

## ABSTRACT

Blæredannelse i mundslimhinden kan forekomme af mange forskellige årsager. Den hyppigste årsag hertil er virusinfektioner, herunder herpes simplex- og varicella zoster-virusinfektioner. I disse tilfælde vil blærerne typisk have karakter af vesikler, det vil sige væskeansamlinger på under 5 mm, der typisk optræder i klynger. Blæredannelser i mundslimhinden kan også skyldes visse autoimmune sygdomme, hovedsageligt pemfigus vulgaris og pemfigoid. Blæredannelserne har karakter af bullae, der hurtigt brister og efterlader en eroderet slimhinde, som dækkes af fibrin. Desuden kan blæredannelser opstå som følge af genetiske sygdomme som fx epidermolysis bullosa. Endelig kan blæredannelser udløses som reaktion på fx lægemidler som ved erythema multiforme, der kan optræde i varierende grader. Blæredannende mundslimhindsygdomme er ofte forbundet med smerter og ubehag. I nærværende artikel gennemgås de mest almindelige sygdomme, der manifesterer sig med blæredannelse i mundslimhinden.

**EMNEORD** Bullous diseases | viral infections | The Nikolsky's sign



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:  
**KRISTINE RØN LARSEN**  
krrl@sund.ku.dk

## Mundslimhinde- forandringer med blæredannelser

**KRISTINE RØN LARSEN**, adjunkt, tandlæge, ph.d., Oral Patologi og Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

**METTE ROSE JØRGENSEN**, adjunkt, tandlæge, ph.d., Oral Patologi og Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

**ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN**, professor, tandlæge, ph.d., Oral Patologi og Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 14. april 2023

[Online før print]

**B**LÆRER I MUNDSLIMHINDEN kan have mange forskellige årsager. Blærer kan have en lokal årsag eller være tegn på en generaliseret og mere alvorlig sygdom. Små blærer i mundhulen (under 5 mm) kaldes for vesikler, mens større blærer kaldes bullae. Blæredannelser kan ses ved virale infektioner, autoimmune sygdomme, andre immunmedierede hud- og slimhindsygdomme og visse genetiske sygdomme, og endelig kan blæredannelser udløses reaktivt. Såfremt der ved den kliniske undersøgelse observeres blæredannelse(r), eller patienten oplyser om tilstedeværelse af blærer, der brister hurtigt, er det afgørende at udspørge til blærerens lokalisering og varighed og evt. involvering af hud, øjne, hår og negle. Den kliniske undersøgelse suppleres med undersøgelse for Nikolskys tegn. Dette gøres ved at applicere et fast tryk på sund gingiva med et stumpt instrument. Nikolskys tegn er positivt, såfremt ovenstående resulterer i blæredannelse eller epiteldeskvamering. Blæredannelsen eller epiteldeskvameringen skyldes, at epitelcellerne adskilles fra hinanden eller fra basalmembranen (1). Der kan ligeledes ses positiv blærespredningstest. Det vil sige, at ved tryk kan blærerne forskydes ud i det omkringliggende væv (2). I den nærværende artikel gennemgås de mest almindelige årsager til blæredannelse i mundslimhinden.

## ORALE VIRUSINFektionER

### Herpes simplex-virusinfektion

Herpes simplex virus (HSV)-infektionen kan være primær eller recidiverende. I mundslimhinden vil den primære infektion oftest være forårsaget af type 1-HSV. Virus søger fra overfladen via de sensoriske nervebaner til det nærmeste ganglion, hvor virus ligger i dvale. Her vil virus forblive resten af livet. Virus kan reaktiveres af forskellige årsager og udløse en recidiverende HSV-infektion (3,4). Den primære HSV-infektion, primær herpetisk gingivostomatitis, ses hovedsageligt hos børn, og hos hovedparten forløber infektionen asymptomatisk eller med beskedne symptomer. Infektionen manifesterer sig som små vesikler fortil i mundslimhinden og involverer undertiden læberne. Vesiklerne brister, konfluere og efterlader fibrinbelagte ulcerationer. På margo gingivae kan der ses halvmåneformede kraterdannelser. Vesikeldannelsen kan være ledsaget af feber og virusbetinget halsbetændelse (3,4). Hos voksne er den primære HSV-infektion ofte forbundet med udtalte symptomer, feber og påvirket almentilstand (3,4). I den voksne befolkning har 70-90 % antistoffer mod type 1-HSV (3,4).

