

Altækir sjúkdómar og birtingarmynd þeirra í munni

– hluti 2



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, TANNLÆKNINGADEILD, HEILBRIGÐIS- OG LÆKNAVÍSINDASVIÐ, HÁSKÓLINN Í KAUPMANNAHÖFN, DANMÖRK

GITA GALE, DDS, PHD, DEILD LYFLÆKNINGA OG MEINAFRÆÐI MUNNS, TANNLÆKNINGASTOFNUN, 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, ÞJÁLFUNARMIÐSTÖÐ 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

SAMÞYKKT TIL ÚTGÁFU 11. OKTÓBER 2023

TANNLÆKNABLAÐIÐ 2024; 42(2): 72-82

doi: 1033112/tann.42.2.4

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

STAÐREYNDAREITUR UM KLÍNÍSKT GILDI

Meðferðar- og lyfjatengdar aukaverkanir geta haft áhrif á munnhol og komið fram við bæði góðkynja og illkynja sjúkdóma. Ónæmisbældum einstaklingum er hætt við sýkingu í munni því ónæmiskerfið gegnir sérhæfðu varnarhlutverki. Veiklað ónæmiskerfi leiðir til aukins næmis fyrir tilteknum sýklum. Tannlæknar eru yfirleitt fyrstir til að greina þessi einkenni í munni og því er mikilvægt að almennir tannlæknar þekki ólíkar birtingarmyndir einkenna til að auka líkur á snemmbúinni greiningu og meðferð.

INNGANGUR

Meðferðar- og lyfjatengdar aukaverkanir geta haft áhrif á munnhol og komið fram við bæði góðkynja og illkynja sjúkdóma. Ónæmisbældum einstaklingum er hætt við sýkingum í munni því ónæmiskerfið gegnir sérhæfðu varnarhlutverki. Veiklað ónæmiskerfi leiðir til aukins næmis fyrir tilteknum sýklum. Í þessari grein verður farið yfir áhrif beindreps í kjálka, geislunarbeindreps, meðferðar með einstofna mótefnum, langvinnrar hýsilssóttar (e. graft versus host disease) og veirusýkinga. Allir þessir þættir eru mikilvægir, sérstaklega í krabbameinsmeðferð og/eða við ósamgena stofnfrumuígræðslu.

MEÐFERÐARTENGDAR AUKAVERKANIR OG SJÚKDÓMAR Í MUNNI

Beindrep í kjálka

Beindrep í kjálka er mjög sjaldgæfur en alvarlegur sjúkdómur sem einkennist af því að drep og sýking verður í hluta kjálkabeins. Tvær algengustu orsakir beindreps í kjálka

tengjast endurupptökuhamlandi (e. antiresorptive) lyfjum, þ.e. bisfosfónöt, denósúmab og lyf sem hemja æðamyndun (beindrep í kjálka af völdum lyfja) og geislameðferð sem hefur áhrif á kjálkabein (geislunarbeindrep).

Beindrep í kjálka af völdum lyfja

Fyrstu tilkynningar um beindrep í kjálka af völdum lyfja birtust í byrjun árs 2000 eftir að nýr lyfjaflokkur bisfosfónata sem innihélt nitur fékk markaðsleyfi, en þessi lyf eru ætluð til að fyrirbyggja vandamál í beinum hjá fullorðnum sjúklingsum með langt gengið krabbamein (1, 2). Bisfosfónöt eru flokkur ólífrænna lyfja með ýmsa efnafræðilega uppbyggingu. Bisfosfónöt bindast yfirborði beina og safnast fyrir í beinum þar sem þau losna fyrir tilstilli osteoklasta (beinátfruma). Meðferð með einstofna mótefninu denósúmabi var samþykkt við sömu ábendingu árið 2011 (3). Denósúmab hamlar RANKL-viðtakaörva (viðtakaörvi kjarnaþáttar kappa-B bindils) og hindrar þroskun osteoklasta með því að bindast RANKL-viðtakaörvanum. Árið 2019 var rómósózúmab (Evenity®), manngert einstofna mótefni sem hefur áhrif á próteinið sklerostín, samþykkt til varnar beinþynningu eftir tíðahvörf (4). Þetta efni hamlar sklerostíni, sem gerir Wnt-boðefnum í osteoblöstum kleift að stuðla að beinmyndun og hamla RANKL-viðtakaörva.

Skilgreining

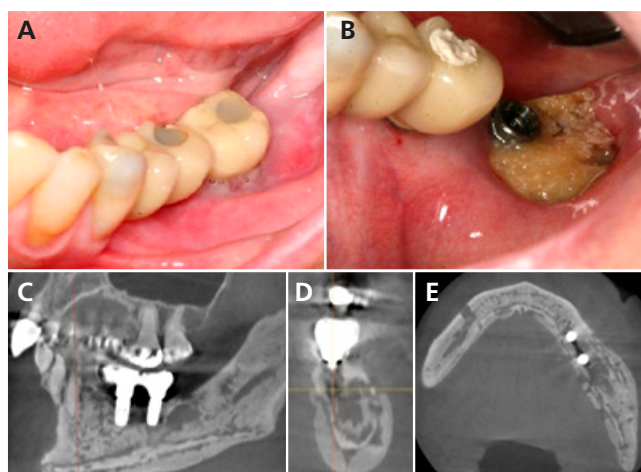
Skilgreining sjúkdómsins samanstendur af þremur viðmiðum: a) óvarið bein eða bein sem hægt er að þræða um fistil innan eða utan munnis í kjálka- eða andlitsbeinum og varað hefur í meira en átta vikur, b) meðferð eða saga um

Tafla 1. Áhættuþáttum beindreps í kjálka af völdum lyfja er skipt í meðferðartengda og sjúklingstengda þætti [6].
Table 1. Risk factors for MRONJ are divided into treatment-related factors and patient-related factors [6].

Áhættuþættir lyfjabeindreps

Áhættuþættir		
Meðferðartengdir	Sjúklingatengdir	
	Altækir	Staðbundnir
Tegund lyfs (endurupptökuhamlandi lyf sem inniheldur nitur, denósúmab eða/og lyf sem hemur æðamyndun), lengd meðferðar, heildarskammtur, virkni, íkomuleið (í bláæð, undir húð, til inntöku, í vöðva), önnur lyf (krabbameinslyf, sterar, talidómíð og lífefnalyf)	Slæmt heilsufar, langvinnur bólgusjúkdómur, fylgisjúkdómar, lífsstíll (reykingar, áfengi og hár aldur)	Tannskýkingar, aðgerðir á tönnum eða tannhaldi (t.d. tanndráttur), plantaadgerð, illa passandi laus tanngervi, exostosis (t.d. torus palatinus eða mandibularis), slæm tannheilsa og slök munnhirða

Lyfjabeindrep í kjálkum



Mynd 1. Sjúklingur með mergæxli sem fékk meðferð með bisfosfónat-innrennsli lyfi (Zometa®) í 24 skipti á tveggja ára tímabili. Sjö mánuðum eftir síðasta skammt fann sjúklingur fyrir verkjum í tengslum við beinfesta planta á jaxlasvæði. Báðir plantar voru settir í nokkrum árum áður en meðferð með bisfosfónötum hófst.
Mynd 1a: Áður en króna var fjarlægð af planta á svæði annars jaxls í neðri kjálka vinstra megin.
Mynd 1b: Eftir að króna var fjarlægð af planta á svæði annars jaxls í neðri kjálka vinstra megin, sjá má drep í beini.
Myndir 1c–e: CBCT-sneiðmyndir sýna beinsklerósu og svæði með beineyðingu í stórum hluta neðri kjálka, þar á meðal í corpus og ramus. Tannplantar hafa tapað beinfestu (axial-sýn, coronal-sýn og sagittal-sýn).
Figure 1. Patient with multiple myeloma treated with bisphosphonate (Zometa®) for 24 infusions during a 2-year period. Seven months after the last dose, the patient experienced pain related to the bone-anchored implants in the molar area. Both implants were installed several years before bisphosphonate treatment started.
Figure 1a: Before removal of the implant crown in the lower left second molar region.
Figure 1b: After removal of the implant crown in the lower left second molar region showing exposed necrotic bone.
Figure 1 c-e: CBCT images demonstrate sclerosis and osteolytic areas involving a larger part of the mandible, including the body and ramus. The dental implants lost bone anchorage (axial, coronal and sagittal views).

meðferð með endurupptökuhamlandi lyfjum með eða án samhliða meðferðar með ónæmiss Týrandi lyfjum eða lyfjum sem hemja æðamyndun og c) engin saga um geislameðferð á kjálka eða greinileg meinvörp í kjálka (5).

Aldur og nýgengi

Beindrep í kjálka af völdum lyfja getur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum á öllum aldri sem fá meðferð með endurupptökuhamlandi lyfjum, bisfosfónötum og denósúmabi. Sýnt hefur verið fram á að hjá konum með frumkomið brjóstakrabbamein sem komnar eru yfir tíðahvörf dregur viðbótarmeðferð með bisfosfónötum, þ.e. zóledrónat 4 mg/ml á 6 mánaða fresti í 3–5 ár, úr endurkomu brjóstakrabbameins og dauða (6). Hjá þessum hópi er tíðni beindreps í kjálka af völdum lyfja ekki þekkt. Fimm ára rannsókn var gerð í Skandinavíu hjá 2.900 krabbameinssjúklingum sem fengu meðferð með denósúmabi eða zóledrónati. Beindrep í kjálka af völdum lyfja hafði áhrif á 1,4%–6,6% sjúklinga (2). Mjög lítil hættu er á myndun beindreps í kjálka af völdum lyfja hjá sjúklingum sem fá meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð við beinþynningu með bisfosfónötum og denósúmabi (5).

Áhættuþættir

Staðbundnir og altækir áhættuþættir (Tafla 1) auka hættu á þróun beindreps í kjálka af völdum lyfja og eftir 4 ára meðferð hefur áhætta tvöfaldast (5). Við meðferð með denósúmabi eykst áhætta umtalsvert.

Klínísk einkenni

Byrjunareinkennum beindreps í kjálka af völdum lyfja koma oft fram sem tannhola eftir tanndrátt sem grær ekki né lokast, og getur skemmdin verið allt frá því að vera óvarið svæði nokkrir millimetrar að stærð upp í að ná yfir helming kjálkans. Í öðrum tilvikum koma slík einkenni sjálfkrafa fram, oft lingvalt á jaxlasvæði neðri kjálka eða tengt torus mandibularis. Mjúkvefur og dauður beinvefur sýkist og bólgusvörðun getur verið allt frá því að vera væg til veruleg. Einkenni geta verið vægur til mikill sársauki (Mynd 1) (5).

Meingerð

Orsök meingerðar hefur enn ekki verið fyllilega skýrð. Notkun enduruppþökuhamlandi lyfja samhliða hömlun á endurmyndun beins, bólga og sýking, hömlun á æðamyndun, meðfædd eða áunnin ónæmistruflun og erfðafræðileg tilhneiging eru hugsanlegar orsakir (5).

Greining

Beindrep í kjálka af völdum lyfja er klínísk greining. Taka má röntgenbreiðmynd til að fá yfirsýn, staðfesta sjúkdómsgreiningu og ákvarða hvort þörf sé á frekari myndgreiningu. Cone beam-sneiðmynd (CBCT) eða hefðbundin sneiðmynd (CT) með og án skuggaefnis eru mikilvægar rannsóknir til að meta umfang sjúkdóms þegar um krefjandi tilvik er að ræða. Nota má vefjasýni úr sýktu svæði við klíniska greiningu en vefjameinafræðileg greining á meinsemd gegnir þó helst því hlutverki að útiloka illkynja sjúkdóm.

Mismunagreining

Helstu mismunagreiningar eru langvinn fylgibeinbólga (e. secondary chronic osteomyelitis) og illkynja æxli eða meinvörp í kjálkabeini eða aðliggjandi vefjum.

Meðferð

Beindrep í kjálka af völdum lyfja er ýmist meðhöndlað með skurðaðgerð eða hófsamri meðferð. Hófsöm meðferð felur í sér að viðhalda góðri munnhirðu og draga úr staðbundinni bólgu í mjúkvef. Einnig getur langvarandi sýklalyfjameðferð, svipað og við beinbólgu, verið hluti af slíkri meðferð. Skurðmeðferð er ráðlögð fyrir ákveðna sjúklunga og getur spannað allt frá lausabeinsnámi (e. sequestrectomy) og beinblokkarnámi (e. block resections) til geiraskipts (e. continuity) úrnáms þar sem plötu er komið fyrir til enduruppbyggingar kjálkabeins.

Horfur

Í skýrslum um árangur meðferðar beindreps í kjálka af völdum lyfja er ekki alltaf gerður greinarmunur á mismunandi alvarleika, undirliggjandi sjúkdómum og lyfjameðferð. Í nýlegri yfirlitsgrein kom fram að bæði væri umtalsverður skortur á gögnum ásamt vöntun á samstöðu (7). Besta forvörn beindreps í kjálka af völdum lyfja felur í sér reglulegt eftirlit hjá tannlækni, viðhald góðrar munnheilsu ásamt meðferð tannsykinga og meinsemda í kjálkabeini og nærliggjandi vefjum fyrir og samhliða meðferð. Sýnt hefur verið fram á að meðan meðferð með enduruppþökuhamlandi lyfi sem hefur litla hættu á beindrepi í kjálka í för með sér stendur yfir eða eftir að slíkri meðferð lýkur er tanndráttur hugsanlegur, að því tilskildu að eftirfarandi fyrirbyggjandi aðgerðir séu tryggðar: sýklalyfjameðferð, aðgerð á tannholu (e. alveoplasty) og sári lokað (8).

Tafla 2. Áhættuþáttum geislunarbeindreps skipt í meðferðartengda og sjúklungstengda þætti (5).

Table 2. Risk factors for ORN are divided into treatment-related factors and patient-related factors (5).

Áhættuþættir geislunarbeindreps

Áhættuþættir		
Meðferðartengdir	Sjúklungatengdir	
	Altækir	Staðbundnir
Geislaskammtur > 55 Gy, geislavæði, geislun á jaxla og tennur nálægt æxli, geislameðferð innan 14 daga frá tanndrætti, sérstaklega jaxla í neðri kjálka, krabbameinslyfjameðferð	Slæmt heilsufar, hærri aldur, karlkyn, ónæmisbrestur, vannæring, útæðasjúkdómur, reykingar, áfengi	Staðsetning og stærð æxlis, slök munnhirða, slæm tannheilsa og ástand tannhalds, munnþurrkur, minnkuð geta til að opna munn, laus tanngervi sem passa illa, aðgerðir á tönnum eða tannbergi (t.d. tanndráttur), vefjaskaði í munni eftir geislameðferð

Geislunarbeindrep

Árið 1922 greindi Regaud frá beindrepi í neðri kjálka eftir geislameðferð við krabbameini í búkkal slímhúð (9). Síðan þá hafa ýmis hugtök og skilgreiningar verið settar fram um þessar afleitu afleiðingar geislameðferðar.

Skilgreining

Geislunarbeindrep er oftast skilgreint sem óvarið bein á geislasvæði þar sem skemmd gengur ekki til baka á 3 mánuðum án þess að merki séu um viðvarandi eða endurkomið æxli (10, 11). Í sumum tilvikum geislunarbeindreps virðist þó drep í beini sjást við myndgreiningu þó húð og munnslímhúð sé ósködduð (12). Myndrannsóknir eru því mikilvægar til greiningar og mats á umfangi geislunarbeindreps.

Aldur og nýgengi

Geislunarbeindrep getur myndast hjá öllum sjúklingum sem hafa einhvern tíma fengið geislameðferð á kjálka. Eftir því sem geislun er meiri er aukin hætt á myndun geislunarbeindreps. Eftir að hafið var að beita styrkleikastýrðri geislameðferð (e. intensity-modulated RT, IMRT) var talið að draga myndi úr algengi geislunarbeindreps, þó er tíðni þess viðvarandi á bilinu 5–10% og er mögulega að aukast, sérstaklega hjá sjúklingum með munnkokskrabbamein (e. oropharyngeal cancer). Hæsta tíðni geislunarbeindreps kemur fram á fyrstu 2 til 3 árunum eftir geislameðferð, þó hefur verið greint frá tilvikum sem komu fram meira en 10 til 15 árum eftir geislameðferð. Tíðni geislunarbeindreps sem kemur fram í kjölfar áverka (t.d. tanndráttar) er hæst 2–5 árum eftir geislameðferð (13).

Áhættuþættir

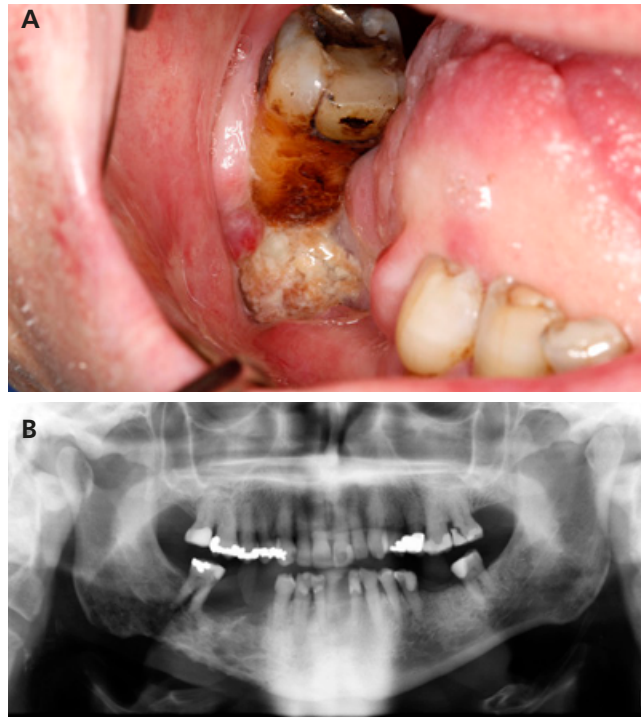
Áhættuþáttum geislunarbeindreps má skipta í meðferðartengda og sjúklingatengda þætti (Tafla 2). Nýlega hefur verið greint frá því að geislunarbeindrep hafi komið fram á svæðum þar sem tanndráttur eða aðrar skurðaðgerðir voru gerðar fyrir geislameðferð (14).

Klínísk einkenni

Klínísk einkenni geislunarbeindreps eru óvarið bein, verkur, bólga, kjálkavöðvastjarfi (e. trismus), fistill (e. oro-cutaneous fistula) og graftarmyndun. Við myndgreiningu eru byrjunareinkenni geislunarbeindreps víkkun tannhaldsbands (PDL), aukinn grófleiki frauðbeins, svæði með beineyðingu og kölkun ásamt einkennum í beinhimnu. Við framrás sjúkdóms má hugsanlega sjá myndun lausabeins og

sjúklegt brot (Mynd 2) (15). Ekki skal greina eða meðhöndla ofantalin einkenni sem geislunarbeindrep án þess að klínísk einkenni geislunarbeindreps séu til staðar, þó skal meta sjúkling reglulega þar sem hugsanlega kann að vera um byrjunareinkenni að ræða.

Geislunarbeindrep



Mynd 2A. Sjúklingur með krabbamein í tungu sem gekkst tvisvar sinnum undir geislameðferð vegna endurkomu krabbameins og hóf að finna fyrir verkjum og óþægindum hægra megin í neðri kjálka 7 árum eftir geislameðferð. Fyrsti jaxl hægra megin í neðri kjálka var rótfylltur og síðar fjarlægður. Sjúklingur fékk beindrep þar sem kjálkabein var óvarið.

Mynd 2B. OPG sýndi beineyðingu og óreglulegt útlit á svæði neðri kjálka. Fjórum árum síðar og 13 árum eftir geislameðferð átti sjúklegt beinbrot sér stað.

Figure 2A. Patient with tongue cancer, treated twice with radiotherapy due to recurrence of the cancer, developed pain and discomfort in the right lower jaw 7 years after radiotherapy. The lower right first molar was endodontically treated and later removed. The patient developed bone necrosis with an exposed jawbone.

Figure 2B. An orthopantomogram displayed an osteolytic and irregular appearance in the mandibular area. Four years later and 13 years after radiotherapy, a pathological fracture occurred.

Meingerð

Orsök geislunarbeindreps er líklega fjölþætt. Þær kenningar sem í dag eru taldar líklegastar eru „3H-kenningin“ (skortur á súrefni, frumum og æðamyndun, (e. hypoxia, hypocellular, hypovascular) og „RIF-kenningin“ (bandvefsmyndun af völdum geislunar) (16, 17).

Greining

Greining geislunarbeindreps byggir á sögu um geislameðferð, klínískum einkennum og niðurstöðu myndgreiningar. Nota má ýmsar myndgreiningaraðferðir við greiningu geislunarbeindreps, svo sem OPG, CT eða CBCT, segulómun, jáeindaskönnun (PET) og einkjarna tölvusneiðmynd (e. single-photon emission computed tomography, SPECT). Oftast er notuð röntgenbreiðmynd og tölvusneiðmynd (CT/CBCT).

Mismunagreining

Sjúkdómar og kvillar sem geta haft svipuð einkenni og geislunarbeindrep, bæði klínískt og við myndgreiningu, eru beindrep í kjálka af völdum lyfja (vegna endurupp-tökuhamlandi lyfja, lyfja sem hemja æðamyndun eða ónæmisbælandi lyfja), sýkingar í beini (ristill, berklar eða beinbólga), erfðasjúkdómar (sigðkornablóðleysi) og umhverfisváhrif (fosfór eða radíum).

Meðferð

Munn- og kjálkaskurðlæknar ásamt skurðlæknum með sérhæfingu í aðgerðum á höfði og hálsi veita meðferð við geislunarbeindrepi, oft á sama sjúkrahúsi og krabbameinsmeðferð er veitt. Sem stendur liggja ekki fyrir samhljóða leiðbeiningarreglur um meðferð geislunarbeindreps.

Það er ýmist meðhöndlað með skurðaðgerð eða hófsamri meðferð. Hófsöm meðferð felur í sér að viðhalda góðri munnhirðu og draga úr staðbundinni bólgu í mjúkvæf, fyrst og fremst í þeim tilgangi að draga úr einkennum og koma í veg fyrir framþróun sjúkdóms. Hófsöm meðferð getur einnig falist í langtíma sýklalyfjameðferð, svipað og á við um meðferð beinbólgu. Hugsanlega má beita meðferð með PENTO (pentoxifyllín + tocoferól) eða PENTOCLO (pentoxifyllín + tocoferól + clódrónat) til að hafa áhrif á rauð blóðkorn og hamla bólgusvörun (17). Fyrir slíka meðferð og meðan á henni stendur gegna sýkingavarnir lykilhlutverki við árangur (18). Skurðmeðferð er ráðlögð fyrir ákveðna sjúklinga og getur spannað allt frá lausabeinsnámi og beinblokkarnámi til geiraskipts úrnáms og stærri skurðaðgerða, svo sem brotnáms með eða án æðavæðra flipa. Í sumum löndum er súrefnisháprýstimeðferð enn hluti af meðferðaráætlun þegar skurðmeðferð er beitt við geislunarbeindrepi og þegar þörf er á tanndrætti eftir geislameðferð.

Horfur

Sjúklingar sem fá geislameðferð við krabbameini á höfuð- og hállsvæði eru í ævilangri hættu á að fá geislunarbeindrep og þessi áhætta eykst með tímanum. Þar sem tanndráttur í geisluðu kjálkabeini er einn af helstu áhættuþáttum geislunarbeindreps skal slík aðgerð gerð á sjúkrahúsi af sérfræðingi með viðeigandi þekkingu á meðferð þessara sjúklinga.

Hátæknimeðferðarlyf (lífefnalyf)

Skilgreining

Lífefnalyf er sérhvert það lyf sem framleitt er úr líffræðilegum efnum gerðum úr flóknum sameindum. Mörg lífefnalyf eru framleidd með raðbrigða erfðatækni (e. recombinant DNA technology). Lyfjastofnun Evrópu (EMA) notar hugtakið hátæknimeðferðarlyf (e. advanced therapy medicinal products, ATMP) um lyf fyrir menn sem „byggð eru á erfðatækni, frumum eða vefjatækni“, þ.e. gerð úr lifandi örverum eða frumum úr jurtum, mönnum eða dýrum (19).

Bakgrunnur

Á síðustu 10 árum hafa hátæknimeðferðarlyf valdið straumhvörfum við meðferð ýmissa sjúkdóma (20, 21). Flokka má þessi lyf í þrjá aðalhlópa: 1) genameðferðarlyf, 2) líkamsfrumulyf og 3) vefjatæknilyf. Samsett hátæknimeðferðarlyf geta bæði innihaldið frumur og lífbrjótanlegt net eða grind (lækningatæki). Dæmi um sjúkdóma sem meðhöndlaðir eru með genameðferðar- og líkamsfrumulyfjum eru krabbamein, liðagigt og astmi (19–21).

Fylgikvillar í munni

Aukaverkanir hátæknimeðferðarlyfja í munni hafa ekki verið fyllilega skýrðar og því vantar leiðbeiningar þess efnis fyrir tannlækna. Tilvikaskýrslur (e. case reports) sem lýsa aukaverkunum í munni, svo sem viðbrögðum sem líkjast flatskæningi (e. lichenoid), slímhúðarsárum og litabreytingum í munni hafa nýlega verið birtar (22, 23). Nauðsynlegt er að framkvæma stórar fjölsetra (e. multicenter) rannsóknir til að skilgreina betur fylgikvilla í munni og tönnum af völdum lífefnalyfja (23). Ráðleggingar um munnheilsu og nákvæmni við meðferð tanna og munnslímhúðar eru þær sömu og gilda um endurupp-tökuhamlandi lyf. Fyrir aðgerð í munni fer það eftir gerð inngríps hvenær nauðsynlegt er að gera hlé á lyfjagjöf (allt frá einni viku til fjórum mánuðum fyrir aðgerð) og mikilvægt er að leita álits hjá meðferðarlækni sjúklings. Hugsanlega getur meðferð með hátæknimeðferðarlyfjum verið valkostur við sumum sjúkdómum í munni, t.d. kunna JAK-hemlar að verða notaðir við framtíðarmeðferð

flatskænings (e. lichen planus) í munni. Rannsóknir hafa sýnt fram á árangur við meðferð hásekkjaflatkænings (e. lichen planopilaris) sem hefur áhrif á neglur og flatskænings með fleiðri (e. erosive lichen planus) en frekari klínískar rannsóknir á þessum lyfjum eru nauðsynlegar (24).

Langvinn hýsilssótt í munni

Skilgreining

Hýsilssótt (e. graft versus host disease) er alvarlegur fjölkerfa fylgikvilli hjá sjúklingum sem fá ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. Sjúklingar fá stofnfrumur frá gjafa sem geta komið af stað ónæmisviðbrögðum gegn frumum hýsils og leitt til sjálfsöfnæmissjúkdóma eins og hýsilssóttar (25, 26). Hýsilssótt getur verið bráð eða langvinn, en bráð hýsilssótt kemur oft fram á fyrstu 100 dögum eftir ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna. Bráð hýsilssótt kemur oftast fram í húð, lifur, efri og neðri hluta meltingarvegjar en kemur sjaldan fram í munni (27). Langvinn hýsilssótt kemur oft fram í mörgum líffærum, þar á meðal húð, munni, lifur, meltingarvegi, lungum, augum og kynfærum (28). Birtingarmynd langvinnrar hýsilssóttar í munni eru þrenns konar: meinsemdir í slímhúð sem líkjast flatskæningi, þurrátueinkenni sem líkjast heilkenni Sjögrens og skert geta til að opna munn vegna herslismyndunar.

Aldur og nýgengi

Ígræðsla ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna er gerð bæði hjá börnum og fullorðnum en börn fá síður hýsilssótt, mögulega vegna virkni hóstarkirtils (e. thymus). Hjá börnum kemur hýsilssótt þó stundum fram sem alvarlegir kvillar í munni. Um það bil 30–70% fullorðinna sjúklinga sem lifa af ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna fá hýsilssótt. Einkenni langvinnrar hýsilssóttar koma oft fram í munnholi (45–83% sjúklinga) (29, 30).

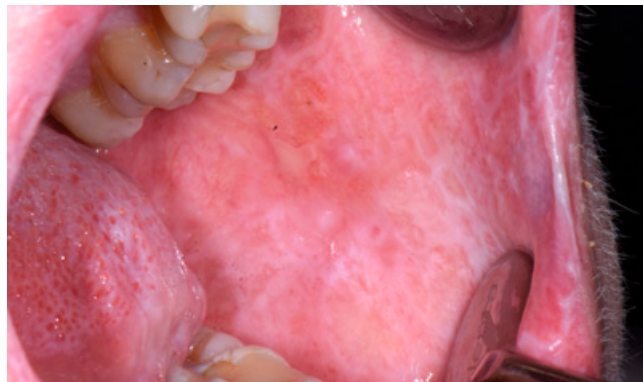
Áhættuþættir

Þættir sem tengist þróun hýsilssóttar eru m.a. samsvörun gjafa og sjúklings, kyn, aldur, sermifræði (e. serology) veiru og flokkur HLA-mótefnavaka (e. human leukocyte antigen), uppruni stofnfrumna gjafa, undirbúningsmeðferð ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (geislameðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð) og undirliggjandi sjúkdómur (31). Sérstakir áhættuþættir langvinnrar hýsilssóttar eru meðal annars fyrri tilvik bráðrar hýsilssóttar, ófullnægjandi samsvörun gjafa og notkun stofnfrumna úr útæðablóði (e. peripheral blood stem cells) (32).

Klínísk einkenni

Birtingarmynd langvinnrar hýsilssóttar í munni eru meinsemdir sem líkjast flatskæningi, þar á meðal hvítar rákir, roði og sáramyndun (33) (Myndir 3–5). Munnþurrkur og ónóg munnvatnsframleiðsla koma oft í tengslum við ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna vegna fjölyfjameðferðar, geislameðferðar, krabbameinslyfjameðferðar og langvinnrar hýsilssóttar (Myndir 6–7). Ekki liggja fyrir staðfest greiningarviðmið fyrir langvinna hýsilssótt sem hefur áhrif á munnvatnskirtla en þrálátur munnþurrkur, ónóg munnvatnsframleiðsla og slímblöðrur geta verið vísbendingar um langvinna hýsilssótt þó ekki sé hægt að líta á þessi einkenni sem greiningarviðmið (34–36). Skert sáragræðsla og vefjaviðgerð ásamt bandvefsmyndun geta fylgt langvinnri hýsilssótt. Aðrir fylgikvillar langvinnrar hýsilssóttar eru bandvefsmyndun umhverfis munn sem dregur úr getu sjúklings til að opna munninn, viðkvæm og aum slímhúð í munni, aukin tannáta og versnun tannhaldssjúkdóms (37–41).

Hýsilssótt í kinnslímhúð



Mynd 3. Langvinn hýsilssótt í búkkal-slímhúð með einkennum sem líkjast flatskæningi og sáramyndun.

Figure 3. cGVHD in the buccal mucosa with lichenoid striations and ulcerations.

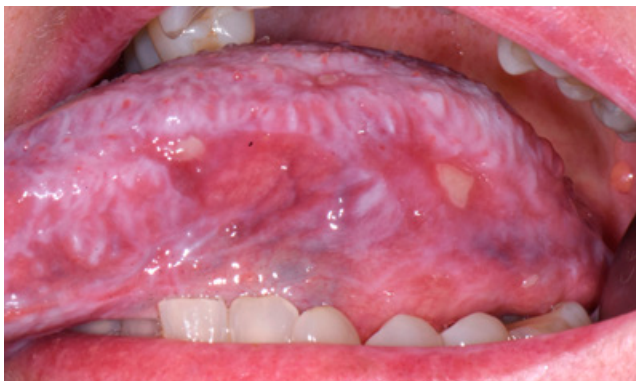
Hýsilssótt á tungubaki



Mynd 4. Langvinn hýsilssótt á tungubaki með einkennum sem líkjast flatskæningi, skellum og sáramyndun.

Figure 4. cGVHD on the dorsum of the tongue presenting with lichenoid striations, plaques and ulcerations.

Hýsilssótt á hlið tungu



Mynd 5. Langvinn hýsilssótt á tungu með einkennum sem líkjast flatskæningi og sáramyndun.

Figure 5. cGVHD on the tongue with lichenoid striations and ulcerations.

Meingerð

Lífeðlismeinafræði langvinnrar hýsilssóttar hefur ekki verið að fullu skilgreind og meinafræðilegir ferlar eru líklega mismunandi eftir því hvaða líffæri og vefir eiga í hlut. Eðlilegar T-frumur frá gjafa bregðast við erfðafræðilega ólíkum flokki HLA-mótefnavaka (29). Ákveðnar sameindir („conditioning-induced pathogen-associated molecules“ og „host tissue damage-associated molecules“) koma bráðum bólguviðbrögðum af stað og að því loknu fjölgar T-frumum varanlega. Átfrumur og B-frumur gegna hugsanlega einnig ákveðnu hlutverki.

Vefjameinafræðileg breyting í munnslímhúð og smærri munnvatnskirtlum sem eiga sér stað við hýsilssótt geta líkst þeim sem koma fram við flatskæning í munni annars vegar og heilkenni Sjögrens hins vegar. Meinsemdir sem líkjast flatskæningi einkennast af þyrpingu eitilfrumna sem safnast fyrir í himnu basalfrumna með útfrymingu (e. exocytosis) og stýrðum frumudauða (42). Í vef smærri munnvatnskirtla er íferð eitilfrumna umhverfis munnvatnsrásir og í þrúgufrumum (e. acinar cells) talin einkennandi fyrir langvinna hýsilssótt (43). Yfirleitt er bæði um plasmafrumur og T-eitilfrumur að ræða (43).

Greining

Greining byggist á þekkingu á klínískum einkennum, sérstaklega þegar meinsemd sem líkjast flatskæningi eru til staðar hjá sjúklingi með sögu um ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna.

Meðferð

Fyrirbyggjandi meðferð við hýsilssótt er veitt með altækum kalsíneurín-hemlum. Smám saman er dregið úr skammti þessara lyfja með það að markmiði að hætta lyfjagjöf eftir að ígræðsla ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna hefur farið fram. Væg langvinn hýsilssótt er meðhöndluð með staðbundnum barksterum eða kalsíneurín-hemlum, en sjúklingar með miðlungsmikla til alvarlega langvinna hýsilssótt fá altæka barkstera (44, 45). Fyrsta meðferð felur oft í sér barkstera með eða án kalsíneurín-hemla (45, 46). Allt að 50% sjúklinga með langvinna hýsilssótt mynda ónæmi fyrir sterum (e. steroid refractory) og þurfa annars konar meðferð innan tveggja ára frá ígræðslu ósamgena blóðmyndandi stofnfrumna (45, 46). Slík meðferð gæti falið í sér meðferð við höfnun ígræðslu (e. extracorporeal photopheresis), eyðingu B-frumna, efnaskiptahemjandi og ónæmisbælandi lyf (e. antimetabolite immunosuppressants), krabbameinslyfjameðferð og kínasahemla (45–47).

Tannlæknar gegna mikilvægu hlutverki við meðferð sjúklinga með einkennum langvinnrar hýsilssóttar í munni þar sem greining og meðferð byggir á klínísku eftirliti með eða án vefjasýnatöku. Sjúklingar með alvarlega langvinna hýsilssótt þurfa að fá meðferð á deild munnsjúkdóma á sjúkrahúsi eða hjá sérfræðingi í lyflækningum munns. Meðferð skal skipulögð í samvinnu við læknaþeymi sjúklings (48).

Horfur, fylgikvillar og forvarnir

Sérstaka áherslu skal leggja á ónóga munnvatnsframleiðslu og hættu á myndun tannátu (48). Alþjóða heilbrigðismálastofnunin (WHO) flokkar alvarlega langvinna hýsilssótt með einkennum í munni sem hugsanlega illkynja sjúkdóm með aukinni hættu á illkynja umbreytingu sem tannlæknar þurfa að kunna skil á (49).

Veirusýkingar hjá ónæmisbældum sjúklingum

Algengustu veirusýkingar sem hafa áhrif í munnholi eru af flokki *herpesviridae*: *herpes simplex veira 1* og *2* (HSV-1, HSV-2), *herpesveirur manna* (HHV-3, HHV-4 og HHV-5), *vörtuveira* (e. *papillomavirus*) *manna* (HPV), *iðraveirur* (coxsackie-veira og iðraveira) og *alnæmisveira* (HIV). Veirusýkingar í munni koma yfirleitt fram sem blaðra eða blöðrur og sár. Frumsýking kemur yfirleitt skyndilega og almenn einkenni eins og hiti og slappleiki geta verið til staðar. HSV-1 og -2, HPV og coxsackie-veirur eru dæmi um veirur sem valda beinum meinsemdum í munni en einkenni í munni af völdum alnæmisveiru koma fram vegna ónæmisbælingar.

Herpesveirur eru flokkur DNA-veira. HSV-1 og -2 valda meinsemdum í slímhúð munns, vara, nef og/eða kynfæra. Faraldsfræði HSV-1 sýkinga hefur tekið breytingum því útsetning í æsku er minni og útsetning á fullorðinsaldri meiri en áður var (50). Hjá ónæmisbældum einstaklingum geta einkenni herpes-sýkinga verið alvarlegri og tíðari.

Hlaupabólu-ristilveira (VZV eða HHV-3) veldur hlaupabólu í upphafi og leynist eftir það í taugahnoðum (e. nerve ganglia). Endurvirkjun veirunnar eða endurtekin sýking kallast ristill (e. herpes zoster) og einkennist af sársaukafullum útbrotum á húð og/eða í munnholi. Á svæði þrenndartaugar eru dæmigerð einkenni ristils blöðrur sem ekki fara yfir miðlínu, einkum í gómi, tannholdi, búkkal-slímhúð og á hliðarhluta tungu. Hjá ónæmisbældum einstaklingum geta einkenni ristils verið alvarlegri og tíðari.

Epstein-Barr veira (EBV eða HHV-4) sýkir B-frumur og veldur einkirningasótt en tengist einnig munnslímuþykkildi (e. oral hairy leukoplakia), Burkitt-eitilæxli og nefkoks-krabbameini hjá ónæmisbældum sjúklingum.

Stórfrumuveira (CMV eða HHV-5) veldur einkennalausri sýkingu hjá börnum. Hjá ónæmisbældum sjúklingum getur veiran valdið sáramyndun í munni.

Allt frá upphafi alnæmisfaraldursins hafa sár í munni komið fram hjá HIV-sýktum sjúklingum. Hjá u.þ.b. 10% HIV-smitaðra eru einkenni frá munni fyrstu merki um HIV-sýkingu. Þessi einkenni eru ekki sértæk fyrir sjálfa HIV-sýkinguna heldur ónæmisbrest af völdum hennar. Einkenni frá munni flokkast sem sveppa-, bakteríu- (HIV-tengdur tannhaldssjúkdómur) og veirusýkingar (EBV og munnslímuþykkildi, VZV, HSV).

ÁLYKTUN

Einkenni ýmissa altækra sjúkdóma eða meðferðar við þeim geta komið fram í munnholi. Framþróun læknismeðferðar er veruleg áskorun. Nauðsynlegt er að tannlæknar hafi þekkingu á lyfjameðferð og aukaverkunum lyfja á munnhol. Með hækkandi aldri íbúa á Norðurlöndum eykst bæði algengi altækra sjúkdóma og þörf fyrir meðferð. Aukaverkanir nýrra hátæknimeðferðarlyfja í munni hafa ekki verið fyllilega skýrðar og tilkynningum þeirra er einnig ábótavant, af þeim sökum vantar leiðbeiningar þess efnis fyrir tannlækna. Því er hugsanlegt að aukaverkanir í munni séu vangreindar.

Mikilvægt er að tannlæknar vinni í nánú samstarfi við aðra lækna sem koma að meðferð sjúklings. Nákvæm sjúkrasaga, lyfjasaga og klínísk skoðun getur auðveldað tannlæknum ákvörðun undirliggjandi orsakar einkenna í munni og þannig flýtt fyrir greiningu og meðferð.

HEIMILDIR

- Colella A, Yu E, Sambrook P, Hughes T, Goss A. What is the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for Patients on Denosumab for Osteoporosis? *J Oral Maxillofac Surg.* 2023; 81(2):232-237.
- Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, Schiødt M, Akre O, Herlofson BB, Hansen S, et al. Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: Results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden. *Cancer* 2021; 127(21): 4050-8.
- Pageau SC. Denosumab. *MAbs.* 2009; 1(3): 210-5.
- Markham, A., Romosozumab: First Global Approval. *Drugs*, 2019; 79(4): 471-476.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5): 920-943.
- Hadji P, Coleman RE, Wilson C, Powles TJ, Clézardin P, Aapro M, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016; 27(3):379-90.
- Gaudet C, Odet S, Meyer C, Chatelain B, Weber E, Parmentier AL, et al. Reporting Criteria for Clinical Trials on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review and Recommendations. *Cells.* 2022; 11(24).
- Ristow O, Rückschloß T, Schnug G, Moratin J, Bleynehl M, Zittel S, et al. Comparison of Different Antibiotic Regimes for Preventive Tooth Extractions in Patients with Antiresorptive Intake-A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel).* 2023; 1;12(6):997.
- Reguad, C. Sur la nécrose des os atteints par un processus cancéreux et traités par les radiations. *Cpmtes remdus des seances de la Societe de Biologie et de ses filiales*, 1922; 25: 427-429.
- Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*, 2018. 68(1):22-30.
- He Y, Ma C, Hou J, Li X, Peng X, Wang H, et al. Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020; 49(3):411-419.
- Støre, G, M. Boysen. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000; 25(5):378-84.
- Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:229-243
- Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J., et al. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol.* 2019; 58(10):1373-1377.
- Brokstad Herlofson B, Schiødt M, Larsson Wexell C. Acute and chronic inflammation, osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw and osteoradionecrosis, in *Nordic Textbook in Oral and Maxillofacial Surgery*, S.G. Tore Bjørnland T., Rasmussen L., and Nørholt SE. Eds. 2021, Munksgaard: Copenhagen.
- Marx, R.E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983; 41(5): 283-8.
- Delanian, S. and J.L. Lefaix. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol.* 2004; 73(2):119-31.
- Martos-Fernández M., et al. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(5):431-439.
- EMA. Advanced therapy medicinal products: Overview. EMA. 2023 [cited 2011; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>.
- Mian, M. Sreedharan S, Kumar T. Osteonecrosis of the jaws associated with protein kinase inhibitors: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg*, 2021; 25(2):149-158.
- Vallina C, Ramirez L, Torres J, Casañas E, Hernández G, López-Pintor RM. Osteonecrosis of the jaws produced by sunitinib: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019; 24(3):e326-e338.
- Li CC, Malik SM, Blaeser BF, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et al. Head and neck pathology. 2012; Vol.6(2),290-295.
- France K, Yogarajah S, Alcino Gueiros L Valdez R, Mays J, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Oral adverse effects to biologic agents in patients with inflammatory disorders. A scoping review. *Oral Pathol Med.* 2023;52:1-8.

24. Motamed-Sanaye A, Khazaei YF, Shokrgozar M, Alishahi M, Ahramiyanpour N, Amami M. JAK inhibitors in lichen planus: a review of pathogenesis and treatments. *J Dermatolog Treat.* 2022; 33(8):3098-3103.
25. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(2): 211-34.
26. Pavletic SZ, Martin PJ, Schultz KR, Lee SJ. The Future of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Introduction to the 2020 National Institutes of Health Consensus Development Project Reports. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy.* 2021; 27(6):448-51.
27. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U et al. International Multicenter Standardization of Acute Graft versus Host Disease Clinical Data Collection: A report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(1):4-10.
28. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009; 373(9674):1550-61.
29. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019; 2019(53).
30. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis.* 2013; 19(4):327-46.
31. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonnqvist B, Haglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(8):755-61.
32. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft versus host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 2011; 117(11):3214-9.
33. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, et al. Oral disease profiles in chronic graft versus host disease. *J Dent Res.* 2015; 94(4):547-54.
34. Fall-Dickson JM, Mitchell SA, Marden S, Ramsay ES, Guadagnini JP, Wu T, et al. Oral symptom intensity, health-related quality of life, and correlative salivary cytokines in adult survivors of hematopoietic stem cell transplantation with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(7):948-56.
35. Legert K, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G. Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(3):404-10.
36. Alborghetti MR, Correa ME, Adam RL, Metzke K, Coracin FL, de Souza CA, et al. Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34(8):486-93.
37. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer.* 2010; 18(8):1039-60.
38. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral Complications in Hematopoietic Stem Cell Recipients: The Role of Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:378281.
39. Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, Yuan A, Woo SB, Treister NS. Extensive dental caries in patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(10):1573-9.
40. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol.* 2014; 25(2):435-41.
41. Treister NS, Cook EF, Jr., Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(1): 110-5.
42. Carrozzo M. Understanding the Pathobiology of Oral Lichen Planus. *Current Oral Health Reports.* 2014; 1(3):173-9.
43. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12(1):31-47.
44. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *v Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008: 134-41.
45. Saidu NEB, Bonini C, Dickinson A, Grace M, Inngjerdingen M, Koehl U, et al. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions. *Front Immunol.* 2020; 11:578314.
46. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kröger N, Flowers ME. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(9):2079-87.
47. Zeiser R, Lee SJ. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD. 2022; 139(11):1642-5.
48. Tollemar V, Garming Legert K, Sugars RV. Perspectives on oral chronic graft-versus-host disease from immunobiology to morbid diagnoses. *Front Immunol.* 2023; 28;14:1151493.
49. Wolff D, Radojčić V, Lafyatis R, Cinar R, Rosenstein RK, Cowen EW, et al. National institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. *Transplantation and cellular therapy.* 2021; 27(10):817-35.
50. Ayoub HH, Chemaitelly H & Abu-Raddad LJ. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions. *BMC Med* 2019;17: 57.

Oral manifestations of systemic disorders

– Part 2

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): 72-82

doi: 1033112/tann.42.2.4

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