

# Diagnostische en therapeutische aspecten van lichen planus en lichenoïde afwijkingen van het mondslijmvlies

E.H. van der Meij,<sup>1</sup> K.P. Schepman,<sup>2</sup> J.G.A.M. de Visscher<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kaakchirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

<sup>2</sup> Kaakchirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>3</sup> Kaakchirurg-oncoloog, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Medisch Centrum Leeuwarden

Correspondentieadres:  
Dr. E.H. van der Meij  
Afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie  
Medisch Centrum Leeuwarden  
Postbus 888  
8901 BR Leeuwarden  
Telefoon: 058-286 6996  
Fax: 058-286 6997  
E-mail: erik.van.der.meij@znb.nl

## INLEIDING

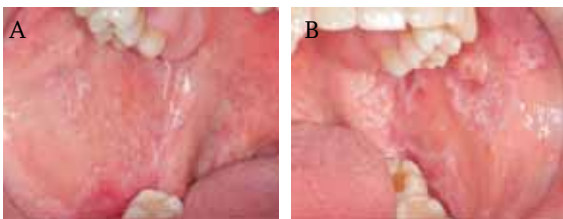
In de dermatologische praktijk is lichen planus een veel voorkomende aandoening. Bij iedere patiënt met lichen planus van de huid zal eveneens aandacht worden besteed aan eventuele orale en/of genitale manifestaties van lichen planus. Diverse witte of deels witte afwijkingen van het mondslijmvlies kunnen gelijkenis vertonen met lichen planus waardoor de diagnose orale lichen planus (OLP) niet altijd eenvoudig te stellen is (tabel 1). Daarnaast bestaat nog steeds onduidelijkheid over het mogelijk premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies. Of een patiënt met OLP al dan niet geïnformeerd dient te worden over deze mogelijk verhoogde kans op het ontwikkelen van een maligniteit blijft voorsnog discutabel. In dit artikel zullen voornoemde aspecten besproken worden.

Afwijking	Meest belangrijke diagnostische criterium
Aspirin burn	Anamnese vermeldt lokale applicatie van aspirine
Discoïde lupus erythematodes	Cirumscripte laesie met centraal erytheem, radiaire witte lijntjes
'Frictional lesion'	Aanwezigheid van mechanische irritatie (bijv. excessieve poetsgewoonte)
Hairy leukoplakia	Bilateraal tongranden; histopathologie (incl. EBV), hiv-serologie
Leukoedeem	Bilateraal wangmucosa; verdwijnt bij rek; raciaal
Leukoplakie	Witte afwijking niet als enig andere afwijking als hier beschreven te karakteriseren
Linea alba	Klinisch aspect; op lijn van occlusie op wangslimvlies
Morsicatio	Irregulaire vlokkerige witte afwijking met onregelmatige contour; wang-/lipbijten
Papilloom	Klinisch aspect; histopathologie
Pseudomembraneuze candidosis	Klinisch aspect; afschraapbaar; vaak symmetrisch voorkomen
Syphilis (2de st.'mucous patches')	Aantonen T. pallidum; serologie
White sponge nevus	Familiair voorkomen; klinisch aspect; symmetrisch voorkomen

Tabel 1. De meest voorkomende witte afwijkingen van het mondslijmvlies.<sup>13</sup>

**KLINISCH BEELD**

OLP wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van per definitie bilateraal voorkomende, multipele, min of meer symmetrische veranderingen van het mondslijmvlies. Deze slijmvliesveranderingen worden veelal gekenmerkt door fijne, witte, licht verheven lijntjes (striae van Wickham), de zogenaamde reticulaire vorm (figuur 1). Daarnaast kan OLP in een erosieve/ulceratieve vorm (figuur 2), plaquevorm en zeldzame bulleuze vorm voorkomen. De diverse vormen kunnen bij dezelfde patiënt gelijktijdig voorkomen en variëren in de tijd. De klinische aspecten van OLP met simultane genitale en/of cutane manifestaties verschillen niet van OLP zonder afwijkingen elders.<sup>1</sup>



*Figuur 1a. Reticulaire lichen planus van het rechter wanglijmvlies.*  
*Figuur 1b. Idem, andere zijde.*



*Figuur 2. Erosieve lichen planus van de gingiva en alveolaire mucosa.*

Voorkeurslokalisaties van OLP zijn het wanglijmvlies, de gingiva, het dorsum van de tong, de tongranden en het lippenrood van de onderlip. OLP wordt zelden tot nooit gezien op het palatum en in de mondbodem.

