten handelte es sich um 23 Frauen und 21 Männer im Alter von 13 bis 84 Jahren. Die typische Ausprägung einer oralen Plasmozytose zeigte sich allerdings erst im mittleren bis höheren Lebensalter mit einem Durchschnitt von 57,7 Jahren (Abbildung 20).

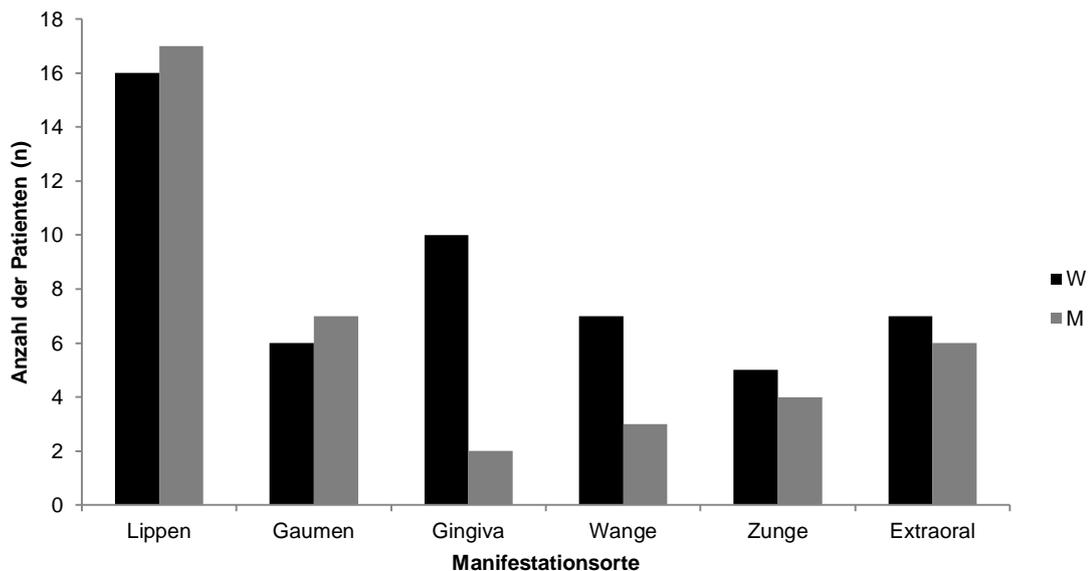
**Abb. 20** Altersverteilung der Literaturfälle bezogen auf das Geschlecht.



Im Durchschnitt vergingen von Beginn der Erkrankung bis zur Diagnosestellung 36,5 Monate, im kürzesten Fall 0,5 Monate, im längsten 180 Monate. Die Angaben zur Symptomatik in den bisherigen Publikationen waren lückenhaft (33 von 44; 75%). Das kardinale Symptom sind Schmerzen (27 von 33; 81,8%). Andere Missempfindungen (4 von 33; 12,1%), gar Symptomlosigkeit waren seltener (6 von 33; 18,2%). Unter Beachtung der bisher bekannten Manifestationsorte der oralen Plasmozytose konnten bei den 44 Patienten der Literatur an insgesamt 77 Stellen der Mundschleimhaut pathologische Veränderungen festgestellt werden. Dabei hatten 25 Patienten (56,8%) ausschließlich an einer Stelle der Mundschleimhaut entsprechende Veränderungen, während in 20 Fällen (45,5%) 2 oder mehr Areale der oralen Schleimhaut beteiligt waren. Bei 13 Patienten (29,5%) konnte zusätzlich zur oralen Erkrankung eine extraorale Ausbreitung festgestellt werden. Bei 12 dieser 13 Patienten (92,3%) schien

sich die orale Plasmozytose kontinuierlich über Pharynx und Larynx teilweise bis zu den Stimmlippen ausgebreitet zu haben. In einem weiteren Fall (7,7%) war die Patientin zusätzlich an der Vulva betroffen. Werden die Häufigkeiten auf die Gesamtzahl der betroffenen Areale inklusive der extraoralen Beteiligung (n=90) bezogen, waren die Lippen in 33 Fällen (36,7%) am häufigsten erkrankt (ausschließlich das Lippenrot). Der Gaumen war bei 13 Patienten (14,4%), das Zahnfleisch bei 12 Patienten (13,3%) betroffen. 10 Patienten (11,1%) zeigten eine Beteiligung der Wangenschleimhaut und bei 9 Patienten (10%) war die Zunge befallen. Eine extraorale Beteiligung fand sich bezogen auf die Gesamtheit der betroffenen Stellen in 13 Fällen (14,5%). Abbildung 21 zeigt die Verteilung der Manifestationsorte für die orale Plasmozytose der Literaturfälle bezogen auf das Geschlecht.

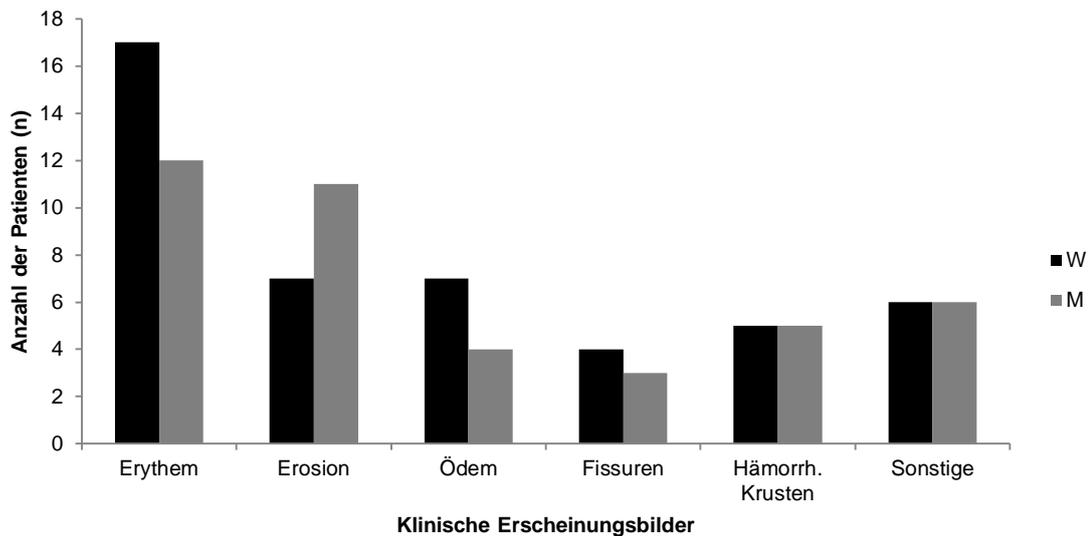
**Abb. 21** Verteilung der Manifestationsorte der Literaturfälle bezogen auf das Geschlecht.



Die in der Literatur dargestellten klinischen Erscheinungsbilder wiesen eine starke Variabilität auf. Bei 29 der 44 Patienten (65,9%) handelte es sich bei den Läsionen um scharf begrenzte erythematös veränderte Bereiche der Mundschleimhaut, die in 18 Fällen (40,9%) zusätzlich mit erosiven oder ulzerierten Stellen einhergingen. Ein Schleimhautödem im betroffenen Areal wurde bei 11 Patienten (25%) beschrieben. Über Fissuren, vor allem der Lippen und der Zunge, wurde in 7 Fällen (15,9%) berichtet. Verruköse, pflastersteinartige, aphthöse, vesikuläre oder mit weißlichen, leukoplakischen Belägen gekennzeichnete Läsionen wurden zusammenfassend bei 12 Patienten (27,3%) beobachtet. Eine Besonderheit stellt die ausschließlich am Lippenrot

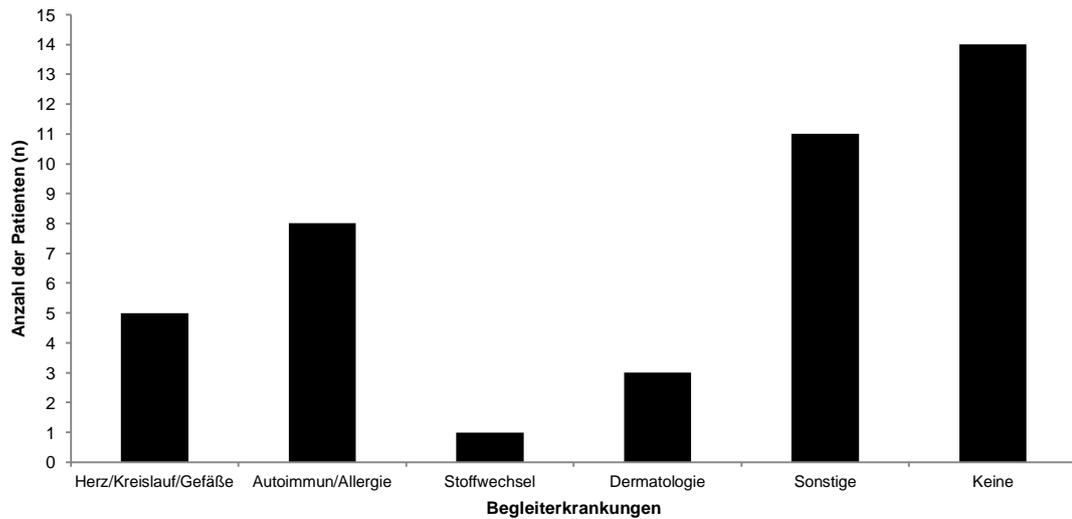
vorkommende hämorrhagische Verkrustung dar, die in 10 der 33 Fälle (30,3%) bemerkt wurde. Abbildung 22 zeigt die Häufigkeit der klinischen Morphologien bezogen auf das Geschlecht.

