

O O R S P R O N K E L I J K E B I J D R A G E N

*Uit het Histologisch Laboratorium der
Rijksuniversiteit te Groningen
Hoofd: Prof. Dr. F. J. Keuning*

*Uit de Mondheekundige Universiteits-
kliniek te Groningen
Hoofd: Prof. M. Hut*

BESCHOUWINGEN OVER DE AARD VAN DE GINGIVA- HYPERPLASIE TEN GEVOLGE VAN HET GEBRUIK VAN FENYTOÏNE DOOR EPILEPTICI *)

DOOR W. A. M. v. D. KWAST
Hoofdassistent bij de Mondheekunde

Inleiding

In 1938 publiceerden Merritt en Putnam de resultaten van de behandeling van epileptici met Dilantine (1.). Dit anti-epilepticum wordt in Nederland in de handel gebracht als Difantoïne-Natrium en zal in de zesde uitgave van de Nederlandse Farmacopee Phenytoinum-Natricum worden genoemd.

Volgens deze publikatie zou in Fenytoïne een anti-epilepticum gevonden zijn, dat krachtiger werkt dan het voordien veel gebruikte Fenobarbital, terwijl de toxiciteit ervan gering zou zijn. In de loop van de hierop volgende jaren echter, is een reeks van mededelingen verschenen over verschillende nevenwerkingen van Fenytoïne.

In de medische literatuur wordt in dit verband genoemd een dermatitis, die 8 — 11 dagen na het begin van de Fenytoïnetherapie ontstaat bij ongeveer 10 pct der patiënten. Bij staken van de Fenytoïnetherapie verdwijnt deze dermatitis, terwijl hernieuwde toepassing meestal geen verdere huidverschijnselen provoceert. Ook zijn beschreven purpura, agranulocytose en eosinofilie als gevolg van het gebruik van Fenytoïne. Deze laatste verschijnselen worden ook gevonden bij het gebruik van andere medicamenten en dan beschouwd als gevolgen van een sensibilisatie.

Van tandheekkundige zijde is herhaaldelijk de aandacht gevestigd op een hyperplasie van de gingiva, optredende bij epileptici, die met Fenytoïne worden behandeld (zie afb. 1, 2, 3). Kimball (2) wees als eerste op dit verschijnsel. Deze gingivahyperplasie ontwikkelt zich zeer geleidelijk en wordt enkele maanden na het begin der Fenytoïnetoediening manifest. Beschreven wordt, dat de complicatie zich alleen voordoet bij patiënten met een althans gedeeltelijk aanwezig gebit. Patiënten met een totale gebitsprothese schijnen de hyperplasie niet te vertonen, terwijl ook in tandeloze zones van een gemutileerd gebit de afwijking zich niet voordoet.

*) Dit artikel werd reeds eerder gepubliceerd in „Acta Medica Scandinavica” (153—399—1956).

Een afdoende verklaring voor de ontstaanswijze van de afwijking is nog niet gevonden. Het leek gerechtvaardigd om de mogelijkheid van een allergische genese van de gingivahyperplasie nader te onderzoeken, omdat de andere genoemde nevenwerkingen van Fenytoïne naar alle waarschijnlijkheid een allergisch karakter hebben.

Materiaal en methoden

Bij een 23-tal patiënten met gingiva hyperplasie door gebruik van Fenytoïne, waarvan een deel op de afdeling Mondheelkunde werd behandeld, werd een voorlopig onderzoek ingesteld*).

Proefexcisies en excisies van hyperplastisch slijmvlies werden histologisch onderzocht; bloedserum werd elektroforetisch op zijn samenstelling nagegaan. Bij een aantal patiënten werden beenmergpuncties verricht, alsook morfologisch bloedonderzoek. Tevens werden lapjesproeven gedaan met Fenytoïne, opgelost in fysiologische zoutoplossing om een eventuele huidsensibilisatie te kunnen vaststellen.

Resultaten

Bij het histologisch onderzoek van de proefexcisies bleken zowel de met plaveiselepitheel beklede mucosa, alsook het fibrillaire bindweefsel van de submucosa, sterk hyperplastisch te zijn (Van Gieson kleuring).

In het submuceuze bindweefsel werden meer of minder diffuse infiltraten van zeer grote aantallen mononucleaire cellen aangetroffen. Deze cellen bleken vrijwel uitsluitend plasmacellen te zijn (methylgroenpyroninekleuring volgens Brachet, zie afb. 4). Soms vertoonden deze cellen in belangrijke mate een desintegratie.