Hos omtrent 30 %, som har haft en primær infektion, sker der en reaktivering (3,4). Reaktiveringen af type 1-HSV manifesterer sig som herpes labialis eller som en intraoral herpetisk stomatitis. Herpes labialis er karakteriseret ved prodromale symptomer i form af prikken, kløen og/eller brændende fornemmelse i et døgn tid forud for det egentlige sygdomsudbrud. Herefter opstår vesikler unilateralt på overgangen mellem hud og prolabium, som brister og danner ulcerationer med sårskorper inden for 1-2 dage. Hos immunkompetente personer ses spontan opheling i løbet af 7-10 dage. Ved intraoral herpetisk stomatitis ses små vesikeldannelser i klynger, der brister, konfluere og efterlader små ulcerationer. Ved intraoral herpetisk stomatitis kan smerte i mundslimhinden optræde før egentlig vesikeldannelse. Det er velkendt, at eksponering for skarpt sollys, menstruation, stress og immunsuppression kan udløse herpes labialis (3,4).

### Varicella zoster virus-infektion

Infektion med varicella zoster virus (VZV) kan være primær eller recidiverende. Varicella betragtes som en børnesygdom, der rammer mere end 90 % af uvaccinerede børn. I Danmark er vaccinen mod skoldkopper omfattet af egenbetaling bortset fra børn i særlige risikogrupper, herunder børn der skal gennemgå transplantation eller har leukæmi. Der foreligger derfor ikke præcise opgørelser over, hvor mange børn der vaccineres hvert år i Danmark. Den primære infektion manifesterer sig som varicella (skoldkopper). Varicella er næsten altid symptomgivende. Indledningsvist opstår der smerter i kroppen samt let til moderat feber. Herefter følger hudkløe og dannelse af vesikler, først på torso og senere i ansigtet og intraoralt. Antallet af vesikler kan variere betydeligt. Efter primærinfektionen ligger virus latent i de sensoriske rodganglier (5).

Få procent af befolkningen vil udvikle recidiverende infektion i form af herpes zoster ("helvedesild"). Herpes zoster ses oftest torakalt eller lumbalt, men kan også forekomme i ansigtet og intraoralt. I ansigtet og intraoralt optræder herpes zoster

næsten altid unilateralt og følger én eller flere af nervus trigeminus' grene. Ved hudlæsioner på apex nasi er infektionen ofte kompliceret med zoster ophthalmicus, og patienten skal straks henvises til øjnlæge. En recidiverende VZV-infektion har typisk en prodromal fase med feber, hovedpine, fotofobi og/eller slaphed i nogle dage. Præherpetisk neuralgi (med brændende smerter og ubehag samt prikkende og kløende fornemmelse) i det afficerede område kan være prodromalfasesymptomer 1-5 dage før vesikeldannelsen. Herefter ses vesikler unilateralt sv.t. én eller flere af grenene fra n. trigeminus. Postherpetisk neuralgi kan også forekomme. Denne tilstand defineres som smerter opstået mere end tre måneder efter klinisk synlig recidiverende VZV-infektion (5,6).

Incidensen af recidiverende VZV-infektion stiger med alderen og ses sjældent hos personer under 50 år. Immunkompromitterede patienter har en øget risiko for reaktivering af VZV (5,6). Der findes i dag vacciner mod varicella/herpes zoster (5).