**Abb. 22** Klinisches Erscheinungsbild der Literaturfälle bezogen auf das Geschlecht.



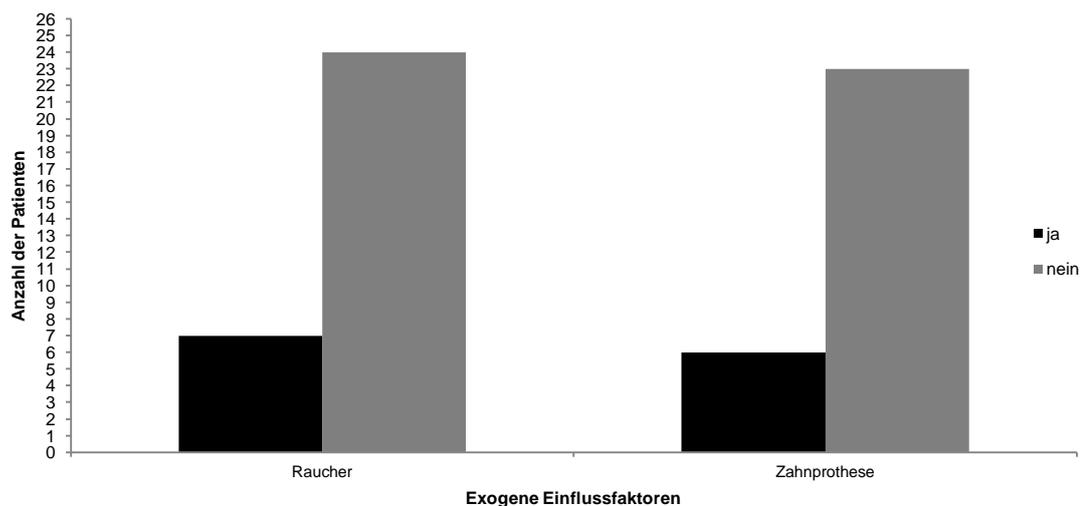
Eine Zusammenfassung der klinisch relevanten Daten des literarischen Patientenkollektivs ist in Tabelle 8 (S. 31-33) abgebildet. Angaben zu entsprechenden Begleiterkrankungen wurden in 32 der 44 Fälle (72,7%) mit einer Gesamtzahl von 28 Erkrankungen gemacht. 56,3% der beschriebenen Patienten (n=18) waren von mindestens einer Begleiterkrankung betroffen. 14 der 32 Patienten (43,7%) wurden als gesund registriert. Am häufigsten handelte es sich in 8 der 28 beschriebenen Begleiterkrankungen (28,6%) um verschiedene Autoimmunerkrankung. Weitere 5 Patienten (17,8%) litten an einer Herz-/Kreislauf- oder Gefäßerkrankung. Von einem dermatologischen Krankheitsbild waren lediglich 3 Fälle (10,7%) betroffen. Bei einem weiteren Fall (3,6%) handelte es sich um eine Stoffwechselerkrankung, die restlichen 11 (39,3%) waren Einzelfälle von gynäkologischen, urologischen und infektiösen Vorerkrankungen. Abbildung 23 (S. 30) zeigt die wesentlichen Nebendiagnosen unterteilt in verschiedene Organsysteme.

**Abb. 23** Wesentliche Nebendiagnosen der Literaturfälle unterteilt in die entsprechenden Organsysteme.



Außer den Begleiterkrankungen wurden auch exogene Einflussfaktoren betrachtet, die das Auftreten einer oralen Plasmozytose begünstigen könnten. Wie in den publizierten Fällen dargestellt wurde, gehört dazu insbesondere das Rauchen bei 7 von 30 Patienten (23,3%) und das Tragen von Zahnprothesen bei 6 von 29 Erkrankten (20,7%) (Abbildung 24).

**Abb. 24** Exogene Einflussfaktoren einer oralen Plasmozytose (Literaturfälle).



ERGEBNISSE

**Tabelle 8** Klinisch relevante Daten der Literaturfälle (1).

| Patienten-Nr. | Autor/Jahr der Publikation | Alter(J)/Geschlecht | Symptome           | Lokalisation                         | Klinisches Erscheinungsbild     | Monate bis Diagnose | Therapie   | Follow-up (Mo)/Therapieerfolg |
|---------------|----------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------|--|-------------------------------|
| L 1           | White et al./1986          | 47/W                | Schmerz            | Lip, Zun, Extraor                    | Eryth, Fiss                     | -                   | Antiinf topisch, Gluko intraläsional             | 36/nein                       |
| L 2           | Timms et al./1991          | 70/W                | -                  | Gaum, Ging, Extraor                  | Eryth                           | 60                  | Gluko topisch und systemisch                     | -/ja                          |
| L 3           | Grattan et al./1992        | 68/M                | -                  | Gaum, Lip, Extraor                   | Fiss, Öd                        | 180                 | Antiinf topisch und systemisch, Gluko systemisch | 36/teil                       |
| L 4           | Grattan et al./1992        | 84/M                | -                  | Gaum, Ging, Zun, Extraor             | Eryth                           | 24                  | -  | -                             |
| L 5           | Lee et al./1996            | 84/W                | Schmerz            | Gaum, Ging, Lip, Wang, Zung, Extraor | Verruk                          | 24                  | Antiinf systemisch, Retinoide, Radiotherapie     | 10/ja (Radiotherapie)         |
| L 6           | Noorily/1997               | 67/M                | Schmerz            | Lip                                  | Eryth, Verkrustet               | -                   | -  | -                             |
| L 7           | Smith et al./1999          | 59/M                | asymptomatisch     | Gaum, Ging, Extraor                  | Eryth, Öd                       | -                   | Therapieverzicht                                 | 6/nein                        |
| L 8           | Kaur et al./2001           | 47/M                | asymptomatisch     | Lip                                  | Eryth, Öd                       | 3                   | Gluko topisch und intraläsional                  | 3/ja                          |
| L 9           | Bharti et al./2003         | 42/W                | Schmerz, Dysphagie | Gaum, Wang                           | Ulzer                           | 12                  | Antiinf systemisch, Gluko topisch und systemisch | -/nein                        |
| L 10          | Rocha et al./2004          | 60/W                | Schmerz            | Lip                                  | Eryth, Verkrustet               | 144                 | Antiinf systemisch, Gluko topisch                | 1/teil (Gluko)                |
| L 11          | Heinemann et al./2006      | 61/W                | Schmerz            | Lip, Wang, Zun, Extraor              | Apht, Erosiv, Eryth             | 60                  | Gluko systemisch, Immun topisch                  | 6/ja (Immun)                  |
| L 12          | Solomon et al./2008        | 60/W                | Schmerz            | Gaum, Ging, Lip, Wang, Zun           | Erosiv, Eryth, Fiss, Öd, Verruk | 180                 | Gluko systemisch                                 | 4/ja                          |
| L 13          | Najarjan et al./2008       | 56/M                | Schmerz            | Lip                                  | Erosiv, Verkrustet              | 0,5                 | Kryotherapie                                     | 6/ja                          |
| L 14          | Tseng et al./2010          | 55/W                | Schmerz            | Lip                                  | Erosiv, Eryth, Verkrustet, Öd   | 7                   | Gluko intraläsional                              | 12/ja                         |

Antiinf: Antiinfektiva; Apht: Aphtös; Atroph: Atrophie; Eryth: Erythem; Extraor: Extraoral; Fiss: Fissuren; Gaum: Gaumen; Ging: Gingiva; Gluko: Glukokortikosteroide; Immun: Immuntherapeutika; Leukoplak: Leukoplakie; Lip: Lippen; Öd: Ödem; Photo: Phototherapie; Resek: Resektion; Verruk: Verrukös; Wang: Wange; Zung: Zunge.

ERGEBNISSE

**Tabelle 8** Klinisch relevante Daten der Literaturfälle (2).

| Patienten-Nr. | Autor/Jahr der Publikation | Alter(J)/Geschlecht | Symptome          | Lokalisation  | Klinisches Erscheinungsbild | Monate bis Diagnose | Therapie   | Follow-up (Mo)/Therapieerfolg |
|---------------|----------------------------|---------------------|-------------------|---------------|-----------------------------|---------------------|--|-------------------------------|
| L 15          | Saruya et al./2009         | 49/M                | asymptomatisch    | Lip           | Erosiv, Verkrustet          | 12                  | Antiinf topisch  | 0,75/ja                       |
| L 16          | Ferreira-Marques/1962      | 46/M                | Schmerz, Juckreiz | Lip           | Verruk                      | 12                  | -  | -                             |
| L 17          | Farrier et al./2008        | 53/W                | -                 | Lip           | Verkrustet                  | 3                   | Gluko topisch und systemisch                             | -/ja (Gluko systemisch)       |
| L 18          | Yoshimura et al./2013      | 62/M                | Schmerz           | Lip           | Erosiv                      | 7                   | Gluko topisch, Immun topisch, Photo                      | 12/ja (Photo+Immun)           |
| L 19          | Janam et al./2012          | 15/W                | asymptomatisch    | Ging, Lip     | Eryth, Fiss, Öd             | 60                  | Resek, Therapieverzicht                                  | 8/teil                        |
| L 20          | Yang et al./2005           | 56/M                | Schmerz           | Lip           | Erosiv, Eryth               | 5                   | Gluko topisch und intraläsional                          | -/ja (Gluko intraläsional)    |
| L 21          | Yang et al./2005           | 69/W                | Schmerz           | Lip           | Erosiv, Eryth               | 12                  | Gluko intraläsional                                      | -/ja                          |
| L 22          | Yang et al./2005           | 63/W                | Schmerz           | Lip           | Erosiv, Eryth               | 4                   | Gluko intraläsional                                      | 1/ja                          |
| L 23          | Choi et al./2009           | 68/M                | Schmerz           | Lip           | Erosiv, Verkrustet          | -                   | Gluko topisch, Immun topisch                             | 1/ja (Immun)                  |
| L 24          | Choi et al./2009           | 65/W                | Schmerz           | Lip           | Verkrustet, Vesikel         | 60                  | Gluko topisch, Immun topisch                             | 6/ja (Immun)                  |
| L 25          | Choi et al./2009           | 66/W                | Schmerz           | Lip           | Erosiv, Verkrustet          | 48                  | Gluko topisch, Immun topisch                             | 6/ja (Immun)                  |
| L 26          | Khan et al./1997           | 69/M                | -                 | Gaum, Extraor | Pflastersteinartig          | 1                   | Gluko topisch  | 20/ja                         |
| L 27          | Tamaki et al./1994         | 56/M                | -                 | Lip           | Erosiv, Eryth               | 48                  | Antiinf systemisch                                       | 0,5/ja                        |
| L 28          | Tamaki et al./1994         | 71/M                | -                 | Lip           | Erosiv, Eryth               | 6                   | Antiinf systemisch                                       | 0,75/ja                       |
| L 29          | Mahler et al./1996         | 53/W                | Schmerz           | Ging          | Eryth                       | 180                 | Antiinf topisch  | 2,5/ja                        |
| L 30          | Román et al./2002          | 13/W                | asymptomatisch    | Ging          | Eryth                       | 48                  | Antiinf topisch, Gluko intraläsional, Elektrokoagulation | 24/ja (Elektrokoagulation)    |

Antiinf: Antiinfektiva; Apht: Aphtös; Atroph: Atrophie; Eryth: Erythem; Extraor: Extraoral; Fiss: Fissuren; Gaum: Gaumen; Ging: Gingiva; Gluko: Glukokortikosteroide; Immun: Immuntherapeutika; Leukoplak: Leukoplakie; Lip: Lippen; Öd: Ödem; Photo: Phototherapie; Resek: Resektion; Verruk: Verrukös; Wang: Wange; Zung: Zunge.

