

Grundlagen der Immunologie

28. Vorlesung: Mundschleimhautrekrankungen

Zoltán Kellermayer

Mundschleimhauterkrankungen

1. Autoimmun ulzerative/blasenbildende Erkrankungen
2. Rezidivierende orale Aphthen
3. Kandidose (Mundsoor)
4. Herpes Simplex

Autoimmun ulzerative/blasenbildende Erkrankungen

Mucous membrane pemphigoid



Pemphigus vulgaris



Epithel der Mundschleimhaut

Aufbau: hauptsächlich Zellen (vor allem Keratinozyten) + Basalmembran

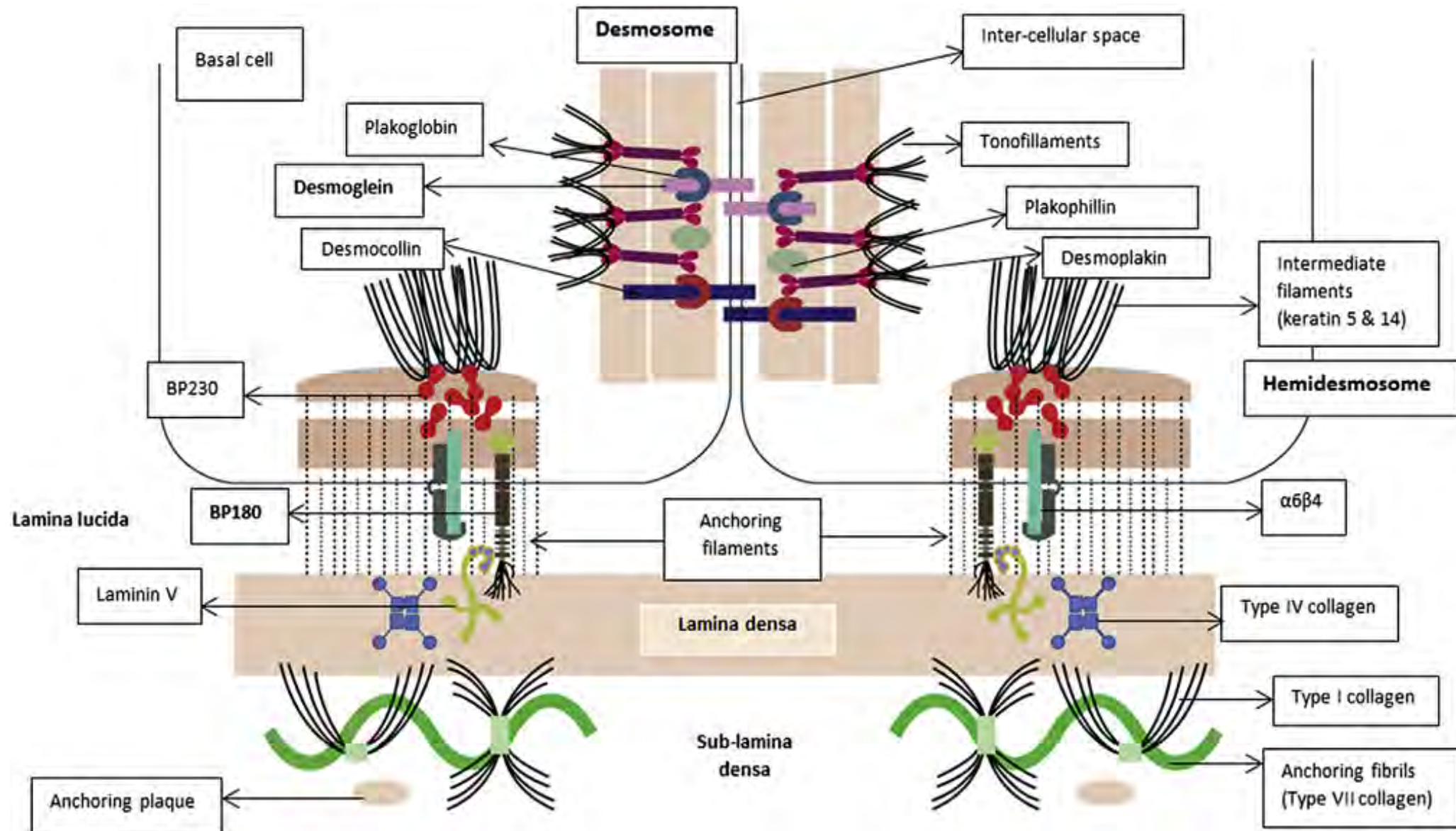
Basalmembran: bindet das Epithel zur Lamina Propria

