

Sjukdomar som kan uppstå i den orala slemhinnan

Palle Holmstrup, prof em, dr odont hc, fakulteten för hälsa och medicin, odontologiska institutionen, sektionen för oral biologi och immunopatologi, Köpenhamns universitet

Mats Jontell, prof em, dr odont, avdelningen för oral medicin och patologi, institutionen för odontologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

● jontell@odontologi.gu.se

Munhålans lokalisering i gränslandet mellan hud och övriga mag-tarmkanalen reflekterar en del av de sjukdomstillstånd som kan uppträda i den orala slemhinnan. I denna artikel presenteras några få sådana tillstånd som kan vara av allmänmedicinskt intresse. Det är även viktigt att identifiera förändringar i munslemhinnan som har en premalign potential, speciellt oral leukoplaki och lichen planus. Vanligen är det allmäntandläkare som identifierar icke symtomgivande förändringar, medan patienten själv söker om förändringarna ger symtom. En tumregel är att förändring som kvarstår mer än 3 veckor eller är återkommande bör utredas vidare av specialisttandläkare eller öronläkare.

Orofacial granulomatosis och oral Crohns sjukdom

Orofacial granulomatosis är ett samlingsbegrepp för de tillstånd som tidigare kallades Melkersson-Rosenthals syndrom och cheilitis granulomatosa. Melkersson-Rosenthals syndrom karakteriseras av en triad med läppsvullnad, facialisparens och fissurerad tunga, medan cheilitis granulomatosa endast kännetecknas av läppsvullnad. Svullnaden har ett kroniskt förlopp, även om läppsvullnader vid orofacial granulomatosis kan vara rekurrenta. Andra viktiga kliniska karakteristika är slemhinneåsar som sträcker sig längs vestibulum (Figur 1). Erytem och ödem i gingivan kan förekomma tillsammans med nodulära strukturer. Biopsier från denna variant av orofacial granulomatosis visar nästan alltid granulombildning med epitelioidceller.

Även om orofacial granulomatosis är relativt ovanlig, är det motiverat att ta upp diagnosen i detta sammanhang då vanställande läppsvullnader är socialt handikappande och då det kan ta flera år innan den korrekta diagnosen ställs [1]. Dessutom kan tillståndet indikera systemsjukdomar såsom Crohns sjukdom [2] och sarkoidos [3]. Diagnosen orofacial granulomatosis ställs vanligen av specialisttandläkare som remitterar vidare till gastroenterolog för vidare utredning.

Flera studier indikerar att orofacial granulomatosis och Crohns sjukdom är två distinkta sjukdomar, men 40–50 procent av unga patienter med orofacial granulomatosis har Crohns sjukdom vid diagnostillfället eller kommer att utveckla det senare i livet [1, 4, 5]. När båda föreligger samtidigt ändras diagnosen av den orala komponenten till oral Crohns sjukdom, vilken oftare innebär en mer omfattande inflammation, perianal sjukdom och uttalad granulombildning i tarmen [6, 7].

Patienter med orofacial granulomatosis ska framför allt utredas vidare med avseende på Crohns sjukdom och sarkoidos, även om den senare associationen är mindre vanligt förekommande. I de flesta fall erhålls en förbättring av orala manifestationer vid farmakologisk behandling av Crohns sjukdom. I de fall där en-

dast orofacial granulomatosis förekommer och läppsvullnad är det mest uttalade symtomet kan intraleSIONELLA injektioner övervägas med till exempel triamcinolonacetonid (Kenacort T; 40 mg/ml) [8]. Dessa ges företrädesvis av specialisttandläkare med vana av att ge injektioner i läpparna. Restriktion av vissa födoämnen har diskuterats [9], men resultaten är inte konklusiva. En födoämneskomponent vid orofacial granulomatosis har sitt ursprung i att majoriteten av patienterna är atopiker [10].

Återkommande aftösa sår

Rekurrenta aftösa sår är ett av de vanligaste sjukdomstillstånden i munhålan, med en prevalenssiffra så hög som 2 procent [11]. Hela 60 procent av befolkningen anger att de någon gång i livet haft en åkomma som kan tolkas som rekurrenta aftösa sår. Vanligen ses rekurrenta aftösa sår hos individer mellan 10 och 20 år, men såren kan återkomma och bestå under hela det vuxna livet. Såren, som ofta är mycket smärtamma, är kraterformade och omges av en erytematös halo. De förekommer på icke-keratiniserad slemhinna, såsom insidan av läpparna (Figur 2) och kinderna, tungans sidoränder, under tungan och i munbotten.