Zeer algemeen worden de plasmacellen beschouwd als vormers der anti-lichamen. De steeds gevonden plasmacelleninfiltraten bleken in de meeste gevallen niet samen te hangen met een secundaire bacteriële ontsteking van de gingiva, zodat de mogelijkheid zich voordoet dat het hier inderdaad gaat om de vorming van allergische antistoffen in het hyperplastische gingivaweefsel.

Anti-stoffen behoren voor het merendeel tot de gamma-globulinen van het bloedserum. Sterke anti-lichaamvorming gaat gepaard met een stijging van het gammaglobulinegehalte in het bloedserum. Ook bij geneesmiddelallergieën is een hypergammaglobulinemie beschreven. Bij onze 23 patiënten met gingiva-hyperplasie werd in 20 gevallen een verhoging van het gammaglobulinegehalte gevonden (19 — 32,5 pct van het totale eiwit-gehalte, zie tabel 1). Slechts bij 3 patiënten ontbrak dit verschijnsel (zie tabel 2). Daarnaast werd ook een gammaglobulineverhoging gevonden bij enkele met Fenytoïne behandelde epileptici, die geen gingivahyperplasie vertoonden (zie tabel 3).

*) De patiënten waren verder afkomstig van de volgende inrichtingen: Stichting „Wagenborgen”, dir. K. J. Schaa f s m a. Stichting „Dennenoord”, dir. J. D o f f. „Meer en Bosch”, dir. Dr. A. M. L o r e n t z d e H a a s.

Naam van patiënt	Mate van gingiva-hyperplasie	Gamma-globuline	Plasma-cellen (beenmerg)	Eosinofilie (bloed)
TABEL 1				
I. v. d. M.	+	20.0%	0.5%	0.7%
A. Gr.	+	21.0%	—	4.0%
H. H.	+	22.0%	—	3.8%
G. St.	+	23.5%	—	geen eo's
H. W.	+	23.9%	0.8%	5.2%
H. St.	+	25.5%	—	5.1%
M. K.	+++	20.8%	—	—
E. Gr.	+++	21.6%	2.1%	0.6%
Chr. Schr.	+++	22.7%	—	—
R. de V.	+++	26.4%	0.7%	1.0%
Do.	+++	29.2%	—	—
G. J. B.	+++	32.5%	0.5%	8.0%
J. G.	+++	20.4%	—	2.9%
W. A. Ph.	+++	20.8%	—	—
R. J.	+++	22.4%	—	—
M. Ri.	+++	23.3%	2.6%	0.8%
P. de D.	+++	23.9%	—	4.0%
D. de B.	+++	24.0%	—	—
K. O.	+++	26.7%	—	—
A. D.	+++	26.8%	—	—
TABEL 2				
W. A.	+	10.6%	—	1.7%
A. B.	+	15.5%	—	geen eo's
J. Br.	+++	18.5%	1.0%	0.4%
TABEL 3				
H. S.	O	13.5%	—	3.9%
R. Cl.	O	18.5%	—	1.1%
A. H.	O	18.6%	—	—
Be.	O	19.4%	—	—
Chr. K.	O	20.9%	—	2.4%
Chr. M.	O	23.0%	—	0.6%
M. B.	O	23.3%	—	—

Legenda:

- O = geen gingivahyperplasie;
- +
- ++ = matige gingivahyperplasie;
- +++ = ernstige gingivahyperplasie;
- = niet verricht.

Met een versterkte antilichamenvorming resp. hypergamma-globulinemie gaat gewoonlijk een plasmacellenvermeerdering in de haemopoëtische organen gepaard.

Bij het onderzoek van de sternumpunctaten, verkregen bij 7 patiënten, waarbij telkens 1000 kernhoudende cellen werden geteld, werd evenwel slechts 0.5 pCt plasmacellen gevonden, hetgeen een normaal percentage is (zie tabel 1 en 2). De waarden, gevonden door Fadem (3) werden beschouwd als normaal. Deze onderzocht 100 beenmergbiopsieën en beschouwde 0.3 — 3.8 pCt plasmacellen op 1000 kernhoudende cellen als normaal.

Over de milt, waar een plasmacellenvermeerdering het meest te verwachten zou zijn, staan ons geen gegevens ter beschikking omdat het verrichten van een miltpunctie niet verantwoord was.

Bij het morfologisch bloedonderzoek is speciaal gelet op het percentage der eosinofiele leucocyten. Er bleek een lichte eosinofilie aanwezig bij slechts enkele patiënten (zie tabel 1).

Een lapjesproef gedaan op de huid met Phenytoinum-Natricum, opgelost in fysiologische zoutoplossing, viel steeds negatief uit. Een manifeste epidermale huidsensibilisatie was dus niet aanwezig.