ERGEBNISSE

**Tabelle 8** Klinisch relevante Daten der Literaturfälle (3).

| Patienten-Nr. | Autor/Jahr der Publikation | Alter(J)/Geschlecht | Symptome           | Lokalisation                  | Klinisches Erscheinungsbild           | Monate bis Diagnose | Therapie  | Follow-up (Mo)/Therapieerfolg |
|---------------|----------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------|---|-------------------------------|
| L 31          | Hanami et al./2011         | 66/M                | -                  | Lip                           | Erosiv, Eryth                         | 3                   | Gluko topisch, Antiinf topisch, Immun topisch                 | 1/ja (Immun)                  |
| L 32          | Hanami et al./2011         | 71/M                | -                  | Lip                           | Erosiv, Eryth, Verkrustet             | 7                   | Immun topisch   | 1/ja                          |
| L 33          | Sollecito et al./1992      | 61/W                | Schmerz            | Ging, Lip                     | Eryth, Öd                             | 48                  | Gluko topisch   | -/teil                        |
| L 34          | Sollecito et al./1992      | 62/W                | Schmerz            | Ging, Lip                     | Eryth, Öd, Leukoplak                  | 120                 | Gluko topisch   | -/teil                        |
| L 35          | Timms et al./1988          | 70/W                | asymptomatisch     | Gaum, Ging, Extraor           | Eryth                                 | 3                   | Gluko topisch und systemisch                                  | 12/teil                       |
| L 36          | Gupta et al./2014          | 72/M                | Schmerz            | Gaum, Wang, Zun, Extraor      | Erosiv, Eryth, Öd, Pflastersteinartig | 5                   | Antiinf topisch, Gluko systemisch, Immun topisch              | 8/teil (Gluko)                |
| L 37          | Ferreiro et al./1994       | 45/W                | Schmerz, Dysphagie | Lip, Wang, Zun, Extraor       | Fiss, Pflastersteinartig              | -                   | Resek, Gluko systemisch                                       | 108/nein                      |
| L 38          | Ferreiro et al./1994       | 40/M                | Schmerz, Dysphonie | Gaum, Lip, Wang, Zun, Extraor | Fiss, Pflastersteinartig              | -                   | Gluko systemisch, Retinoide, CO2 Laser                        | 180/nein                      |
| L 39          | Ferreiro et al./1994       | 67/M                | Schmerz            | Gaum, Lip, Wang, Zun          | Fiss, Pflastersteinartig              | -                   | Gluko systemisch  | 36/nein                       |
| L 40          | Fogarty et al./2001        | 27/W                | Schmerz            | Ging, Lip, Extraor            | Eryth, Öd                             | -                   | Gluko systemisch, Immun systemisch, Radio                     | 252/teil                      |
| L 41          | Schuermann, 1960           | 37/W                | Schmerz            | Wang                          | Erosiv, Eryth, Öd,                    | 10                  | -   | -/-                           |
| L 42          | Schuermann, 1960           | 63/W                | Schmerz            | Gaum                          | Eryth                                 | 12                  | Gluko topisch   | 0,5/ja                        |
| L 43          | Nikolowski et al., 1956    | 49/M                | -                  | Lip, Wang                     | Eryth, Pflastersteinartig             | 48                  | -   | -/-                           |
| L 44          | Pepper et al., 2010        | 77/M                | Schmerz            | Lip                           | Erosiv, Eryth                         | -                   | Gluko topisch, Immun topisch und systemisch, CO2 Laser, Radio | 240/nein                      |

Antiinf: Antiinfektiva; Apht: Aphtös; Atroph: Atrophie; Eryth: Erythem; Extraor: Extraoral; Fiss: Fissuren; Gaum: Gaumen; Ging: Gingiva; Gluko: Glukokortikosteroide; Immun: Immuntherapeutika; Leukoplak: Leukoplakie; Lip: Lippen; Öd: Ödem; Photo: Phototherapie; Resek: Resektion; Verruk: Verrukös; Wang: Wange; Zung: Zunge.

#### 4.2.2 Histologische und immunhistologische Charakteristika

Die Biopsie des erkrankten Areals mit anschließender histologischer Beurteilung ist das wichtigste Verfahren zur Sicherung der Diagnose einer Plasmocytosis circumorificialis. Bei allen 44 Literaturfällen (100%) wurde eine Histologie beschrieben, bei 20 Patienten (45,5%) wurde zusätzlich eine immunhistologische Untersuchung durchgeführt. Insgesamt gehen 49 Biopsien von 44 Patienten in die Wertung ein, wobei in 5 Falldarstellungen (11,4%) jeweils zwei unterschiedliche Lokalisationen beurteilt wurden. Bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Biopsien sind die Lippen bei 28 Patienten (57,1%) mit Abstand am häufigsten untersucht worden. Es wurden 8 Präparate (16,3%) der Gingiva und 7 Präparate (14,3%) des Gaumens angefertigt. Entsprechend der seltener betroffenen Areale wurden Wangenschleimhaut in lediglich 5 Fällen (10,2%), die Zunge nur in einem Fall (2,1%) histologisch erfasst. Alle Präparate (100%) zeigten eine bandförmige Plasmazellinfiltration der Lamina propria. Diese wurde durch die immunhistologische Markierung in 20 Fällen (40,8%) sämtlich als polyklonal bestätigt. In 9 der 49 Histologien (18,4%) fanden sich außerdem Makrophagen, eosinophile und neutrophile Granulozyten. In 9 Fällen (18,4%) wurden Gefäßdilataationen sowie -proliferationen in der Lamina propria gefunden. Bindegewebsveränderungen, ob vermehrte Grundsubstanz oder vermehrte Fasern im Sinne einer Fibrose, sind nicht mitgeteilt worden. Tabelle 9 fasst die histologischen Charakteristika in Bezug auf die Lokalisation zusammen.

**Tabelle 9** Histologische Merkmale in der Lamina propria der Literaturfälle bezogen auf die Lokalisation.

|   | <b>Lippen</b><br>(n=28) | <b>Gingiva</b><br>(n=8) | <b>Gaumen</b><br>(n=7) | <b>Wange</b><br>(n=5) | <b>Zunge</b><br>(n=1) | <b>Gesamt</b><br>(n=49) |
|---|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Plasmazelluläres Infiltrat</b>           | 28/100%                 | 8/100%                  | 7/100%                 | 5/100%                | 1/100%                | 49/100%                 |
| <b>Zusätzliche andere Entzündungszellen</b> | 3/10,7%                 | 2/25%                   | 3/42,9%                | 1/33,3%               | -                     | 9/18,4%                 |
| <b>Blutgefäßveränderungen</b>               | 5/17,9%                 | 2/25%                   | 1/14,3%                | 1/20%                 | -                     | 9/18,4%                 |

Die Epidermis wurde in 31 der 49 Histologien (63,3%) beurteilt. Diese boten bei 22 Präparaten (70,9%) entweder eine Hyperplasie oder Atrophie. Ein interzelluläres Ödem (Spongiose) wurde in 11 Präparaten (35,5%) nachgewiesen. Zudem konnte eine Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Epidermis in 6 Fällen (19,4%) beobachtet werden. Eine Gesamtübersicht der histologischen Befunde der Epidermis entsprechend der verfügbaren Literatur findet sich in Tabelle 10.

**Tab. 10** Histologische Merkmale der Epidermis der Literaturfälle bezogen auf die Lokalisation.

|  | <b>Lippen</b><br>(n=15) | <b>Gingiva</b><br>(n=5) | <b>Gaumen</b><br>(n=7) | <b>Wange</b><br>(n=3) | <b>Zunge</b><br>(n=1) | <b>Gesamt</b><br>(n=31) |
|--|-------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Veränderung superfizieller Epithelschichten</b> | 8/53,3%                 | 5/100%                  | 6/85,7%                | 2/66,7%               | 1/100%                | 22/70,9%                |
| <b>Spongiose</b>                                   | 8/53,3%                 | 1/20%                   | 2/28,6%                | -                     | -                     | 11/35,5%                |
| <b>Einwanderung neutrophiler Granulozyten</b>      | 2/13,3%                 | -                       | 4/57,1%                | -                     | -                     | 6/19,4%                 |

#### 4.2.3 Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnosestellung

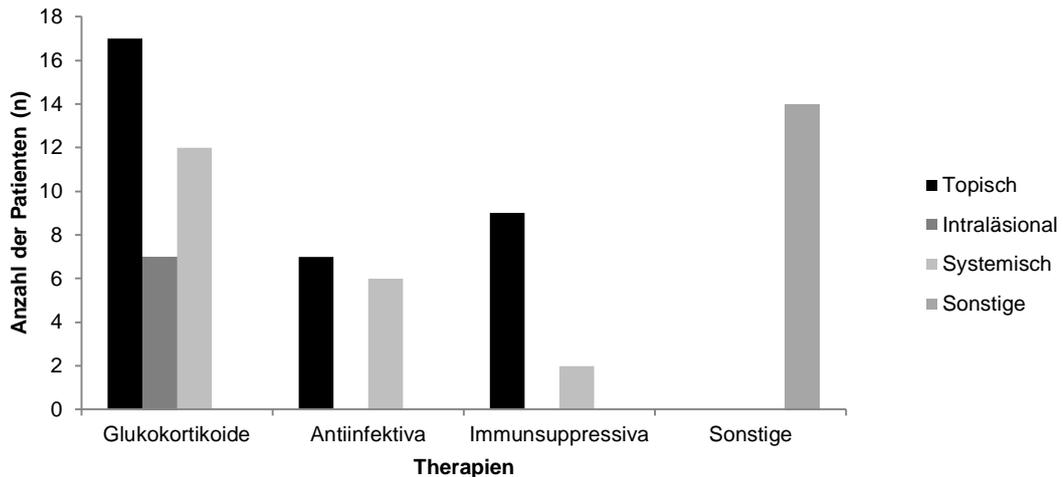
Als Nachbeobachtungszeitraum konnte in der Literaturrecherche ein Zeitraum von mindestens 0,5 Monaten bis höchstens 252 Monaten festgestellt werden. Durchschnittlich betrug der Zeitraum 34,3 Monate. In 12 Fällen wurden dazu keine Angaben gemacht.

#### 4.2.4 Therapeutische Maßnahmen

40 von 44 Falldarstellungen der Literatur enthielten Angaben zu durchgeführten Therapien. Bei 24 Patienten (60%) wurden 2 oder mehr Therapien angewendet. Insgesamt wurden in den 40 Literaturfällen 74 Behandlungsformen (100%) beschrieben. Die 3 häufigsten Therapien der oralen Plasmozytose bezogen auf die Gesamtheit aller Behandlungen nutzten Glukokortikosteroide in insgesamt 36 Fällen (48,6%), die Applikation von Antiinfektiva (Antibiotika, Antimykotika, Anthelminthika) in 13 Fällen (17,6%) und Immuntherapeutika in 11 Fällen (14,9%). 14 weitere Methoden (18,9%) bezogen sich auf Einzelfälle: CO<sub>2</sub>-Laser, Kryotherapie, Elektrokoagulation, Phototherapie, Radiotherapie, Resektion, topischen Retinoiden oder einen gänzlichen Therapieverzicht. Diese wurden zu den sonstigen Therapien zusammengefasst. Zu beachten seien die unterschiedlichen Applikationsformen der gängigen Behandlungsmethoden. Die weitaus häufigste Therapie mit Glukokortikosteroiden erfolgte bei 17 Patienten (47,2%) topisch, in 7 Fällen (19,4%) wurden die Glukokortikosteroide intraläsional in Form von Triamcinolonacetonid appliziert, eine systemische Gabe von Prednisolon erfolgte bei 12 Patienten (33,4%). Die antiinfektiöse Therapie wurde bei 7 Patienten (53,8%) topisch und bei 6 Patienten (46,2%) systemisch begonnen. Eine immunmodulierende Therapie wurde topisch mittels Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus bei 8 Patienten

durchgeführt (72,7%), bei einem Patienten (9,1%) wurde eine topische Applikation von Cyclosporin eingesetzt. Eine systemische Immunsuppression mittels Cyclophosphamid wurde bei einem Patienten (9,1%) durchgeführt, ebenso wurde Methotrexat nur einmal (9,1%) zur Behandlung eingesetzt. In Abbildung 25 sind die verschiedenen Behandlungsformen in Bezug auf die Applikationsform dargestellt.

