

J. Schmitt-Köppler · E.-B. Bröcker · C. Rose

Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten der Universität Würzburg

Das eosinophile Ulkus der Mundschleimhaut

Differenzialdiagnose zu anderen oralen Ulzerationen

Zusammenfassung

Das eosinophile Ulkus der Mundschleimhaut ist eine seltene, selbstlimitierende Erkrankung unklarer Genese. In der Regel treten Einzelläsionen in der Mundhöhle oder an den Lippen auf. Der Verlauf ist charakterisiert durch eine kurze Anamnese und eine spontane Abheilung. Die Diagnose wird histologisch gestellt. Man findet ein tiefreichendes gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat mit reichlich eosinophilen Granulozyten. Klinisch zeigt sich ein meist schmerzloses, weißlich-gelblich belegtes Ulkus mit derbem aufgeworfenem Randwall oder ein zentral ulzerierter Tumor ohne Lymphadenopathie. Differenzialdiagnostisch ist in erster Linie an einen malignen Tumor oder auch an das Primärstadium der Lues zu denken.

Anhand von 3 kürzlich in unserer Klinik diagnostizierten Fällen sollen die Charakteristika, aber auch die unterschiedlichen Erscheinungsbilder der Erkrankung demonstriert werden. Wir berichten von einer 74-jährigen Patientin, bei der das Ulkus am Zungengrund lokalisiert war, von einem 59-jährigen Patienten mit einem eosinophilen Ulkus der Mundschleimhaut an der Unterlippe und von einem 48-jährigen Patienten, bei dem die Läsion in untypischer Lokalisation am rechten Mundwinkel auftrat.

Schlüsselwörter

Eosinophiles Ulkus · Mundschleimhaut · Orale Ulzerationen

Das eosinophile Ulkus der Mundschleimhaut ist eine benigne Erkrankung unklarer Genese, die bislang nur wenig Beachtung in der dermatologischen Literatur fand. Die Läsion tritt meist solitär auf und findet sich am häufigsten an der Zunge, der Wangenschleimhaut oder den Lippen. Der Verlauf ist charakteristisch mit kurzer Anamnese und spontaner Abheilung. Rezidive sind selten [8, 20], bakteriologische und mykologische Untersuchungen unspezifisch [20, 26]. Histologisch findet sich ein dichtes gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat mit reichlich eosinophilen Granulozyten, das oftmals bis in die Zungen- und Lippenmuskulatur reicht [8, 17, 20, 28].

Fall 1

Eine 74-jährige Patientin stellte sich mit einem seit 2 Wochen bestehenden etwa 3 cm großen, weißlichen, derben, bei Nahrungsaufnahme schmerzhaften Ulkus sublingual vor (Abb. 1), über dessen Größenprogredienz keine Aussage gemacht werden konnte. Lymphknotenvergrößerungen waren nicht feststellbar, die Lues-Serologie negativ. Eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus Typ II waren bei der Patientin bekannt.

Die Patientin wurde zur Biopsie in eine Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten überwiesen, in der bei einem regionalen Computertomogramm ein „Tumor“ des vorderen rech-

ten Zungenunterrandes festgestellt wurde, der die Mittellinie überschritt. Obwohl histologisch ein eosinophiles Ulkus diagnostiziert wurde, erfolgte die Vorstellung in einer Klinik für Strahlentherapie, wo die Läsion in 15 Sitzungen mit insgesamt 30 Gy bestrahlt wurde. Bei einer Kontrolluntersuchung fand sich rechts des Frenulums noch eine ca. 2 cm lange strangförmige Induration entsprechend der Narbe. Trockene Schleimhäute und eine trockene Zunge bereiteten der Patientin auch subjektiv Beschwerden. Der Geschmacksinn war nach der Radiatio beeinträchtigt.