De zeer duidelijke, constant aanwezige plasmocytair reactie in het hyperplastische gingivaweefsel zelf, wees op de mogelijk bijzondere betekenis van dit weefsel voor het immunologisch gebeuren, dat eventueel aan de afwijking ten grondslag zou liggen.

Om deze reden werd dan ook het submuceuze, fibrillaire bindweefsel van deze gingivae nader histologisch onderzocht. Zo werden o.a. bestudeerd de mucoïde grondsubstantie, het „impregnatie materiaal” van de collagene vezels, door middel van een toluïdine-blauw kleuring en daarnaast ook het patroon van de collagene vezelstructuur zelve door middel van de kleuring volgens Van Gieson.

De mucoïde grondsubstantie van het bindweefsel bevat polysacchariden-complexen (o.a. van het type hyaluronzuur en verschillende chondroitinesulfaten). Deze stoffen vertonen met toluïdineblauw een zgn. metachromatische kleurreactie, waarmee bedoeld wordt dat bij kleuring van deze stoffen een kleuromslag plaats heeft van blauw naar purper.

Normaal fibrillair bindweefsel vertoont slechts een zeer geringe of geen metachromasie bij kleuring met toluïdineblauw, vermoedelijk doordat de kleurbare zure groepen van de polysacchariden in complexen gebonden zijn met eiwitten, wellicht die van de collagene vezels zelf.

In het materiaal van al onze 23 patiënten werden in het fibrillaire gingivabindweefsel haarden gevonden met een zeer sterke metachromatische toluïdineblauw-kleuring (zie afb. 5).

In parallelcoupes gekleurd volgens Van Gieson kwam tot uiting, dat juist in de metachromatische haarden het patroon van de collagene vezels sterke afwijkingen vertoonde. Normaliter liggen deze vezels gerangschikt in regelmatig verlopende bundels; in het hyperplastische materiaal waren de vezels opgesplitst in fijnere fibrillen. Er

was een desorganisatie met „Auffaserung” van bundels en vezels. Tot in detail gingen de afwijkingen in de toluidineblauw en Van Gieson-preparaten parallel. Was in het Van Gieson-preparaat een enkele bundel in een gedesorganiseerd gebied onaangetast, dan ontbrak in de corresponderende toluidineblauw-coupe juist in deze bundel de metachromatische kleuromslag.

Sterke metachromatische kleurbaarheid der grondsubstantie is door Asboe-Hansen (4 en 5) bij talloze, zeer uiteenlopende pathologische toestanden in de huid aangetoond, waarbij ook hier de metachromasie gepaard ging met opsplitsing van de collageen vezels.

Bij één patiënt namen we waar, dat een aanzienlijke gingivahypertrofie geheel resorbeerde, nadat de Fenytoïnetoediening was gestaakt. De gammafractie van het bloedserum bleek hier bij een elektroforetisch serumonderzoek nauwelijks verhoogd te zijn (18.9 pCt op een totaal eiwitgehalte van 7.7 g. pCt = 1.5 g. pCt.). Proefexcisie wees uit, dat er geen metachromasie en geen collageenafwijkingen waren, terwijl er slechts een enkele plasmacel werd gevonden.

Aan de hand van een patiënt zullen de beschreven waarnemingen worden geïllustreerd.

Deze patiënt, geboren in 1922, lijdt sedert vele jaren aan epilepsie. Hij is verder in goede conditie.

Sinds 27-3-1951 gebruikt hij 3×75 mg. Fenytoïne per dag. Er heeft zich een aanzienlijke hyperplasie van de gingiva ontwikkeld, waarvan patiënt betrekkelijk weinig last ondervindt. Bij mondinspectie bleek het gebit redelijk verzorgd; er waren enkele vullingen. De mondhygiëne was redelijk, er was geen tandsteen. De kleur van het mondslijmvlies was geheel normaal. Teken van een bacteriële ontsteking waren er niet. Het gebit was nagenoeg geheel aanwezig.

Onder locale anesthesie is een proefexcisie verricht. In de coupe, gekleurd met methylgroen-pyronine (Brachet), bleken grote infiltraten van plasmacellen aanwezig (zie afb. 4). Na elektroforetisch serumonderzoek*) bleek er een hypergammaglobulinemie van 32.5 pCt op een totaal eiwitgehalte van 7.7 g. pCt ofwel 2.5 g. pCt.

De normale waarden zijn 12-15 pCt van het totale eiwitgehalte. Er is dus een sterke verhoging van de gammafractie.

In het sternumpunctaat waren er op 1000 getelde cellen, 5 plasmacellen (0.5 pCt), een niet-verhoogd aantal**).

