©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 11 (1989) 359 - 364

Klinische Abteilung des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin, Hamburg
(Vorstand: Prof. Dr. M. Dietrich) (1)
Dermatologische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg
(Vorstand: Prof. Dr. W. Meigel) (2)
Forschungsinstitut Borstel (Vorstand: Prof. Dr. H. D. Flad) (3)
Dermatologische Abteilung der Universität Lübeck (Vorstand: Prof. Dr. H. H. Wolff) (4)

Prognostische Bedeutung der oralen Haarleukoplakie (HL) und therapeutische Konsequenzen — Erkenntnisse im Rahmen einer prospektiven HIV-Therapiestudie

E. Reisinger[1], T. Dettke[2], A. Plettenberg[2], M. Ernst[3], S. Schwander[1],

A. Dörlemann[1], M. Winzer[4], P. Kern [1], W. Meigel[2], M. Dietrich[1]

Einleitung

Die orale Haarleukoplakie (HL) wurde 1983 erstmals beschrieben (1). Sie erscheint als typische perlmuttartige bis weißlich glänzende Verfärbung der Schleimhaut der seitlichen Zungenränder bei HIV-infizierten Patienten (2). Verschiedentlich wird sie auch an den buccalen Schleimhäuten beobachtet (3). Die klinische Symptomatik äußert sich in seltenen Fällen als Juckreiz an der Läsion. Die Ätiologie ist Gegenstand der Diskussion, eine virale Gense durch Epstein Barr Virus und/oder Pavova Virus wird vermutet (4). Eine direkte Beteiligung des HIV erscheint jedoch unwahrscheinlich. Hohe Dosen von Aciclovir sind therapeutisch (wenn auch nur von kosmetischer Bedeutung) wirksam (5). Die HL ist als prognostisch ungünstiger Parameter der HIV-Infektion Bestandteil der CDC-Verlaufsklassifikation (6).

Methoden

Im Rahmen einer HIV-Therapiestudie (7, 8) an 54 männlichen Patienten in den Stadien Walter Reed 2 - 4 mit Diäthyldithiocarbamat (Imuthiol®, DTC) wurden 15 Fälle von HL beobachtet. Die Patienten stellten sich wöchentlich vor und wurden in 6 - 12 wöchentlichen Abständen internistisch, dermatologisch und neurologisch untersucht und diverse Laborparameter wurden erhoben. Die mittlere Zeit der Nachbeobachtung der HL betrug 14 Monate (14 $\pm$ 4; 6,5 bis 23).

Die Diagnose wurde durch das klinische Bild, durch Ausschluß einer Candidose mit Hilfe quantitativer Bestimmung der Sproßpilze in einer definierten Menge an Rachenspülwasser (9) und ex-iuvantibus-Therapie mit Ketokonazol (500 mg tgl.) über 10 Tage (D. GREENSPAN, persönliche Mitteilung) gestellt. Die Diagnose wurde in drei Fällen zusätzlich durch Zungenbiopsie (10) gesichert. Die Untersuchung der Zungenbiopsie stützt sich histomorphologisch auf den Nachweis einer Parakeratose und ballonierter Epithelzellen (Koilozyten), immunzytochemisch auf den Nachweis von HPV- (humanes Papilloma-Virus) Antigen in Epithelzellen.

Die Bestimmung der Zelloberflächenmarker auf Lymphozyten (CD4, CD8, HLA-DR) erfolgte durch FACS-Analyse. Nicht aktivierte T-Zellen erscheinen HLA-DR negativ. Die Aktivierung der T-Zellen wird durch die Anzahl der HLA-DR positiven Gesamtlymphozyten abzüglich der Anzahl der HLA-DR positiven B-Lymphozyten (11) ausgedrückt.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

Die zellabhängige Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ wurde an der Haut durch das Aufdrücken von sieben verschiedenen Antigenen (Multitest Merieux®) ermittelt.

Ergebnisse

Die beobachteten Fälle von Haarleukoplakie traten bei 10 Patienten (66%) beidseitig und bei fünf Patienten (33%) unilateral an den Zungenrändern auf. Eine bei einem Patienten buccal auftretende Leukoplakie wurde auf eine lokal mechanische Irritation durch einen dislozierten Molaren zurückgeführt. Subjektive Beschwerden oder Beeinträchtigung durch die HL wurden von keinem Patienten angegeben. In fünf Fällen (33%) war eine Candidose vor der HL, in zwei Fällen (13%) gleichzeitig mit der HL und in sechs Fällen (39%) nach der Diagnose der HL innerhalb des Beobachtungszeitraumes diagnostiziert worden (Abb. 1).