De reticulaire vorm veroorzaakt meestal geen klachten. Klachten, bestaande uit pijn en een irriterend, branderig gevoel, komen vooral voor bij de erosieve/ulceratieve vorm. Het klachtenpatroon verloopt meestal met remissies en exacerbaties.

Niet zelden wordt de clinicus geconfronteerd met afwijkingen van het mondslijmvlies die klinisch lijken op OLP, maar waarbij voornoemde klassieke kenmerken minder uitgesproken aanwezig zijn, of met afwijkingen die niet te onderscheiden zijn van OLP, maar die een duidelijke oorzaak hebben. In dergelijke situaties wordt gesproken van orale lichenoid laesies (OLL's). Er worden vier typen OLL's onderscheiden, te weten 1) OLL's ten gevolge van contact met tandheelkundig restauratiemateriaal (orale lichenoid contactlaesies), meestal betreft het amalgaamgeassocieerde OLL's, 2) geneesmiddelengerelateerde OLL's, 3) OLL's bij graft versus host disease (GVHD) en 4) niet-geclassificeerde OLL's. Niet-geclassificeerde OLL's betreffen bijvoorbeeld erythemateuze veranderingen van de gingiva

zonder tekenen van 'klassieke' OLP elders van het mondslijmvlies.<sup>2</sup>

Morfologisch gezien zijn orale lichenoid contactlaesies niet te onderscheiden van OLP. Het enige onderscheidende kenmerk is de directe topografische relatie van de slijmvliesafwijking met het mogelijk veroorzakende restauratiemateriaal. Orale lichenoid laesies worden daarom vooral gezien op de tongranden en het wanglijmvlies waar er sprake is van direct contact tussen de mucosa en het restauratiemateriaal (figuur 3).<sup>3</sup>



*Figuur 3a. Lichenoid contactlaesie van de linker tongrand veroorzaakt door de amalgaamrestauraties in de achterste drie kiezen van de onderkaak.*

*Figuur 3b. Lichenoid contactlaesie van het wanglijmvlies bij dezelfde patiënt veroorzaakt door de amalgaamrestauratie aan de buccale zijde van de achterste kies.*

In tegenstelling tot lichenoid geneesmiddelenreacties van de huid komen deze in de mond zelden voor. Er zijn geen duidelijke klinische kenmerken die orale lichenoid geneesmiddelenreacties betrouwbaar kunnen onderscheiden van OLP en andere OLL's. Lichenoid geneesmiddelenreacties kunnen zich op ieder moment manifesteren, zelfs jaren na aanvang van de toediening van een geneesmiddel. De enige betrouwbare methode om een orale lichenoid geneesmiddelenreactie te diagnosticeren is het vaststellen dat de slijmvliesaanandoening verbetert na het staken van het middel en weer recidiveert nadat opnieuw met het gebruik van het middel is gestart. Omdat dit in de praktijk meestal niet haalbaar is en zelfs gevaarlijk kan zijn, blijft de diagnostiek van orale lichenoid geneesmiddelenreacties problematisch. Bij sterke verdenking op een lichenoid geneesmiddelenreactie dient het staken van het verdachte geneesmiddel slechts overwogen te worden indien een goed alternatief middel voorhanden is.<sup>4</sup>

GVHD is de belangrijkste complicatie bij patiënten die een allogene hematopoëtische stamcel- of beenmergtransplantatie hebben ondergaan. Acute GVHD doet zich de eerste honderd dagen na transplantatie voor, vanaf dag honderd wordt gesproken van chronische GVHD. Het klinisch beeld van OLL-GVHD onderscheidt zich niet van OLP. Het voorkomen van op OLP gelijkende mondslijmvliesveranderingen bij een patiënt die een allogene stamcel- of beenmergtransplantatie heeft ondergaan, maakt het stellen van de diagnose OLL-GVHD meestal eenvoudig.

**DIAGNOSTIEK**

*Speciële anamnese*

Bij de speciële anamnese dient gevraagd te worden naar klachten van het mondslijmvlies, de huid en/of

de genitaliën. Daarnaast wordt aandacht besteed aan mogelijke etiologische factoren, zoals de aanwezigheid van een auto-immuunaandoening, geneesmiddelengebruik en allergiën.