Bij kleuring met toluidineblauw: sterk metachromatische haarden (zie afb. 5).

Parallelcoupe, gekleurd volgens Van Gieson: desintegratie van de collageen vezels in de metachromatische zones (zie afb. 5). Bij

*) De elektroforese bepalingen zijn verricht in het Centraal Laboratorium van het A.P.S.A.Z., hoofd A. Groen.

**) De beenmergpuncties werden verricht in de Geneeskundige Kliniek van het A.P.S.A.Z. (Prof. Dr. F. S. P. van Buchem) door E. Mandema.

morfologisch bloedonderzoek bleek er een lichte verhoging van het percentage eosinofiele leucocyten, namelijk 8 pCt (normaal 2-4 pCt). De verrichte lapjesproef viel negatief uit.

Beschouwing

Nevenwerkingen van geneesmiddelen kunnen o.m. zijn toxisch ofwel allergisch van aard. Een juiste differentiatie tussen deze beide vormen is in de praktijk niet altijd eenvoudig te maken.

Toxische verschijnselen kunnen in principe bij iedere patiënt ontstaan, b.v. wanneer bij de toediening van het geneesmiddel bepaalde grenswaarden wat betreft dosering en concentratie worden overschreden.

Voor het ontstaan van allergische verschijnselen is de hoeveelheid toegediend medicament van veel minder belang. Bepalend is hier een voorafgaande sensibilisatie door dezelfde of een chemisch verwante stof. De na de sensibilisatie optredende reactie is kwalitatief abnormaal en mist elk verband met de normale farmacologische potentie van het geneesmiddel; geneesmiddelen met zeer uiteenlopende werking geven vaak dezelfde allergische verschijnselen. Individuele dispositie van de patiënt en het sensibiliserende vermogen van het geneesmiddel bepalen hier voor een belangrijk gedeelte de verschijningsvormen en de frequentie van de optredende nevenverschijnselen. Het juiste immunologische mechanisme van de geneesmiddelallergieën is onbekend. Waaronder b.v. een Penicillineovergevoeligheid zich presenteert als urticaria en een Pyramidon-allergie als agranulocytose, is nog niet te verklaren.

Er zijn verschillende argumenten aan te voeren, om de hier beschreven gingivahypertrofie te beschouwen als een allergisch verschijnsel. In de eerste plaats is het vrijwel zeker, dat de genoemde andere nevenverschijnselen van Fenytoïne allergisch van aard zijn. Bovendien is van de hydantoïnederivaten, waartoe Fenytoïne behoort, bekend, dat ze een sterk sensibiliserend vermogen hebben (Lindemayr (6)). Het feit, dat de orale reactie blijkens de opgaven in de literatuur klinisch bij ongeveer 40 pCt der patiënten optreedt, is hiermee in overeenstemming.

Verdere argumenten zijn dan nog de grote infiltraten van plasmacellen in het hyperplastische weefsel en de in de meeste gevallen optredende hypergammaglobulinemie.

Ook bij andere geneesmiddelallergieën is hypergammaglobulinemie waargenomen. Robertson (7) beschreef enkele gevallen, aan de hand waarvan hij een samenhang suggereerde tussen overgevoeligheid voor sulfonamiden en het voorkomen van hypergammaglobulinemie en plasmacellenwoekeringen. Ook Klein en Block (8) beschreven de samenhang tussen plasmacellenwoekeringen, hyperglobulinemie en overgevoeligheidstoestanden.

Onafhankelijk van de eventuele toxische dan wel allergische genese van de gingivahyperplasie rijst de vraag, waarom juist de gingiva op een dergelijk specifieke wijze reageert. Er zijn in dit verband meerdere

mogelijkheden: óf het medicament oefent zijn werking uit door direct contact met het mondslimvlies tijdens het innemen van de Fenytoïne-tabletten, óf Fenytoïne dan wel afbraakprodukten ervan worden via het speeksel uitgescheiden. Ook zou Fenytoïne (of afbraakprodukten) langs hematogene weg zijn specifieke werking op het mondslimvlies kunnen uitoefenen. De eerste mogelijkheid is uit te sluiten, aangezien Fenytoïne, „enteric-coated” toegediend aan enkele patiënten, toch een gingivareactie te voorschijn riep.