»Hela 60 procent av befolkningen anger att de någon gång i livet haft en åkomma som kan tolkas som aftösa sår.«

Detta skiljer sig från herpesinfektioner, som företrädesvis manifesterar sig i gommens och gingivans keratiniserade slemhinna.

Rekurrenta aftösa sår kan förekomma i tre olika kliniska former. Små återkommande aftösa sår förekommer som enstaka eller ett fåtal lesioner och läker på 7–10 dagar utan ärrbildning. Stora återkommande aftösa sår är djupare och kan persistera under lång

HUVUDBUDSKAP

- Sjukdomar i den orala slemhinnan har ofta sina motsvarigheter i huden eller i den övriga mag-tarmkanalen.
- Vita förändringar i den orala slemhinnan är ofta oral lichen planus eller leukoplakier, som båda har en malign potential.

tid; läkningen kan ta flera månader och kan dessutom ge upphov till ärrbildning. Såren sitter ofta på labiala mukosan eller i mjuka gommen. Herpetiform aftös stomatit är en ovanlig form, där patienten drabbas av ett stort antal sår. Såren är små, men kan också konfluera till större sammanhängande områden. Läkningen sker utan ärrbildning men kan dröja flera månader.

Det finns ett antal medicinska tillstånd som kan vara associerade med rekurrenta aftösa sår, vilket bör medföra ett ställningstagande till om vidare utredning är motiverad. I detta sammanhang brukar man skilja mellan idiopatiska primära och sekundära rekurrenta aftösa sår. Orsaker till den sekundära formen, som är sällsynt, inkluderar födoämnesallergi, anemi, olika systemiska brister, Behçets sjukdom och MAGIC-syndrom (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage), Sweets syndrom, PFAPA (periodisk feber, aftös stomatit, faryngit, cervikal adenit), celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom och läkemedelsreaktioner.

En tumregel vid tidig debut av rekurrenta aftösa sår hos barn är att ha födoämnesreaktioner, till exempel mot mjölk, i åtanke [12]. Ensidiga matvanor med kolsyrade drycker och »ohälsosam mat« kan också vara en bidragande orsak. Det är inte ovanligt att lösgodis med specifika färgämnen är en utlösande faktor.

Här bör nämnas att rökare sällan får rekurrenta aftösa sår. Rökstopp kan därför vara en utlösande faktor, vilket kan bero på att slemhinnans keratiniseringsgrad minskar.

Hos de flesta patienter med primära aftösa sår är åkomsten sporadisk och fordrar ingen behandling. Mer frekventa episoder kan lindras med lokal applikation av steroidsalva (till exempel Hydrokortison Evolan) direkt på såret. Är utbrotten mer omfattande kan det bli aktuellt med klobetasol munhålegel, som patienten kan använda ett par dagar i samband med debut eller ännu hellre vid prodromalsymtom. Vid svåra fall där episoderna avlöser varandra kan talidomid övervägas, och då i samråd med reumatolog.

Oral leukoplaki

Leukoplaki definieras som en vit fläck i slemhinnan (Figur 3) som inte har någon känd orsak. Sådana lesioner har i olika studier visat malign utveckling i 0,13-17,5 procent av fallen [13]. De olika studieresultaten beror sannolikt bland annat på variationer i genetik och livsstil i de populationer som ingår i studierna. Leukoplaki kan uppträda var som helst i slemhinnan.

Leukoplaki och tobaksanvändning

Traditionellt har leukoplakier kopplats till tobaksrökning, men en vit fläck som försvinner efter att patienten har slutat röka bör definieras som en tobaksinducerad lesion. Trots detta diskuteras rökning som en etiologisk faktor bakom oral leukoplaki, eftersom det inte alltid är lätt att avgöra vilken roll tobaken har. Det är viktigt att skilja mellan leukoplaki och snusrelaterade förändringar, vars premaligna potential är omdiskuterad [14].

Det är inte alltid möjligt att få patienten att sluta röka, men när tobaksbruket upphör kan lesionerna faktiskt försvinna i upp till 60 procent av fallen [15]. Liknande förhållanden kan gälla andra faktorer, till exempel Candidainfektion, som kan orsaka leukopla-



Figur 1. Slemhinneåsar i vestibulum i vänster underkäke.



Figur 2. Aftösa sår på insidan av underläppen.



Figur 3. Homogen leukoplaki på högra tungranden.



Figur 4. Icke-homogen leukoplaki på vänstra tungranden.

kiliknande tillstånd och förmodligen bidra till malign transformation [16].

Premalign potential

Kliniskt kan leukoplakier delas in i homogena och icke-homogena. De sistnämnda innehåller rödaktiga komponenter och uppstår ofta i områden som mestadels är vitaktiga men ibland rödaktiga (Figur 4). I sällsynta fall kan de icke-homogena leukoplakierna uppvisa verrukösa inslag. Tendensen till malign transformation verkar vara nära relaterad till detta. Således visade en norsk studie att 13,4 procent av de icke-homogena leukoplakierna utvecklade malignitet, mot 2,9 procent av de homogena [13, 17]. Flera studier väcker betydande tvivel om effektiviteten och motivering-



Figur 5a. Candidainfikerad leukoplaki med pseudomembran i höger bucca före behandling med flukonazol.



Figur 5b. Efter behandling med flukonazol framträder en tunn homogen leukoplaki.



Figur 6. Retikulär lichen planus i vänster bucca.

en av kirurgisk behandling av leukoplakier.

Ett paradigm är att benägenheten för malign transformation är nära relaterad till de histologiska förändringarna i en biopsi från lesionerna. Ju allvarligare dysplasin är, desto större benägenhet för malign utveckling. Giltigheten av detta paradigm ifrågasätts dock i flera nyare studier, inklusive en dansk långtidsstudie [17]. Betydande tvivel har därför väckts om epitelial dysplasi som en prognostisk faktor.

Uppföljning

Det finns ingen evidensbaserad strategi för hur ofta leukoplakier ska kontrolleras. Oftast sker detta minst var 6:e månad, och då vanligtvis som en del av den rutinemässiga halvårsundersökningen hos allmäntandläkaren. Utöver detta bör patienten informeras om risken för malign utveckling och uppmuntras att omedelbart ta kontakt om leukoplakin ändrar karaktär. En homogen leukoplaki som täcker mer än 200 mm² har en större risk än en mindre leukoplaki [17]. Medan risken för malign transformation av leukoplakier i vissa studier har varit relaterad till lokalisation, har andra studier inte funnit någon sådan koppling [17]. Detta gäller även icke-homogena leukoplakier.

Differentialdiagnos

Leukoplakier kan förväxlas med ett antal andra vitaktiga förändringar i munslemhinnan. Lichen planus och lichenoida reaktioner kan få ett leukoplakilikt utseende. Differentialdiagnosen vilar på förekomsten av andra kliniska tecken vid lichen planus och lichenoida reaktioner, det vill säga papler eller vitaktigt nätverk (retikel), antingen i direkt relation till plack eller i andra områden i munslemhinnan.

Kindbitning, morsicatio buccarum, som även kan ses på läpparna och tungans sidokant, är en annan differentialdiagnos som kännetecknas av att ytan är mer uppruggad och oftast lokaliserad i höjd med tändernas bitplan.

Candidainfektion är också en viktig differentialdiagnos, som kräver att Candida identifieras genom odling eller genom mikroskopering av skrap eller vävnadsbiopsi från munslemhinnan, där invasion av Candida kan ses i ytepitelet. Ungefär hälften av alla leukoplakier är infekterade med Candida, så fyndet av denna mikroorganism tyder inte nödvändigtvis på att lesionen enbart är orsakad av Candida. Efter antimykotisk behandling försvinner lesioner som enbart beror på denna infektion, men kan kvarstå om det finns en bakomliggande leukoplaki. Antimykotisk behandling av icke-homogena leukoplakier kan ofta ändra utseendet hos sådana lesioner så att de får en mer homogen karaktär (Figur 5a, b).

Friktionskeratos är en annan differentialdiagnos som orsakas av en fysisk påverkan på slemhinnan. Det kan vara en protes, men friktionskeratoser ses också frekvent i samband med felaktig tandborstningsteknik. Denna förändring har dock inte en ökad risk för malign utveckling.

Oral lichen planus och orala lichenoida lesioner

Oral lichen planus förekommer med en prevalens av cirka 2 procent av befolkningen. Studier i bland annat Danmark och Sverige har visat en ökad utveckling av oral cancer i storleksordningen 1,5 respektive 0,5 pro-

cent [18, 19]. Till skillnad från lichenoida förändringar är lesionerna vanligtvis symmetriska och visar en karakteristisk histologisk bild. Sjukdomen manifesterar sig vanligtvis med vita papler i den tidiga fasen, och senare i förloppet uppträder vita retikler (Figur 6), atrofiska områden, plackliknande lesioner och ibland sår. Det är vanligt att lesionerna kvarstår i många år [20].