## AUTOIMMUNE OG IMMUNMEDIERED E BULLØSE MUNDSLIMHINDESYGDOMME

### Pemfigoid

Pemfigoid er den hyppigst forekommende autoimmune blæredannende hudsygdom i Europa og Nordamerika. Hos omtrent 30 % af patienterne ses mundslimhindeaffektioner. I Storbritannien ses en årlig incidens på 20 pr. million i befolkningen som helhed, stigende til 300 pr. million hos personer over 80 år. Tilstanden rammer primært ældre mellem 65 og 75 år (7,8). Ved pemfigoid dannes der autoantistoffer (IgG og/eller IgA) mod komponenter i epitel-basalmembran-komplekset, herunder hemidesmosomerne. Histopatologisk viser dette sig som subepitelial spaltetdannelse, og diagnosen bekræftes ved immunfluorescensundersøgelse med påvisning af antistofbinding til basalmembranen (9,10).

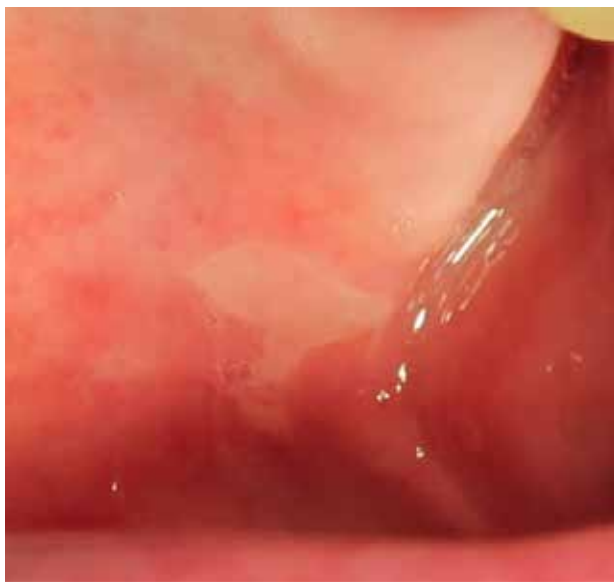
Pemfigoid inddeles i slimhindepemfigoid, der oftest afficerer mundslimhinden, og bulløs pemfigoid, som primært afficerer huden (9).

Slimhindepemfigoid kan involvere andre slimhinder, herunder især konjunktiva. Klinisk er tilstanden karakteriseret ved bullae, som kan optræde overalt i mundslimhinden. Når de væskefyldte blærer brister, efterlader de irregulære smertefulde erosioner, epiteldeskvamering og ulcerationer. Hvis gingiva er afficeret, ses typisk dekvamativ gingivitis. Bullae kan være fyldt med serum eller blod (Fig. 1). Heling sker relativt langsomt. Hos op mod 50 % af patienterne involverer tilstanden øjenslimhinden. Det kan resultere i sammenvoksninger mellem konjunktivas to lag på øjnlåg og øjeæblet (symblepharon), der efterfølgende kan føre til blindhed (9). Klinisk kan der konstateres positiv Nikolskys tegn, herunder også tegn på blærespredning (2).

### Pemfigus

Pemfigus er en sjælden blæredannende autoimmun sygdom. I Storbritannien er incidensen 7 pr. million borgere. Pemfigus inddeles i pemfigus vulgaris og pemfigus foliaceus. Mundslimhinden er sjældent involveret ved sidstnævnte (8). Ved pemfigus dannes der autoantistoffer mod komponenter i epitel- ▶

## Slimhindpemfigoid



**Fig. 1.** Bulla posteriori i palatum durum hos en patient med slimhinde pemfigoid.  
**Fig. 1.** Bulla located posteriorly in the palatum durum in a patient diagnosed with bullous pemphigoid.

