

# Oral lichen och amalgam – finns det en förklaringsmodell?

Åke Larsson

Utgångspunkten för en förklaringsmodell kan vara att utveckling av orala lichenliknande reaktioner i amalgamkontakt (amOLR) är uttryck för en hög individuell känslighet för ogynnsam aktivering av slemhinnans dendritiska celler, när anrikning råkar äga rum i dessa celler av Hg-haltiga korrosionsprodukter från amalgam (eller kanske ibland andra metaller). Strategin för tandvårdens del bör följaktligen vara att minimera risken för anhopning av korrosionsprodukter i de immunkompetenta cellerna hos sådana individer som utvecklat amOLR som uttryck för sådan känslighet. Förutom fyllningsbyte innebär det att man även bör ägna en tanke åt slemhinnebarriären; är patientens allmänna hälsostatus gott? Eller finns det anledning tro att barriären fungerar suboptimalt (t ex åldersatrofi, vitaminbrist etc) med ökad risk för oönskad diffusion av korrosionsprodukter.

Forskningsrådsnämnden, FRN, har nyligen arrangerat en serie konferenser i amalgamfrågan, dvs i frågan om eventuella ogynnsamma hälsoeffekter av amalgam. Konferenserna tycks inte ha gjort frågan mindre kontroversiell. Samtidigt torde det numera råda enighet om att amalgam – och ibland andra metallkonstruktioner, framförallt metallkeramik – kan vara associerat med orala lichenliknande (lichenoida) reaktioner (OLR). Prevalensen är inte känd men är sannolikt relativt låg. Det gäller i första hand OLR i amalgamkontakt (amOLR) medan motsvarande samband med OLR som inte är i amalgamkontakt förefaller mindre sannolika [1]. Sambandet är således väl känt inom tandläkarkåren, inte minst genom den särskilda förordningen enligt 9 § i tandvårdsförsäkringen.

Oral lichen utan tydliga orsakssamband kallas ofta idiopatisk medan vissa lichenvarianter tycks kunna ha samband med t ex läkemedel [2, 3] eller stress [4]. I vårt eget biopsimaterial i Malmö har vi sedan många år gjort en intressant iakttagelse, nämligen att merparten av alla orala lichenbiopsier, som utgör 10–15 % av totalt cirka 4 500 biopsier per år från munslemhinna, käkben, små spottkörtlar och mera sällan tänder, tycks kliniskt associerade med metallfyllningar, i första hand amalgam. Det verkar alltså som om andra lichenvarianter inte biopsieras så ofta eller också är de mindre vanliga än metallassocierade lichenläsioner. Man kan inte bortse från betydelsen i dessa fall av förhandsprövningar av 9 § i tandvårdsförsäkringen, men det är även av ett visst intresse att konstatera att aktuell forskningslitteratur om lichen oftare handlar om de idiopatiska formerna. Det görs inte särskilt många försök att klargöra sambanden vid metallkontakt i munhålan.

Det har forskats och forskas en hel del om oral lichen men man vet ännu inte hur läSIONerna uppkommer och inte heller vad som orsakar kroniciteten, ett välkänt fenomen i munhålan. Det mesta talar för att amOLR är immunologiskt medierade. De domineras nämligen av T-lymfocyter som

## Författare

Åke Larsson är professor i oral patologi vid Tandvårdshögskolan i Malmö.

Accepterad för publicering  
1998-03-31

åstadkommer varierande grad av skada på ytepitellet, med oftast kliniskt vita men inte så sällan röda förändringar. Mot bakgrund av den oklarhet som för närvarande råder beträffande ogynnsamma hälsoeffekter av amalgam finns det därför anledning förmoda, att *amOLR* kan utgöra det enda objektivt påvisbara tecknet hos en individ som konstitutivt har en ökad immunologisk känslighet för korrosionsprodukter frisatta från amalgam. Genom att närmare utvärdera vad slags läsion *amOLR* egentligen är kan man kanske öka kunskapen om vad immunkänsligheten för amalgamets korrosionsprodukter i grunden innefattar.