**Abb. 25** Häufigkeit der Therapien in der Literatur bezogen auf die Applikationsform.



Die Effizienz der Therapieformen soll im Folgenden miteinander verglichen werden. 28 Behandlungen (37,8%) hatten eine komplette Remission der oralen Plasmozytose zur Folge. Bei 14 Therapien (18,9%) ist der Rückgang der Erkrankung nur teilweise erfolgt, in 32 Fällen (43,3%) fand keine Remission statt. Glukokortikosteroide wurden bei den Patienten mit einer oralen Plasmozytose am häufigsten eingesetzt. Von den insgesamt 36 Patienten, die mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden, kam es in 12 Fällen (33,3%) zu einer vollständigen Regression der Schleimhautläsion. Bei 8 Patienten (22,2%) erfolgte der Rückgang der Erkrankung nur teilweise oder es kam zum Rezidiv nach Absetzen der Medikation. 16 Patienten (44,5%) zeigten keine Besserung. Ähnlich waren die Ergebnisse für die Behandlung mit Antiinfektiva bei 13 Patienten. 5 Patienten (38,5%) konnten durch die antiinfektiöse Behandlung geheilt werden, bei 2 weiteren Betroffenen (15,4%) wirkte die Therapie nur teilweise. 6 der 13 Patienten (46,1%) zeigten keine Regression der Erkrankung. Eine Ausnahme der Inkonsistenz des Behandlungserfolgs war die Therapie mit Immunmodulatoren bzw. Immunsuppressiva. In 7 Fällen (63,7%) war die Behandlung mit den lokal applizierten Immunmodulatoren erfolgreich. In einem Fall (9,1%) zeigte sich teilweise eine Besserung, während in 2 Fällen (18,2%) die Immuntherapie erfolglos blieb. In den übrigen 14 Literaturfällen wurden 2 Patienten (14,3%) mittels Resektion behandelt,

jedoch konnte in einem Fall (50%) nur teilweise, in dem anderen Fall (50%) kein Therapieerfolg verzeichnet werden. In jeweils einem Fall (7,1%) konnten die Patienten mittels Elektrokoagulation, Kryotherapie oder Phototherapie geheilt werden. Die Therapie mit CO2-Laser und topischen Retinoiden in jeweils 2 Fällen (14,3%) blieb erfolglos. Eine Radiotherapie heilte einen Patienten (7,1%). In weiteren Einzelfällen ergaben sich eine Teilregression (7,1%) und ein Therapieversagen (7,1%). Der Therapieverzicht brachte in einem Fall einen Teilerfolg, während in einem Weiteren keine Heilung erfolgte. In Tabelle 11 sind die Therapiemodalitäten und deren beobachtete Effekte zusammengefasst.

**Tabelle 11** Therapiemodalitäten (topisch, intraläsional, systemisch) des Patientenguts der Literatur bezogen auf den Therapieerfolg (Komplette Remission, partielle Remission, kein Therapieeffekt).

|                                | Glukokortikosteroide |                        |                      | Immuntherapeutika |                     | Antiinfektiva    |                    | Sonstige<br>(n=14) | Gesamt<br>(n=74) |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|
|                                | Topisch<br>(n=17)    | Intraläsional<br>(n=8) | Systemisch<br>(n=11) | Topisch<br>(n=9)  | Systemisch<br>(n=2) | Topisch<br>(n=7) | Sytemisch<br>(n=6) |                    |                  |
| <b>Komp.<br/>Remission</b>     | 4/23,5%              | 6/75%                  | 2/18,1%              | 7/77,8%           | -                   | 2/28,6%          | 3/50%              | 4/28,6%            | 28/37,8%         |
| <b>Part.<br/>Remission</b>     | 4/23,5%              | -                      | 4/36,4%              | -                 | 1/50%               | 1/14,3%          | 1/16,7%            | 3/21,4%            | 14/18,9%         |
| <b>Kein<br/>Therapieeffekt</b> | 9/52,9%              | 2/25%                  | 5/45,5%              | 2/22,2%           | 1/50%               | 4/57,1%          | 2/33,3%            | 7/50%              | 32/43,2%         |

## 5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der klinischen und histologischen Merkmale der oralen Plasmozytose anhand des gut dokumentierten Patientenkollektivs der Dermatologie und Venerologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) im Kontext der veröffentlichten Fachliteratur. In Anbetracht der bisher publizierten Fallzahl von 44 Patienten mit oraler Plasmozytose stellt das eigene Patientengut mit insgesamt 13 Erkrankten fast  $\frac{1}{4}$  des Gesamtkollektivs ( $n=57$ ) dar. Jedoch führten die überwiegenden Einzelfalldarstellungen der letzten 50 Jahren (höchstens 3 Fällen pro Publikation: Choi et al., 2009; Ferreiro et al., 1994; Yang et al., 2005) zu klinisch heterogenen Details. Diese erfordern zunächst eine Prüfung, ob es sich bei dem Krankheitsbild überhaupt um eine Entität handelt. Ungeachtet der heterogenen, weil widersprüchlichen klinischen Ergebnisse, führten geringe Fallzahlen und uneinheitliche Schwerpunkte in den Untersuchungen zu einer Inhomogenität in der Krankheitscharakteristik, dargestellt in der Fachliteratur, die zwangsläufig die eigene Diagnosestellung und natürlich die Bewertung der Therapien der vermeintlichen Entität erschwerten.

### 5.1 Charakterisierung des Krankheitsbildes der oralen Plasmozytose

#### 5.1.1 *Klinische Charakteristika*

Für die hier vorliegende Arbeit wurden insgesamt 13 Patienten, davon 8 Frauen und 5 Männer, mit der Diagnose einer oralen Plasmozytose eingeschlossen. Im untersuchten Kollektiv waren Frauen häufiger betroffen als Männer (Relation 1,6:1) mit einem Altersdurchschnitt zum Diagnosezeitpunkt von 57,8 Jahren und einer Altersverteilung von 31 bis 82 Jahren. Das Patientenkollektiv der Literaturfälle umfasste insgesamt 44 Patienten, davon 23 Frauen und 21 Männer (Relation 1,1:1) im Alter von 13 bis 84 Jahren und einem Durchschnitt von 57,7 Jahren. Unsere Untersuchung bestätigte die bisherige Wahrnehmung, dass es sich um eine Erkrankung des mittleren bis höheren Lebensalters handelt, mit leichter Dominanz des weiblichen Geschlechts (Farrier und Perkins, 2008; Solomon et al., 2008; Tamaki et al., 1994). Der Schmerz war in 84,6% des eigenen Patientenguts und in 81,8% der Literaturfälle Leitsymptom. Bisher wurde die offenkundige Einschränkung der individuellen Lebensqualität dieser chronischen, immerhin erheblich schmerzhaften Erkrankung nicht angemessen gewürdigt. Trotz einer diagnostischen Latenz von etwa 3 Jahren sowohl beim eigenen Patientengut (34,5 Monate) als auch in den Literaturfällen (36,5 Monate) wiesen lediglich Heinemann et al. (2006) auf die Problematik der schmerzhaften Nahrungsaufnahme und des Sprechens hin, die letztlich zu einer erheblichen Einschränkung des Patienten führte. Eine definierte Prädilektionsstelle der oralen Plasmozytose zeigte sich im

Hinblick auf die geringen Fallzahlen bisher nicht. In unserem Patientenkollektiv waren Gaumen, Lippen, Wangenschleimhaut und Zahnfleisch gleich häufig betroffen (22,2%). In der Literatur stellten sich demgegenüber bisher die Lippen mit 36,7% als am häufigsten erkrankt heraus. Die Lippen waren ausschließlich im Bereich des Lippenrots betroffen. Dieses nimmt als Übergangszone zwischen Mundschleimhaut und der angrenzenden Gesichtshaut eine Sonderstellung ein. Das im Verhältnis schmal verlaufende Plattenepithel ist ohnehin einer höheren mechanischen und physikalischen Belastung ausgesetzt. Bei gleichzeitig bestehender starker Vaskularisierung könnte dies begünstigend für eine chronische Entzündung wie der oralen Plasmozytose wirken. Die Zunge war sowohl im eigenen Patientengut (15,4%) als auch in der Literatur (10%) am seltensten erkrankt. Mehrfachlokalisationen wurden beim eigenen Patientengut in 30,8% beobachtet, in den publizierten Fällen zeigten sie sich in annähernd der Hälfte der Erkrankten (45,5%). Überwiegend scheint es sich hierbei nicht um eine kontinuierliche Ausbreitung zu handeln, sondern vielmehr um ein agminiertes, in Clustern auftretendes Vorkommen der oralen Plasmozytose, sogar mit extraoraler Beteiligung in 29,5% der Literaturfälle (insbesondere Beteiligung der Haut-Schleimhautübergänge wie Genitalschleimhaut, Konjunktiven, Nasenhöhle, obere und untere Atemwege: Ferreira et al., 1994; Fogarty et al., 2001; Grattan et al., 1992; Gupta et al., 2014; Heinemann et al., 2006; Khan et al., 1997; Lee et al., 1996; Smith et al., 1999; Timms et al., 1988; Timms et al., 1991; White et al., 1986). Es wäre durchaus denkbar, dass es sich bei diesem heterotopen Substratkorrelat um eine standortgebundene Reaktionsantwort auf chronisch traumatische oder toxische Einflüsse handelt (Nikolowski und Wiehl, 1956; Altmeyer et al., 1998). Konstante, obligate Effloreszenz der oralen Plasmozytose war das Erythem, gemeinsam auftretend mit einem Oberflächendefekt (Erosion, gar Ulzeration) oder einer Substanzvermehrung (Leukoplakie). Das Erythem an der Mundschleimhaut ist natürlich unspezifisch, allerdings ist in Verbindung mit Schmerz und Chronizität durchaus ein guter Grund gegeben, diese seltene Diagnose auch klinisch zu erwägen.