Fall 2

Ein 59-jähriger Mann stellte sich mit einem 1,5 cm großen, schmierig belegten, scharf begrenzten, nicht schmerzhaften Ulkus mit derbem, erhabenem Randwall an der Unterlippe vor (Abb. 2). Die Läsion entwickelte sich seit 4 Wochen auf dem Boden einer etwa stecknadelkopfgroßen weißlichen Papel, die im Verlauf größtenprogredient war und ulzerierte. Ein Trauma war nicht erinnerlich. Der Patient war seit 20 Jahren starker Raucher. Bis auf eine arterielle Hypertonie, waren keine Erkrankungen bekannt. Die Lues-Serologie war negativ und das Routinelabor normal. Im Ulkusabstrich

Dr. Christian Rose
Universitätsklinik Würzburg,
Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg

J. Schmitt-Köppler · E.-B. Bröcker · C. Rose

Differential diagnosis of eosinophilic ulcers of the oral mucosa

Abstract

Eosinophilic ulcers of the oral mucosa represent a rare, self-limiting disease of unknown origin. Single lesions occur typically in the oral cavity or on the lower lip. Characteristically, they have a short history and resolve spontaneously. Diagnosis is verified by the histologic feature of a deep polymorphic inflammatory infiltrate with numerous eosinophils. The clinical aspect shows a usually nontender ulcer with a white or yellowish base and elevated indurated borders or a tumor with central ulceration. Lymphadenopathy is not found. Differential diagnoses include malignant tumors and the primary stage of syphilis. We present three cases recently diagnosed in our department to show the characteristics and the different appearances of the disease. A 74-year-old woman presented with an ulcer at the base of the tongue, a 59-year-old man had one on the lower lip, and in a 48-year-old man the lesion was atypically located at the edge of the mouth. Here we demonstrate the importance of knowledge of the disease, its course, and the characteristic histology to avoid troublesome diagnostic and therapeutic procedures.

Keywords

Eosinophilic ulcer · Oral mucosa · Oral ulceration

wurde *Staphylococcus aureus* nachgewiesen, der mykologische Befund war unauffällig. Die Sonographie der zervikalen Lymphknoten ergab keinen Nachweis pathologischer Lymphknotenvergrößerungen. Die Läsion heilte unter lokaler antimikrobieller Therapie mit tetracyclinhaltiger Salbe innerhalb weniger Wochen ab.

Fall 3

Bei Erstvorstellung fand sich bei einem 45-jährigen Mann am rechten Mundwinkel ein 2 cm langer, ovalärer, indurierter, roter, nicht druckdolenter Knoten mit zentraler, durch eine fest haftende hämorrhagische Kruste belegter Ulzeration (Abb. 3). Der Tumor hatte sich aus einem entzündlichen Knötchen, aus dem sich auf Druck seröse Flüssigkeit entleerte, entwickelt. Dieses hatte in der Zwischenzeit eine rasche Größenzunahme gezeigt und war dann zentral ulzeriert. Submandibulär konnte ein vergrößerter Lymphknoten getastet werden. Das Allgemeinbefinden war nicht beeinträchtigt. Im Labor zeigte sich eine geringe Leukozytose von 11.000/μl, die BSG war auf 21/51 mm/h n. W. beschleunigt, ansonsten lagen unauffällige Laborparameter vor. Die Lues-Serologie war negativ. Bakteriologisch konnten aus einem Abstrich lediglich koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen werden, in einer Kultur aus Biopsiematerial zeigte sich ein aerob/aneerobes Keimgemisch sowie Propionibakterium-Spezies, die sämtlich oxacillinsensibel waren. Säurefeste Stäbchen oder Pilze waren nicht nachweisbar. Differenzialdiagnostisch wurde an einen Herpes vegetans gedacht, doch fiel die Virusisolierung negativ aus.

Vor 4 Jahren war eine chronisch myeloische Leukämie diagnostiziert worden. Nach familiär-allogener Knochenmarkstransplantation befand sich der Patient in einer kompletten Remission. Seit einem Jahr bestand allerdings der Verdacht auf eine chronische Graft-versus-host-Krankheit der Leber und der Mundschleimhaut sowie eine ungeklärte Lymphozytose.

Es erfolgte eine orale antibiotische Therapie mit Flucloxacillin, lokal wurden Iodsalbenverbände durchgeführt. Nach Auskunft des behandelnden Hausarztes war der ulzerierte Knoten innerhalb von 3 Wochen vollständig abgeheilt.