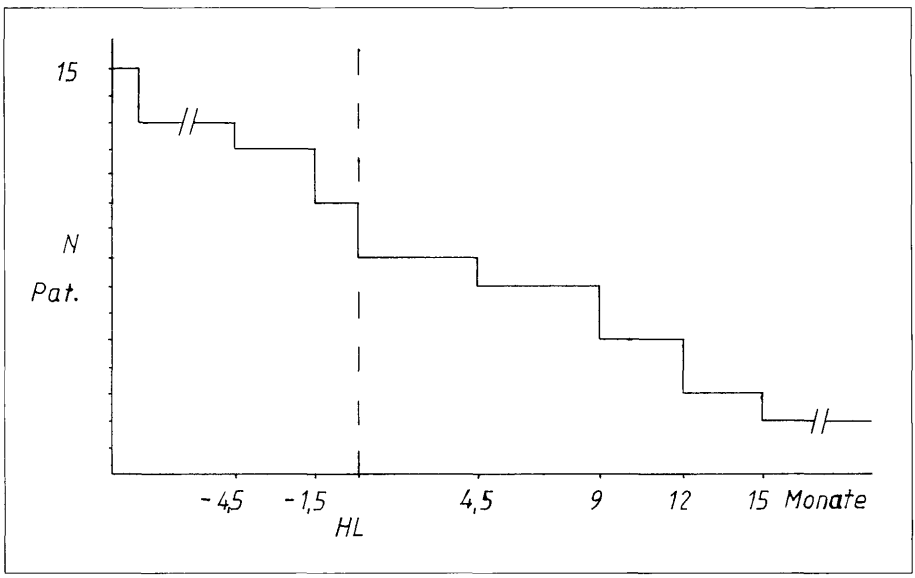

Abb. 1:

Entwicklung von oraler Candidose in zeitlicher Abhängigkeit von der Erstdiagnose der HL.

In zwei von drei Zungenbiopsien wurde das gleichzeitige invasive Auftreten von *Candida spp.* im Bereich der HL-Läsion nachgewiesen. Eine Progression zeigten im Beobachtungszeitraum 10 Patienten (66%) entsprechend der Walter Reed Klassifikation (Tab. 1).

Fünf Patienten entwickelten AIDS (Abb. 2), einer davon verstarb 10 Monate nach Diagnose der HL. Bei Diagnose der HL besteht eine ausgeprägte Aktivierung der T-Lymphozyten (HLA-DR: 24,3% ± 8,3; B1: 8,0% ± 3,6), die im Verlauf signifikant zunimmt; das CD4/CD8-Verhältnis sowie die relativen und absoluten CD4-Lymphozytenzahlen liegen im Mittel unterhalb der Norm und zeigen im Verlauf einen deutlichen Abfall. Bei 80% der Patienten findet man eine partielle Anergie im Hauttest (Multitest Merieux®); Die Neopterinwerte (12) sind im Mittel leicht erhöht, zeigen während des Beobachtungszeitraumes jedoch keinen Anstieg (Abb. 3).

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

TABELLE 1 **Walter-Reed-Stadien**

	vor	nach
WR 2	2	0
WR 3	0	0
WR 2/4	5	2
WR 4	1	1
WR 5	7	8
WR 6	0	5
Progression 10/15 (66%)		

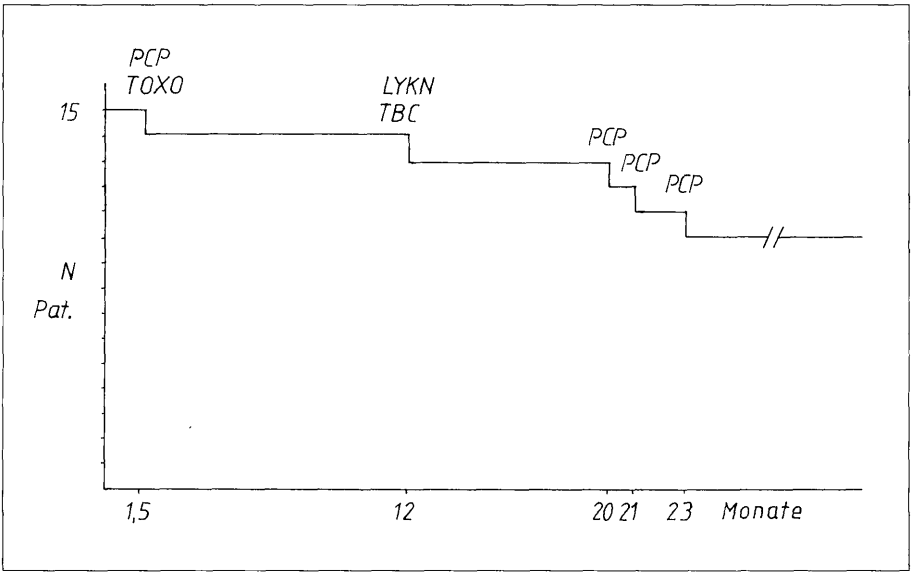

Abb. 2: Entwicklung des Vollbildes AIDS nach Erstdiagnose der HL.
PCP: *Pneumocystis carinii* Pneumonie; TOXO: cerebrale Toxoplasmose;
LYKN TBC: Lymphknotentuberkulose.

Zusammenfassung

Die HL geht im mittleren Beobachtungszeitraum von 14 Monaten bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Progression des Krankheitsstadiums und einer ungünstigen Veränderung von Laborparametern einher (CD4/CD8-Ratio, CD4-Lymphozyten, Aktivierung der Lymphozyten). Fünf von 15 Patienten entwickelten nach Erstdiagnose der HL innerhalb des Beobachtungszeitraumes das Vollbild AIDS.

Koinzidenz von HL und Mundpilz wird von mehreren Autoren beschrieben (3, 13). Die von uns beobachtete zeitliche Korrelation zwischen den beiden Veränderungen und das Auftreten invasiver Candidose im Bereich der HL-Läsion prädestiniert den Zeitpunkt des Auftretens der HL für den Beginn einer kurzzeitigen systemischen Pilztherapie mit anschließender oral-lokaler Prophylaxe.

Schlüsselwörter

Haarleukoplakie, orale Candidose, Prognose der HIV-Infektion, AIDS.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

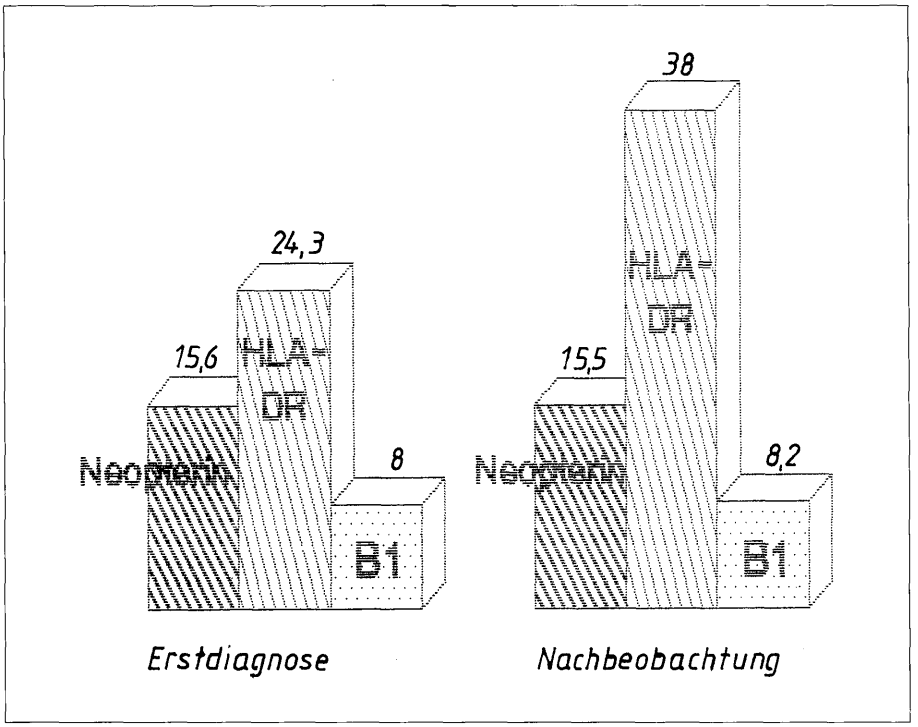

Abb. 3:

Aktivierung von hämatologischen Zellsystemen: mittlere Nachbeobachtung von 14 Monaten nach Erstdiagnose der HL; Neopterin in nmol/l; HLA-DR und B1 in Prozent positiver Lymphozyten im FACS (*fluorescence activated cell sorter*).

Summary

Prognostic relevance of oral hairy leucoplakia and therapeutic consequence

Oral hairy leucoplakia (HL) was first described in 1983 by D. GREENSPAN. This white lesion of the oral mucosa predominantly appears on the lateral border of the tongue in HIV positive subjects. The pathogenic mechanisms are still in discussion; EBV and papilloma viruses may play a role as etiological agents. HL is classified in the CDC definition as an early indicator of HIV infection with prognostic value. Performing a study on early stage HIV infection we diagnosed 15 cases of HL in HIV positive men. Oral candidiasis was diagnosed in five cases (33%) before, in two cases (13%) simultaneously and in six cases (39%) after the first diagnosis of HL. In two of three biopsies of the tongue positive for HL, hyphae were found in the specimen.