### 5.1.2 *Histologische Haupt- und Nebencharakteristika*

Die geringe Sensitivität der klinischen Diagnosestellung einer oralen Plasmozytose hat eine obligate histologische Untersuchung zur Folge. Analog zur erosiven Gingivostomatitis, die sich in der Anfangsphase des Pemphigus vulgaris klinisch eher unspezifisch als erosive Läsion mit vielen Differentialdiagnosen präsentiert, aber histologisch mit einer hohen Sensitivität einhergeht (suprabasale Spaltbildung, Oberfläche nur noch dargestellt durch basale Keratinozyten, wie Grabsteine auf der Basalmembran sitzend), sind bei der oralen Plasmozytose die bandförmig in der

Lamina propria angesiedelten Plasmazellen sehr charakteristisch. Unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Charakteristika (modifiziert nach Brix et al., 2010) können die Merkmale in Haupt- und Nebencharakteristika unterteilt werden. White et al. beschrieben 1986 in ihrer Arbeit zu „plasma cell orificial mucositis“ ein dichtes, überwiegend aus Plasmazellen bestehendes Infiltrat an mukokutanen Übergängen ohne erkennbare Beziehungen zu anderen Dermatosen. In der vorliegenden Arbeit konnte dieses histologische Hauptcharakteristikum ebenfalls als wichtigste morphologische Veränderung erkannt werden. So war ein dichtes, bandförmiges Infiltrat aus Plasmazellen in der Lamina propria in 100% aller Präparate anzutreffen. Dies stützte die Aussage weiterer Arbeiten, welche die plasmazelluläre Infiltration als zelluläres *Primum movens* ansehen (Bharti und Smith, 2003; Choi et al., 2009; Farrier und Perkins, 2008; Ferreira et al., 1994; Janam et al., 2012; Smith et al., 1999). Die in 23 Fällen durchgeführte Immunhistochemie bestätigte die Polyklonalität des Plasmazellinfiltrats und diente vor allem zum Ausschluss eines malignen Geschehens. In einer von Aiba und Tagami (1989) detaillierten Analyse von 8 Patienten mit Plasmocytosis orificialis zeigte sich ein Überwiegen der IgG- und IgA-produzierenden Zellen (Kappa-produzierende Zellen > Lambda-produzierende Zellen). Die initiiierenden Mechanismen einer solchen Konstellation blieben bisher unklar (Smith et al., 1999), es zeigte sich aber ein ähnliches Plasmazellinfiltrat um epidermale Präkanzerosen und Neoplasien wie aktinischer Keratose, bowenoide Präkanzerose oder Plattenepithelkarzinome (Aiba und Tagami, 1989). 69% der eigenen Patienten (64,7% der Präparate) wiesen in den Histologien eine subepidermale Fibrosierung auf. In den bisherigen Veröffentlichungen einer oralen Plasmozytose wurde nur in dem Review von Brix et al. (2010) auf eine solche entzündliche Begleitreaktion hingewiesen und kann nunmehr als neues histologisches Hauptcharakteristikum gewertet werden. Eine orale submuköse Fibrose ist eine charakteristische Folge chronischen Betelnuss-Kauens und wird als präkanzeröses Terrain, besonders bei zusätzlichem Tabakrauchen, angesehen (Wollina et al., 2015). Im Hinblick auf das neue histologische Hauptcharakteristikum sind Analogien zur Plasmazell-Balanitis Zoon zu bedenken: In neuesten Publikationen wird vermutet, dass die dort vorkommende Fibrosierung Aufschluss über die Pathogenese der Erkrankung liefert und sie zu den IgG4-assoziierten sklerosierenden Krankheiten gezählt werden kann (Aggarwal et al., 2014). Aufgrund des gemeinsamen Formenkreises der nach Hans Schuermann benannten „Plasmocytosis orificialis“ (Ferreira-Marques, 1962), könnte die in der oralen Plasmozytose beobachtete Fibrosierung ebenfalls ein Hinweis auf eine mögliche Zugehörigkeit zu den IgG4-assoziierten Erkrankungen sein. Aufgabe zukünftiger histologischer Arbeiten ist die Bestätigung einer erhöhten IgG4/IgG Relation in der

oralen Plasmozytose wie es auch schon in anderen chronisch inflammatorischen oralen Läsionen gezeigt werden konnte (Strehl et al., 2011). Des Weiteren gehören auch die epithelialen Veränderungen zu den Hauptcharakteristika. Das Epithel präsentierte sich vorwiegend unspezifisch in Plusvarianten wie in einer superfiziellen Hyperplasie bis hin zu papillomatösen Formationen. Seltener zeigte sich eine Atrophie des Epithels bis hin zur Ulzeration mit massiver Einwanderung neutrophiler Granulozyten (Noorily, 1997; White et al., 1986). Wie 2002 von Weyers et al. bei der Plasmazell-Balanitis Zoon beschrieben bleibt hier zu klären, ob ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Verbreiterung der Epithelzellschicht zu Beginn der Erkrankung und einer Atrophie bei Fortschreiten der oralen Plasmozytose zu beobachten ist oder ob eine atrophiierte Epithelschicht den genitalen Läsionen vorbehalten bleibt, während in oralen Läsionen eher ein hyperplastisches Epithel die Folge ist (Brix et al., 2010). Eine Spongiose im Sinne eines interzellulären Ödems wurde in 81,8% der eigenen Fälle und in 35,5% der Literaturfälle gezeigt und zählt ebenfalls zu den typischen Erscheinungsbildern der chronischen Entzündung. Neben den oben genannten Hauptcharakteristika zeichnet sich die orale Plasmozytose durch zahlreiche Nebencharakteristika aus. Vor allem durch die unbekannte Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung fällt die Abwägung zwischen zufällig auftretenden histologischen Erscheinungen und tatsächlichen Nebencharakteristika schwer. Verglichen mit den in der Literatur erwähnten histologischen Merkmalen sind eine entzündliche Begleitinfiltration aus verschiedenen immunkompetenten Zellen und eine Gefäßproliferation als sekundär anzusehen. Während das plasmazelluläre Infiltrat in 100% der Fälle von einer unterschiedlichen Anzahl an Lymphozyten begleitet war, zeigte sich in der Lamina propria in 23,5% der eigenen Fälle ein Mischinfiltrat aus Mastzellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Ähnlich war in 18,4% der Fälle das Ergebnis der Literaturrecherche all der Publikationen, die diese Details dokumentiert hatten (Bharti und Smith, 2003; Khan et al., 1997; Lee et al., 1996; Román et al., 2002; Saruya et al., 2009; Timms et al., 1988; Yang et al., 2005). Die Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Epidermis in den Präparaten der eigenen Patienten (27,3%) ist vergleichbar mit denen der Literatur (19,4%) (Grattan et al., 1992; Khan et al., 1997; Lee et al., 1996). Einhergehend mit der Begleitinfiltration verschiedenster immunkompetenter Zellen trat auch bei 23,5% der eigenen Patienten und 18,4% der Literaturfälle eine Gefäßdilatation und -proliferation auf (Ferreira-Marques, 1962; Janam et al., 2012; Najarian et al., 2008; Saruya et al., 2009; Yang et al., 2005; Yoshimura et al., 2013). Tabelle 12 (S. 42) zeigt histopathologische Haupt- und Nebencharakteristika der oralen Plasmozytose.

**Tabelle 12** Histopathologische Haupt- und Nebencharakteristika der oralen Plasmozytose.

| Hauptcharakteristika   | Nebencharakteristika   |
|--|--|
| <i>Epidermis</i>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperplasie/Akanthose, Papillomatose, Atrophie, Ulzeration</li> <li>• Spongiose</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einwanderung neutrophiler Granulozyte in die Epidermis</li> </ul>   |
| <i>Lamina propria</i>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bandförmiges, überwiegend plasmazelluläres Infiltrat</li> <li>• Lymphozytäre Begleitinfiltration</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gefäßveränderungen</li> <li>• Mastzellen, eosinophile und neutrophile Granulozyten in variabler Anzahl</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose</li> </ul>  |  |

## 5.2 Vorerkrankungen und exogene Einflussfaktoren

Hans Schuermann betonte in seiner Veröffentlichung zur „Plasmocytosis circumorificialis“, dass von mehreren, möglicherweise sogar unabhängigen Faktoren ausgegangen werden müsse (Schuermann, 1960). Folgende grundsätzliche Überlegungen könnten im Rahmen der Ätiologie eine Rolle spielen: Insbesondere Autoimmunerkrankungen und immunologisch getriggerte Erkrankungen wurden bisher in der Literatur als häufig assoziierte Nebendiagnosen betrachtet, die syn- oder metachron mit der oralen Plasmozytose einhergehen könnten (Gupta et al., 2014; Smith et al., 1999; Solomon et al., 2008; Timms und Sloan, 1991). 4 der 13 eigenen Patienten (30,8%) und 8 der 28 Literaturfälle (28,6%) wiesen eine diesem Formenkreis zugehörige Erkrankung auf. In Anbetracht des älteren Patientenguts von durchschnittlich fast 60 Jahren kommen Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems, hier vor allem die arterielle Hypertonie, häufiger vor. Zusammengefasst wiesen 20% des Gesamtkollektivs eine solche Diagnose auf. Im Rahmen einer Störung der terminalen Endstrombahn könnte dies Einfluss auf die orale Plasmozytose nehmen (Schuermann, 1960). Geringe Fallzahlen und die hohe Prävalenz einer Hypertonie (in Europa >50%) erschweren jedoch unmittelbare Rückschlüsse auf einen möglichen Zusammenhang. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus wurden vor allem im Zusammenhang mit einer Balanitis plasmacellularis als prädisponierend eingeschätzt (Altmeyer et al., 1998). In unseren Untersuchungen konnte nur bei 3 Patienten (6,7%) ein Diabetes mellitus festgestellt werden. 17 Patienten (37,8%) waren zum Zeitpunkt

der Diagnose einer oralen Plasmozytose gesund. Die orale Plasmozytose und weitere ihr analoge Veränderungen im Grenzbereich von Haut-Schleimhautübergängen (Genitalien, Konjunktiven, Nasenschleimhaut, obere und untere Atemwege) stellen dahingehend eine Prädisposition dar, dass ein zeitgleiches Auftreten häufig in der Literatur (29,5%) beschrieben wurde. Viele Autoren führten die Entstehung der oralen Plasmozytose auf eine Hypersensitivitätsreaktion zurück. So könnte beispielsweise der permanente mechanische Druck durch eine Zahnprothese die chronische Entzündungsreaktion hervorrufen. Das eigene Patientengut wies keine Prothesenträger auf, jedoch spielte ein Patient (Patient E 4) regelmäßig ein Holzblasinstrument. Die benigne Plasmozytose befand sich an der Unterlippe im Ansatzbereich des Instruments. In der Literatur wurden 6 Patienten (20,7%) mit der Erkrankung im Prothesenbereich beschrieben. Nikotinkonsum wurde bisher noch nicht in der Literatur als ätiopathogenetisch wirksam diskutiert. 23,3% des gesamten Patientenkollektivs waren zum Zeitpunkt der Diagnose aktive Raucher. Dies entspricht der allgemein hohen Prävalenz der Bevölkerung. Inwiefern der Tabakkonsum als exogene Noxe Einfluss auf die orale Plasmozytose nehmen kann, ist nicht klar, jedoch ist durch die möglich induzierte Entzündungsreaktion in Kombination mit einer gestörten Durchblutung der Schleimhaut durchaus ein Zusammenhang denkbar.