Histologie

Histologisch zeigte sich in den Biopsien der 3 Fälle ein ganz ähnliches Bild. Es fand sich ein dichtes gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat vorwiegend aus Lymphozyten, Histiocyten, neutrophilen Granulozyten und reichlich eosinophilen Granulozyten, dem einige Mastzellen, Plasmazellen und vereinzelt aktivierte blastäre Zellen beigemischt waren. Das Infiltrat reichte tief bis in die Dermis bzw. in die quergestreifte Muskulatur (Abb. 4a). Im Infiltrat waren einige Mitosen zu erkennen. Granulome fehlten (Abb. 4b). Der Ulzeration aufgelagert war ein mit Entzündungszellen durchmischter Fibrinschorf, in dem man in Fall 2 und 3 einige Haufen von Kokkenbakterien sah. In der PAS-Färbung ließen sich keine Pilzelemente nachweisen. Der histologische Befund entsprach in allen Fällen einem eosinophilen Ulkus.

In der Immunhistochemie ließ sich in keinem Präparat eine neoplastische Zellpopulation nachweisen. Im Infiltrat sah man vornehmlich T-Lymphozyten (CD3+, CD45 Ro+) mit eingestreuten B-Lymphozyten (CD20+, CD79+). Unter zahlreichen histiozytären Zellelementen (CD68+) und wenigen interdigitierenden Retikulumzellen (S100-Protein+) ließen sich nur wenige (<3%) CD30+-aktivierte Lymphozyten nachweisen.

Diskussion

Synonymenvielfalt und ungeklärte Pathogenese

Über das eosinophile Ulkus der Mundschleimhaut liegen im dermatologischen Schrifttum nur wenige Mitteilungen vor. Es gibt eine Vielzahl von Synonymen – eosinophiles Ulkus, (traumatisches) eosinophiles Granulom/Ulkus der Zunge/der Mundschleimhaut, eosinophiles (Schleimhaut-)Granulom, ulzeriertes Granuloma eosinophilicum diutinum [1, 9, 19, 20, 23], traumatisches ulzerierendes Granulom mit Gewebeeosinophilie [8] –, die eine gezielte Literatursuche und die Einordnung des Krankheitsbildes erschweren.

Bei nicht geklärter Pathogenese wurde auch eine traumatische Genese diskutiert [1, 8, 11, 15, 16]. Viele Patienten, wie auch die von uns vorgestellten, können jedoch keinerlei Trauma angeben. Auch machen die Beschreibungen von



Abb. 1 ▲ Sublinguales Ulkus mit Fibrinbelag (Fall 1)

Abb. 2 ▲ Ulkus mit weißlichem Belag und aufgeworfenem Randwall an der Unterlippe (Fall 2)

Abb. 3 ◀ Untypisch lokalisiertes, nodulär erhabenes, eosinophiles Ulkus am rechten Mundwinkel mit fest haftender hämorrhagischer Kruste (Fall 3)

gleichzeitig [19, 25] oder nacheinander [9, 28] auftretenden multiplen Läsionen eine rein traumatische Genese eher unwahrscheinlich. Beschriebene Unfallursachen dürften in vielen Fällen dem Kausalitätsbedürfnis des Patienten bei der Klärung solcher Läsionen entsprechen. Auch eine reaktive zellvermittelte immunologische Reaktion z. B. auf Fremdkörper wurde angenommen [7, 17, 28].

Männer und Frauen sind etwa in gleicher Weise betroffen [7, 8, 20]. Die Läsion tritt in allen Altersklassen auf [8, 20].

Klinisch findet sich ein meist etwa 1 cm großes Ulkus mit festhaftendem weißen Belag am Grund und aufgeworfenem indurierten Randwall. Nach der Häufigkeit ist die Zunge am stärksten betroffen, gefolgt von der bukkalen Mukosa und den Lippen [6, 8, 15, 20, 24, 25]. Meist besteht nur eine wenig schmerzhaft-einzellige Läsion. Eine Lymphknotenschwellung gehört nicht zu dem Krankheitsbild [18, 19, 20, 28], ebensowenig sind bestimmte Systemerkrankungen assoziiert [6, 28].