#### *Lichamelijk onderzoek*

Bij onderzoek van de mondholte dienen partiële of volledige gebitsprothesen uitgenomen te worden. Alleen dan kan het gehele mondslijmvlies nauwkeurig worden geïnspecteerd. Bij het onderzoek kan het beste gebruik worden gemaakt van twee tandheelkundige spiegeltjes of houten mondspatels. Om een goed onderzoek van de tong uit te kunnen voeren, moet de patiënt worden gevraagd de tong uit te steken. De onderzoeker kan met behulp van een gaasje de tongpunt vasthouden, waarna de patiënt wordt gevraagd de tong te ontspannen. Op deze wijze kan goede inspectie van de tongrug, de tongranden en ten dele ook van de mondbodem plaatsvinden.<sup>5</sup>

#### *Histopathologisch onderzoek*

In veel gevallen kan de diagnose OLP op grond van het klinisch beeld worden gesteld en kan een biopsie achterwege blijven. Wanneer het klinisch beeld niet of minder karakteristiek is en er sprake lijkt van een OLL, dient bij afwezigheid van etiologische factoren zoals een topografische relatie met amalgaam, geneesmiddelengebruik of GVHD, erytroleukoplakie in de differentiële diagnose te worden overwogen. In een dergelijke situatie is het aan te bevelen wel een biopsie te verrichten. Niet zozeer om een onderscheid te maken tussen OLP en een OLL, maar veeleer om epitheeldysplasie of zelfs een invasief plaveiselcelcarcinoom uit te sluiten.<sup>6</sup> De door de WHO in 1978 opgestelde histopathologische criteria voor OLP worden vooralsnog beschouwd als de 'gouden standaard'.<sup>7</sup> Deze criteria vertonen echter slechts beperkte inter- en intraobserver overeenstemming.<sup>8</sup> Het stellen van de histopathologische diagnose OLP is derhalve veelal subjectief en onvoldoende reproduceerbaar. De diagnose OLP kan daarom niet worden gesteld op alleen het histopathologische beeld, het klinisch aspect is ook van belang. Het betreft dus een klinisch-pathologische diagnose.

De in 1985 door Krutchkoff en Eisenberg geïntroduceerde term 'lichenoïde dysplasie' beschrijft de aanwezigheid van lichen-planusachtige kenmerken in dysplastisch epitheel.<sup>9</sup> Het is van belang om zich te realiseren dat het hier niet gaat om de aanwezigheid van epitheeldysplasie bij OLP. De aanwezigheid van epitheeldysplasie sluit immers de diagnose OLP uit. In een dergelijke situatie dient de term erytroleukoplakie voor de klinische afwijking te worden gehanteerd. De term 'lichenoïde dysplasie' is zowel voor de clinicus als voor de patholoog verwarrend en dient daarom te worden vermeden.

#### *Immunofluorescentie onderzoek*

De rol van direct immunofluorescentie onderzoek (DIF) is beperkt. DIF kan behulpzaam zijn wanneer differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan vesiculobulleuze afwijkingen zoals pemphigus vulgaris,

slijmvliespemfigoïd of *linear IgA disease*.<sup>10</sup> DIF toont bij OLP het beeld van een lineair patroon van positieve fluorescentie met antifibrinogeen ter hoogte van de basaalmembraan. Studies naar indirect immunofluorescentieonderzoek laten geen toegevoegde waarde zien bij de diagnostiek van OLP.

#### *Allergologisch onderzoek*

De toegevoegde waarde van allergologisch onderzoek bij de diagnostiek van amalgaamgeassocieerde OLL's (orale lichenoid contactlaesies) is op zijn minst controversieel. Er zijn diverse studies verschenen waarbij onderzocht werd of epicutane tests een voorspellende waarde hebben voor verbetering van de slijmvliesafwijkingen na vervanging van het amalgaam. Deze voorspellende waarde varieert sterk in de diverse onderzoeken.<sup>11</sup> Over het algemeen geeft de directe anatomische relatie tussen de restauratie en de laesie nog het meeste houvast om van een goed resultaat van de vervanging uit te gaan, echter ook hier is verdwijning van de laesie niet gegarandeerd.