### Kontaktallergi och hudtest

Eftersom *amOLR* tycks vara kontaktläsioner finns det skäl att belysa innebörden av begreppet kontaktallergi (hud = allergisk kontaktdermatit eller kontakteksem, munslemhinna = allergisk kontaktstomatit), som anses vara en prototyp av T-cellsmedierad s k fördröjd överkänslighet. För att utvärdera om en individ med hudeksem i örsnibben är allergisk mot nickel i örringar görs i regel ett s k hudtest. På ett intakt friskt hudområde (t ex

ryggen) provoceras huden i ett lapptest och en kliniskt påvisbar reaktion visar att man är kontaktallergisk mot testsubstanten. Om man nu dessutom tar en biopsi på det positiva teststället (men ej eksemstället) visar biopsin hur en kontaktallergi verkligen ser ut på vävnadsnivå efter provokation (eng. "elicitation") [5]. Omvänt kan man knappast förvänta sig att individens kontakteksem ser ut som den "rena kontaktallergibilden" efter provokation. Man måste visserligen utgå ifrån att eksemet innehåller en immunkomponent som återspeglar kontaktallergireaktionen, men samtidigt kan man inte veta under hur lång tid eksemläsionen utvecklats. Det är också svårt att avgöra hur den har påverkats genom att patienten kliat på den, ifall den infekterats och sekundärt inflammerats etc. Man måste räkna med att eksemläsionen kan vara starkt modifierad som en följd av ett antal icke kontrollerbara kliniska faktorer och att den i en biopsi inte kan se ut exakt som testläsionen.

### AmOLR – kontaktallergi?

Om man på motsvarande sätt tar en biopsi av en

amOLR i syfte att utröna ifall det rör sig om en kontaktallergi, innebär det att man biopserar en läsion som inte motsvarar ett provocerat testställe. Man måste då räkna med att läsionen under okänd tid påverkats av olika faktorer i den orala miljön. Det bidrar till en mer eller mindre komplex bild, där det möjligtvis kan dölja sig en kontaktallergisk komponent i bakgrunden. Det innebär med andra ord att även om det råkar röra sig om en kontaktallergi så kan man inte räkna med att kategoriskt kunna diagnostisera det i en biopsi. Om man verkligen skulle vilja bevisa ett kontaktallergiskt samband är man istället hänvisad till hudtest (motsvarande slemhinnetest finns inte praktiskt tillgängliga, dvs det är svårt att klistra fast testlappar i slemhinnan). I ett sk dentaltest använder man ett batteri av tänkbara substanser ur den orala miljön för att se om individen reagerar positivt i huden.

Positivt test innebär ett indirekt stöd för att lichenläsionen i munnen skulle kunna vara kontaktallergisk mot samma ämne. Uppenbarligen baseras den tolkningen på att immunreaktionen i hudtestet anses återspegla ett tillstånd i individens immunsystem som innebär att man skulle ha erhållit motsvarande reaktion i munslemhinnan om man i stället kunnat testa där. Alla inser nu att man snabbt närmar sig en rundgång i bevisföringen där möjligheten att bevisa plötsligt ter sig bräcklig. För att ämnet ifråga ska kunna vara boven i dramat, dvs vara kontaktallergen för utveckling av amOLR måste det ha frisatts lokalt i munnen direkt mot slemhinnan. Dessutom måste det ha penetrerat ner genom slemhinneepitelet och träffat underliggande vävnader där immunreaktionen, dvs OLR, äger rum. Hur bevisar man det?

Vid nickelallergi mot ringar i öronen tycks bevisföringen enkel. Borde det inte vara lika enkelt om det rör sig om amalgam i slemhinnekontakt genom att man helt enkelt avlägsnar amalgamet och ser efter om läsionen läker ut. Men vilken del av amalgamet är i så fall "kontaktallergen"? Kvicksilver? Silver? Tenn? Och är det bevis för en kontaktallergi?

Ett flertal studier under senare år har visat att endast vissa patienter med amOLR har positiva hudtester mot ämnen (t ex Hg) ingående i amalgam. Benägenheten har därför snabbt minskat att vilja hudtesta OLR-patienter och dessutom finns viss risk för oönskad sensibilisering enbart genom själva hudtestet. Samtidigt är det en kliniskt säkerställd erfarenhet att spontanutläkning sker av nästan alla amOLR efter borttagande av amalgamet [1, 6]. Ett orsakssamband tycks alltså föreligga, vilket ligger till grund för §9-prövningarna. Men varför är inte alla amOLR-fall i så fall positiva i hudtester mot t ex Hg? För att belysa möjligheten

av andra immunologiska mekanismer behöver man penetrera definitionen av kontaktallergi och sätta den i relation till vissa detaljfynd i OLR-läsionerna.

### Vad är egentligen en kontaktallergi?

Flera olika villkor måste uppfyllas för att en individ ska reagera med "äkta" kontaktallergi i munslemhinnan mot vilket ämne som helst i munhålan. *Första* villkoret för amalgam är att individen tidigare blivit sensibiliserad på något sätt mot någon del av korrosionsprodukterna. Det innebär att det finns specifika T-celler i patientens blod, vilka när som helst kan vandra ut i vävnaderna på sådant ställe där förnyad kontakt äger rum mot den kritiska delen av amalgamet. En sådan utvandring kan ske var som helst på kroppsytan som ett uttryck för systemisk sensibilisering. Detta är alltså den teoretiska grunden för hudtestet. Det *andra* villkoret kan uppfyllas genom att amalgam korroderar vilket är oomtvistat. Detta innebär att direktkontakt kan äga rum mot slemhinnan av den korrosionsprodukt som råkat vara involverad i den systemiska sensibiliseringen. Det *tredje* villkoret är att det potentiella allergenet verkligen förmår penetrera genom slemhinneepitelet. Epitelet i munslemhinnan absorberar inte aktivt ämnen ur munhålan och utgör härigenom normalt en mycket effektiv spärr mot ogynnsam penetration. Det finns endast en penetrationsväg, nämligen diffusion. Det innebär att tillståndet i epitelbarriären blir av utomordentligt avgörande klinisk betydelse för i vad mån en immunologisk kontaktläsion överhuvudtaget ska kunna uppstå. Utvecklingen av läsionen förutsätter således att diffusionsspärren av någon anledning inte förmår hindra penetration genom barriären. Slutligen måste ett *fjärde* villkor uppfyllas i munslemhinnan, nämligen att vävnaden faktiskt kan reagera på det specifikt immunologiska sätt som motsvarar en kontaktallergi.

Även om det mesta talar för att amOLR är immunreaktioner går det alltså inte att bevisa att de är kontaktallergiska genom att enbart titta på en biopsi. Erfarenheter inom forskningen har visat att kontaktallergin på vävnadsnivå är utomordentligt komplex med ett flertal olika celltyper involverade liksom olika cytokiner, adhesionsmolekyler m m [5]. Utseendet kan variera beroende på lokalisering, typ och mängd av allergen. En sannolikt mycket viktig klinisk faktor är den individuella känsligheten, där genetiska skillnader föreligger mellan olika individers sätt att reagera immunologiskt. Det är med andra ord inte lätt att exakt definiera hur den allergiska kontaktläsionen egentligen ska se ut på vävnadsnivå, även om man begränsar sig till den provocerade, elicerade lä-

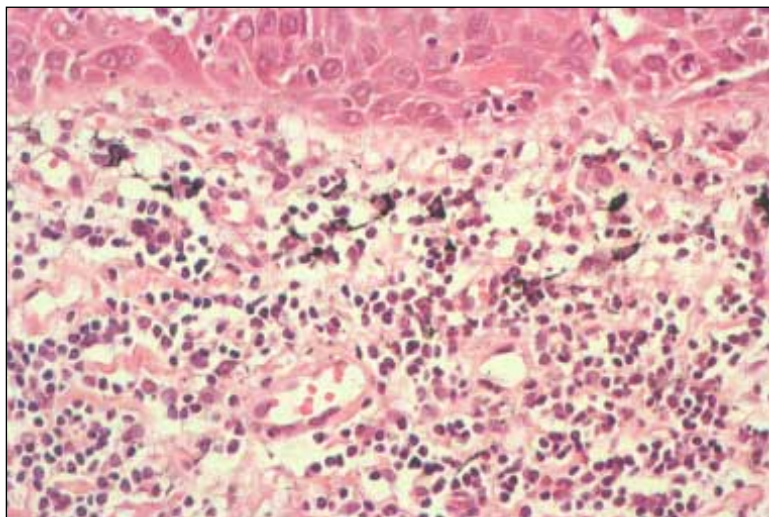
sionen. Ett exempel är våra studier av provokationstester mot guld i hud [7, 8].

Problemet med amOLR kompliceras av att den utvecklats under icke kontrollerbara kliniska förhållanden och blivit kronisk. Den kan därför inte motsvara en akut framprovocerad testläsion hos en kontaktallergiker. Det faktum att den är kronisk, dvs persisterar under lång tid, innebär att det måste finnas lokala faktorer som underhåller reaktionen. I amOLR ligger det nära till hands att tro på amalgam som en lokal faktor. Ett kontakteksem i huden blir på motsvarande sätt kroniskt genom daglig kontakt med t ex nickelhaltiga örringar och lokal frisättning av nickel. Ur detta framspringer två kliniskt relevanta frågeställningar när det gäller kroniciteten av amOLR:

- 1) Finns det underlag för att hävda att korrosionsprodukter från amalgam kan vara involverade i utvecklingen av amOLR?
- 2) Vad pågår på vävnadsnivå som gör att amOLR-läsionen blir kronisk?

### AmOLR – en tänkbar förklaringsmodell

Endast ett fåtal individer med korroderande amalgam i slemhinnekontakt drabbas av OLR. Sannolikt föreligger därför en individuellt ökad känslighet på vävnadsnivå som gör att en kronisk immunreaktion uppstår. Vi har under senare år gjort iakttagelser i biopsimaterial av amOLR som kanske kan ligga till grund för en tänkbar förklaringsmodell. Med s k autometallografisk teknik har vi och andra [9, 10] visat att det sker en anhopning av kvicksilver i amOLR. Det tycks alltså som om



**Figur 1.** Detalj av biopsi från lichenliknande läsion i direktkontakt med amalgam (amOLR). Snittet har färgats med autometallografisk teknik som medger påvisande av kvicksilver i vävnaden. Strax under ytepitellet (överst i bilden) ses i bindväven ett infiltrat av små lymfocytära celler samt flera stora, Hg-positiva celler med ofta smala utskott, som i s k dendritiska celler.

Hg-haltiga korrosionsprodukter verkligen kan diffundera genom epitelbarriären. Ett betydelsefullt delfynd är att det sker en anhopning i specifika celler med dendritisk form [10; fig 1]. Dendritiska celler har en central funktion i immunsystemet genom att presentera antigener för T-cellerna (antigen-presenterande celler, APC). Det sker genom att små peptidfragment exponeras på APC-ytan i kombination med individens eget klass II-MHC. Förmågan att presentera vissa peptider liksom sannolikheten för att det samtidigt ska finnas T-celler tillgängliga i immunsystemet med specifik bindningsförmåga till just dessa peptider är genetiskt betingad, dvs nedärvd hos individen.