Die Histologie ist eindeutig

Histologisch zeigten tiefe Biopsien der beschriebenen Fälle ein weitgehend identisches Bild, wie es auch typischerweise für das eosinophile Ulkus beschrieben ist [4, 6, 8, 9, 13, 17, 21]. Unter einem Fibrinbelag findet sich ein dichtes, oft bis in die quergestreifte Muskulatur hineinreichendes, gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten. Tumorzellen lassen sich auch mit immunhistologischen Methoden nicht nachweisen. Hier können wir die Befunde von Ficarra und Mitarbeitern [9] nicht bestätigen, die bei einem Fall fanden, dass etwa 70% der T-Zellen CD30-Antigen exprimierten.

Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostisch dachten wir klinisch in allen 3 Fällen zunächst an einen malignen Tumor (Tabelle 1). Ferner sollte einluetischer Primäraffekt ausgeschlossen werden [6, 22]. Bei Läsionen an der Schleimhaut von Kindern kommt differenzialdiagnostisch eine Langerhans-Zell-Histiozytose in Betracht [17,

24]. Auch eine Tuberkulose muss als Differenzialdiagnose erwogen werden. Weiterhin ist an die schankriforme Pyodermie zu denken, insbesondere bei der untypischen Lokalisation des eosinophilen Ulkus am Mundwinkel, aber auch bei der Läsion an der Unterlippe mit Nachweis von *Staphylococcus aureus*. Das klinische Erscheinungsbild beider Krankheiten ist sehr ähnlich, auch der Verlauf

Tabelle 1

Differenzialdiagnosen des eosinophilen Ulkus der Mundschleimhaut

Klinisch	Plattenepithelkarzinom Primäraffekt der Lues Schankriforme Pyodermie Tuberkulose Langerhans-Zell-Histiozytose Lymphom Herpes vegetans
Histologisch	Langerhans-Zell-Histiozytose Spezifische Infiltrate Plattenepithelkarzinom Schankriforme Pyodermie

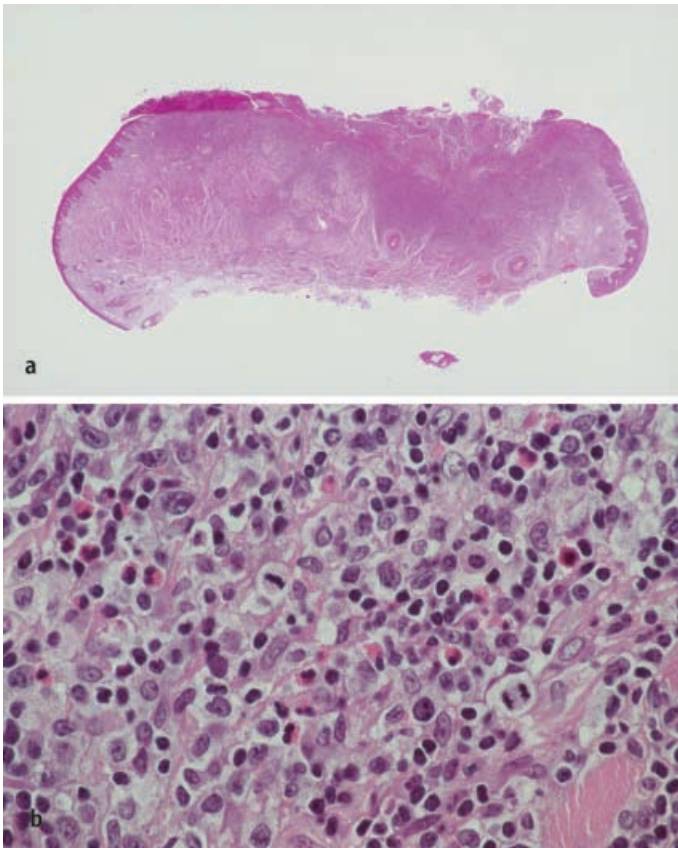


Abb. 4 ▲ a Histologie (Übersicht): Spindelförmiges Lippenbiopsat (Fall 2). Ulzeration mit tiefem, bis in die Muskulatur reichendem Infiltrat (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). b Histologie: Gemischtzelliges Entzündungsinfiltrat bestehend aus Lymphozyten, Histiozyten, neutrophilen Granulozyten und reichlich eosinophilen Granulozyten. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)

mit häufig beschriebener Entstehung aus einem Knötchen, welches später ulzeriert, mit kurzer Anamnese und spontaner Rückbildung innerhalb von Wochen bis Monaten ist für beide Krankheitsbilder gleichermaßen beschrieben, sodass eine sichere Abgrenzung nicht möglich ist [2, 10, 12, 14].