## BEHANDELING

De indicatiestelling voor behandeling van OLP en OLL's wordt bepaald door het al dan niet aanwezig zijn van klachten. Bij OLL's zal in eerste instantie getracht worden de mogelijke oorzaak te elimineren. Gedacht kan worden aan het vervangen van een amalgaamrestauratie door composiet bij verdenking op een orale lichenoid contactlaesie of het stopzetten van medicatie in het geval van een mogelijke geneesmiddelengerelateerde OLL. Asymptomatische OLP en OLL's behoeven geen behandeling. Wel dient door de tandarts aandacht te worden besteed aan factoren die het mondslijmvlies gemakkelijk kunnen irriteren zoals ruwe tandheelkundige restauraties en slecht zittende gebitsprothesen. Daarnaast is het optimaliseren van een goede mondhygiëne belangrijk, voornamelijk bij patiënten met tandvleesmanifestaties van OLP of OLL's. Ter palliatie van de klachten bij OLP en OLL's is het eerste middel van keuze een corticosteroid. Vanwege de beperkte bijwerkingen zal meestal gestart worden met een middel dat lokaal kan worden toegediend in de vorm van een mondzalf of spoeldrank. Bij beperkte laesies kan gekozen worden voor een mondzalf. Nadat het mondslijmvlies ter plaatse wordt gedroogd met een gaas of schone zakdoek kan de mondzalf worden aangebracht. Om de mondzalf goed te laten inwerken mag er aansluitend een half uur niet gegeten of gedronken worden. Spoeldranken worden toegepast bij multipelle, diffuse laesies of bij patiënten die moeite hebben met het lokaal appliceren van een mondzalf. Alle lokale corticosteroiden dienen kortdurend, meestal enkele weken, meerdere malen per dag gebruikt te worden. Bij langduriger gebruik bestaat een grote kans op het ontwikkelen van een secundaire, meestal pseudomembraneuze, candida-infectie. Sommige auteurs adviseren het gebruik van lokale corticosteroiden in de mondholte altijd te combineren met

een antimycoticum. Bij therapieresistente OLP en OLL's of in situaties waarbij naast de mondholte ook de huid, de genitaliën en de oesofagus zijn aangedaan kan gekozen worden voor systemische behandeling met een corticosteroïd. Na een stootkuur prednison (80 mg gedurende 5 tot 10 dagen) kan de behandeling worden voortgezet met lokale corticosteroïden. De potentere immunosuppressiva en immunomodulerende middelen ciclosporine, tacrolimus en pimecrolimus worden beschouwd als middelen van tweede keuze bij de lokale symptomatische behandeling van OLP en OLL's. Deze middelen kunnen worden voorgeschreven indien met de lokale en/of systemische corticosteroïden niet het gewenste resultaat wordt bereikt.

**PROGNOSE EN FOLLOW-UP**

Al enkele decennia is er een wetenschappelijke discussie gaande over het mogelijke premaligne karakter van lichen planus van het mondslijmvlies. Enkele tientallen klinisch-pathologische follow-upstudies, het merendeel van retrospectieve aard, beschrijven een maligne transformatiepercentage van gemiddeld 0,4% op jaarbasis.<sup>12</sup> Het hanteren van wisselende inclusiecriteria in deze follow-upstudies maakt vergelijking slechts tot op zekere hoogte mogelijk. In het merendeel van deze studies wordt geen onderscheid gemaakt tussen OLP en OLL's. Daarnaast dient men zich te realiseren dat het hier veelal om geselecteerde patiëntenpopulaties gaat afkomstig uit verwijzingsklinieken.

Hoewel maligne ontaarding bij alle vormen van OLP beschreven is, inclusief de reticulaire vorm, bestaat de indruk dat ontaarding vaker voorkomt bij de minder klassiek uitgesproken vormen van OLP, te weten de OLL's (figuur 4). Daarnaast is het ontstaan van een maligniteit niet beperkt tot de plaats waar de klinisch zichtbare slijmvliesverandering aanwezig is. In het verleden werd daarom de term 'pre-maligne conditie' geïntroduceerd in plaats van 'pre-maligne laesie'. Sinds een in 2005 gehouden WHO-workshop is deze terminologie verlaten en spreekt men van een 'potentieel maligne aandoening'.<sup>13</sup>



*Figuur 4a. Patiënte is bekend met OLL's van het wanglijmvlies beiderzijds, hier getoond het rechter wanglijmvlies.*

*Figuur 4b. Na enkele jaren ontwikkelt zich een plaveiselcelcarcinoom in het linker wanglijmvlies.*

Hoewel de kans op maligne ontaarding beperkt is, lijkt het toch verstandig de patiënt over dit aspect te informeren. In het huidige internettijdperk zijn patiënten tegenwoordig goed in staat zichzelf te

informeren. Hierbij is het voor de patiënt ondoenlijk om een onderscheid te maken tussen OLP en OLL. Bij achterwege laten van deze informatie kunnen in de toekomst, zeker wanneer maligne ontaarding daadwerkelijk optreedt, problemen ontstaan.<sup>5</sup> Er bestaan geen technieken en behandelingen die maligne ontaarding kunnen voorspellen dan wel voorkomen. Ook zijn er geen studies verricht waarbij de effectiviteit van frequente controles is onderzocht. Toch lijkt het verstandig, conform de huidige tendens in de literatuur, patiënten zekerheidshalve jaarlijks te controleren. Bij regelmatige jaarlijkse tandheelkundige onderzoeken kunnen de controles verantwoord in de tandheelkundige praktijk plaatsvinden.<sup>5</sup> Bij patiënt en verwijzer moet benadrukt worden dat bij veranderd klinisch aspect, klachten en/of twijfel laagdrempelige terugverwijzing naar de specialist mogelijk is.