Besteht aus: Basalzellplasmamembran + Lamina Lucida + Lamina Densa + Sublamina Densa

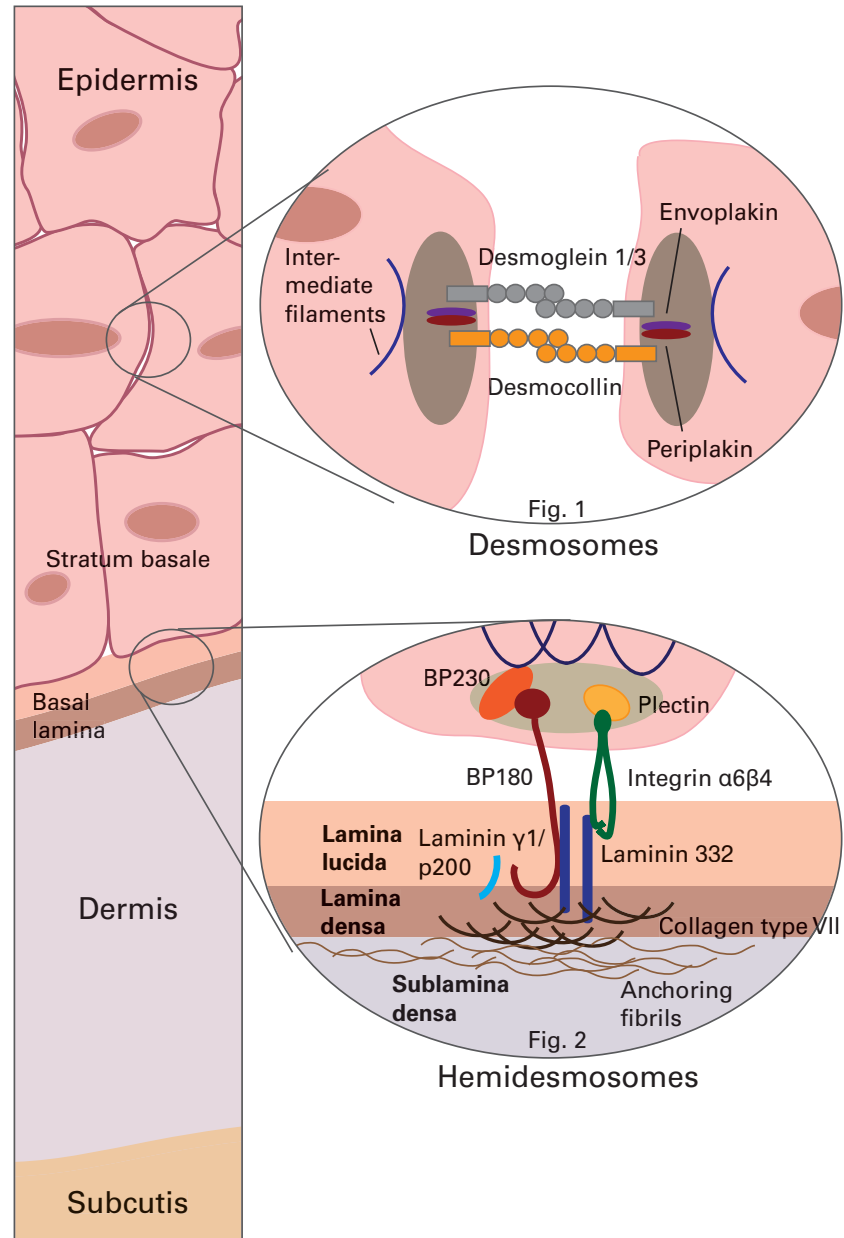
Zell – Zell Verbindungen: Desmosomen + Gap Junctions, Tight Junctions