Bei der Pathogenese der schankriformen Pyodermie scheinen Staphylokokken eine wichtige Rolle zu spielen [2, 10, 27]. Jedoch wurden Staphylokokken als pathogenetischer Faktor erst kürzlich in Frage gestellt [14]. Holmes und Thomson [14] beschreiben eine 18-jährige Frau, bei der eine schankriforme Pyodermie an der Zunge auftrat. Sowohl das klinische Bild als auch der histologische Befund mit gemischtzelligem Infiltrat und reichlich eosinophilen Granulozyten entsprechen unserer Ansicht nach einem eosinophilen Ulkus. Histologisch ist auch von anderen Autoren [10] ein gemischtzelliges Infiltrat mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten beschrieben.

Nur Branom und Mitarbeiter [2] berichten von einem granulomatösen Entzündungsinfiltrat, welches wir bei dem eosinophilen Ulkus nicht fanden.

In Fall 3 war das Ulkus nicht im Bereich der Schleimhaut lokalisiert, so dass die Bezeichnung eosinophiles Ulkus der Mundschleimhaut hier nicht ganz korrekt ist. Dennoch wurde aufgrund der typischen Histologie mit einem bis in die Subkutis reichenden Entzündungsinfiltrat mit reichlich eosinophilen Granulozyten diese Diagnose gestellt. Andere Differenzialdiagnosen wurden ausgeschlossen.

Therapie

Da das eosinophile Ulkus der Mundschleimhaut spontan heilt, ist eine Therapie nicht notwendig [3, 4, 11, 20]. Bei nachgewiesener Superinfektion könnte eine lokal antiseptische oder eine systemische antibiotische Therapie den Verlauf abkürzen, doch ist dieses nicht be-

wiesen. Wir behandelten das Ulkus an der Unterlippe lokal mit einer antibiotischen Salbe. Der Patient mit dem Ulkus an der Wange erhielt auch aufgrund seiner Vorerkrankung und der tastbaren Lymphknotenschwellung, die wahrscheinlich durch die Superinfektion hervorgerufen wurde, eine systemische antibiotische Therapie.

Die 74-jährige Frau wurde trotz histologischer Diagnosestellung ohne zwingenden Grund auswärts bestrahlt und litt auch bei den Nachuntersuchungen nach vorliegenden Berichten noch an Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit. Diese Komplikationen hätten bei Kenntnis der Krankheit sicherlich vermieden werden können.

In der Literatur sind zumeist Totalexzisionen [6, 20], Therapieversuche mit systemischen [16] oder lokalen [18, 25] Kortikosteroiden, Kryotherapie [5, 24] aber auch Bestrahlung [13, 23] beschrieben. Das eosinophile Ulkus heilte unter allen Therapien, aber auch ohne Behandlung ab.

Fazit für die Praxis

Die Kenntnis dieser Erkrankung mit typischer Histologie, ihres Verlaufs und auch ihrer verschiedenen Erscheinungsbilder, wie sie hier gezeigt sind, ist notwendig, um Patienten belastende Diagnostik und nebenwirkungsreiche Therapien ersparen zu können.

Literatur

1. Bhaskar SN, Lilly GE (1964) Traumatic granuloma of the tongue (human and experimental). *Oral Surg* 18:206–218
2. Branom WT, Hyman AB, Rubin Z (1963) Chancriform pyoderma. *Arch Dermatol* 87:736–739
3. Borroni G, Pericoli R, Gabba P, Rosso R, Rabbiosi G (1984) Eosinophilic ulcers of the tongue. *J Cutan Pathol* 11:322–325
4. Burgess GH, Mehregan AH, Drinnan AJ (1977) Eosinophilic ulcer of the tongue. *Arch Dermatol* 113:644–645
5. Chung HS, Kim NS, Kim YB, Kang WH (1998) Eosinophilic ulcer of oral mucosa. *Int J Dermatol* 37:432
6. Doyle JL, Geary W, Baden E (1989) Eosinophilic Ulcer. *J Oral Maxillofac Surg* 47:349–452
7. El-Mofty SK, Swanson PE, Wick MR, Miller AS (1993) Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:716–722