### 5.3 Therapieansätze der oralen Plasmozytose

Viele therapeutische Optionen wurden bisher zur Behandlung der seltenen stomatologischen Erkrankung vorgeschlagen, zeigten jedoch nur unzulängliche Ergebnisse. Bharti und Smith wiesen in ihrem 2003 erschienenen Review darauf hin, dass sich bisher keine Therapie als konstant effektiv gezeigt hätte. Die Folge war, dass unterschiedliche, auf das klinische Bild fokussierte Therapieverfahren versucht wurden, die jedoch nur eine geringfügige oder keine Besserung zeigten. Glukokortikosteroide in topischer, intraläsionaler und systemischer Applikation sind sowohl im eigenen Patientengut als auch in der Literatur die am häufigsten verwendete Therapieform (51,6% aller angewandten Therapieformen). Etwa  $\frac{2}{3}$  dieser Therapieversuche blieben erfolglos oder zeigten nur eine partielle Remission (Heinemann et al., 2006). Lediglich mittels intraläsionaler Applikation von Glukokortikosteroiden konnte die orale Plasmozytose in 6 von 8 Literaturfällen (75%) geheilt werden, beim eigenen Patientengut wurde diese Therapieform nicht angewandt (Kaur et al., 2001; Tseng et al., 2008; Yang et al., 2005). Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse ist zum einen die Überwindung der epithelialen Barriere durch intraläsionale Applikation (Yang et al., 2005), zum anderen scheint der Grad der Akanthose des Epithels mit dem mangelhaften Ansprechen der Glukokortikosteroide zu korrelieren (White et al., 1986).

Eine erfolgsversprechende Therapie mit Glukokortikosteroiden scheint bei atrophem Epithel und intraläsionaler Applikation gegeben. Weitere häufig beschriebene und mögliche Therapiemodalität ist die topische Anwendung von Calcineurininhibitoren. In 77,8% der Literaturfälle konnte mit einer derartigen Therapie eine Vollremission erreicht werden (Choi et al., 2009; Hanami et al., 2011; Heinemann et al., 2006; Yoshimura et al., 2013). Beim klinikinternen Patientengut hingegen konnte nur in einem Fall (33,3%) eine Remission erreicht werden. Allerdings erhielten nur 3 Patienten eine derartige topische immunmodulierende Therapie. Mit Calcineurininhibitoren konnten bei der Balanitis und Vulvitis plasmacellularis gute Heilungserfolge erzielt werden (Kyriakou et al., 2014; Virgili et al., 2015). Neben der topischen Therapie kamen Immunsuppressiva, hier vor allem Cyclosporin in systemischer Applikation zum Einsatz. Im Gesamtkollektiv waren es jedoch nur 3 Patienten, wobei in keinem Fall eine Heilung erzielt werden konnte. Insgesamt ist vor allem die systemische Gabe von Immunsuppressiva als kritisch zu betrachten. Pepper et al. weisen in ihrer Publikation aus dem Jahr 2010 auf das Risiko der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms im Rahmen einer Langzeittherapie mit Immunsuppressiva hin. Es sollte bedacht werden, dass eine Erhaltungstherapie sowohl mit potenten Glukokortikosteroiden als auch mit Immunsuppressiva bei der grundsätzlich benignen oralen Plasmazytose zu erheblichen unerwünschten Wirkungen führen kann und letztlich das Risiko für eine maligne Entartung böte (Mahomed et al., 1980). Weitere Therapieformen sind antiinfektiöse Medikamente wie die topische Applikation von Fusidinsäure oder die systemische Gabe von Griseofulvin. Nur wenige Autoren beschreiben einen Therapieerfolg mit Fusidinsäure (Mahler et al., 1996; Saruya et al., 2009). In 2 Literaturfällen konnte die systemische Gabe von Griseofulvin zur Abheilung führen (Tamaki et al., 1994). 80% der antiinfektiösen Therapien in der Literatur zeigen nur teilweise oder keine Remission der Erkrankung, ebenso wie 4 der 4 eigenen derart behandelten Fälle. Offensichtlich ist dieser Therapieansatz wirkungslos. Andere kasuistische Therapieansätze wie z.B. CO<sub>2</sub>-Laser, Kryotherapie, Elektrokoagulation, Phototherapie, Radiotherapie, Resektion, topische Retinoide, Therapieverzicht sind wegen der Einzelfallbeschreibungen als anekdotisch zu werten.

#### 5.4 Das Konzept langlebiger Plasmazellen

Ein bis dato ungeklärter Sachverhalt ist immer noch, weshalb die Erkrankung mit einer chronisch massiven Plasmazellinfiltration der Haut-Schleimhautübergänge auftritt. Die Kinetik der Plasmazelle scheint dabei das zentrale pathogenetische Moment der oralen Plasmazytose zu sein. Handelt es sich bei den Immunzellen um repetitiv eingewanderte Zellen oder könnte von einem selbsterhaltenden entzündlichen „soft

tissue environment“ ausgegangen werden, das den Plasmazellen ein langes Überleben ermöglicht? Folgendes rezentes Ergebnis der wissenschaftlichen Fachliteratur bietet eine Deutungsmöglichkeit: das Konzept der langlebigen Plasmazelle und ihrer Überlebensnische zum Erhalt chronischer Entzündungen. Die gewöhnliche Plasmazelle hat im Regelfall eine Überlebensdauer von wenigen Tagen bis Wochen. Ein ständiges Aufstocken der Plasmazellen wird durch eine kontinuierliche Antigenstimulation der B-Zellen und deren Differenzierung zu Plasmazellen ermöglicht, während ältere Plasmazellen durch den Stress der Antikörperproduktion auf das eigene endoplasmatische Retikulum in Apoptose gehen (Slifka et al., 1998). Die vorliegende Arbeit konnte keine hinreichenden histologischen Hinweise für einen ständigen Austausch der Plasmazellen durch eine Apoptose liefern. So wäre das Konzept der Plasmazellen mit einer Überlebenszeit von mehreren Monaten bis Jahren zu erwägen, die dabei permanent, antigenunabhängig Immunglobuline produzieren können (Manz et al., 1998). Es handelt sich somit um langlebige Plasmazellen. Ein entsprechendes Mikromilieu sorgt mithilfe von anti-apoptischen Stimuli für das Überleben und die „Einnistung“ der Plasmazelle in ihre Nische (Radbruch et al., 2006). Die Mehrzahl langlebiger Plasmazellen kommt im Knochenmark vor. In lymphatischen Organen (z.B. Milz), Lymphknoten, Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe und in chronisch entzündetem Gewebe (z.B. Synovialis bei rheumatoider Arthritis, Speicheldrüsen beim Sjögren-Syndrom) finden sie sich ebenfalls (Winter et al., 2012). Langlebige Plasmazellen und die Akkumulation spezifischer Überlebenssignale könnten auch zum klinischen Erhalt der oralen Plasmozytose eine Rolle spielen und damit die Chronizität der Erkrankung ohne bislang erkennbare Ursache bedingen. In der Literatur wurden verschiedene Überlebensfaktoren der Plasmazellnische beschrieben: CXCL12-exprimierende Stromazellen im Knochenmark, Zytokine (BAFF, APRIL, IL6) und Adhäsionsmoleküle (VLA-4, LFA-1, CD44) (Winter et al., 2012). Der übliche Einsatz verschiedener Immunsuppressiva (Glukokortikosteroide, Calcineurininhibitoren) zur Therapie der oralen Plasmozytose inhibiert auf direktem oder indirektem Weg die B-Zellen und deren Stimulation auf kurzlebige Plasmazellen. Beim Vorhandensein antigenunabhängiger langlebiger Plasmazellen wäre eine solche Therapie allerdings unwirksam. Diese gut begründete Theorie könnte folglich Ansätze zur effektiveren Therapie (ggf. „targeted“) bieten. Therapiemöglichkeiten zur Beseitigung langlebiger Plasmazellen und deren submuköser Nische wurden bisher nur im Tiermodell und im Hinblick auf Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematoses) untersucht. Proteasominhibitoren, bislang nur zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen, können durch Plasmazelldepletion sowohl die kurzlebigen Plasmablasten, als auch die

langlebigen Plasmazellen inhibieren (Hiepe et al., 2015). Die Überlebenssignale der Plasmazellnische konnten im Mausmodell durch die Hemmung der Interaktion des Chemokinrezeptors CXCR4 auf der Plasmazelle mit dem Chemokin CXCL12 oder durch Blockade der Adhäsionsmoleküle beeinflusst werden (Hiepe et al., 2015).

### 5.5 Die orale Plasmazytose – Eigene Entität oder Ausschlussdiagnose?

Die vorliegende Arbeit lieferte hinreichende Ergebnisse dafür, dass es sich bei der oralen Plasmazytose um eine eigene Entität handelt, die sich durch ihre Histopathologie von klinisch naheliegenden Differentialdiagnosen abgrenzen lässt. Die geringen Fallzahlen des wenig bekannten Krankheitsbilds und eine nicht erforschte Ätiopathogenese erschwerten jedoch eine derartige nosologische Sicht. Zu dieser offenbar sehr seltenen Erkrankung mit unbekannter Dunkelziffer liegen nur wenige Publikationen in der stomatologischen Literatur vor (11,1%), obwohl Zahnmediziner häufig den Erstkontakt zum Erkrankten haben (Solomon et al., 2008). Die meisten Fälle (55,5%) wurden jedenfalls in dermatologischen Fachzeitschriften publiziert. Abbildung 26 zeigt eine Auflistung der Publikationen insgesamt und in Abhängigkeit von der Fachrichtung. Es sei darauf hingewiesen, dass im Durchschnitt 31,2 Monate beim eigenen Patientengut und 42 Monate in den veröffentlichten Fällen vergingen, bis die richtige Diagnose der oralen Plasmazytose gestellt wurde. Multiple Biopsien bedeuten einen erheblichen klinischen und labordiagnostischen Aufwand und rufen einen hohen Leidensdruck beim Patienten hervor. Abbildung 27 (S. 47) zeigt den biopsiegestützten histologisch beweisenden Diagnoseweg zur oralen Plasmazytose bei einer Vielzahl klinisch-morphologischer Differentialdiagnosen.

