



Del av den nordiska artikelserien Diagnostik och terapiplanering.  
Översiktsartikel, accepterad för publicering 25 november 2014.  
Artikeln är översatt från engelska av Nordisk Översättergrupp, Köpenhamn.

# Oral slemhinne-diagnostik

## Histologi och mikrobiologi – klinisk relevans

**Det är viktigt att man som tandläkare inser betydelsen av regelbundna undersökningar av munslemhinnan, eftersom slemhinnelesioner är vanligt förekommande och ibland kan orsakas av systemiska sjukdomar. Många sjukdomar i munslemhinnan har likartade kliniska och demografiska egenskaper, varför det ofta behövs diagnostiska tester såsom vävnadsbiopsi, blodprov och mikrobiologiska prover för en korrekt diagnos. Tidig upptäckt kan förbättra prognosen betydligt vid orala potentiellt maligna sjukdomar och vid maligniteter.**

Munslemhinnan bekläder munhålan och skyddar kroppen mot debris och smittämnen. Över 200 sjukdomar kan iakttas i munslemhinnan. Slemhinnelesioner (förändringar i slemhinnan) kan vara sjukdomsorsakade eller bero på lokala faktorer som trauma eller mekanisk irritation. Slemhinnelesioner kan också uppkomma på grund av brist på vissa näringsämnen.

Många lesioner i munhålan är asymtomatiska och ibland svåra att upptäcka. Att känna igen förändringar i munslemhinnan är en viktig del av munhälsovården.

Patienter med förändringar i munslemhinnan kan diagnostiseras och behandlas av den allmänpraktiserande tandläkaren, men kan också remitteras till specialist i oral medicin, patologi eller kirurgi, dermatologi eller internmedicin. På region- och universitetssjukhusens kliniker för oral



### Författare

**Jaana Willberg** (bild),  
University teacher,  
Clinical instructor, DDS,  
PhD, Specialist in Oral Pathology, Inst of Dentistry, University of Turku; City of Turku, Welfare Division, Oral Health Care, Turku, Finland.

E-post: jaana.willberg@utu.fi

**Hannamari Välimaa**,  
Postdoctoral Fellow,  
Consultant in Clinical Microbiology, MD, PhD, DDS, Specialist in Clinical Microbiology, Haartman Inst, Department of Virology, University of

kirurgi och medicin diagnostiseras och behandlas patienter med sjukdomar i munslemhinnan.

### MUNSLEMHINNAN

Munslemhinnan delas in i tre undergrupper: Keratiniserad slemhinna som medverkar vid tuggning (gingiva och hårda gommen), icke-keratiniserad slemhinna (kinder, munbotten, tungans undersida, läpparnas intraorala delar, mjuka gommen) och specialiserad slemhinna i smaklökar på tungpapillerna (tungans ovansida). Den består av skiktat skivepitel och lamina propria, samt bindväv som innehåller blod- och lymfkärl, nerver, kapillärer och små spottkörtlar. Det orala epitelet avgränsas från bindväven av ett tunt skikt högt specialiserad extracellulär matrix, det så kallade basalmembranet. Munhållans epitel karaktäriseras av snabb cellförnyelse. Munslemhinnan läker alltså snabbare än hud. Munslemhinnans sekretion utgörs främst av saliv, som produceras i stora och små spottkörtlar. Normalvariationer i slemhinnan är ganska vanliga, såsom Fordyces sjukdom, fissurerad tunga, geografisk tunga samt leuködem.

### MUNHÅLLANS RESIDENTA MIKROFLORA

Man har funnit ett stort antal bakterier (mellan 700 och 1 000 arter och ännu ej odlade fylotyper) som koloniserar människans munhåla [1, 2]. Man uppskattar att över hälften av dessa ännu inte har odlats. De flesta av de orala arterna/fylotyperna har upptäckts i subgingival biofilm [1]. Ett min-





dre antal finns på slemhinneytorna där biofilm, på grund av konstant epiteldeskvamation, produceras i mindre utsträckning.

