

Samenvatting

In **hoofdstuk II** is een beknopt overzicht gepresenteerd van enkele systeemziekten die zich met mondafwijkingen kunnen presenteren alsook van mondafwijkingen die een systemische achtergrond kunnen hebben. De in de volgende hoofdstukken nader besproken aandoeningen zijn hier bewust niet opgenomen.

In **hoofdstuk III** zijn elf patiënten met amyloidose van de mondholte besproken. In dit retrospectieve onderzoek werd een duidelijke associatie gevonden met occulte, onderliggende plasmacel dyscrasieën, in het bijzonder met multipel myeloom. Amyloidose van de tong zou beschouwd moeten worden als een paraneoplastisch kenmerk van deze hematologische ziekten. Dit wordt ook ondersteund door de observatie van de reductie van amyloid infiltraat en verlengde overlevingsduur aansluitend aan succesvolle behandeling van de onderliggende hematologische afwijking.

Wanneer amyloidose van de mondholte vermoed wordt, dient dan ook een biopsie verricht te worden. Indien AL amyloid afzettingen aanwezig zijn, moet aanvullende diagnostiek plaatsvinden naar onderliggende afwijkingen, waarbij met name gezocht dient te worden naar gammopathieën en onderliggende lymfoïde en plasmacellulaire maligniteiten.

We willen benadrukken dat macroglossia een belangrijke klinisch presentatie kan zijn om amyloidose te detecteren en, zoals besproken, ook onderliggende hematologische afwijkingen op te sporen. Mogelijk leidt dit tot vroeger stellen van diagnose en instellen van behandeling, hopelijk resulterend in een betere prognose.

In **hoofdstuk IV** is een literatuuroverzicht van cheilitis granulomatosa gepresenteerd. Voorts werden in een retrospectief onderzoek van 13 cheilitis granulomatosa patiënten met een gemiddelde volgduur van 8,2 jaar de klinische verschijnselen, de histopathologie, de associatie met sarcoïdose of de ziekte van Crohn en de resultaten van conservatieve en chirurgische therapie gepresenteerd in relatie tot de literatuur.

Hoewel in het verleden is gesuggereerd dat cheilitis granulomatosa bij sommige patiënten een gelokaliseerde vorm van sarcoïdose zou zijn, had geen der besproken patiënten sarcoïdose doorgemaakt voor het ontstaan van de lipzwellen, noch in de gevolgde periode nadien. Aangezien slechts twee van de patiënten in dit lange termijn volgonderzoek de ziekte van Crohn hebben ontwikkeld -jaren na hun cheilitis granulomatosa- en overzichts-literatuur van grote aantallen patiënten geen relatie heeft aangetoond tussen cheilitis granulomatosa en de ziekte van Crohn, lijkt het niet gerechtvaardigd routine-onderzoek van de tractus digestivus aan te bevelen bij patiënten met cheilitis granulomatosa of het Melkersson-Rosenthal syndroom die geen gastro-intestinale symptomen in de anamnese hebben. Het is belangrijk dat deze patiënten geïnstrueerd wordt om klachten van relevante ziektes in de toekomst te melden teneinde eventueel aanvullende diagnostiek gericht op te zetten.

De behandeling van cheilitis granulomatosa patiënten blijft een uitdaging en zou ingesteld moeten worden op geleide van de ernst van de klinische verschijnselen. Het merendeel van de patiënten in dit onderzoek reageerde op conservatieve behandelingen, meestal bestaande

uit locale applicatie van steroïden. Exacerbatie van de lipzwellen is in het algemeen goed behandelbaar met intralesionale injecties met triamcinolon of stootkuren systemische glucocorticoïden. Voorts vormen niet-steroidale systemische behandelmodaliteiten, zoals clofazimine, hydroxychloroquine of sulfasalazine, alternatieven voor glucocorticoïd regimes, waarbij de lange-termijn bijwerkingen van corticosteroïden worden voorkomen. Chirurgische interventie dient slechts in ernstig verminkende gevallen te worden verricht. Wanneer de behandeling van cheilitis granulomatosa volgens bovenstaande wordt uitgevoerd, is het resultaat over het algemeen bevredigend. Desalniettemin kunnen als gevolg van de aard van de aandoening milde recidieven optreden. Een prospectief onderzoek is aangewezen om objectief de resultaten van de verschillende behandel mogelijkheden te bepalen.