**Abb. 26** Auflistung der publizierten Fälle gesamt und in Abhängigkeit von der Fachrichtung.

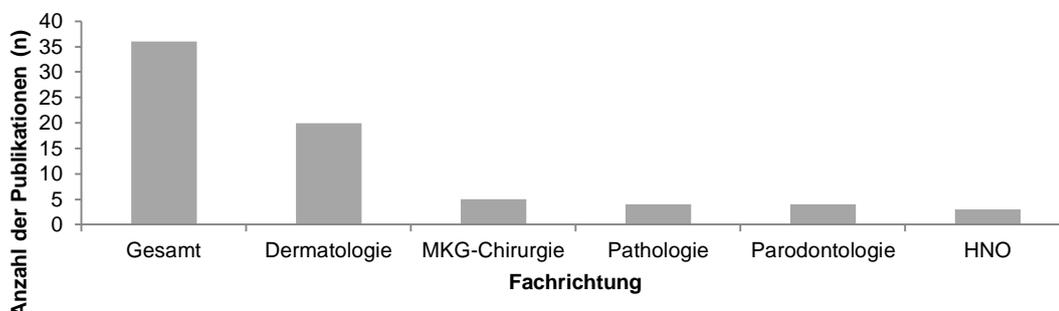
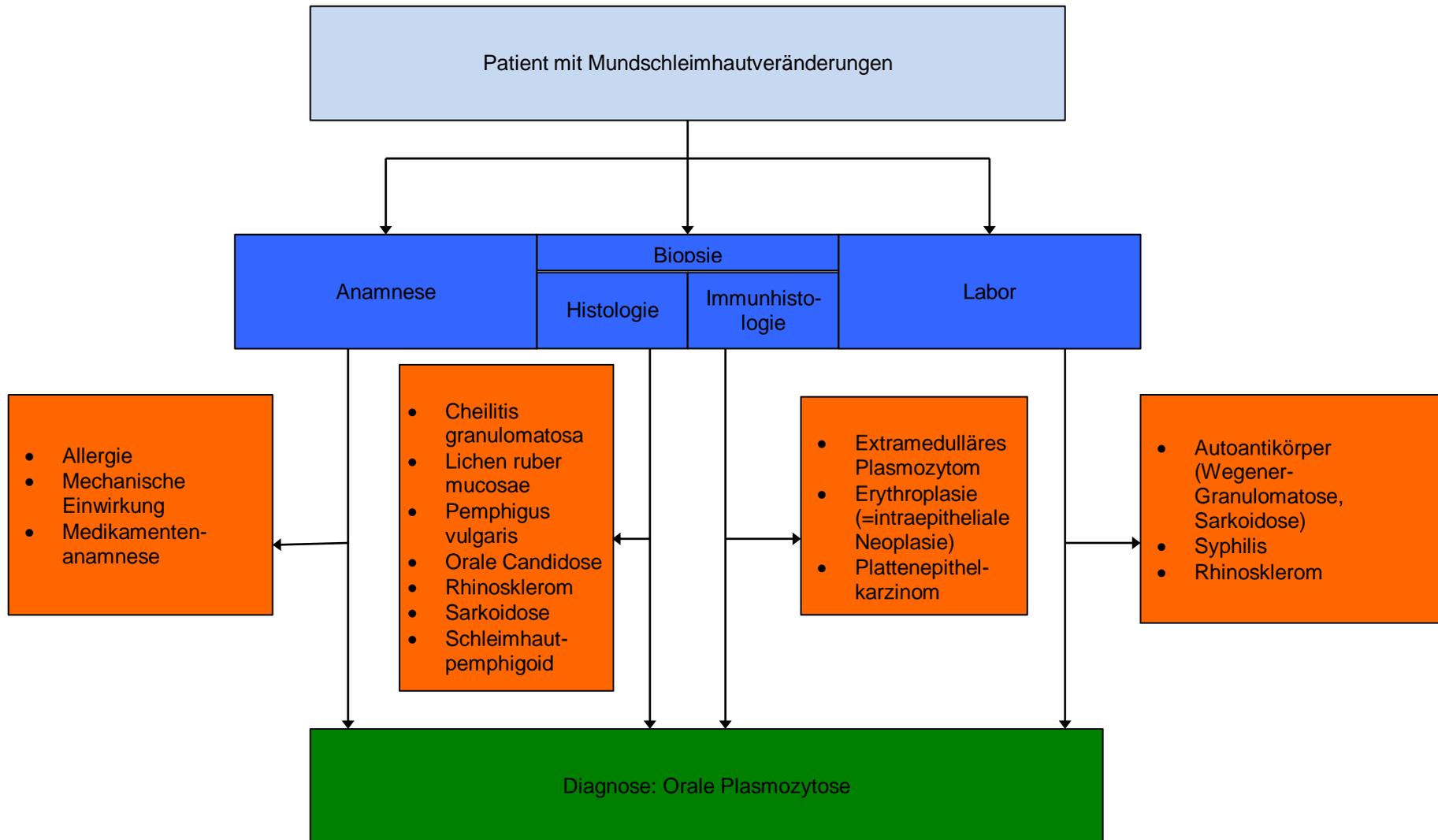


Abb. 27 Differentialdiagnosen bei Patienten mit Verdacht auf orale Plasmozytose.



## 6 Zusammenfassung

Die orale Plasmozytose (nach dem Erstbeschreiber Hans Schuermann zur Kategorie der *Plasmocytosis circumorificialis* gehörig) ist eine chronisch-entzündliche Schleimhauterkrankung, die ihren Ursprung in einer starken Infiltration polyklonaler Plasmazellen in der Submukosa hat. Trotz ihrer Seltenheit (<50 Literaturfälle) verzeichnete das Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale) insgesamt 13 Anamnesen in Klinik, Morphologie und therapeutischem Verlauf, die im Kontext der überwiegend anekdotischen Fallbeschreibungen interpretiert wurden.

Die bisherigen Ergebnisse bestätigend handelt es sich bei der oralen Plasmozytose um eine Erkrankung beider Geschlechter im mittleren bis höheren Lebensalter mit einem Durchschnitt von 59,7 Jahren und nur geringer Dominanz der Frauen. Eine orale topographische Prädilektionsstelle der Erkrankung konnte im eigenen Patientengut nicht ermittelt werden. Die Untersuchungen ergaben eine gleichmäßige Verteilung auf Lippen, Gaumen, Zahnfleisch und Wangenschleimhaut. Die orale Plasmozytose verlief im Allgemeinen chronisch progredient und zeigte in  $\frac{1}{3}$  der Fälle ein agminiertes Verteilungsmuster in angrenzenden Abschnitten des Cavum oris. Das Leitsymptom Schmerz ist bei überdurchschnittlich großem Intervall bis zur Diagnosestellung von 34,2 Monaten offenbar kaum tolerierbar. Hinzu kam eine fehlende adäquate Therapie (>50% Therapieversager) bei unbekanntem Pathomechanismus der oralen Plasmozytose. Die Erforschung von Ätiologie und insbesondere Pathogenese stellt also einen zentralen Gesichtspunkt in der Therapie der oralen Plasmozytose dar. Primum movens ist offenbar die Plasmazelle, die sich ausnahmslos histomorphologisch in der Lamina propria bandförmig akkumuliert und in der Umgebung perivaskulär ansiedelt. Unsere zwar wenigen immunhistochemischen Untersuchungen bestätigen die bereits bekannte Polyklonalität der Plasmazellen ohne Hinweis für Malignität. Somit ist die Erkrankung sicher von klinisch nicht unterscheidbaren Differentialdiagnosen abgrenzbar. Eine auffällige Fibrosierung in den eigenen histologischen Präparaten legt die Vermutung nahe, dass es sich bei der oralen Plasmozytose um eine IgG4-assoziierte sklerosierende Erkrankung handeln könnte, wie es bereits für die verwandte *Balanoposthitis plasmacellularis* Zoon postuliert wurde. Ein Erklärungsansatz für die Chronizität der Erkrankung könnte die Fraktion langlebiger Plasmazellen bieten, die in einer möglicherweise durch repetitive Triggerfaktoren aufrechterhaltene Nische persistieren. Hieraus erschlossen sich weitere potentielle Therapieansätze.

## 7 Literaturverzeichnis

Aggarwal N, Parwani AV, Ho J, Cook JR, Swerdlow SH (2014) Plasma cell (Zoon) balanitis: another inflammatory disorder that can be rich in IgG4+ plasma cells. *Am J Surg Pathol* 38: 1437-1443.

Aiba S, Tagami H (1989) Immunglobulin-producing cells in plasma cell orificial mucositis. *J Cutan Pathol* 16: 207-210.

Altmeyer P, Kastner U, Luther H (1998) Die Balanitis/Balanoposthitis chronica circumscripta benigna plasmacellularis-Entität oder Fiktion? *Hautarzt* 49: 552-555.

Bharti R, Smith DR (2003) Mucous membrane plasmacytosis: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 9: 15-20.

Brix WK, Nassau SR, Patterson JW, Cousar JB, Wick MR (2010) Idiopathic lymphoplasmacellular mucositis-dermatitis. *J Cutan Pathol* 37: 426–431.

Choi JW, Choi M, Cho KH (2009) Successful treatment of plasma cell cheilitis with topical calcineurin inhibitors. *J Dermatol* 36: 669-671.

Dubois B, Joubert G, Gomez de Agüero M, Gouanvic M, Goubier A, Kaiserlian D (2009) Sequential role of plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in oral tolerance. *Gastroenterology* 137: 1019-1028.

Farrier JN, Perkins CS (2008) Plasma cell cheilitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46: 679–680.

Ferreira-Marques J (1962) Beitrag zur Kenntnis der Plasmocytosis circumorificialis (Schuermann) "Plasmoakanthoma". *Arch klin exp Dermatol* 215: 151-164.

Ferreiro JA, Egorshin EV, Olsen KD, Banks PM, Weiland LH (1994) Mucous membrane plasmacytosis of the upper aerodigestive tract. A clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 18: 1048-1053.

Fogarty G, Turner H, Corry J (2001) Plasma cell infiltration of the upper aerodigestive tract treated with radiation therapy. *J Laryngol Otol* 115: 928-930.

Garnier G (1954) Vulvite érythémateuse circonscrite bénigne à type érythroplasique. Bull Soc Fr Dermatol Syphilol 61: 102-104.

Grattan CE, Gentle TA, Basu MK (1992) Oral papillary plasmacytosis resembling candidosis without demonstrable fungus in lesional tissue. Clin Exp Dermatol 17: 112-116.

Gupta SR, Gupta R, Saran RK, Krishnan Sriram (2014) Plasma cell mucositis with gingival enlargement and severe periodontitis. J Indian Soc Periodontol 18: 379–384.

Hanami Y, Motoki Y, Yamamoto T (2011) Successful treatment of plasma cell cheilitis with topical tacrolimus: report of two cases. Dermatol Online J 17: 6-8.

Heinemann C, Fischer T, Barta U, Michaelides A, Elsner P (2006) Plasma cell mucositis with oral and genital involvement - successful treatment with topical cyclosporin. J Eur Acad Dermatol Venereol 20: 739-740.

Hiepe F, Alexander T, Voll RE (2015) Plasmazellen. Z Rheumatol 74: 20-25.

Hornstein OP: Erkrankungen des Mundes. Ein interdisziplinäres Handbuch und Atlas. Kohlhammer, Stuttgart, 1996, S. 377-378.

Hornstein OP: Hans Schuermann (1908-1962). In: Löser C, Plewig G (Hrsg) Pantheon der Dermatologie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2008, S. 945-948.

Janam P, Nayar BR, Mohan R, Suchitra A (2012) Plasma cell gingivitis associated with cheilitis: a diagnostic dilemma. J Indian Soc Periodontol 16: 115–119.

Kaur C, Thami GP, Sarkar R, Kanwar AJ (2001) Plasma cell mucositis. J Eur Acad Dermatol Venereol 15: 566-567.

Khan NA, McKerrow WS, Palmer TJ, Path FRC (1997) Mucous membrane plasmacytosis of the upper aerodigestive tract. A case report with effective treatment. J Laryngol Otol 111: 293-295.