Zell – Basalmembran Verbindungen: Hemidesmosomen

Epithel der Mundschleimhaut



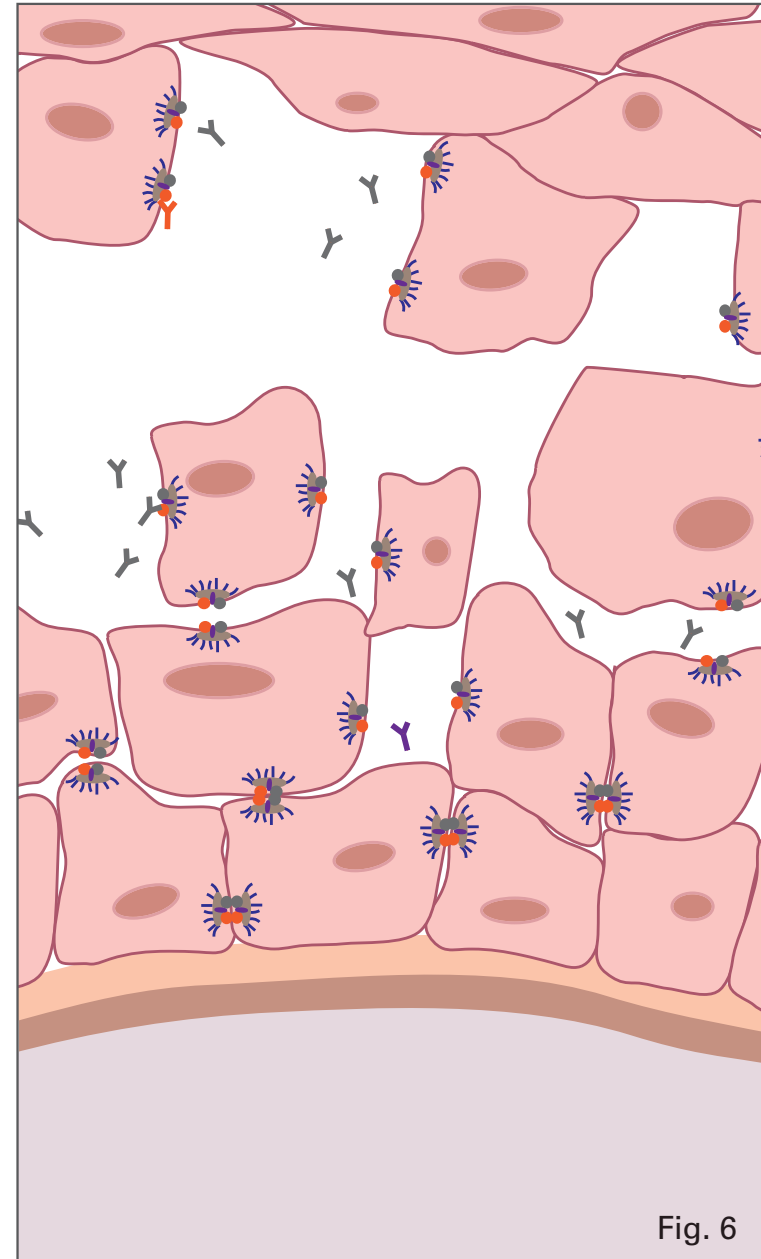
Epithel und Basalmembran (Auto-)Antigene



Epithel und Basalmembran (Auto-)Antigene

Pemphigus vulgaris

Desmoglein 3 (in Desmosomen wichtig)