Immunsystemets T-celler har emellertid inte några specifika receptorer för att kunna reagera direkt med olika metaller. Av stort intresse är därför att forskningsdata under senare år visat att vissa metaller, t ex Au och Hg, tycks kunna interferera med APC-cellers exponering av peptider på cellytan. På det viset skymtar en tänkbar förklaring till den kroniska T-cellsaktiviteten i en amOLR, baserat på att korrosionsprodukter från amalgam kan komma i kontakt med immunkompetenta celler i slemhinnan. Dendritiska APC med upplagrat Hg exponerar kanske peptider som uppfattas som främmande av T-cellerna i omgivningen, vilket leder till en konstant stillsam T-cellsaktivering lokalt i anslutning till en långsamt pågående diffusion av Hg-haltiga korrosionsprodukter från ett närliggande amalgam. En sådan typ av lokaliserad immunreaktion innefattar naturligtvis en kontaktkomponent (korroderande amalgam mot slemhinneytan) men det är inte säkert att den motsvarar en vanlig kontaktallergi. Individen kanske är systemiskt aktiverad, med cirkulerande T-celler med specifik reaktivitet mot de peptider som nu plötsligt exponeras lokalt i den amalgambelastade slemhinnan. Men motsvarande peptider uttrycks kanske inte lokalt i huden vid en kortvarig lapptestprovokation mot Hg.

Detta kan också förklara varför inte alla individer med amOLR reagerar positivt i hudtester. I stället kan det vara så att reaktionen är ett lokalt "immuntoxiskt" fenomen i slemhinnan genom att Hg-belastningen ogynnsamt påverkar de lokala APC-cellernas peptidhantering. Den individuella känsligheten kan då tillskrivas en kombination av egenskaperna i APC-cellernas sätt att reagera på Hg-belastningen och av tillgången till T-celler som kan reagera på de "nya" peptiderna. På det viset blir kroniciteten beroende av ett kontinuerligt tillflöde av korrosionsprodukter från amalgamet. Med detta synsätt blir amOLR intressant genom att utgöra *ett objektivt påvisbart tecken på en enskild individs unika ogynnsamma immunreaktivitet mot lokal metallbelastning.*

## English summary

### Oral lichen – is there an explanatory model?

An association between amalgam fillings and oral lichenoid reactions (amOLR) is well known in clinical practice. The prevalence is low but clinically significant, since the reactions may be the only objectively demonstrable indicator of an immune system which is constitutively susceptible to metal released from amalgam. The mechanism of development of amOLR is not known. Current scientific data in the literature suggest an uptake or storage of Hg-containing corrosion products at the tissue level of amOLR, within dendritic cells. An effort is made to describe a possible pathogenetic role of such Hg-storing dendritic cells as instrumental in the development of the adverse T-cell amOLR reactions.

### Litteratur

1. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *J Dent* 1996; 24: 41–5.
2. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid eruptions. *Oral Diseases* 1997; 3: 58–63.
3. Savage NW. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Diseases* 1997; 3: 55–7.
4. Chiapelli F, Kung MA, Nguyen P et al. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen planus: preliminary association with mood states. *Oral Diseases* 1997; 3: 64–70.
5. Grabbe S, Schwartz T. Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Immunol Today* 1998; 19: 37–44.
6. Henriksson E, Mattsson U, Håkansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 287–94.
7. Möller H, Larsson Å, Björkner B et al. The histological and immunohistochemical pattern of positive patch test reactions to gold sodium thiosulfate. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 417–23.
8. Larsson Å, Möller H, Björkner B et al. Morphology of endogenous flare-up reactions in contact allergy to gold. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 474–9.
9. Bolewska J, Holmstrup P, Møller-Madsen B et al. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 39–42.
10. Larsson Å, Warfvinge G. The histopathology of oral mucosal lesions associated with amalgam or porcelain-fused-to-metal restorations. *Oral Diseases* 1995; 1: 152–8.

### Adress

Åke Larsson, Avd för Oral patologi, Tandvårdshögskolan, Carl Gustafs väg 34, 214 21 Malmö.