8. Elzay RP (1983) Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (Riga-Fede's disease and traumatic eosinophilic granuloma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55:497–506
9. Ficarra G, Prignano F, Romagnoli P (1997) Traumatic eosinophilic granuloma of the oral mucosa: a CD30+ (Ki-1) lymphoproliferative disorder. *Oral Oncology* 33:375–379
10. Frain-Bell W (1957) Pyoderma chancriformis faciei. *Br J Dermatol* 69:19–24
11. Gerber ME, Myer CM (1997) Eosinophilic ulcer of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117:715–716
12. Gianadda B, Gianadda E, Fazio M (1982) Pyodermite chancriforme. *Dermatologica* 164:192–200
13. Gosepath P, Hassenpflug KH (1962) Tumorförmiges ulcerierendes eosinophiles Granulom der Zungenunterseite. *Z Haut Geschlechtskr* 33:118–123
14. Holmes SC, Thomson J (1995) Recurrent chancriform pyoderma: report of a case with tongue lesions. Is *Staphylococcus aureus* implicated? *Br J Dermatol* 133:326–327
15. Hornstein OP (1996) Berufsbedingte, irritative und sonstige Stomatopathien. In: Hornstein OP (Hrsg) *Erkrankungen des Mundes – Ein interdisziplinäres Handbuch und Atlas*. Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S 375–377
16. Koch H, Panscherewski D (1963) Das eosinophile Granulom im Bereich der Mundschleimhaut. *Hautarzt* 14:173–177
17. Krahl D, Haneke E (1993) Benignes eosinophiles Zungenulcus. Immunhistochemische und ultrastrukturelle Diagnosesicherung. *Akt Dermatol* 19:149–153
18. Laveau F, Chapuis H, Dandurand M, Guillot B (2000) Ulcère éosinophilique lingual. *Ann Dermatol Venerol* 127:716–718
19. Lombardi T, Küffer R, Samson J (1993) Eosinophilic ulceration of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 22:366–367
20. Mezei MM, Tron VA, Stewart WD, Rivers JK (1995) Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *J Am Acad Dermatol* 33:734–740
21. Regezi JA, Zarbo RJ, Daniels TE, Greenspan JS (1993) Oral traumatic granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:723–737
22. Rosenberg A, Biesma DH, Sie-Go DS, Slootweg PJ (1996) Primary extranodal CD30-positive T-cell non-Hodgkin's lymphoma of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25:57–59
23. Schirren CG (1963) Das sog. eosinophile Granulom der Schleimhaut. *Arch Klin Exp Derm* 216:402–411
24. Shapiro L, Juhlin EA (1970) Eosinophilic ulcer of the tongue. *Dermatologica* 140:242–250
25. Sklavounou A, Laskaris G (1984) Eosinophilic ulcer of the oral mucosa. *Oral Surg* 58:431–436
26. Song M, Achten G (1973) Eosinophilic ulcer of the tongue. *Arch Dermatol* 108:133
27. Torrelo A, Zambrano A (1996) Chancriform pyoderma. *Br J Dermatol* 135:145
28. Vélez A, Alamillos FJ, Dean A, Rodas J, Acosta A (1997) Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: report of a recurrent case on the tongue. *Klin Exp Dermatol* 22:154–156

Tagesgeschichte

Halle

Herr Dr. Johannes Wohlrab und Herr Dr. Peter Helmbold, beide Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten, haben am 6.11.01 bzw. am 15.01.02 an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg habilitiert. Ihnen wurde die *venia legendi* für das Fach Dermatologie und Venerologie zuerkannt.

Hannover

Herr Prof. Dr. T. Werfel wurde am 1. September 2001 zum C3-Professor für Immundermatologie und experimentelle Allergologie in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover ernannt.

Zürich

Herrn Prof. Dr. Reinhard Dummer wurde in Anerkennung seiner Beiträge zur Aufklärung der Pathophysiologie kutaner T-Zell-Lymphome und maligner Melanome der Georg Friedrich Götze-Preis 2001 verliehen.