## Pemfigus vulgaris



**Fig. 2.** Bulla samt kraftigt erythem hos patient med pemfigus vulgaris.  
**Fig. 2.** Bulla and severe erythema in a patient diagnosed with pemphigus vulgaris.

cellemembranerne, kaldet desmogleiner. Histopatologisk ses intraepitelial spaltedannelse, og ved immunfluorescensundersøgelse ses binding af autoantistoffer mod epitelcellemembraner (10,11). Visse lægemidler, bl.a. penicillamin og ACE-hæmmere, antages i sjældne tilfælde at kunne udløse såvel pemfigus vulgaris som pemfigus foliaceus. Tandbehandling kan i nogle tilfælde føre til oplussen af pemfigus. Tidligere var prognosen meget ringe, og sygdommen kan medføre mors, såfremt den ikke behandles med immunosuppressiv terapi (11).

Pemfigus vulgaris debuterer oftest intraoralt, hvor der opstår smerteforvoldende sår (Fig. 2). I mange tilfælde observeres ikke bullae, idet de brister meget hurtigt og efterlader sår. Klinisk ses typisk mange overfladiske og uregelmæssige ulcerationer, der heler meget langsomt. Efter uger til måneder afficeres huden, primært i ansigtet, i hovedbunden samt på truncus (12). Klinisk kan der påvises positiv Nikolskys tegn, herunder tegn på blærespredning (2).

### Oral lichen planus

Oral lichen planus (OLP) er en immunmedieret hud- og slimhindelidelse med en estimeret prævalens i Europa på 1,68 %. OLP optræder hyppigst hos midaldrende eller ældre, og oftere hos kvinder end mænd. Mange patienter med OLP har også affektioner af hud (65 %), negle og/eller genitalia (13).

Oral lichen planus kan inddeles i seks typer. Den bulløse type er den sjældnest forekommende, og den optræder oftest sammen med én eller flere af de andre typer (Fig. 3). Klare bullae kan ses overalt på mundslimhinden. Da blærerne hurtigt

## Oral lichen planus med bullae



**Fig. 3.** Bullae og enkelte hvide striae posteriori i kindslimhinden hos en patient med oral lichen planus.  
**Fig. 3.** Bullae and sporadic white striation located posteriorly in the buccal mucosa in a patient diagnosed with oral lichen planus.

brister, observeres bullae sjældent klinisk, men patienterne kan ofte oplyse herom. Heling efter ruptur sker hurtigt og er sjældent forbundet med smerter eller andet ubehag i modsætning til bullae ved pemfigoid og pemfigus.

## GENETISK BETINGEDE SYGDOMME MED BULLADANNELSER

### Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa (EB) er en sjælden arvelig sygdom, der skyldes en genmutation. Man kender til mutationer i 18 forskellige gener, der påvirker den kliniske form af sygdommen. De samme gener har også betydning for funktionen af flere organer, herunder øjne, mave-tarm-kanal, luftveje, urinveje og muskler. En mutation i et af disse gener medfører, at der opstår en defekt i de proteiner, der forankrer epitelet til basalmembranen eller i keratinerne i basalcellerne. Lokalisationen for blæredannelsen er afhængig af, hvilke proteinstrukturer der har genmutationsfejl og således også afgørende for klassifikationen af EB (14). EB omfatter følgende fire kategorier: EB simplex, EB junctionalis, EB dystrophica og Kindler EB. Det skønnes, at der hvert år fødes ét barn med EB i Danmark. Det vil sige, at hyppigheden er ca. 1:50.000. Hovedparten (75-85 %) af patienterne har EB simplex (15). En del af patienterne har ikke arvet sygdommen, men har nyopståede mutationer (16). Bullae kan ses ved EB simplex, EB junctionalis og EB dystrophica, men er hyppigst forekommende ved EB dystrophica og alvorlige former af EB simplex (16).