Epithel und Basalmembran (Auto-)Antigene

Mucous membrane pemphigoid

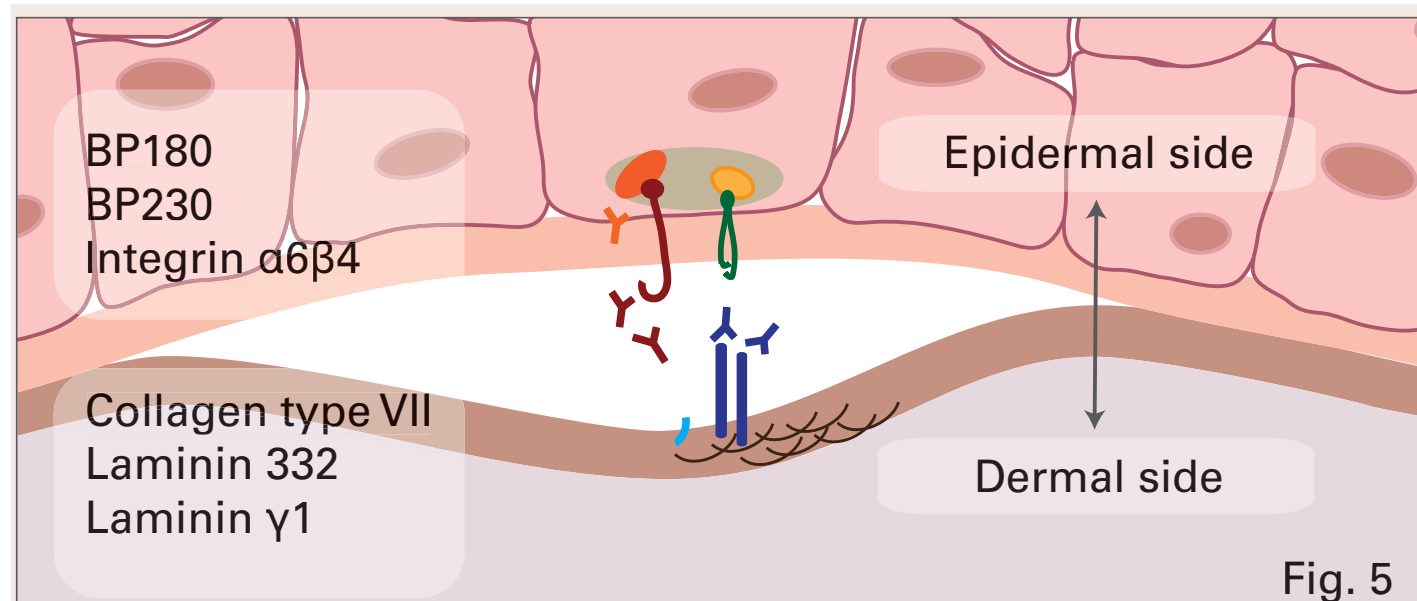
Laminine: nicht-Kollagen Glycoproteine

Laminin 5, Laminin 6

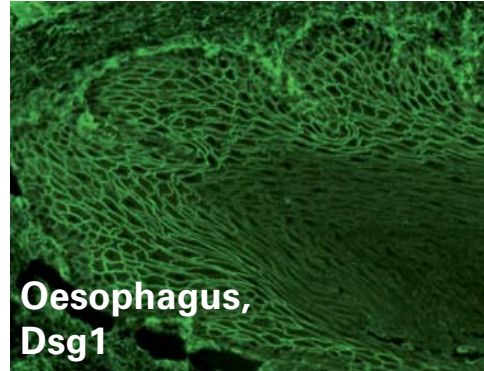
Bullöses Pemphigoid

BP180: Transmembranmolekül

BP230 (=BPAG1, *Bullous pemphigoid antigen 1*): Innere Platte des Hemidesmosoms



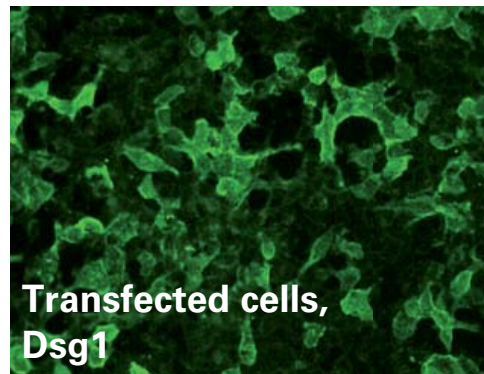
Diagnostik



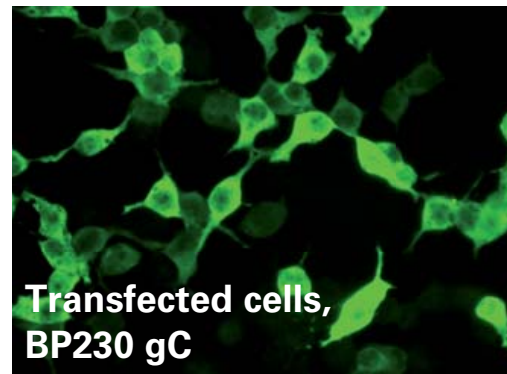
Oesophagus: detection of antibodies against **prickle-cell desmosomes** (pemphigus) and **basal lamina** (pemphigoid).



Salt-split skin: differentiation of autoantibodies against antigens of the epidermal (**BP180, BP230**) and dermal (**collagen type VII, laminin 332, p200**) sides of the skin.



Transfected cells: Monospecific detection of antibodies against **Dsg1, Dsg3** (pemphigus), **BP230 gC** (pemphigoid), and **collagen type VII** (EBA).