**LITERATUUR**

1. Waal I van der, Kwast WAM van der, Wal JE van der. Pathologie van de mondholte. Klinische, röntgenologische, histopathologische en therapeutische aspecten van de meest voorkomende aandoeningen in de mond. Bohn Stafleu van Loghum, vierde herziene druk, 2003.
2. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(suppl 1):S25.e1-S25.e12).
3. Issa Y, Brunton PA, Glennly AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:553-65.
4. McCartan BE, Mc Creary CE, Healy CM. Studies of drug-induced lichenoid reactions: criteria for case selection. *Oral Dis* 2003;9:163-4.
5. Baart JA, Waal I van der. Mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie. Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
6. Waal I van der. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Buccal* 2009;14:E310-4.
7. WHO collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
8. Meij EH van der, Reibel J, Slootweg PJ, Wal JE van der, Jong WF de, Waal I van der. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999;28:274-7.
9. Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:308-15.
10. Anuradha Ch, Malathi N, Anandan S, Magesh K. Current concepts of immunofluorescence in oral mucocutaneous diseases. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:261-6.

11. Laeijendecker R. *Oral lichen planus*. Academisch proefschrift, 2005.
12. Meij EH van der. *The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. A clinicopathological study*. Academisch proefschrift, 2002.
13. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Waal I van der. *Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa*. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.

## DANKWOORD

De auteurs danken de fotografen van het Medisch Centrum Leeuwarden voor de zorg die zij aan de afbeeldingen hebben besteed.

## SAMENVATTING

Bij patiënten met lichen planus van de huid is niet zelden gelijktijdig of op een ander moment het mondslijmvlies betrokken bij de aandoening. De diagnostiek van orale lichen planus (OLP) wordt vaak bemoeilijkt omdat de clinicus geconfronteerd kan worden met afwijkingen van het mondslijmvlies die klinisch lijken op OLP, maar waarbij de klassieke kenmerken minder uitgesproken aanwezig zijn, of met afwijkingen die niet te onderscheiden zijn van OLP, maar die een duidelijke oorzaak hebben. In dergelijke situaties wordt gesproken van orale lichenoid laesies (OLL's). Naast het elimineren van een eventuele oorzaak bij OLL's is de behandeling van OLP en OLL's beperkt tot symptomatische behandeling met lokale en/of systemische corticosteroiden.

Maligne ontanding is bij alle vormen van OLP beschreven, inclusief de reticulair vorm. De indruk bestaat dat ontanding vaker voorkomt bij de minder klassiek uitgesproken vormen van OLP, te weten de OLL's. Hoewel de kans op maligne ontanding beperkt is, is het toch verstandig de patiënt over dit aspect te informeren. Er bestaan geen methoden die maligne ontanding kunnen voorspellen dan wel voorkomen. Ook zijn er geen studies verricht waarbij de effectiviteit van frequente controles is onderzocht. Toch lijkt het verstandig, conform de huidige tendens in de literatuur, patiënten zekerheidshalve jaarlijks te controleren. De controles kunnen verantwoord in de tandheelkundige praktijk plaatsvinden.

## TREFWOORDEN

behandeling – diagnostiek – lichen planus – lichenoid afwijkingen – mondslijmvlies

## SUMMARY

Patients with cutaneous lichen planus are often affected with oral manifestations of the disease, either simultaneously or at a later moment in time. The diagnosis of oral lichen planus (OLP) may be difficult in oral lesions which resemble OLP, but lack the most characteristic clinical features of OLP, or in lesions with all clinical features of OLP but with a clear aetiology. Those lesions are classified as oral lichenoid lesions (OLL's). Beside elimination of the suspected precipitant in patients with OLL's, the treatment of OLP and OLL's is limited to symptomatic treatment with topical and/or systemic corticosteroids.

Although malignant transformation of OLP has been described in all subtypes, including the reticular one, development of a malignancy probably most often occurs in the clinically less typical cases, being the OLL's. Although the malignant transformation rate is probably low, the patient should be informed about this aspect. There is no known method to predict or prevent malignant transformation. No studies examining the efficacy of frequent follow-up visits are known. Nevertheless, in recent literature follow-up visits at least once a year are recommended for OLP and OLL's. These follow-up visits may be performed in a general dental practice.

## KEYWORDS

diagnostics – oral lichen planus – oral lichenoid lesion – oral mucosa – treatment

## GEMELDE (FINANCIELE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen