

Altækir sjúkdómar og birtingarmynd þeirra í munni

– hluti 1



KARIN GARMING LEGERT, DÓSENT, DDS, PHD, SVIÐ GREININGAR MUNNSJÚKDÓMA OG SKURÐLÆKNINGA MUNNS, DEILD TANNLÆKNINGA OG LYFLÆKNINGA MUNNS, KJÁLKA OG ANDLITS, TANNLÆKNADEILD KAROLINSKA SJÚKRAHÚSSINS, SVÍPJÓÐ

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, PRÓFESSOR, DDS, PHD, DEILD LYFLÆKNINGA OG MEINAFRÆÐI MUNNS / LÍFFRÆÐI MUNNS OG ÓNÆMISMEINAFRÆÐI, TANNLÆKNADEILD, HEILBRIGÐIS- OG LÆKNAVÍSINDASVIÐ, HÁSKÓLINN Í KAUPMANNAHÖFN, DANMÖRK

GITA GALE, DDS, PHD, DEILD LYFLÆKNINGA OG MEINAFRÆÐI MUNNS, TANNLÆKNADEILD, SAHLGRENSKA AKADEMÍAN VIÐ HÁSKÓLANN Í GAUTABORG, SVÍPJÓÐ

VICTOR TOLLEMAR, STUNDAKENNARI, DDS, PHD, SVIÐ GREININGAR MUNNSJÚKDÓMA OG SKURÐLÆKNINGA MUNNS, TANNLÆKNADEILD, KAROLINSKA SJÚKRAHÚSIÐ, SVÍPJÓÐ

HELLEVI RUOKONEN, AÐJÚNKT, DDS, PHD, EMBA, DEILD SKURÐLÆKNINGA OG SJÚKDÓMA Í MUNNI, KJÁLKA OG ANDLITI, MIÐSTÖÐ SJÚKDÓMA Í HÖFÐI OG HÁLSI, HÁSKÓLASJÚKRAHÚSIÐ Í HELSINKI OG HÁSKÓLINN Í HELSINKI, FINNLAND

SAARA KANTOLA, FORSTÖÐUMAÐUR, DDS, PHD, ÞJÁLFUNARMÍÐSTÖÐ TANNLÆKNA, HEILBRIGÐISÞJÓNUSTA AUSTURBOTNSSÝSLU, OULU, FINNLAND

CECILIA LARSSON WEXELL, DÓSENT, DDS, PHD, RÁÐGJAFI OMFS, DEILD MUNN- OG KJÁLKASKURÐLÆKNINGA, HÁSKÓLASJÚKRAHÚSIÐ Í SKÅNE, LUNDUR; DEILD MUNN- OG KJÁLKASKURÐLÆKNINGA OG LYFLÆKNINGA MUNNS, TANNLÆKNADEILD, HÁSKÓLINN Í MALMÖ; LÍFEFNADEILD, SAHLGRENSKA AKADEMÍAN, HÁSKÓLINN Í GAUTABORG, SVÍPJÓÐ

BENTE BROKSTAD HERLOFSON, PRÓFESSOR, DDS, PHD, DEILD MUNNSKURÐLÆKNINGA OG LYFLÆKNINGA MUNNS, TANNLÆKNINGASVIÐ, HÁSKÓLINN Í OSLÓ - RÁÐGJAFI, SVIÐ MUNN- OG KJÁLKASKURÐLÆKNINGA, DEILD HÁLS-, NEF- OG EYRNALÆKNINGA – HÖFUÐ-, HÁLS- OG UPPBYGGINGARSKURÐLÆKNINGAR, HÁSKÓLASJÚKRAHÚSIÐ Í OSLÓ, NOREGUR

TENGLIÐUR: KARIN GARMING LEGERT, karin.garming.legert@ki.se

SAMPYKKT TIL ÚTGÁFU 11. OKTÓBER 2023

TANNLÆKNABLAÐIÐ 2024; 42(2): 59-70

doi: 1033112/tann.42.2.3

ÁGRIP

Vefir í munni geta orðið fyrir breytingum eða skaða vegna sjúkdóma sem hafa aðallega áhrif á önnur líkamskerfi. Einkenni slíkra altækra sjúkdóma sem birtast í munni geta verið afar breytileg bæði hvað varðar tíðni og birtingarmynd. Einkenni altækra sjúkdóma sem birtast í munni geta verið fyrstu einkenni bráðra eða langvinnra sjúkdóma og geta hafist mörgum árum áður en altæk einkenni koma fram og sjúkdómur greinist. Einnig geta sjúklegar breytingar í munnslímhúð, kjálkum og aðliggjandi svæðum haft áhrif á almennt heilbrigði sjúklings. Vaxandi lífslíkur og framfarir í heilbrigðisþjónustu valda því að líklegt er að fjöldi einstaklinga með einkenni altækra sjúkdóma sem birtast í munni muni aukast jafnt og þétt. Mikilvægt er að bregðast hratt og vel við hugsanlegum einkennum altækra sjúkdóma sem birtast í munni til að auka lífsgæði sjúklinga. Einkenni í munni geta verið fyrstu merki um undirliggjandi altækan sjúkdóm og geta fylgt eða verið undanfari sjúkdómsgreiningar. Tannlæknar gegna því mikilvægu hlutverki við greiningu og tilvísun sjúklinga með hugsanlega altæka sjúkdóma. Ef kviðverkir, niðurgangur og einkenni frá meltingarvegi fylgja einkennum í munni ætti tannlæknir að vísa sjúklingi tafarlaust áfram til nánari læknisrannsóknar. Mikilvægt er að tannlæknir fylgi meðferð sjúklings eftir í samvinnu við lækni þar sem versnun einkenna í munni getur bent til aukinnar sjúkdómsvirkni.

Lykilorð: Munnur, altækur, sjúkdómar, einkenni

HELSTU ATRIÐI

Einkenni frá munni geta verið fyrstu merki um altækan kvilla eða sjúkdóm.

Krefjandi getur verið að greina einkenni altækra sjúkdóma sem birtast í munni og því kann sjúkdómsgreining að tefjast.

Mikilvægt er að þekkja einkenni í munni sem tengjast meðferð altækra sjúkdóma

Tannlæknar þurfa að hafa þekkingu til að greina og meðhöndla tímalega einkenni altækra sjúkdóma sem birtast í munni

STAÐREYNDAREITUR UM KLÍNÍSKT GILDI

Einkenni altækra sjúkdóma sem birtast í munni eru teikn og einkenni sjúkdóms eða kvilla annars staðar í líkamanum. Nákvæm skoðun munnhols getur gefið til kynna undirliggjandi altækan sjúkdóm, sem gerir snemmbúna greiningu og meðferð viðkomandi sjúkdóms og birtingarmyndar hans í munni mögulega. Því er mikilvægt að tannlæknar þekki tengsl munnheilsu og almenns heilbrigðis.

INNGANGUR

Einkenni sem benda til altækra sjúkdóma geta komið fram í munnholi, kjálka og andlitssvæði hvenær sem er í sjúkdómsferlinu. Slík einkenni geta verið fyrstu einkenni bráðra eða langvinnra sjúkdóma og geta hafist mörgum árum áður en altæk einkenni koma fram og sjúkdómur greinist. Versnun fyrirbyggjandi sjúkdóms getur valdið einkennum í munni. Einnig geta sjúklegar breytingar í munnslímhúð, kjálkum og aðliggjandi svæðum haft bein eða óbein áhrif á almennt heilbrigði sjúklings. Enn fremur geta altækir sjúkdómar haft áhrif á virkni munn- og andlitssvæðis eða almenna munnheilsu sjúklings.

Í þessari grein verður farið yfir áhrif hnúðabólgu (e. granulomatous diseases) og ýmissa tegunda blóðleysis. Í næstu grein verður rætt um lyfjatengt beindrep í kjálka, geislunarbeindrep, langvinna hýsilssótt og veirusýkingar. Í greininni Algengar meinsemdir í munnslímhúð verður farið yfir birtingarmyndir húðsjúkdóma í munni.

ALTÆKIR SJÚKDÓMAR OG BIRTINGARMYND ÞEIRRA Í MUNNI

Hnúðabólga

Hnúðabólga (e. granulomatous diseases) tilheyrir stórum hópi sjúkdóma sem allir mynda bólguhnúða (e. granuloma). Bólguhnúður er staðbundin uppsöfnun bólgufrumna, þar á meðal átfrumna, sem renna saman við aðrar átfrumur og mynda þannig margkjarna risa-

frumur. Hnúðabólgujúkdómar sem mestu máli skipta fyrir tannlækna eru hnúðabólga í munni og andliti (e. orofacial granulomatosis), Crohns-sjúkdómur og Melkerson-Rosenthal heilkenni.

Hnúðabólga í munni og andliti

Skilgreining

Hnúðabólga í munni og andliti er langvinnur bólguhnúðasjúkdómur sem hefur áhrif á slímhúð í munni og andlitssvæði. Hnúðabólga í munni og andliti getur komið fram fyrir, samhliða eða eftir greiningu Crohns-sjúkdóms (1). Tengsl milli hnúðabólgu í munni og andliti annars vegar og Crohns-sjúkdóms hins vegar hafa verið þekkt áratugum saman þar sem þessir sjúkdómar deila bæði klínískum og vefjameinafræðilegum eiginleikum, ástæða þess er þó enn óljós. Ef Crohns-sjúkdómur er einnig til staðar ríkir ekki eining um hvort líta skuli á hnúðabólgu í munni og andliti sem aðgreindan sjúkdóm eða sem hluta af sjúkdómsmynd Crohns-sjúkdóms (1). Einnig er ekki samstaða um hugtakanotkun. Sumir fræðimenn hafa sagt að líta beri á hnúðabólgu í munni og andliti sem kemur fram ásamt Crohns-sjúkdómi í meltingarvegi sem Crohns-sjúkdóm í munni, en aðrir telja að líta skuli á hnúðabólgu í munni og andliti sem aðgreindan sjúkdóm.

Aldur og nýgengi

Hnúðabólga í munni og andliti getur komið fram á hvaða aldri sem er en er oftast til staðar hjá börnum og yngri fullorðnum (1, 2). Algengi sjúkdómsins er talið vera á bilinu < 0,1–0,8% og virðist mest hjá einstaklingum af keltneskum uppruna (3). Ólík hugtakanotkun veldur því að erfitt er að bera saman gögn milli landa. Sumar rannsóknir greina milli hnúðabólgu í munni og andliti eftir því hvort Crohns-sjúkdómur er einnig til staðar, en í öðrum rannsóknum er þessi greinarmunur ekki gerður.

Áhættuþættir

Nokkrir áhættuþættir eru taldir hugsanlegir, svo sem umhverfis- og ónæmisfræðilegir þættir, sýkingar og ofnæmisviðbrögð. Hnúðabólga í munni og andliti er flókinn sjúkdómur og hefur líklega fjölþættar orsakir. Ofangreind tengsl við Crohns-sjúkdóm hafa leitt til rannsókna á erfðabreytileika í NOD2-litningi (e. nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), enn hafa þó ekki greinst gögn sem benda til erfðafræðilegs næmis fyrir hnúðabólgu í munni og andliti (3, 4). Um mjög flókinn sjúkdóm er að ræða, með margar hugsanlegar orsakir og áhrifaþætti.

Klínísk einkenni

Klínísk einkenni hnúðabólgu í munni og andliti eru einstaklingsbundin. Einkenni geta komið fram í vörum, kinnum, tannholdi, tungu, gómi og botni munnhols. Algengustu einkenni eru bólga í vörum og andliti sem getur þróast á nokkrum klukkustundum eða dögum og líkist þannig ofsabjúg (e. angioedema) og IgE-ofnæmisviðbrögðum. Hnúðabólga í munni og andliti getur einnig valdið meinsemdum eins og sprungu í munnvikum (e. angular cheilitis), upphleyptum blettum aftast í koki (e. cobblestone phenomenon), sáramyndun, slímhúðarflipum (e. tag formation) og slímhúðarhryggjum (e. mucosal ridges) ásamt ofvexti og roða í tannholdi (1, 5). Oftast koma fleiri en eitt þessara einkenna fram samtímis (Myndir 1–5).

Orofacial granulomatosis, vör



Mynd 1. Bólga í slímhúð vara við hnúðabólgu í munni og andliti.
Figure 1. Swelling of the labial mucosa in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatosis, búkkal slímhúð



Mynd 2. Upphleyptir blettir aftast í koki (e. cobblestone phenomenon) í slímhúð vinstri kinnar við hnúðabólgu í munni og andliti.
Figure 2. Cobblestone phenomenon in the left buccal mucosa in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatosis, gómur



Mynd 3. Upphleyptir blettir aftast í gómi (e. cobblestone phenomenon) við hnúðabólgu í munni og andliti.
Figure 3. Cobblestone phenomenon in the palate in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatosis, slímhúðarflipi



Mynd 4. Slímhúðarflipi við hnúðabólgu í munni og andliti.
Figure 4. Mucosal tag formation in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatosis, ofvöxtur tannholds



Mynd 5. Ofvöxtur í tannholdi við hnúðabólgu í munni og andliti.
Figure 5. Gingival hyperplasia in orofacial granulomatosis.

Meingerð

Flestar rannsóknir benda til þess að helstu orsakavaldar séu umhverfisáhrif, erfðafræðilegt næmi, truflun í ónæmiskerfi og ójafnvægi í örveruflóru. Í nokkrum rannsóknum eru leiddar líkur að því að ofnæmi fyrir innihaldsefnum og aukefnum matvæla geti verið orsakavaldur þar sem 60–68% sjúklinga með hnúðabólgu í munni og andliti greindu frá fæðuofnæmi (6, 7). Tengsl hnúðabólgu í munni og andliti annars vegar og Crohns-sjúkdóms hins vegar benda til að erfðafræðilegt næmi sé til staðar en engin gögn styðja erfðafræðilegt næmi hvað varðar hið fyrrnefnda eingöngu (3, 4). Truflun í ónæmiskerfi getur verið afleiðing af óeðlilegri ónæmissvörun við tilteknum mótefnavaka. Rannsóknir á T-frumum, B-frumum og átfrumum benda til þess að ónæmissvörun við hnúðabólgu í munni og andliti sé af völdum T1-hjálparfrumna (8, 9). Ójafnvægi í örveruflóru getur átt þátt í þróun hnúðabólgu í munni og andliti þó nákvæmur verkunarháttur sé ekki þekktur (10, 11). Erfitt er að meta hvort einhver einn þessara fjögurra þátta gegni mikilvægara hlutverki en annar (Mynd 6).

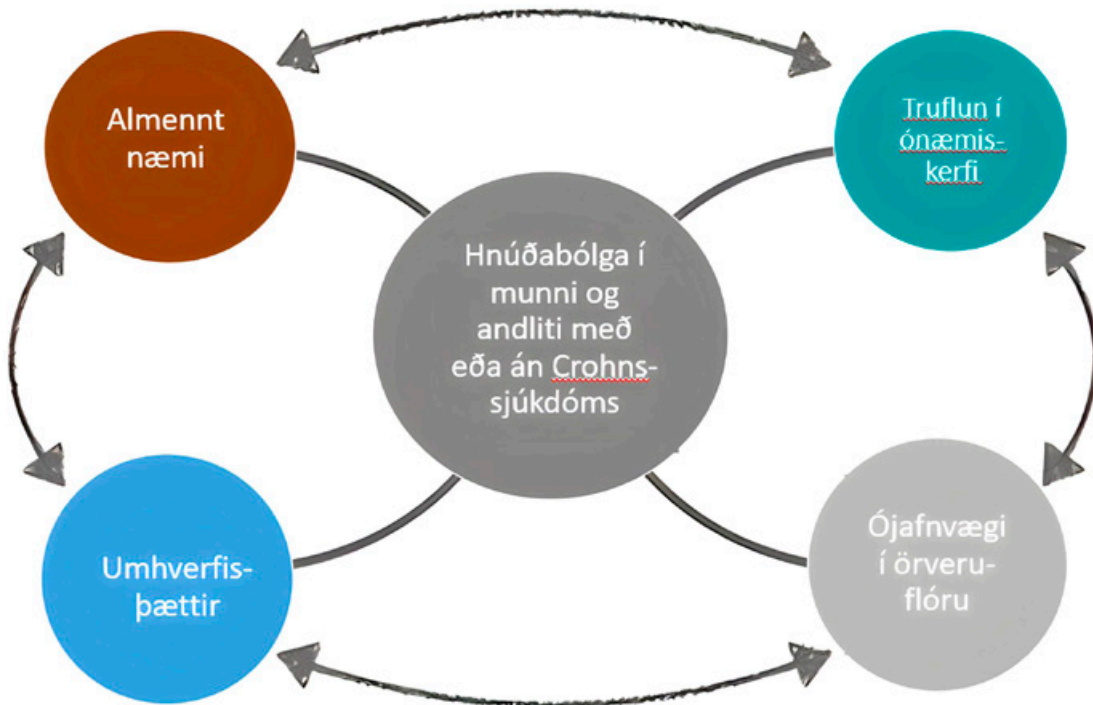
Greining

Greining byggist á klíniskum, vefjafræðilegum og ónæmis-meinafræðilegum niðurstöðum ásamt upplýsingum úr sjúkrasögu. Erfiðleikar við túlkun klínískra teikna og einkenna tefja oft greiningu. Þar sem einkennandi bólgu-hnúðar eru ekki alltaf til staðar í vefjasýnum nægja klínísk einkenni ásamt upplýsingum úr sjúkrasögu til að greina hnúðabólgu í munni og andliti. Við töku vefjasýnis skal fara djúpt í bandvef neðan þekjulags á svæði þar sem þroti og áþreifanleg fyrirferð eru til staðar.

Mismunagreining

Melkerson-Rosenthal heilkenni er sjaldgæfur sjúkdómur sem veldur svipuðum einkennum í munni og andliti (sjá aftar). Sjúkdómurinn kemur oft fram í barnæsku eða á unglínárum, rétt eins og hnúðabólga í munni og andliti. Sarklíki (e. sarcoidosis) er hnúðabólgu sjúkdómur sem leggst yfirleitt á lungu en getur komið fram í öðrum líffærum, svo sem húð, eitlum og munni. Þegar hann kemur fram í munnslímhúð getur það valdið roða, sáramyndun og bólguhnúðum sem ekki eru ystandi (e. noncaseating).

Orofacial granulomatosis, orsakafraedi



Mynd 6. Líkleg kenning um orsök hnúðabólgu í munni og andliti.
Figure 6. A plausible theory behind the aetiology of orofacial granulomatosis.

Ofsabjúgur (e. angioedema) veldur bólgu í munni og andliti og kemur oftast fram á vörum. Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð við mat, lyfjum eða efnum sem notuð eru á tennur geta valdið þrota og bólgu í munni og andliti. Ofsabjúgur og ofnæmi koma yfirleitt hratt fram. Hnúðager með fjölæðabólgu (e. granulomatosis with polyangiitis, áður Wegners-hnúðaaæðabólga) getur einnig haft áhrif á munnslímhúð og valdið bólguhnúðum og æðabólgu með drepi í smáum æðum (12). Hnúðager með fjölæðabólgu einkennist af einkennum frá nefi og skútum ásamt áhrifum í lungum og nýrum. Sjúkdómurinn sést oftast í efri hluta öndunarvega. Tannholdsbólga með útlit sem minnir á jarðarber getur verið fyrsta merki um hnúðager með fjölæðabólgu í munnholi. Ráðlagt er að vísa sjúklingi til lyflæknis. Vefjameinafræðileg einkenni bólguhnúða geta einnig komið fram vegna viðbragða við t.d. tannfyllingum eða tannréttingabúnaði. Berklar eru einnig langvinnur hnúðabólgu sjúkdómur sem kemur yfirleitt fram í lungum en getur haft áhrif á mörg líkamskerfi ásamt munnholi. Berklar eru algengastir í þróunarlöndum og meðal ónæmisbædra sjúklinga. Berklar geta lagst á mjúkvef í munnholi og kjálkabein, aðallega neðri kjálka. Smit getur orðið við eða stuttu eftir tanndrátt, gegnum sár í slímhúð eða borist með blóðsmiti og/eða um sogæðakerfi. Klínísk einkenni berkla geta minnt á vefjaskemmd í umrótarvef, ígerð eða sáramyndun í munnslímhúð með eða án eitlastækkunar.

Meðferð

Hjá sjúklingum með hnúðabólgu í munni og andliti er mikilvægt að ganga úr skugga um hvort einkenni frá munni tengist bólgu í meltingarvegi. Rannsóknir sýna að í vefjasýnum úr speglun ristils og neðsta hluta smágirnis má sjá makró- og/eða míkróskópískar bólgubreytingar hjá 54% sjúklinga með hnúðabólgu í munni og andliti sem ekki hafa einkenni frá meltingarvegi (1). Því ættu tannlæknar að íhuga að vísa sjúklingum sínum til meltingarsérfræðings. Mikilvægt er að meðferð sé þverfagleg. Einn af fyrstu þáttum við meðferð hnúðabólgu í munni og andliti ætti að vera breytingar á mataræði og að forðast fæðu sem getur komið einkennum af stað. Bensóöt og kanill geta hugsanlega valdið einkennum eða gert þau verri og rannsóknir hafa sýnt að bensóat- og kanillaust mataræði dregur úr einkennum (6, 13). Ráðlagt er að framkvæma næmispróf á matvælum.

Ýmis lyf má nota til að draga úr bólgu við hnúðabólgu í munni og andliti, þar á meðal barkstera til staðbundinnar og almennrar notkunar, ónæmistemprandi lyf og sýklalyf.

Horfur

Hnúðabólga í munni og andliti er langvinnur sjúkdómur sem kemur í köstum. Horfur fara eftir alvarleika sjúkdóms og viðbrögðum við meðferð. Sjúklingar með hnúðabólgu í munni og andliti samhliða Crohns-sjúkdómi hafa alvarlegri svipgerð sjúkdóms og því skilar meðferð síður árangri.

BÓLGUSJÚKDÓMAR Í MELTINGARVEGI

Undir bólgusjúkdóma í meltingarvegi falla aðallega tveir sjúkdómar, þ.e. Crohns-sjúkdómur og sáraristilbólga. Þetta eru langvinnir sjálfvaktir sjúkdómar sem hafa áhrif á allan meltingarveginn (14). Crohns-sjúkdómur getur verið til staðar í hvaða hluta meltingarvegarins sem er, þó algengast sé að hann finnist í enda dausgarnar (e. ileum) og ristli en sáraristilbólga er ávallt bundin við ristil. Einkenni utan meltingarvegar eru til staðar í 5–50% tilvika bólgusjúkdóma í meltingarvegi, þessi einkenni geta meðal annars verið bólga í æðahjúp auga (e. uveitis), hryggliðkvilli (e. spondyloarthropathy) og frumkomin trefjunargallrásabólga (e. primary sclerosing cholangitis) (15). Mikilvægt er að frumkomin trefjunargallrásabólga sé greind eins fljótt og auðið er því henni fylgir aukin hætta á gallrásakrabbameini (16). Einkenni frá munni geta komið fram mörgum árum fyrir altæk einkenni og greiningu bólgusjúkdóma í meltingarvegi. Tannlæknar gegna því mikilvægu hlutverki við snemmbúna greiningu og meðferð sára í munni.

Crohns-sjúkdómur er langvinnur sjúkdómur sem kemur í köstum og veldur þverveggjarbólgu (e. transmural intestinal inflammation) í afmörkuðum hlutum meltingarvegar. Áhrif sjúkdómsins geta komið fram í munnslímhúð. Eitt einkenna hans eru bólguhnúðar í slímhúð meltingarvegar. Ef sjúkdómur sem hefst í barnæsku er ekki meðhöndlaður getur það truflað vöxt barnsins (17, 18). Þegar einkenni í munni koma fram samhliða Crohns-sjúkdómi annars staðar í meltingarvegi er stundum talað um Crohns-sjúkdóm í munni. Í öðrum tilvikum er litið á einkennin sem hnúðabólgu í munni og andliti og þar af leiðandi sem aðskilinn sjúkdóm (1).

Sáraristilbólga er einnig langvinnur bólgusjúkdómur í meltingarvegi sem kemur í köstum og einkennist af slímhúðarbólgu sem byrjar neðarlega í ristli en getur breiðst um allan ristilinn (19).

Aldur og nýgengi

Nýgengi bólgusjúkdóma í meltingarvegi fer vaxandi um allan heim, sérstaklega í nýiðnvæddum löndum þar sem nýgengi Crohns-sjúkdóms er á bilinu 0,4 til 22,8 á hver 100.000 mannaár og sáraristilbólgu á bilinu 2,4 til 44,0 á

hver 100.000 manna (14, 15). Nýgengitíðni á heimsvísu er hæst í Svíþjóð, Kanada og Skotlandi.

Við bólgusjúkdóm í meltingarvegi er algengi einkenna í munni frá 0,7% til 37% hjá fullorðnum og frá 7% til 23% hjá börnum (20–23). Breytileika í algengi má hugsanlega rekja til ólíkra rannsóknarsniða ásamt stærð og samsetningu rannsóknarþýðis hverju sinni.

Crohns-sjúkdómur getur komið fram á hvaða aldri sem er þó flestir greinist fyrir þrítugt. Einnig er lítilsháttar aukið nýgengi hjá 70 til 80 ára einstaklingum. Sýkingar í frumbersku hafa hugsanlega verndaráhrif gegn Crohns-sjúkdómi (24). Talið er að slíkar sýkingar skapi ákveðið jafnvægi milli forbólgymyndandi (e. proinflammatory) og þolörvandi ferla sem veitir vörn gegn bólgusvörun við örvun af völdum mótefnavaka. Ýmsar rannsóknir sýna að tíðni Crohns-sjúkdóms er hærrí í þróaðri löndum með hærrí lífsgæðastaðla en í þróunarlöndum.

Sáraristilbólga getur komið fram á hvaða aldri sem er. Aldursdreifing virðist vera tvískipt, þar sem toppar verða í greiningu á tvítugs- og þrítugsaldri og svo aftur á aldursbilinu 50–80 ára, en nýgengi Crohns-sjúkdóms er hæst á aldrinum 20–29 ára (25).

Klínísk einkenni

Klínísk einkenni bólgusjúkdóms í meltingarvegi eru einstaklingsbundin en flestir sjúklingar finna fyrir kviðverkjum, niðurgangi og þyngdartapi. Sjúklingar með bólgusjúkdóm í meltingarvegi fá gjarnan sótthita og finna fyrir þreytu. Einkenni í munni af völdum bólgusjúkdóms í meltingarvegi geta verið sértæk eða ósértæk af völdum vannæringar og lyfja. Sár sem líkjast munnangri, bólga í vörum, sprunga í munnvikum, slímhúðarflípar og upphleyptir blettir aftast í koki benda frekar til Crohns-sjúkdóms. Í virkum fasa Crohns-sjúkdóms geta komið fram sár í munnslímhúð sem líkjast sárum sem koma fram í meltingarvegi. Sár í munni geta þó orðið þrálát og langvinn á sama stað án þess að gróa.

Einkenni í munni af völdum sáraristilbólgu geta verið sértæk, t.d. pyostomatitis vegetans (PV) sem einkennist af graftarbólum í tannholdi, eða ósértæk, t.d. endurtekin sár sem líkjast munnangri, atrópísk tungubólga, brunatilfinning í munnslímhúð, sprunga í munnvikum, munnþurrkur, bragðtruflanir, andremma og tannhaldsbólga (25, 26). Birtingarmynd sáraristilbólgu í munni getur verið einkennalaus og komið fram fyrir eða samhliða virkum sjúkdómsfasa. Greint hefur verið frá hærrí tíðni tannátu og tannhaldssjúkdóma hjá sjúklingum með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (23, 27).

Meingerð

Orsök og meinafræði bólgusjúkdóma í meltingarvegi er enn óþekkt en er líklega fjölþætt með flóknu samspili erfðafræðilegs næmis, breytinga á örveruflóru í meltingarvegi og umhverfisþátta sem trufla ónæmissvörun (28). Þó er erfitt að meta hvort einhver einn þessara þátta gegni mikilvægara hlutverki en annar.

Erfðafræðilegt næmi er vel þekktur áhættuþáttur Crohns-sjúkdóms. Í sænskri rannsókn frá árinu 2013 kom fram að 14% sjúklinga með Crohns-sjúkdóm áttu skyldmenni með bólgusjúkdóm í meltingarvegi. Í rannsóknnum á genamengjum hafa greinst yfir 200 genasamsætur tengdar bólgusjúkdómi í meltingarvegi, þar af eru 37 sértækar fyrir Crohns-sjúkdóm (29–31).

Áhættuþættir

Rétt eins og við á um hnúðabólgu í munni og andliti eru nokkrir áhættuþættir taldir hugsanlegir, svo sem umhverfisþættir, erfðafræðilegt næmi, truflun á ónæmiskerfi og röskun á örveruflóru. Síðkomið ofnæmi fyrir innihaldsefnum og aukefnum í matvælum, bætt hreinlæti, fækkun sýkinga í frumbersku og tóbaksnotkun eru nokkrir umhverfisþættir sem gætu aukið líkur á þróun Crohns-sjúkdóms (32, 33). Í lok 6. áratugar 20. aldar var kenning um ættgengi bólgusjúkdóma í meltingarvegi meðal nákominna skyldmenna viðurkennd en það var ekki fyrr en árið 2001 sem sýnt var fram á tengsl milli frávíka í NOD2-litningi og Crohns-sjúkdóms (3, 4). Síðar kom fram að frávík í NOD2-litningi tengjast flóknari sjúkdómsmynd Crohns-sjúkdóms. Talið er að sáraristilbólga sé sjúkdómur sem tengist breytingum í T2-hjálparfrumum þar sem meðfætt ónæmiskerfi kemur bólguviðbrögðum í áunna ónæmiskerfinu af stað (25).

Nokkrar vísbendingar liggja fyrir um hvernig örveruflóra stuðlar að þróun bólgusjúkdóma í meltingarvegi en ekki hefur tekist að greina sértækar örverur sem hafa mest áhrif á sjúkdómsmyndun. Þess í stað virðist vera um ójafnvægi í örveruflóru að ræða sem hefur áhrif á milliverkanir milli hýsils og örvera (34).

Slíkt ójafnvægi virðist myndast af völdum skertrar getu slímhúðar í meltingarvegi til að drepa bakteríur (34). Talið er að sýkingar í frumbersku skapi ákveðið jafnvægi milli forbólgymyndandi og þolörvandi ferla sem veitir vörn gegn bólgusvörun við örvun af völdum mótefnavaka. Þolmyndun í munni gegnir mikilvægu hlutverki við að koma í veg fyrir ofursvörun T-frumna við örveruflóru og sjúkdómsvaldandi örverum. Þolmyndun í munni hefst í frumbersku og bælir með virkum hætti ónæmissvörun við skaðlausum mótefnavökum í fæðu eða örveruflóru (35).

Talið er líklegt að bætt hreinlæti og notkun sýklalyfja í þróuðum löndum sé áhættuþáttur í meingerð bólgu-sjúkdóma í meltingarvegi (30, 31). Vaxandi tíðni slíkra sjúkdóma í fyrrum þróunarlöndum styður þessa tilgátu.

Sígarettureykingar eru sá umhverfisþáttur sem mest hefur verið rannsakaður og tengist tvöfalt aukinni hættu á myndun Crohns-sjúkdóms. Athyglisvert er að reykingamenn virðast varðir gegn byrjunareinkennum sáraristilbólgu en þó er vitað að reykingar eru áhættuþáttur fyrir þróun sjúkdómsins (36). Aðrir áhættuþættir eru meðal annars útsetning fyrir sýklalyfjum í æsku og takmarkað trefjainnihald í fæðu.

Greining

Greining bólgu-sjúkdóma í meltingarvegi byggir á nokkrum samhlíða rannsóknum, þar á meðal klínisku, lífefnafræðilegu og vefjafræðilegu mati, greiningu calprótektíns í hægðum, holspeglun (e. endoscopy) og þversniðsmyndrannsóknum. Ekki er til eitt algilt greiningarpróf. Þegar grunur leikur á að einkenni frá munni tengist altækum sjúkdómi gegna tannlæknar hlutverki við greiningu.

Vefjameinafræðileg einkenni Crohns-sjúkdóms eru meðal annars myndun bólguhnúða og frávik í uppbyggingu kirtilhola (e. focal crypt) ásamt staðbundinni eða dreifðri langvinnri bólgu sem inniheldur eitifrumur og plasmafrumur, ásamt músíni á virkum sjúkdómssvæðum. Ekki er samstaða um fjölda þeirra vefjameinafræðilegu einkenna sem þurfa að vera til staðar í vefjasýni til að unnt sé að gera lokagreiningu. Til að staðfesta greiningu Crohns-sjúkdóms nægir þó að þekjulíkir bólguhnúðar (e. epitheloid granulomas) séu til staðar ásamt einu viðbótareinkennum (37). Engin sértæk vefjafræðileg greiningareinkenni eru þekkt fyrir sáraristilbólgu en plasmafrumnager (e. basal plasmocytosis), rýrnun eða aflögun kirtilhola og óreglulegt yfirborð þarmatota geta verið merki um sjúkdóminn. Bólguhnúðar benda fremur til þess að um Crohns-sjúkdóm sé að ræða (19).

Mismunagreining

Heilkenni ristilertingar (e. irritable bowel syndrome) er sjúkdómur í meltingarvegi með einkenni á borð við kviðverki, uppþembu og óeðlilega hægðalosun. Ristilbólga af völdum bakteríu- eða veirusýkingar getur líkt eftir einkennum Crohns-sjúkdóms. Sarpbólga (e. diverticulitis) getur einnig valdið bólgu eða sýkingu í litlum ristilpokum í vegg ristils sem veldur kviðverkjum. Glútenóþol er sjálfsofnæmissjúkdómur, klínísk einkenni eru kviðverkir, niðurgangur og vanfrásog.

Meðferð

Bólgu-sjúkdómar í meltingarvegi eru meðhöndlaðir með bólgueyðandi lyfjum, ónæmisbælandi lyfjum (barksterum, 5-aminósalisýlötum, azatíópríni og metótrexati) og lífefnalyfjum (influxímabi (anti-TNF- α), vedólízúmabi og ustekínúmabi), sem hafa bætt árangur meðferðar talsvert. Einnig getur verið þörf á meðferð með sýklalyfjum og fæðubótarefnum, þ.m.t. vítamínum og steinefnum. Næringarmeðferð er lykilkþáttur í meðferð sjúkdómsins en margir sjúklingar munu að lokum þurfa á skurðaðgerð að halda, þó hún veiti aldrei lækningu (38). Hjá sjúklingum með einkenni í munnslímhúð er oft þörf á staðbundinni sterameðferð.

Horfur

Horfur við bólgu-sjúkdóma í meltingarvegi eru háðar nokkrum þáttum, svo sem alvarleika sjúkdóms, meðferðarheldni, lífsstíl og mataræði. Þegar horfur og fylgikvillar eru metin er mikilvægt að hafa lífsgæði sjúklings í huga en ekki sjúkdómseinkenni eingöngu. Einkenni utan meltingarvegar, svo sem frá munni, hafa verið tengd við alvarlegri sjúkdómssmynd bólgu-sjúkdóma í meltingarvegi (36).

Melkersson-Rosenthal heilkenni

Skilgreining

Melkersson-Rosenthal heilkenni er sjúkdómur í taugum, slímhúð og húð. Sjúkdómurinn getur lýst sér með ólíkum hætti á ólíkum tímabilum, stundum eru einkenni hans stök eða jafnvel engin. Algengasta staka einkennið er Mieschers-varabólga með bólguhnúðum.

Aldur og nýgengi

Meðalaldur við upphaf Melkersson-Rosenthal heilkennis virðist vera á bilinu 14 til 39 ár en einkenni koma oft fyrst fram milli 10 og 20 ára aldurs. Sjúkdómurinn getur þó komið fram á hvaða aldri sem er. Nýgengi Melkersson-Rosenthal heilkennis á ársgrundvelli er talið vera á bilinu 0,2 til 80 af hverjum 100.000. Ekki er munur á tíðni milli kynja eða kynþátta. Hugsanlega er nýgengi vanáætlað, sem getur skýrt breytilega tíðni (39, 40).

Áhættuþættir

Ýmsir þættir eru taldir geta verið áhættuþættir við þróun Melkersson-Rosenthal heilkennis. Hugsanlega er erfðafræðileg tilhneiging til staðar með aukinni tjáningu tiltekinnna HLA-gerða. Einnig hafa verið settar fram tilgátur um smitvalda, ónæmisfræðilega þætti og ofnæmisviðbrögð en engin staðfesting þess liggur enn fyrir (41, 42).

Klínísk einkenni

Melkersson-Rosenthal heilkenni lýsir sér með þrennu endurtekinnna einkenna: bólga í munni og andliti, andlitslömum sem kemur í köstum og sprungur í tungu (lingua plicata, fellingatunga). Algengasta einkennið er bólga í munni og andliti sem kemur oftast fram í efri vör. Bólga getur einnig komið fram á öðrum svæðum svo sem í kinnum, á höku og umhverfis augu. Bólga getur verið viðvarandi en oftast kemur hún í köstum. Andlitslömum kemur einnig oftast í köstum þó hún geti í einstaka tilvikum verið viðvarandi. Yfirleitt kemur andlitslömum fram öðru megin í andliti en þó fá u.þ.b. tveir af hverjum þremur sjúklingum með lömum öðru megin einnig lömum hinum megin. Felllingatunga er oftast einkennalaus. Vefjameinafræði sýnir bólguhnúða í þekjuvef sem ekki eru ystandi, eitelfrumuiferð í grennd við æðar og bjúg (43).

Meingerð

Orsakir Melkersson-Rosenthal heilkennis eru óþekktar en ýmsar kenningar hafa verið settar fram um undirliggjandi ferla, þar með talið fæðuofnæmi, viðbrögð við efnum sem notuð eru á tennur, bakteríu- og veirusýkingar, truflun í ónæmiskerfi, tengsl við bólgusjúkdóm í meltingarvegi og erfðafræðilegir þættir (44). Engir sérstakir ofnæmisvaldar í fæðu eða tannefnum eru þekktir.

Greining

Til að unnt sé að greina Melkersson-Rosenthal heilkenni þarf endurtekinn eða viðvarandi bjúgur í munni og andliti að vera til staðar samhliða merkjum um andlitslömum eða fellingatungu. Aðeins 8–25% sjúklinga hafa alla einkennaprennuna, algengasta einkennið er bjúgur í munni og andliti. Vefjameinafræðileg greining hefur greiningargildi þrátt fyrir að klínísk einkenni geti nægt til greiningar. Sjúkdómurinn er oft vangreindur og talið er að tölfræði greiningu geti að jafnaði verið allt að níu ár.

Mismunagreining

Útiloka þarf bæði hnúðabólgu í munni og andliti og Crohns-sjúkdóm þar sem Melkersson-Rosenthal heilkenni kann að líkjast þessum sjúkdómum. Þar sem bólga í andliti er algengasta einkenni Melkersson-Rosenthal heilkennis er auðvelt að telja að um hnúðabólgu í munni og andliti eða Crohns-sjúkdóm sé að ræða.

Meðferð

Einkennameðferð getur falið í sér bólgueyðandi verkjalyf (NSAID-lyf) og barkstera til að draga úr bólgu. Barkstera

sem gefnir eru staðbundið eða í vefjaskemmd geta dregið úr klínískum og vefjafræðilegum einkennum þó oft sé það tímabundin lausn. Sýklalyf eins og roxitrómysín og mínócyklín hafa einnig reynst draga úr einkennum. Ónæmisbælandi lyf geta dregið úr einkennum Melkersson-Rosenthal heilkennis, rétt eins og við Crohns-sjúkdóm.

Horfur

Einkenni Melkersson-Rosenthal heilkennis geta verið viðvarandi eða komið í köstum en góð munnhirða ásamt því að forðast þætti sem geta komið einkennum af stað samhliða viðeigandi lyfjameðferð geta bætt horfur.

JÁRNSKORTSBLÓÐLEYSI OG BLÓÐLEYSI Í LANGVINNUM SJÚKDÓMUM

Skilgreining

Alþjóða heilbrigðismálastofnunin (WHO) skilgreinir blóðleysi sem blóðrauðagildi undir 13 g/dl hjá körlum, undir 12 g/dl hjá konum (á meðgöngu undir 11 g/dl) og undir 11 g/dl hjá börnum (45). Blóðleysi er einkenni og ávallt skal rannsaka orsök þess.

Járn er mikilvægur hluti blóðrauðasameindar. Járnskortsblóðleysi er algengasta gerð blóðleysis á heimsvísu. Önnur algengasta gerðin er blóðleysi í langvinnum sjúkdómum. Slíkt blóðleysi getur komið fram við sjálfsofnæmissjúkdóma (iktsýki), krabbamein (blóðkrabbamein og föst æxli), sýkingar og langvinna nýrnasjúkdóma. Það verður til við virkjun ónæmiskerfisins af völdum sjálfsvaka (e. autoantigens), æxlismótefnavaka eða sameinda frá örverum, sem leiðir til losunar ónæmisboðefna sem bæla rauðkornamyndun, draga úr magni rauðkornavaka, stytta helmingunartíma rauðra blóðkorna, hækka sermisgildi hepsidíns og valda járnلækun í blóði (46, 47).

Áhættuþættir og orsakir

Helsta orsök járnskortsblóðleysis er brátt eða langvinnnt blóðtap, þ.e. mikið blóðtap við tíðablæðingar, blæðing, bólgusjúkdómur eða krabbamein í meltingarvegi og magasár af völdum lyfja (bólgueyðandi verkjalyfja, asetýlsalisýlsýru, segavarnarlyfja eða barkstera). Aðrar orsakir eru ónæg inntaka járn í fæðu, lifrarsjúkdómar, misnotkun áfengis, aukin þörf á framleiðslu rauðra blóðkorna á vaxtarskeiði og meðgöngu, minnkað frásog járn (við fullt maganám eða glútenópol) og rauðkornarof (e. haemolysis) (46, 47).

Klínísk einkenni

Klínísk einkenni eru margvísleg og fara eftir alvarleika blóðleysis. Algeng einkenni eru þreyta, mæði, slappleiki,

Blóðleysi

Mynd 7. Tungubak með rýrnun á papillum hjá sjúklingi með blóðleysi.
Figure 7. The dorsum of the tongue with atrophy of the tongue papilla in a patient suffering from anaemia.

sundl, höfuðverkur, hjartsláttarótt, matgirni, föl húð og spónnöggl (e. koilonychia). Einkenni frá munni eru oft atrópísk tungubólga, rauð dröfnuútbrot eða dreifður roði í slímhúð, sprunga í munnvikum, candida-sýking, tungusviði, eymsli og sviðatilfinning í munnslímhúð, munnþurrkur og minnkað bragðnæmi (Mynd 7). Plummer-Vinson heilkenni er tegund járnskortsblóðleysis sem einkennist af kyngingartregðu, sprungu í munnvikum og atrópískri tungubólgu. Það er flokkað sem hugsanlega illkynja slímhúðarsjúkdómur í munni sem eykur hættu á myndun flöguþekjukrabbameins.

Greining og meðferð

Klínísk greining blóðleysis skal staðfest með blóðrannsóknunum. Ávallt skal skoða orsök blóðleysis til að útiloka undirliggjandi sjúkdóma. Ef um járnskort er að ræða er yfirleitt um smáfrumublóðleysi að ræða (e. microcytic), en við langvinna sjúkdóma eru blóðkorn af eðlilegri stærð og lit (Tafla 1). Járnskortsblóðleysi og blóðleysi í langvinnum sjúkdómum

Tafla 1. Lífefnafræðileg merki í sermi við ýmsar gerðir blóðleysis.
Table 1. Biochemical findings in serum in the different types of

Blóðrannsókn

| | Járnskortsblóðleysi | Blóðleysi í langvinnum sjúkdómum | B12-vítamínskortur | Fólínsýruskortur |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Blóðrauði | < 13 g/dl hjá körlum | | | |
| < 12 g/dl hjá konum | Lág gildi | Lág gildi | Lág gildi | |
| Ery-RDW (misstærð rauðkorna) | Lág gildi | | | |
| < 15% | Lág eða eðlileg gildi | Há gildi | Há gildi | |
| MCV | Lág gildi | | | |
| < 80 fl | Eðlileg eða lág gildi | Há gildi | | |
| > 100 fl | Há gildi | | | |
| > 100 fl | | | | |
| MCH | Lág gildi | | | |
| < 27 pg | Eðlileg gildi | Há gildi | Há gildi | |
| Transferrín | Há gildi | Eðlileg gildi | Eðlileg gildi | Eðlileg gildi |
| Járingildi | Lág gildi | Lág gildi | Eðlileg eða há gildi | Eðlileg eða há gildi |
| Ferrítín | Lág gildi | | | |
| < 30 ng/ml | Há gildi | | | |
| > 100 ng/ml | Eðlileg gildi | Eðlileg gildi | | |
| Kóbalamín | Eðlileg gildi* | Eðlileg gildi | Lág gildi | |
| < 200 pg/ml | Eðlileg gildi | | | |
| Fólínsýra | Eðlileg gildi* | Eðlileg gildi | Eðlileg eða lág gildi | Lág gildi |

Ery-RDW = breidd rauðkornadreifingar; MCV = meðalfrumurými; MCH = meðalfrumuraði; *Lág gildi ef almennt vanfrásög

geta komið fyrir samhliða. Meðferð járnskortsblóðleysis og einkenna þess í munni felur í sér meðferð á undirliggjandi orsök, svo sem blæðingu í meltingarvegi ásamt járnuþpót til inntöku.

B12-vítamínskortur og fólínsýruskortur

Áhættuþættir og orsakir

Algengustu orsakir risakímfrumublóðleysis eru skortur á B12-vítamíni (kóbalamíni) og B9-vítamíni (fólati). Þessi vítamín eru nauðsynleg fyrir DNA-myndun og gegna því lykilhlutverki í eðlilegri þroskun frumna. B12-vítamínskortur getur komið fram vegna ónægrar fæðuinntöku (t.d. strangt grænkeramataræði, vannæring), vegna blóðkornafárs (e. pernicious anemia), eftir hlutabrottnám maga og vegna vanfrásogs í þörmum (vegna bólgusjúkdóms í meltingarvegi). Blóðkornafár er sjálfsofnæmissjúkdómur þar sem finna má bæði mótefni gegn saltsýrufrumum í maga og gegn innþáttum (e. intrinsic factor). Magavísnun (e. atrophic gastritis), langtímameðferð með prótónpumpuhemlum, H2-viðtakablokkum eða metformíni, eða *Helicobacter pylori* sýking getur dregið úr frásogi kóbalamíns vegna ónógrar pepsín- eða magaseytingar og ófullnægjandi prótínsundrunar við meltingu (48, 49). Fólínsýruskortur getur komið fram vegna minnkaðrar næringarinntöku (misnotkun áfengis eða vannæring), aukinnar næringarþarfar (rauðkornarof eða meðganga) eða vanfrásogs (hlutabrottnám maga, bólgusjúkdómur í meltingarvegi eða áhrif lyfja, þar með talið kólestryamín eða metformín). Lyf sem trufla DNA-myndun eru meðal annars fólínsýruafleiður (metótrexat, trímétóprím-súlfametoxazól), kjarnsýruafleiður (5-flúorouracíl, zidóvúdín), hýdroxýúra, pentamídín, fenýtóín, pírimetamín, súlfasalazín og tríamteren. Talið er að risakímfrumubreytingar séu af völdum truflunar á DNA-myndun sem leiðir til risarauðkorna, afbrigðileika í hvítum blóðkornum og blóðflögum og breytinga í þekjuvef, sérstaklega í þekjufrumum slímhúðar í munni og meltingarvegi (48).

Klínísk einkenni

B12-vítamínskortur getur valdið ýmsum einkennum í blóði og meltingarvegi ásamt geðrænum og taugafræðilegum einkennum. Risakímfrumublóðleysi (e megaloblastic anaemia) er algeng vísbending og kemur snemma fram. Helstu taugafræðileg einkenni eru úttaugakvilli, taugasálfræðileg röskun og sjóntaugarýrnun (48). Klínísk einkenni risakímfrumublóðleysis þróast hægt og eru meðal annars þreyta, slappleiki, mæði og taugafræðileg frávik. Einkenni frá

munni eru meðal annars tungubólga, sprunga í munnvikum, endurtekin sár í munni, candida-sýking, dreifður roði á slímhúð eða fól munnslímhúð. (49, 50).

Greining

Greining B12-vítamín- og fólínsýruskorts krefst nákvæmrar sögu, klínískrar skoðunar og rannsókna (Tafla 1). Einnig skal ákvarða þéttni hómósystemins og metýlmalónsýru. Ávallt skal rannsaka undirliggjandi orsök B12-vítamín- og fólínsýruskorts. Snemmkomin greining er mjög mikilvæg til að unnt sé að hefja uppþótarmeðferð með kóbalamínstungulyfi eins fljótt og auðið er og koma í veg fyrir óafturkræfan taugaskaða.

Meðferð

Meðferð við B12-vítamín- eða fólínsýruskortu fer eftir undirliggjandi orsök. Blóðkornafár krefst yfirleitt uppþótarmeðferðar með kóbalamínstungulyfi og ævilangrar eftirfylgni. Ef vítamínskortur er tengdur mataræði getur verið nauðsynlegt að gefa kóbalamín sem stungulyf í upphafi og eftir það til inntöku þar til vítamíngildi verða eðlileg. B12-vítamínskort af völdum lyfja má meðhöndla með uppþótarmeðferð og yfirleitt þarf ekki að stöðva notkun viðkomandi lyfs, t.d. metformíns.

ÁLYKTANIR

Einkenni sjúkdóma í meltingarvegi og/eða blóðleysis geta komið fram í munni. Nákvæm sjúkrasaga og klínísk skoðun geta auðveldað greiningu undirliggjandi orsakar slíkra einkenna og gert lækni kleift að bregðast við sem fyrst. Þannig má draga úr vanlíðan og óafturkræfum skaða sem sjúkdómurinn getur hugsanlega valdið. Tannlæknar gegna mikilvægu hlutverki við snemmbúna greiningu sjúkdóma í meltingarvegi og ættu ávallt að hafa altæka sjúkdóma sem valda einkennum í munni í huga við mismunagreiningu. Mikilvægt er að tannlæknar séu í góðu samstarfi við aðra lækna sjúklings þar sem einkenni frá munni geta endurspeglað virkni hins altæka sjúkdóms.

HEIMILDIR

1. Sanderson J, Nunes C, Escudier M, Barnard K, Shirlaw P, Odell E, et al. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(9):840-6.
2. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, MacDonald DG, Scully C, Cochran K, et al. Oro-facial granulomatosis--a clinical and pathological analysis. *Q J Med.* 1985; 54(213):101-13.
3. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001; 411(6837):599-603.
4. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift

- mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 ;411(6837):603-6.
5. McCartan BE, Healy CM, McCreary CE, Flint SR, Rogers S, Toner ME. Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Dis*. 2011; 17(7):696-704.
 6. Campbell H, Escudier MP, Brostoff J, Patel P, Milligan P, Challacombe SJ, et al. Dietary intervention for oral allergy syndrome as a treatment in orofacial granulomatosis: a new approach? *J Oral Pathol Med*. 2013; 42(7):517-22.
 7. Patel P, Brostoff J, Campbell H, Goel RM, Taylor K, Ray S, et al. Clinical evidence for allergy in orofacial granulomatosis and inflammatory bowel disease. *Clin Trans Allergy*. 2013; 3(1):26.
 8. Freysdóttir J, Zhang S, Tilakaratne WM, Fortune F. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13(4):439-45.
 9. Patel P, Barone F, Nunes C, Boursier L, Odell E, Escudier M, et al. Subepithelial dendritic B cells in orofacial granulomatosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16(6):1051-60.
 10. Savage NW, Barnard K, Shirlaw PJ, Rahman D, Mistry M, Escudier MP, et al. Serum and salivary IgA antibody responses to *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 2004; 135(3):483-9.
 11. Gibson J, Wray D, Bagg J. Oral staphylococcal mucositis: A new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000; 89(2):171-6.
 12. Ruokonen H, Helve T, Arola J, Hietanen J, Lindqvist C, Hagstrom J. "Strawberry like" gingivitis being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Eur J Intern Med*. 2009; 20(6):651-3.
 13. Campbell HE, Escudier MP, Patel P, Challacombe SJ, Sanderson JD, Lomer MC. Review article: cinnamon- and benzoate-free diet as a primary treatment for orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34(7):687-701.
 14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778. Erratum in: *Lancet*. 2020; 3;396(10256): e56.
 15. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021; 25;15(9):1573-1587.
 16. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018; 23;391(10139):2547-2559.
 17. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut*. 1998; 42(3):309-11.
 18. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(5):709-20.
 19. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine* 2021;21(2):135-9.20. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:17463-67.
 21. Oviedo C, Yañez M, Pennacchiotti V. Frequency of oral manifestation in patients with inflammatory bowel disease in Chile. *Int. J. Odontostomat*. 2017; 11:267-71.
 22. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence, presentation and anti-TNF treatment. *J. Pediatric. Gastroenterol*. 2017; 65:200-6.
 23. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2015; 21:1839-46.
 24. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, et al. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(5):1005-11.
 25. Li C, Wu Y, Xie Y, Zhang Y, Jiang S, Wang J et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol*. 2022; 29(13):1013900.
 26. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics* 2019; 15;9 (3):77.
 27. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *J. Clin. Periodontol*. 2006; 33:478-84.
 28. Torres J, Mehndru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017; 29;389(10080):1741-1755.
 29. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-base cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:289-97.
 30. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY et al, Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491:119-24.
 31. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47:979-86.
 32. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(5):709-20.
 33. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009; 33 Suppl 3:S145-57.
 34. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Folsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004; 53(5):685-93.
 35. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr*. 2002; 22:283-307.
 36. Gerhard Rogler, Abha Singh, Arthur Kavanaugh, David T. Rubin, Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management, *Gastroenterology*, Volume 161, Issue 4, 2021, Pages 1118-1132, ISSN 0016-5085.
 37. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:281-6.
 38. Ruedemle FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(10):1179-207.
 39. Elias MK, Mateen FJ, Weiler CR. The Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of biopsied cases. *J Neurol*. 2013; 260:138-43.
 40. Feng S, Yin J, Li J, Song Z, Zhao G. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Otolaryngol*. 2014; 134:977-81.
 41. Lin, T.-Y.; Chiang, C.-H.; Cheng, P.-S. Melkersson-Rosenthal syndrome. *J. Formos. Med. Assoc*. 2016; 115:583-4.
 42. Gavioli CFB, Nico MMS, Panajotopoulos N, Rodrigues H, Rosales CB, Valente NYS, et al. A case- control study of HLA alleles in Brazilian patients with Melkersson-Rosenthal syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020; 63(7):103879.
 43. Gavioli CFB, Nico MMS, Florezi GP, Lourenço SV. The histopathological spectrum of Melkersson-Rosenthal syndrome: Analysis of 47 cases. *J Cutan Pathol*. 2020; 47(11):1010-1017.
 44. Wehl G, Rauchenzauner M. A systematic review of the literature of the three related disease entities cheilitis granulomatosa, orofacial granulomatosis and Melkersson-Rosenthal Syndrome. *Current Pediatric Reviews*. 2018; 14:196-203.
 45. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol*. 2015; 52(4):261-9.
 46. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic Adv Gastroenterol* 2011; 4:177-184.
 47. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019; 381:1148-57.
 48. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013 15;5(11):4521-39.
 49. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018; 1;9(4):511S-18S.
 50. Kaur N, Nair V, Sharma S, Dudeja P, Puri P. A descriptive study of clinico-hematological profile of megaloblastic anemia in a tertiary care hospital. *Med J Armed Forces India*. 2018; 74(4):365-70.

English Summary

Oral manifestations of systemic disorders

– Part 1

KARIN GARMING LEGERT, ASSOCIATE PROFESSOR, DDS, PHD, DIVISION OF ORAL DIAGNOSTIC AND SURGERY, DEPARTMENT OF DENTAL MEDICINE AND DEPARTMENT OF OROFACIAL MEDICINE, UNIVERSITY DENTAL CLINIC, KAROLINSKA INSTITUTET, SWEDEN

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, PROFESSOR, DDS, PHD, SECTION OF ORAL MEDICINE AND PATHOLOGY/ORAL BIOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY, DEPARTMENT OF ODONTOLOGY, FACULTY OF HEALTH AND MEDICAL SCIENCES, UNIVERSITY OF COPENHAGEN, DENMARK

GITA GALE, DDS, PHD, DEPARTMENT OF ORAL MEDICINE AND PATHOLOGY, INSTITUTE OF ODONTOLOGY, THE SAHLGRENSKA ACADEMY AT UNIVERSITY OF GOTHENBURG, SWEDEN

VICTOR TOLLEMAR, LECTURER, DDS, PHD, DIVISION OF ORAL DIAGNOSTIC AND SURGERY, DEPARTMENT OF DENTAL MEDICINE, KAROLINSKA INSTITUTET, SWEDEN

HELLEVI RUOKONEN, ADJUNCT PROFESSOR, DDS, PHD, EMBA, ORAL AND MAXILLOFACIAL DISEASES AND SURGERY, HEAD AND NECK CENTER, HELSINKI UNIVERSITY HOSPITAL AND UNIVERSITY OF HELSINKI, FINLAND

SAARA KANTOLA, HEAD, DDS, PHD, DENTAL TRAINING CLINIC, WELLBEING SERVICES COUNTY OF NORTH OSTROBOTHNIA, OULU, FINLAND

CECILIA LARSSON WEXELL, ASSOCIATE PROFESSOR, DDS, PHD, SENIOR CONSULTANT OMFS, DEPARTMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY, SKÅNE UNIVERSITY HOSPITAL, LUND, DEPARTMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY AND ORAL MEDICINE, FACULTY OF ODONTOLOGY, MALMÖ UNIVERSITY AND DEPARTMENT OF BIOMATERIALS, SAHLGRENSKA ACADEMY, UNIVERSITY OF GOTHENBURG, SWEDEN

BENTE BROKSTAD HERLOFSON, PROFESSOR, DDS, PHD, DEPARTMENT OF ORAL SURGERY AND ORAL MEDICINE, FACULTY OF DENTISTRY, UNIVERSITY OF OSLO, NORWAY, AND CONSULTANT, UNIT OF ORAL SURGERY AND MAXILLOFACIAL SURGERY, DEPARTMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGY – HEAD, NECK AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, OSLO UNIVERSITY HOSPITAL, NORWAY

ICELANDIC DENT J 2024; 42(2): 59-70

doi: 1033112/tann.42.2.3

Accepted for publication Oct.11.2023

Oral tissues can be subject to change or damage because of a disorder that predominantly affects other body systems. Such oral manifestations of systemic disorders can be highly variable in both frequency and presentation. Oral manifestations of systemic disorders may present as initial symptoms of an acute or chronic systemic condition and can precede years before systemic symptoms appear and diagnosis of the disease. Additionally, pathological processes in the oral mucosa, jaws and related structures can impact the patient's overall health. As lifespan increases and medical care becomes ever more complex and effective, it is likely that the numbers of individuals with oral manifestations of systemic disorders will continue to rise. It is important that potential oral manifestations of systemic disorders are managed quickly and appropriately to improve the patient's quality of life. Oral manifestations may be the first evidence of an underlying systemic disease and may accompany or precede the diagnosis of the disease. The general dentist thus plays an essential role in the detection and referral of patients with possible systemic diseases. When oral findings are accompanied by abdominal pain, diarrhea and intestinal symptoms, this should alert the dentist to quickly refer the patient for further medical management. Dental follow-up in collaboration with the treatment team is important since exacerbation of oral manifestations may indicate increased disease activity.

Keywords: Oral, systemic, diseases, manifestations

Correspondence: Karin Garming Legert, karin.garming.legert@ki.se