## TOKSISKE/KEMISKE/FYSISKE SKADER, HERUNDER LÆGEMIDDELINTERAKTIONER

Bullae og efterfølgende ulcerationer i mundslimhinden kan opstå som reaktion på en række eksogene påvirkninger. Ofte vil patienten kunne oplyse om forudgående hændelse og påvirkning. Denne type af mundslimhindeforandringer heler hurtigt igen. Det samme gør sig gældende for traumer forårsaget af eksponering for kulde eller varme.

Der kan også ses blæredannelse perioralt samt på læberne i forbindelse med en fytototoksisk reaktion. Det skyldes kontakt med planter, der indeholder fotosensibiliserende stoffer, der efterfølgende bliver udsat for sollys/UV-bestråling. Den mest kendte er formentlig bjørneklo, men fotosensibiliserende stoffer findes også i flere fødeemner fx citrusfrugter og selleri (17,18).

Toksiske reaktioner kan opstå som følge af brug af dentalmaterialer. Dentalmaterialer er biokompatible, men undertiden sker der spild eller lignende, der kan føre til blæredannelse i mundslimhinden (19). Det samme gør sig gældende for tandblegningsprodukter, primært de produkter der anvendes til hjemmeblegning, da det er svært for patienten at styre, hvor produktet rammer. Tillige kan patienten have købt et produkt online, som ikke er godkendt i EU, eller som indeholder andre kemiske komponenter end angivet (20).

Lægemedelreaktioner kan også udløse bulløse forandringer i mundslimhinden eller perioralt. Reaktionen kan skyldes det pågældende præparat direkte, eller at præparatet er fotosensibiliserende, og patienten er blevet eksponeret for sollys (21). Reaktionen vil ofte opstå kort tid efter påbegyndt behandling med det pågældende lægemiddel, men der kan være forsinkede

## Klinisk relevans

Blæredannelse i mundslimhinden kan være tegn på virusinfektioner, der kan kræve hurtig iværksættelse af antiviral behandling og i nogle tilfælde videre henvisning. I andre tilfælde kan blæredannelse skyldes alvorlige autoimmune sygdomme, der kræver udredning med biopsi og henvisning til speciallæge. Det er derfor selvsagt vigtigt at have kendskab til blæredannende mundslimhindsygdomme for at kunne stille relevant diagnose og vide, hvornår yderligere udredning og behandling er indiceret.

reaktioner, som optræder uger eller måneder efter påbegyndt behandling med fx ACE-hæmmere. I mundslimhinden ses makulae og bullae, der brister og efterlader konfluerende fibrinbelagte ulcerationer, især på læber, kinder, mundbund, den bløde gane og gingiva (22). Henvisning til praktiserende læge eller speciallæge er vigtigt i disse tilfælde. Differentialdiagnostiske overvejelser ved lægemiddel-inducerede ulcerationer og bulløse forandringer omfatter især udtalt aftøs stomatitis, herpetisk gingivostomatitis, oral lichen planus, pemfigoid, pemfigus vulgaris, lupus erythematosus og oral candidose (21).

## REAKTIVE BULLØSE MUNDSLIMHINDESYGDOMME

### Erythema multiforme

Erythema multiforme (EM) er en reaktiv hudsygdom, der i nogle tilfælde involverer mundslimhinden og det periorale område. EM inddeles i EM minor og EM major. Toksisk epidermal nekrolyse er den mest alvorlige form. EM minor udgør hovedparten (ca. 80 %) af tilfældene og involverer kun mundslimhinden, hvis den er forårsaget af HSV. Der er kun behov for behandling, såfremt patienten har symptomer.

EM major, som udgør den resterende del af tilfældene, involverer mundslimhinden. Der er tale om en meget alvorlig tilstand, der kræver akut henvisning til speciallæge. Den første del af behandlingen består i at finde den udløsende årsag, ofte vil det dreje sig om herpes simplex, hvorefter denne infektion behandles. Hvis der mistænkes en reaktion på et lægemiddel, seponeres det pågældende lægemiddel. Det kunne dreje sig om eksempelvis thiazider, penicilliner og NSAID. EM major kan kræve indlæggelse (3,23).