In **hoofdstuk V** is een overzicht gegeven van de mondmanifestaties van het non-Hodgkin lymfoom (NHL). In de mondholte presenteren lymfomen zich meestal als extranodale, vast-elastische, asymptomatische laesies. In een uitgebreide patiëntengroep bleek tweederde van de primaire extranodale NHL te ontstaan in de slijmvliezen, meestal de bovenkaak bekleddend. In de resterende eenderde der patiënten ontstonden de afwijkingen in het bot, met gelijke frequentie in onder- en bovenkaak. In ons onderzoek bleken NHL van de bovenkaak voornamelijk te ontstaan in slijmvliesweefsel, terwijl NHL van de onderkaak allen in bot ontstonden.

De clinicopathologische kenmerken van primaire extranodale NHL van de mondholte corresponderen met die van primaire extranodale NHL in het algemeen. De meeste NHL zijn van B-cel origine waarbij het, in ons onderzoek, in de helft der patiënten een diffuus groot-cellig B-cellymfoom betrof. Zoals uit de literatuur bekend, presenteren deze diffuus groot-cellige B-cellymfomen zich veelal als een loco-regionaal ziekteproces.

We concluderen dat primaire extranodale NHL van de mondholte vrij zeldzaam zijn en dat klinische noch radiologische karakteristieken pathognomonisch zijn. Dientengevolge kan dit het stellen van de diagnose bemoeilijken en vertragen. Het in een vroeg stadium (h)erken-nen van primaire extranodale NHL van de mondholte kan van vitaal belang zijn voor de prognose van de patiënt.

In **hoofdstuk VI** worden twee patiënten gepresenteerd met een plaveiselcelcarcinoom van de mondholte als tweede primaire maligniteit na behandeling van kanker in hun respectie-velijke voorgeschiedenissen. Met de introductie van effectieve chemotherapie schema's begin jaren '70, is de sombere prognose van sommige maligniteiten sterk verbeterd. Deze behandelingen kunnen echter ook gepaard gaan met late neoplastische gevolgen. Gelukkig is het aantal tweede primaire maligniteiten onder overlevenden van kanker laag en is het aan behandeling toe te schrijven risico klein in vergelijking met de door deze behandeling bereikte verbeterde overlevingskansen.

In **hoofdstuk VII** is een overzicht gepresenteerd van 24 patiënten met een metastase in de mondholte. Orale metastasen zijn zeldzaam, kunnen voorkomen op iedere leeftijd, zowel bij mannen als bij vrouwen, en zijn voornamelijk in botweefsel gelokaliseerd, met name in de

mandibula. Het meest gesignaleerde histologische type van een dergelijk metastatisch proces bleek een adenocarcinoom te zijn. Bij de evaluatie van relatieve aantallen van de pri-maire tumoren dienen de incidentie cijfers van de specifieke primaire in de betreffende popu-latie te worden betrokken. Hoewel de meeste primaire tumoren bekend zijn ten tijde van ont-staan van een orale metastase, bleek eenderde van de orale metastasen in ons onderzoek de eerste manifestatie te zijn van een initieel occult maligne proces elders in het lichaam.

Aangezien de meeste patiënten met een metastase in de mondholte veelal tevens metastasen op andere lokalisaties hebben ontwikkeld, is palliatieve behandeling in het algemeen de enige optie. De onderzochte patiënten bleken een slechte prognose te hebben met een medi-ane overleving van zes maanden. Lokale behandeling van een kaakbot metastase -nagenoeg altijd met radiotherapie- vermindert veelal de pijn en kan verlies van functie voorkomen. Metastasen in slijmvliesweefsel van de mondholte kan eenvoudig chirurgisch worden bena-derd, met soortgelijke palliatieve resultaten voor de patiënt.

In **hoofdstuk VIII** is een overzicht gegeven van de literatuur aangaande het maligne mela-noom van de mondholte en de data van acht patiënten. Het maligne melanoom van de mond-holte kan zich in verschillende vormen presenteren en vertoont daarbij een voorkeur voor het palatum en de gingiva van de maxilla. Opvallend in dit onderzoek was dat alle op het pala-tum gelokaliseerde melanomen gesignaleerd werden in edentate patiënten, mogelijk wijzend richting mechanische irritatie als een predisponerende factor.