Lichenoida lesioner liknar kliniskt lichen planus men saknar till skillnad från denna ofta ett symmetriskt utseende. De lichenoida lesionerna inkluderar lichenoida kontaktreaktioner som uppstår vid kontakt med tandfyllningsmaterial, lichenoida läkemedelsreaktioner och Graft vs host-inducerade förändringar.

Vid oral lichen planus som ger symtom och uppvisar atrofiska och ulcerösa lesioner är det viktigt att utföra en skonsam men effektiv munhygien, vilket vanligtvis kräver professionell instruktion. Vid behov kan optimering av munhygien kompletteras med antifungal behandling i kombination med lokal steroidbehandling. Patienter ska följas av en ordinarie tandläkare och endast remitteras till specialisttandläkare om det finns särskilda problem, och givetvis vid misstanke om malignitet.

»Den orala slemhinnan kan uppvisa ett stort antal patologiska tillstånd. Flera av dessa kan vara ett första tecken på systemsjukdom. Som i all annan diagnostik fordras en korrekt sammanvägning av provtagningsresultat och den kliniska bilden.«

Den orala slemhinnan kan uppvisa ett stort antal patologiska tillstånd. Flera av dessa kan vara ett första tecken på systemsjukdom. Som i all annan diagnostik fordras en korrekt sammanvägning av provtagningsresultat och den kliniska bilden. Denna sammanvägning kräver i sin tur oftast erfarenhet och specialistutbildning. Sedan några år tillbaka finns det en ny specialitet inom odontologin som benämns orofacial medicin. Denna specialitet är under uppbyggnad men finns redan vid de flesta av landets sjukhus. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23129*

REFERENSER

- Galdiero MR, Maio F, Arcoletto F, et al. Orofacial granulomatosis: clinical and therapeutic features in an Italian cohort and review of the literature. *Allergy*. 2021;76(7):2189-200.
- Gavioli CFB, Florezi GP, Dabronzo MLD, et al. Orofacial granulomatosis and Crohn disease: coincidence or pattern? A systematic review. *Dermatology*. 2021;237(4):635-40.
- Sharma A, Subramaniam P, Shah K. Orofacial granulomatosis associated with gingival enlargement: a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 2022;46(6):50-3.
- Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(2):332-7.
- Saalman R, Mattsson U, Jontell M. Orofacial granulomatosis in childhood - a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy. *Acta Paediatr*. 2009;98(7):1162-7.
- Gale G, Östman S, Rekabdar E, et al. Characterisation of a Swedish cohort with orofacial granulomatosis with or without Crohn's disease. *Oral Dis*. 2015;21(1):e98-104.
- Malmquist M, Rabe H, Malmberg P, et al. Frequent occurrence of perianal disease and granuloma formation in patients with Crohn's disease and coexistent orofacial granulomatosis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(7):3129-38.
- Fedele S, Fung PP, Bamashmous N, et al. Long-term effectiveness of intralesional triamcinolone acetonide therapy in orofacial granulomatosis: an observational cohort study. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):794-801.
- Hullah EA, Escudier MP. Update on orofacial granulomatosis. *Prim Dent J*. 2016;5(1):80-5.
- Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis - a 20-year review. *Oral Dis*. 2009;15(1):46-51.
- Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand*. 1985;43(2):121-5.
- Besu I, Jankovic L, Magdu IU, et al. Humoral immunity to cow's milk proteins and gliadin within the etiology of recurrent aphthous ulcers? *Oral Dis*. 2009;15(8):560-4.
- Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res*. 1987;95(6):449-55.
- Larsson A, Axéll T, Andersson G. Reversibility of snuff dippers' lesion in Swedish moist snuff users: a clinical and histologic follow-up study. *J Oral Pathol Med*. 1991;20(6):258-64.
- Roed-Petersen B. Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(2):164-7.
- Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*. 1987;8(10):1543-8.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2006;42(5):461-74.
- Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, et al. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol*. 1988;17(5):219-25.
- Rödström PO, Jontell M, Mattsson U, et al. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol*. 2004;40(2):131-8.
- Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, et al. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol*. 1988;17(5):213-8.