Een poging om Fenytoïne aan te tonen in speeksel langs microchemische weg is mislukt*). Waarschijnlijk gaat het hier om hoeveelheden, die zo gering zijn, dat de kwalitatieve aantoonbaarheid hierdoor erg wordt bemoeilijkt. Het onderzoek naar Fenytoïne of afbraakprodukten ervan in speeksel zal dan ook langs chromatografische weg nog worden voortgezet. In een latere publikatie zullen de resultaten van dit onderzoek worden meegedeeld, evenals van een onderzoek naar de specificiteit van de gevonden antilichamen, verricht met behulp van radioactief Fenytoïne.

Naar de aard van het allergische mechanisme dat eventueel aan de gingivahyperplasie ten grondslag zou liggen, kunnen we slechts gissen. Men kan zich afvragen of als gevolg van een uitscheiding via het speeksel na binnendringen in de tandpockets juist in de gingiva de geconjugeerde antigenen ontstaan van Fenytoïne of afbraakprodukten met bindweefselsubstanties. Een andere mogelijkheid is, dat juist in de gingiva afbraakprodukten gaan dienen als gesubstitueerde bouwstoffen voor het bindweefsel en als zodanig antilichamen oproepen.

Samenvatting

De mogelijkheid van een allergische grondslag van de gingiva-hyperplasie, optredende bij het gebruik van Phenytoinum-Natricum wordt besproken.

Een voorlopig onderzoek is hiertoe verricht bij 23 patiënten.

Histologisch worden in het hyperplastische weefsel dichte plasmacellen aggregaten gevonden en bindweefselafwijkingen, die een gelocaliseerde „collageenziekte” suggereren.

Langs elektroforetische weg wordt bij de meeste patiënten een duidelijke hypergammaglobulinemie gevonden; plasmocytosis in het beenmerg kan niet worden aangetoond.

Ter beantwoording van de vraag, waarom juist de gingiva op een zo specifieke wijze reageert, worden enkele speculatieve mogelijkheden genoemd.

Zusammenfassung

Es wird die Möglichkeit einer allergischen Basis bei der nach dem Gebrauch von Phenytoinum-Natricum auftretenden Gingiva-Hyperplasie besprochen.

Vorläufige Untersuchungen an 23 Patienten ergaben histologisch in dem hyperplastischen Gewebe zahlreiche Plasmazellen Aggregate und Veränderungen im Bindegewebe, die eine lokalisierte Kollagenkrankheit vortäuschen.

*) Verricht in de apotheek van het A.P.S.A.Z., hoofd: T. H u i z i n g a.

Auf elektrophoretischem Wege wurde bei den meisten Patienten eine deutliche Hypergammaglobulinaemie gefunden; Plasmocytosis im Knochenmark konnte nicht festgestellt werden.

Als Antwort auf die Frage, warum gerade die Gingiva auf eine solche spezifische Art reagiert, werden einige spekulative Möglichkeiten angeführt.

Summary

A preliminary investigation was performed on 23 patients with gingival hyperplasia due to Phentoin-Sodium.

Histologically a very definite plasmocytic reaction in the hyperplastic gingival tissue was found.

The fibrillar connective tissue showed some changes, which suggest a localised „collagen disease“.

Electrophoretically, hypergammaglobulinemia was found in most patients; Plasmocytosis in bone-marrow biopsies was absent.

The possibility of an allergic basis for the gingival hyperplasia is discussed, while speculations are made as to the reason for the specific involvement of the gingiva.

Literatuur:

1. H. Merritt en T. J. Putnam (1938). Sodium-Diphenylhydantoinat in Treatment of convulsive Disorders. J.A.M.A. 111 — 1069.
2. O. P. Kimball (1939). The Treatment of Epilepsy with Sodium-Diphenylhydantoinat. J.A.M.A. 112 — 1244.
3. Fadem (1953). Differentiation of Plasmocytic Responses from Diseases on the Basis of Bone-Marrow Findings. Cancer. 5 — 128.
4. G. Asboe-Hansen (1950). The Variability in the Hyaluronic Acid Content of the Dermal Connective Tissue under the Influence of Thyroid Hormone. Acta Dermato-Venereologica. 30 — 221.
5. G. Asboe-Hansen (1950). A Survey of the Normal and Pathological Occurrence of Mucinous Substances and Mastcells in the Dermal Connective Tissue in Man. Acta Dermato-Venereologica. 30 — 338.
6. Dr. W. Lindemayr. Arzneimittellexantheme. Verlag Wilhelm Maudrich. Wenen 1954.
7. T. Robertson (1950). Extensive Plasmocytosis and Hyperglobulinemia with Hypersensitivity Reaction. American Journal of Medicine. 9 — 315.
8. H. Kleinen M. Block (1953). Bone Marrow Plasmocytosis. The Journal of Hematology. 8 — 1034.
9. Prof. Dr. F. J. Keuning — Persoonlijke Mededeling.