Efter födelsen koloniserar bakterier stadigt munslemhinnan. De första som anländer är viridansstreptokocker, i synnerhet *Streptococcus mitis*, men även obligata anaerobier av släktena *Veillonella*, *Prevotella* och *Fusobacterium* dyker upp innan den första tanden erupterat [3]. *S. mitis* framgångar som en betydande kolonisator av munslemhinnan, trots förekomsten av sekretoriskt immunglobulin A (IgA) i saliven, kan förklaras av bakteriens produktion av IgA<sub>1</sub>-proteas. Så snart bakterierna koloniserat munhålan tenderar de olika arterna att stanna kvar. Bland de residenta arterna, som *S. mitis* och *Fusobacterium nucleatum*, är det emellertid vanligt med en intensiv omsättning av stammar på klonnivå [4, 5]. Den orala mikrofloran blir alltmer variationsrik under barnets första år [3], men det dröjer till de sena tonåren innan sammansättningen liknar den hos vuxna [6]. Även om enterobakterier/miljörelaterade bakterier i munhålan främst förekommer vid orala infektioner hos immunkomprometterade personer, är de förhållandevis vanliga hos barn och spädbarn, dock med sjunkande prevalens med stigande ålder [3, 6]. Även stafylokocker är ett vanligt fynd under de första levnadsmånaderna [3]. De bakteriearter som, enligt analys med avancerade molekylära metoder, är vanligast i saliven hos barn med mjölkänder eller blandad dentition, samt hos ungdomar med permanenta tänder, är *Streptococcus*, *Veillonella* och *Prevotella* [6].

Även om det finns en typ av gemensam ”kärnmikroflora” i munhålan med hundratals arter hos friska individer [7], varierar den bakteriella sammansättningen betydligt mellan olika individer [8], sannolikt beroende på skillnader i till exempel kost och hälsobeteende (munhygien, rökning med mera). Många bakteriesläkten finns överallt i munhålan [8], men olika anatomiska lokaler hyser en unik mikroflora på artnivå [1, 9, 10]. Vissa arter, till exempel *S. mitis*, *Granulicatella adiacens* och *Gemella haemolysans*, koloniserar dock mer eller mindre alla orala ytor [9]. Man har beräknat att en individ vanligen har mellan 30 och 70 olika arter i munhålan, och på respektive slemhinneyta (kind, tungans ovansida, tungans sidor, vestibulum, hårda gommen, mjuka gommen, labiala gingivan) och tandyta (supragingivalt, subgingivalt) mellan

Helsinki, Department of Oral and Maxillofacial Surgery; Helsinki University Hospital Laboratory, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland.

**Mervi Gürsoy**, University teacher, Clinical instructor, DDS, PhD, Specialist in Clinical Dentistry (Periodontology), Inst of Dentistry, University of Turku; City of Turku, Welfare Division, Oral Health Care, Turku, Finland.

**Eija Könönen**, Prof, Chief dentist, DDS, PhD, Specialist in Clinical Dentistry (Periodontology), Docent in Oral Microbiology, Inst of Dentistry, University of Turku; City of Turku, Welfare Division, Oral Health Care, Turku, Finland.

## ”Normalvariationer i slemhinnan är ganska vanliga, såsom Fordyces sjukdom, fissurerad tunga, geografisk tunga samt leuködem.”

20 och 30 arter [9]. Homeostas råder i allmänhet i dessa bakteriekolonier, det vill säga deras sammansättning håller sig relativt konstant över tid [11].

Faktorer som i takt med åldrandet kan påverka den orala mikrofloran är långtidsbehandling med läkemedel som minskar salivproduktionen, nedläggning av den kognitiva och/eller motoriska förmågan att upprätthålla en god munhygien, samt protesanvändning på grund av tandförluster [11]. Trots detta dominerar *Streptococcus*, *Veillonella* och *Fusobacterium*, alltså samma släkten som finns hos barn, i munhålan hos äldre personer [12]. Särskilt på tungryggen fann man hos personer i åldern 73–93 år, med relativt gott oralt status, en rik mikroflora som skilde sig från den på andra ställen i munhålan, medan bakterieprofilerna på kindytorna och i hårda gommen var mer lika varandra men varierade i större utsträckning [12]. I buckala omslagsveck och hårda gommen fann man även *Pseudomonas*. Det förändrade immunsvaret hos äldre kan leda till en större bakteriell mångfald jämförd med hos yngre vuxna [11]. Hos tandlösa patienter med helprotes hittar man tre typer av bakteriekluster i munhålan: Bakterier på tungans dorsala och laterala ytor samt i saliven utgör ett kluster, bakterier från övriga slemhinneytor ett annat kluster, medan ett tredje utgörs av bakterier från hårda, inerta protesytor [13]. Det högsta antal som uppmätts med DNA-sond fanns på tungans ovansida och gingiva propria, följt av de yttre polerade protesytorna, och det lägsta antalet i hårda gommen.

*Candida* och andra svampar är vanliga kolonisatorer i den friska munhålan, där de interagerar med bakteriefloran [14]. Bland friska individer kan en betydande andel ha olika svamparter i munhålan, till exempel *Candida* (75 procent), *Cladosporium* (65 procent), *Aureobasidium* (50 procent) och *Saccharomycetales* (50 procent), och upp till 100 olika svampar återfanns hos 20 individer med en frisk munhåla [15]. Samspelet mellan orala bakterier och svampar kan vara gynnsamt när det gäller att bevara hälsan i det orala ekosystemet [14].