Klinisk vil der ses en symmetrisk reaktion i huden i form af kokarder (mørkerødt område omgivet af en hvid og en rød ring perifert på hænder og fødder). Disse kan udvikle sig til bullae. Patienter vil have udtalt sygdomsfølelse samt feber. Der kan ses involvering af huden, genitalier og mundslimhinden. I mundslimhinden kan alle områder være involverede, og reaktionen kan variere mellem enkelte aftelignende forandringer til talrige superficiele ulcerationer. På læberne ses skorpebelagte reaktioner. I mundslimhinden kan ses erosive eller bulløse forandringer. Reaktionen kan udvikle sig så omfattende, at der bliver tale om Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse med løsning af epitelet i huden og i den orale slimhinde (23). ♦ ▶

## ABSTRACT (ENGLISH)

**VESICULO-BULLOUS ORAL MUCOSAL LESIONS**

Blistering in the oral mucosa may occur due to different reasons. The most frequent cause of blistering in the oral mucosa is viral infections, including herpes simplex and Varicella-Zoster virus infections. Here, the blisters primarily present as vesicles, fluid accumulations of less than 5 mm that appear in clusters. Blisters in the oral mucosa can also be

caused by specific autoimmune diseases, mainly pemphigus vulgaris and pemphigoid. The blisters are characterized as bullae, which bursts easily and leave behind an eroded mucous membrane, which is covered by fibrin. A blistering oral mucosal disease is often associated with pain and discomfort. In this article, the most common diseases giving rise to blistering in the oral mucosa are reviewed.

## LITTERATUR

- Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S et al. Nikolsky's sign on the gingival mucosa: a clinical tool for oral health practitioners. *J Periodontol* 2008;79:2241-6.
- Polifka M, Krusinski PA. The Nikolsky sign. *Cutis* 1980;26:521-5, 526.
- Petti S, Lodi G. The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection. *Oral Dis* 2019;25:1850-65.
- Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med* 2008;37:107-21.
- Sjöberg WA, Jontell M. Orale virusinfektioner. *Tandlægebladet* 2016;120:522-9.
- Cobo M, Foulks GN, Liesegang T et al. Observations on the natural history of herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1987;6:195-9.
- Miyamoto D, Santi CG, Aoki V et al. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019;94:133-46.
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008;337:a180.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman MF et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015;172:867-77.
- Dabelsteen E. Molecular biological aspects of acquired bullous diseases. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:162-78.
- Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2014;13:477-81.
- Bystryjn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61-73.
- Jørgensen MR, Larsen, KR, Pedersen AML. Hvidlige mundslimhindeforandringer [Tandlægebladet 2023;127;xxx-xxx](#).
- Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC et al. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:78.
- Laimer M, Prodinger C, Bauer JW. Hereditary epidermolysis bullosa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:1125-33.
- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:1103-26.
- Kung AC, Stephens MB, Darling T. Phytophotodermatitis: bulla formation and hyperpigmentation during spring break. *Mil Med* 2009;174:657-61.
- Maniam G, Light KM, Wilson J et al. Recognition and treatment of phytophotodermatitis. *J Am Board Fam Med* 2021;34:398-401.
- Larsen KR, Johansen JD, Reibel J et al. Symptomatic oral lesions may be associated with contact allergy to substances in oral hygiene products. *Clin Oral Invest* 2017;21:2543-51.
- Alkahtani R, Stone S, German M et al. A review on dental whitening. *J Dent* 2020;100:103423.
- Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Dermatol Clin* 2020;38:523-33.
- Baričević M, Mravak Stipetić M, Situm M et al. Oral bullous eruption after taking lisinopril – case report and literature review. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:408-11.
- Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18:547-53.