Rezidivierende orale Aphthen (RAS)

Gekennzeichnet durch Mundgeschwüre

Spontane Heilung in 7-21 Tagen

Prävalenz: ~10%

Genetik:

~90% Konkordanz bei monozygoten Zwillingen

Mögliche Assoziation von HLA-A2 und HLA-B12

Ursache: ~unbekannt

(Definition: Rezidivierende Geschwüre in der Mundhöhle in Abwesenheit von bekannten Systemischen Faktoren...)

Hypothese:

Unbekannter Auslöser (chemisch oder infektiös) → Verminderung der normalen Suppression → Autoimmunantwort gegen die Mundschleimhaut



Rezidivierende orale Aphten (RAS)

Forschungsergebnisse:

Autoantikörper gegen Epithelzellen (führt zu Zelltod)

Zytotoxische T-Zellen werden gegen die Mundschleimhaut sensibilisiert

Auslösendes Agens:

Mögliche Kreuzreaktion mit der Mundschleimhaut

Kandidat: Hitzeschock Protein (HSP) 60kDa

Mikrobielles HSP → stimuliert Mukosale Langerhanszellen → bildet T-Zellen die mikrobielles HSP + Homologes humanes HSP erkennen

Zahlreiche andere Typen von (non-Aphthösen) Mundgeschwüren mit zugrundeliegende Ursachen
(*Hämatologische Krankheiten, gastrointestinale Enteropathien, dermatologische Erkrankungen, etc...*)

Differentialdiagnose ist wichtig!

Mundhöhlen Kandidose (Soor)

Candida Spezies: anwesend in 40% der Bevölkerung

Soor: meist mit zugrundeliegenden Ursachen

Immunsuppression: Therapie, HIV

Präsenz anderer oraler Krankheiten

Xerostomie

Haupttypen:

Akute pseudomembranöse Kandidose (sehr junge oder ältere)

Akute atrophische Kandidose (Antibiotika)

Chronisch atrophische Kandidose (Prothese)

Chronisch hyperplastische Kandidose (Risiko einer malignen Transformation)

Erythematöse Kandidose (HIV Infektion)



Mukosale Immunantwort gegen Candida

Natürliche Immunantwort: **polymorphonukleäre** Zellen in Biopsien gefunden

Orale Kandidose in 40% der HIV+ und 75% der AIDS Patienten vorhanden → **T-Zellen** spielen Rollen

T_H1 : erhöhtes IL-12, IFN γ in Patienten beobachtet

T_H17 : erhöhtes IL-17 and IL-23 mit dem Schutz assoziiert

T_H17 -defiziente Patienten sind empfindlich für oraler Kandidose

IgA-Defizienz: erhöhte Prävalenz von oraler Kandidose → Rolle der **B-Zellen**

Sekretierte Aspartyl-Protease 2 (SAP2): wichtiges Candida Antigen

Immunisierung gegen SAP2 → Secretorische IgA-type Antikörper → Schutz im Mausmodell

Herpes Simplex

Normalerweise von Herpes Simplex Virus 1 (HSV1) verursacht

Prävalenz: 58% zwischen 14-49 jährigen

Primäre Infektion: *Herpes Gingivostomatitis*

Kinder oder junge Erwachsene

Pathogenese: lytische Vermehrung des Virus in Epithelzellen → Lyse der Keratinozyten

Immunantwort: Entzündung + Adaptive (neutralisierende Antikörper + CD8⁺ T_C)

Selbst-limitierend in Immunkompetenten Patienten

Characteristisches klinisches Erscheinungsbild: Ulzeration der Mundmukosa + Malaise, Fieber

Therapie: Azyclovir nur am Anfang der Infektion + symptomatische Behandlung



Herpes Simplex

HSV1: schnelle Übertragung zu peripheren sensorischen Nervenfasern des N. trigeminus

Retrograder Transport des Virus zum Trigemininalganglion

Bevor neutralisierende Antikörper erscheinen!!

Bleibt jahrelang latent

Reaktivierung: in 15-40% der seropositiven Patienten; erscheint als Herpes Simplex Labialis

Auslösende Faktoren: UV, Stress, Krankheit, Immunsupprimierter Zustand

Rekurrenz: normalerweise an der selben Stelle

Herpes Simplex Labialis

Virusmigration vom Nervenzellkörper zur Peripherie

infiziert und repliziert sich in Keratinozyten

Keratinozytentod → Entzündung → Papelbildung → Vesikel bilden sich

Spontanheilung in 7-10 Tagen

neutralisierende Antikörper erscheinen

T_H: produzieren IFN γ und IL-12

T_C: Zytotoxizität (Lyse der Keratinozyten!)