Inte enbart bakterier och svampar utan även *Archaea*, protozoer och virus kan detekteras i människans munhåla [2]. Alla orala mikrober kan betraktas som en del av den residenta orala mikrofloran hos friska bärare. Vid en ekologisk rubbnings kan de emellertid uppträda som opportunistiska patogener.

”Många lesioner i munhålan är asymtomatiska och ibland svåra att upptäcka. Att känna igen förändringar i munslemhinnan är en viktig del av munhälsövården.”

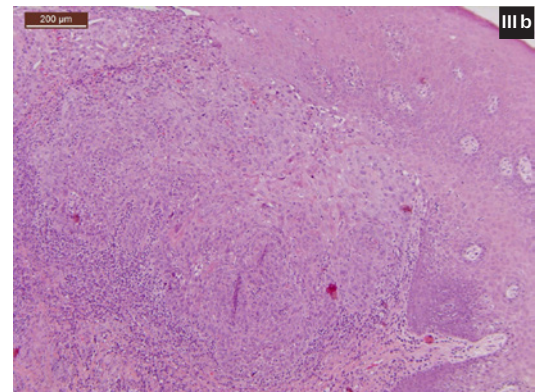
**Tabell 1.** Studier av prevalensen för munslemhinnelesioner

Åldersgrupp (år)	Studiegrupp (n)	Prevalens (%)	De vanligaste lesionerna	Studie
5–95	765	42	Kraftig melaninpigmentering, fissurerad tunga, protesstomatit	Mumcu et al 2005 [16]
–15	18 659		Leuködem, geografisk tunga, lichen planus	Axéll 1976 [17]
17–85	5 000	16	Aften, beläggningar på tungan, sekundär herpes	Cebeci et al 2009 [18]
17–29	alla 17 235	19	I hela studiegruppen: protesrelaterade lesioner, tobaksrelaterade lesioner, amalgampigmenteringar, bitskador i kinder/läppar, friktionskeratos	Shulman et al 2004 [19]
30–39		23		
40–49		29		
50–59		36		
60–69		39		
–70		43		
–20	106	26	I hela studiegruppen: vita, röda, pigmenterade lesioner	Ali et al 2013 [20]
21–40	207	71		
–41	217	62		
20–29	alla 6 267	6	I hela studiegruppen: exofytisk neoplas, leukoplakia simplex	Splieth et al 2007 [21]
70–81		20		
25–75	1 609	62	Fordyces sjukdom, fissurerad tunga, varicer	Kovac-Kovacic & Skaleric 2000 [22]
–19	66	26	I hela studiegruppen: Fordyces granulae, fissurerad tunga, leuködem	Jahanbani et al 2009 [23]
20–29	165	35		
30–39	123	54		
40–49	97	55		
50–59	73	64		
60–	74	74		
35–44	655	66	Herpes labialis och aften i anamnesen, Fordyces granulae	Reichart 2000 [24]
65–74	1 367	66	Fordyces granulae, herpes labialis i anamnesen, lingua plicata, protesstomatit	
–40	1 004	15	Återkommande aften	Pentenero et al 2008 [25]
40–60	1 939	25	Friktionslesioner	
60–	1 155	35	Protesstomatit	

**Figur 1.** Fissurerad tunga.**SLEMHINNELESIONER**

Prevalensen av orala slemhinnelesioner varierar mellan 6 och 62 procent (tabell 1). Detektionsfrekvensen varierar på grund av skilda metoder vid registreringen av slemhinnelesioner, exempelvis har man i vissa studier betraktat anatomiska normalvariationer som slemhinnepatologi. Majoriteten av lesionerna är icke-neoplastiska och orsakas av en lokal irritation eller trauma, till exempel vanebitning eller skav från proteser. De vanligaste anatomiska variationerna/lesionerna i slemhinnan är Fordyces sjukdom, fissurerad tunga (figur 1), geografisk tunga (lingua geografica), sår, pigmenterade lesioner och fokal (friktionsorsakad) hyperkeratos (tabell 1). I den äldre populationen är prevalensen av orala slemhinnelesioner högre [21, 24]. Äldre har ofta





protesrelaterade slemhinnelesioner, såsom munvinkelragader, traumatiska sår eller protesstomatit [24, 26]. En högre procentandel rökare har orala lesioner än icke-rökare [20, 25]. Hos rökare är till exempel "rökargom" en vanlig tobaksrelaterad lesion, som visar sig i form av vita keratiniserade områden i gommen med röda prickar, som är inflammatoriska spottkörtelmynningar.