De meeste maligne melanomen van de mondholte zijn groot bij presentatie en hebben een slechtere prognose dan cutane melanomen. De sombere prognose van deze aandoening berust waarschijnlijk op het lange, asymptomatische beloop dat leidt tot een aanzienlijke ver-traagde signalering door de patiënt. Vroege detectie is essentieel voor succesvolle behande-ling van melanomen. Gepigmenteerde afwijkingen in de mondholte dienen dan ook met ver-denking te worden benaderd en een biopsie is geïndiceerd bij twijfel over de klinische dia-gnose.

In **hoofdstuk IX** worden twee patiënten gepresenteerd met paraneoplastische pemphigus. In beide patiënten wees laboratoriumonderzoek naar de diagnose paraneoplastische pemphigus. Echter, beide patiënten waren opmerkelijk omdat, in tegenstelling tot de meest gerappor-teerde casus, het optreden van paraneoplastische pemphigus lange tijd voorafging aan de detectie van hun beider onderliggend neoplasma. Zoals bij beiden besproken, dient in voor paraneoplastische pemphigus verdachte gevallen aanvullende diagnostiek te worden verricht naar een occult neoplasma, in het bijzonder met CT-scans van de thorax, het abdomen, en het bekken.

Longbetrokkenheid treedt bij circa eenderde der paraneoplastische pemphigus patiënten op. Beschreven is dat bij paraneoplastische pemphigus auto-antilichamen gericht tegen plakine proteïnes acantholytische veranderingen kunnen induceren in het respiratoire epitheel, resulterend in bronchiolitis obliterans. De irreversibele restrictieve pulmonale veranderingen als gevolg van verlittekening van de bronchi en alveoli kunnen leiden tot fatale respiratoire insufficiëntie, zoals beschreven in de tweede patiënt.

Paraneoplastic pemphigus bij patiënten met een benigne onderliggend neoplasma verbetert veelal substantieel na excisie van de tumor. In de literatuur gerapporteerde gevallen van paraneoplastische pemphigus met een maligne onderliggend proces hebben een snel progressief en fataal beloop, ondanks excisie van de tumor of agressieve behandeling. Aangezien voor deze patiënten geen effectieve therapie voorhanden is, zou het vroeg stellen van de diagnose van belang kunnen zijn om de fatale pulmonale betrokkenheid te trachten te voorkomen.

Dankwoord

Hierbij wil ik iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan dit proefschrift. Allereerst gaat mijn dank gaat uit naar mijn promotoren. Prof.dr Th.M. Starink, u wil ik graag bedanken voor de genoten opleiding. Ik heb grote bewondering voor uw 'klinische blik' en dermatopathologische expertise. Prof.dr I. van der Waal, beste vader, dank voor je altijd inspirerende begeleiding.

De leden van de promotiecommissie wil ik graag bedanken voor hun commentaar op het manuscript. Prof.dr P.C. Huijgens, beste Peter, dank voor je enthousiasme, zowel klinisch als bij jouw express-correcties van manuscripten; lichtend voorbeeld. Prof.dr M.F. Jonkman, beste Marcel, ik kijk terug op de steeds plezierige samenwerking met jou en Dr H.H. Pas in het Academisch Ziekenhuis Groningen. Wellicht volgen meer vruchtbare samenwerkingen in de toekomst. Prof.dr P. van der Valk, u wil ik graag bedanken voor de verbeteringen van manuscripten waar het histopathologische aspecten betrof. Dr T.J. Stoof, beste Tom, dank voor je vele praktische adviezen aangaande de patiëntenzorg. Dr E.A.J.M. Schulten, beste Bert, jou wil ik graag bedanken voor de beoordeling van de diverse manuscripten en de opbouwende kritiek onderweg.

Prof. G.J. Anhalt, Department of Dermatology Johns Hopkins Medical Institutions, I would like to use this opportunity to thank you for your kind co-operation during the past years.

Maarten van Aken en Martijn van de Scheur, beste paranimfen, dank voor jullie vriendschap en morele steun.

Tot slot ben ik vrienden en familie dankbaar voor hun vriendschap en steun.