Ten patients (66%) progressed in Walter Reed staging and five patients (33%) progressed to AIDS within the mean observation period of 14 months. At the time of the first diagnosis of HL the number of CD4 positive lymphocytes and the CD4/CD8 ratio were reduced markedly and the skin reactivity to recall antigens was lower than normal in 80% of the patients. During the observation period the activation of T-lymphocytes increased significantly.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

The temporal correlation of occurrence of HL and oral candidiasis and the possible coincidence with invasive candidiasis predestinates the time of diagnosis of HL for starting a short term systemic antifungal therapy with subsequent local prophylaxis.

Key words

Hairy leucoplakia, oral candidasis, prognosis of HIV infection, AIDS.

Danksagung

Zu danken ist an dieser Stelle Herrn Listemann für die verläßliche Durchführung des Candida-Nachweises im Rachenspülwasser und Frau Doris Malinski für die beispielhafte pflegerische Betreuung der Patienten.

Literatur

1. GREENSPAN, D., GREENSPAN, J. S., CONANT, M. et al. (1984):
Oral "hairy" leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes group virus.
Lancet ii, 831-4.
2. JEORGA, I., REISINGER, E., VOGEL, M. (1988):
Leitfaden zur Pflege von AIDS-Patienten.
Hippokrates-Verlag Stuttgart, S. 33.
3. EVERSOLE, L. R., JACOBSEN, P., STONE, C. E. et al. (1986):
Oral condyloma planus (hairy leucoplakia) among homosexual men: A clinicopathologic study of thirty-six cases.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 61, 249 - 255.
4. GREENSPAN, J. S., GREENSPAN, D., LENETTE, E. T. et al. (1985):
Replication of Epstein-Barr Virus within the epithelial cells of oral "hairy" leucoplakia, an AIDS associated lesion.
N. E. J. Med. 313: 1564 - 1571.
5. SCHÖFER, H., OCHSENDORF, F. R., HELM, E. B., MILBRADT, R. (1987):
Treatment of oral "hairy" leucoplakia in AIDS patients with vitamin A acid (topically) or aciclovir (systematically).
Dermatologica 174, 150 - 151.
6. CENTER FOR DISEASE CONTROL (1986):
Classification System for Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus Infections.
MMWR 35, 334 - 339.
7. REISINGER, E., KERN, P., DIETRICH, M. (1988):
Klinische Erfahrungen mit Diäthyldithiocarbamat bei HIV-Infektionen.
Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 10, 287 - 292.
8. DIETRICH, M., REISINGER, E., ERNST, M., FLAD, H. D., KERN, P. et al (1987):
Placebo-controlled study of diethyldithiocarbamate in patients with PGL/ARC.
European Conference on Clinical Aspects of HIV Infection. Brüssel, 10 - 11. Dez. 1987. Abstract.
9. LISTEMANN, H., MEIGEL, W. (1987):
Eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Sproßzellen.
Mykosen 30/6, 263 - 270.
10. WINZER, M., GILLIAR, U. (1988):
Die Histopathologie der oralen "hairy" Leukoplakie.
Hautarzt 39, 213 - 216.
11. ERNST, M., ENNEN, J., REISINGER, E., KERN, P. (1987):
Surface Phenotype Patterns in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Healthy Donors and Patients with HIV Infection. Unexpected Expression of the Interleucin 2 Receptor in Monocytes.
Biotest Bulletin 3, 155 - 161.

©Österr. Ges. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, download unter www.biologiezentrum.at

12. REISINGER, E., KERN, P., SCHWANDER, S., DÖRLEMANN, A., PLETTENBERG, A., MEIGEL, W., DIETRICH, M. (1989):
Neopterin is a relevant diagnostic marker in HIV infection.
V. International Conference on AIDS. Montreal, June 4 - 9, 1989. Abstract.

13. GREENSPAN, D., GREENSPAN, J. S. HEARST, N. G. et al. (1987):
Relation of oral hairy leucoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS.
J. Infect. Dis. 155/3, 475 - 481.

KORRESPONDENZADRESSE:

Dr. Emil Reisinger
Medizinische Klinik der Karl-Franzens-Universität Graz

Auenbrugger Platz 15
A-8036 Graz · Austria

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie

Jahr/Year: 1989

Band/Volume: 11

Autor(en)/Author(s): Reisinger Emil C., Dettke T., Plettenberg A., Ernst M., Schwander S., Dörlemann A., Winzer M., Kern Peter, Meigel W., Dietrich M.

Artikel/Article: Prognostische Bedeutung der oralen Haarleukoplakie (HL) und therapeutische Konsequenzen - Erkenntnisse im Rahmen einer prospektiven HIV-Therapiestudie. 359-364