Kitamura K, Tamura N, Hatano H, Toyama K, Mikata A, Watanabe S (1980) A case of plasmacytosis with multiple peculiar eruptions. J Dermatol 7: 341-349.

Kyriakou A, Patsatsi A, Patsialas C, Sotiriadis D (2014) Therapeutic efficacy of topical calcineurin inhibitors in plasma cell balanitis: case series and review of literature. *Dermatology* 228: 18-23.

Lee MS, Lee ML, Fryer J, Saurajen A, Guay JL (1996) Oral papillary plasmacytosis cleared by radiotherapy. *Br J Dermatol* 134: 945-948.

Mahler V, Hornstein OP, Kiesewetter F (1996) Plasma cell gingivitis: treatment with 2% fusidic acid. *J Am Acad Dermatol* 34: 145-146.

Mahomed Y, Mandel MA, Cramer SF, Michel B (1980) Squamous cell carcinoma arising in pemphigus vulgaris during immunosuppressive therapy. *Cancer* 46: 1374–1377.

Manz RA, Thiel A, Radbruch A (1997) Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* 388: 133–134.

Najarian DJ, Rao BK, Pappert AS (2008) A case of mucous membrane plasmacytosis successfully treated with cryotherapy. *Dermatol Online J* 14: 6-9.

Nikolowski W, Wiehl R (1956) Pareitis und Balanitis plasmacellularis. *Arch klin exp Dermatol* 202: 347-357.

Nishiyama S, Obata H (1962) Plasmacytosis circumorificialis Schuermann. *Rinsyo Derma* 7:461–467.

Noorily AD (1997) Plasma cell orificial mucositis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 416-417.

Pepper T, Shekar K, Singh M, Brennan PA (2010) Squamous cell carcinoma arising in mucosal plasmacytosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 48: 208–210.

Podda M: Johannes Jacobus Zoon. In: Löser C, Plewig G (Hrsg) *Pantheon der Dermatologie*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2008, S. 1219-1221.

Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KG, Dörner T, Hiepe F (2006) Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 6: 741-750.

Rocha N, Mota F, Horta M, Lima O, Massa A, Sanchest M (2004) Plasma cell cheilitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18: 96-98.

Román CC, Yuste CM, González MA, González AP, López G (2002) Plasma cell gingivitis. *Cutis* 69: 41-45.

Saruya K, Fukuda H, Saito R, Urushibata O, Mukai H (2009) Plasmocytosis circumorificialis successfully treated with topical fusidic acid ointment. *J Dermatol* 36: 232-236.

Schuermann H: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. Urban & Schwarzenberg, München, 1955.

Schuermann H: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1958, S. 331-333.

Schuermann H (1960) Plasmocytosis circumorificialis. *Dtsch Zahnarztl Z* 15: 601-610.

Schuermann H, Greither A, Hornstein OP: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. 3. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1966.

Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R (1998) Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity* 8: 363–372.

Smith ME, Crighton AJ, Chisholm DM, Mountain RE (1999) Plasma cell mucositis: a review and case report. *J Oral Pathol Med* 28: 183–186.

Sollecito TP, Greenberg MS (1992) Plasma cell gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 690-693.

Solomon LW, Wein RO, Rosenwald I, Laver N (2008) Plasma cell mucositis of the oral cavity: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 106: 853-860.

Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A (2011) Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 64: 237-243.

Tamaki K, Osada A, Tsukamoto K, Ohtake N, Furue M (1994) Treatment of plasma cell cheilitis with griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 30: 789-790.

Timms MS, Sloan P, Balzan AP (1988) Idiopathic plasmacytosis of the oral and supraglottic mucosa. *J Laryngol Otol* 102: 646-648.

Timms MS, Sloan P (1991) Association of supraglottic and gingival idiopathic plasmacytosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71: 451-453.

Tseng JTP, Cheng CJ, Lee WR, Wang KH (2008) Plasma-cell cheilitis: successful treatment with intralesional injections of corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 34: 174-177.

Virgili A, Borghi A, Minghetti S, Corazza M (2015) Comparative study on topical immunomodulatory and anti-inflammatory treatments for plasma cell vulvitis: long-term efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29: 507-514.

Wagner G, Rose C, Klapper W, Sachse MM (2013) Kutane und systemische Plasmozytose. *J Dtsch Dermatol Ges* 11: 1161-1168.

Watanabe S, Ohara K, Kukita A, Mori S (1986) Systemic plasmacytosis: a syndrome of peculiar multiple skin eruptions, generalized lymphadenopathy and polyclonal hypergammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 122: 1314-1320.

Weyers W, Ende Y, Schalla W, Diaz-Cascajo C (2002) Balanitis of Zoon: a clinicopathologic study of 45 cases. *Am J Dermatopathol* 24: 459-467.

White J, Olsen K, Banks P (1986) Plasma cell orificial mucositis. *Arch Dermatol* 122: 1321-1324.

Winter O, Dame C, Jundt F, Hiepe F (2012) Pathogenic long-lived plasma cells and their survival niches in autoimmunity, malignancy and allergy. *J Immunol* 189: 5105-5111.

Wollina U, Verma SB, Ali FM, Patil K (2015) Oral submucous fibrosis: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol 8: 1-12.

Yang JH, Lee UH, Jang SJ, Choi JC (2005) Plasma cell cheilitis treated with intralesional injection of corticosteroids. J Dermatol 32: 987-990.

Yoshimura K, Nakano S, Tsuruta D, Ohata C, Hashimoto T (2013) Successful treatment with 308-nm monochromatic excimer light and subsequent tacrolimus 0.03% ointment in refractory plasma cell cheilitis. J Dermatol 40: 471-474.

Zoon JJ (1952) Balanoposthite chronique circonscrite bénigne à plasmocytes. Dermatologica 105: 1-7.

## 8 Thesen

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Ch. Marsch)

### **Thesen der Dissertation**

Charakterisierung der Klinik und Histopathologie der oralen Plasmozytose –  
Darstellung von 13 Fällen und Metaanalyse der Literatur

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Saphira Mignon Regine Collischonn  
geboren am 08. Oktober 1987 in Bad Schwalbach

1. Die orale Plasmozytose ist eine seltene Erkrankung der Mundschleimhaut und des Haut-Schleimhautübergangs mit bisher weniger als 50 in der Fachliteratur publizierten Fällen.
2. Beide Geschlechter sind mit leichter Dominanz von Frauen im mittleren bis höheren Lebensalter betroffen.
3. Das Leitsymptom der Erkrankung Schmerz geht mit einem in der Regel langjährigen Krankheitsverlauf ohne korrekte Diagnosestellung einher.
4. Die orale Plasmozytose manifestiert sich annähernd gleichhäufig an Lippen, Wangen, Gingiva und Gaumen.
5. Einige Betroffene zeigten ein heterotopes Auftreten der Erkrankung in der Mundschleimhaut. Seltener waren die oberen Atemwege oder auch nicht benachbarte Körperregionen wie die Konjunktiven oder die Genitalschleimhaut befallen.
6. Makroskopisch zeigte sich vor allem ein Erythem, gemeinsam auftretend mit einem Oberflächendefekt oder einer Substanzvermehrung. Das klinische Erscheinungsbild ist zur Diagnosestellung jedoch nicht ausreichend. Die histologische Sicherung bleibt die wichtigste Maßnahme.
7. Die histologischen Hauptmorphen in der Lamina propria sind die bandförmige Ansammlung von Plasmazellen mit einer lymphozytären Begleitinfiltration und die Fibrose.
8. Analog zur Balanitis plasmacellularis Zoon könnte die Fibrose ein Hinweis auf die Zugehörigkeit zu den IgG-4 assoziierten sklerosierenden Erkrankungen sein.
9. Die Veränderungen der Epithelzellschicht reichen von Hyperplasie bis Atrophie und Ulzeration. Es ist vorstellbar, dass vor allem die im Epithel beobachteten strukturellen Veränderungen von der Krankheitsdauer abhängig sind.
10. Weitere histologische Merkmale sind die Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Epidermis, eine Gefäßproliferation und -dilatation im Korium und ein variables Vorkommen von Mastzellen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria.
11. Bei einer Vielzahl von Therapien zeigten topische Calcineurininhibitoren und die intraläsionale Applikation von Glukokortikosteroiden die besten Ergebnisse.
12. Langlebige Plasmazellen in einer Plasmazell-Nische könnten den pathogenetischen Hintergrund bilden und Ziel neuer Therapien sein.

**Tabellarischer Lebenslauf****Persönliche Angaben:**

Name: Saphira Mignon Regine Collischonn  
Geburtsdatum: 08.10.1987  
Geburtsort: Bad Schwalbach  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Anschrift: Ernst-Moritz-Arndt-Straße 5, 06114 Halle (Saale)  
Familienstand: ledig

**Schulbildung und Studium:**

- 11/2015 voraussichtlich 3. Staatsexamen
- 11/2014-10/2015 Praktisches Jahr  
Tertial 1 Universitätsklinik Halle (Saale),  
Innere Medizin II, Prof. Dr. M. Girndt  
Tertial 2 Regionalspital Emmental, Burgdorf, Schweiz,  
Chirurgie, Prof. Dr. S. Vorburger  
Tertial 3 Universitätsklinik Halle (Saale),  
Augenheilkunde, Dr. U. Stuhlträger
- 10/2014 2. Staatsexamen
- 09/2011 1. Staatsexamen
- seit 10/2008 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg
- 09/1998-03/2007 Wilhelm-Hofmann-Gymnasium St. Goarshausen,  
16.03.2007 Reifezeugnis (Abitur)
- 09/1994-06/1998 Elfenley Grundschule, Oberwesel

Halle, den 15.04.2015

---

### **Selbstständigkeitserklärung**

Ich, Saphira Mignon Regine Collischonn, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Charakterisierung der Klinik und Histopathologie der oralen Plasmozytose – Darstellung von 13 Fällen und Metaanalyse der Literatur“ unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. W. C. Marsch selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

---

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

---

## **Danksagung**

Ich möchte mich ausdrücklich bei Herrn Professor Dr. med. habil. W. Ch. Marsch, Ordinarius der Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Halle (Saale), für die sorgfältige Heranführung an die Thematik, die wissenschaftlichen und literarischen Impulse und die anregenden urbanen Diskussionen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. habil. J. Wohlrab, der gemeinsam mit Herrn Prof. Dr. med. W. Ch. Marsch die „Doktorandenschule der Dermatologie und Venerologie“ ins Leben gerufen hat und ohne deren aufwendige Organisation diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Oberarzt Dr. med. B. Kreft für die wertvolle Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung und beim Schreiben der vorliegenden Arbeit.

Mein bester Dank gilt Frau A. Weyershäuser für die zur Verfügung gestellten makroskopischen Fotografien. Frau C. Lindhof danke ich für die Anfertigung und Bereitstellung der Histologiepräparate. Mein Dank gilt auch Frau K. Fleischhauer für die Terminkoordination.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern, Großeltern, meiner Schwester Seraphina und meinem Freund Heinrich für die unermüdliche Unterstützung und Motivation bedanken, die sie in diese Arbeit und vor allem mein Studium investiert haben.

---