Mjukvävnadshypertrofier i munslemhinnan kan ha flera orsaker, från reaktiva lesioner till maligna tumörer. Vid svullnader måste vävnadsbiopsi tas för en deduktiv diagnos. De vanligaste mjukvävnadslesionerna är reaktiva slemhinnehyperplasier, mukocel och pyogena granulom (figur II) [17, 21, 27].

Benigna kärllesioner, både i form av missbildningar och reaktiva eller neoplastiska lesioner, är också vanliga i orala mjukvävnader. Pigmentlesioner är oftast amalgampigmenteringar men kan också vara melanotiska maculae, melanocytnaevus eller orsakas av vissa läkemedel eller munhygienprodukter. Multipla melanotiska maculae kan förekomma vid systemiska tillstånd som Addisons sjukdom och Peutz-Jeghers syndrom. Vid pigmentlesioner i slemhinnan måste risken för oralt melanom tas i beaktande, även om det är mycket ovanligt.

#### Sår i munslemhinnan

Olika typer av sår är vanliga i munslemhinnan. Orala sår och erosioner kan bero på många olika faktorer, från vitaminbrist till allvarlig sjukdom (figur III, IV och V). Det är viktigt att konstatera om det finns ett eller flera sår. Maligna tumörer visar sig vanligen som en enskild lesion och därför måste ett enskild sår utan tecken på läkning inom tre veckor excideras och skickas för histologisk undersökning. Ett granulärt sår som är fissurerat eller har upphöjda exofytiska kanter kan tyda på malignitet, men den kliniska bilden av cancer i munhålan kan vara mycket varierande (figur III a). Ett enskild sår är ofta orsakat av trauma eller afte, vanligen hos personer som



**Figur II.** Pyogent granulom.

**Figur III.** Den kliniska bilden av en förändring i munslemhinnan avslöjar inte alltid förändringens sanna natur.

- a) 49-årig kvinna med en liten persisterande ulceration på tungans undersida.
- b) Histologisk undersökning visade skivepitelcancer.

**Figur IV.** 72-årig man med diabetes och reumatoid artrit hade en pseudomembranös ulcerös lesion på tungans undersida. Vävnadsbiopsi visade HSV-1-infektion i kombination med sekundär *Candida*-infektion (lesionen läkte totalt efter lokal behandling).

**Tabell 2. Munslemhinneförändringar kopplade till systemsjukdomar**

Sjukdomstyp	Diagnos	Munslemhinneförändring
Hudsjukdomar	Lichen planus	Vita striae, papler, plack, röda atrofiska områden, sår, blåsor
	Erythema multiforme	Utspridda blåsor och ulcerationer, svullna läppar med sårskorpor
	Pemfigoid	Blåsor eller vesikler, erosioner och ulcerationer efter brustna blåsor, deskvamativ gingivit
	Pemfigus	Vesikulobullös, erosioner
	Epidermolysis bullosa	Blåsbildning efter trauma
	Dermatitis herpetiformis	Vesikler, deskvamativ gingivit
Sjukdomar i mag-tarmkanalen	Celiaki	Ulcerationer
	Crohns sjukdom	Ulcerationer, "kullerstenslesioner", röda upphöjda gingivalesioner, svullna läppar
	Ulcerös kolit	Ulcerationer
	Reflux	Ulcerationer
	Anorexi, bulimi och andra ätstörningar	Muntorrhet
Blodsjukdomar	Anemi	Atrofi, atrofisk glossit, munvikelragader
	Trombocytopeni	Ulcerationer
	Neutropeni	Ulcerationer
	Leukemi	Peteckier, gingivablödning
Autoimmuna sjukdomar	Sjögrens syndrom	Muntorrhet, röd och skrynklig slemhinna, atrofi av tungpapiller
	Systemisk lupus erythematosus	Ulcerationer, erytem, hyperkeratos
	Diskoid lupus erythematosus	Rodnade och ulcererade områden omgivna av vita striae
	Sklerodermi	Stela läppar, xerostomi, slät tunga
	Sarkoidos	Ulcerationer, noduli – ibland granulom, hyperkeratos
Vaskulit	Granulomatos med polyangit	Granularområde, rödaktig gingivahyperplasi
Endokrina sjukdomar	Diabetes mellitus	Torr, atrofisk tungrygg, erytematös gingiva
	Addisons sjukdom	Fläckvis brun pigmentering

**”Flera systemiska sjukdomar kan orsaka persisterande enstaka eller multipla sår i munhålan.”**

i övrigt är friska. Traumatiska sår beror ofta på vasa tänder eller tandlagningar och hos protesbärande kan de orsakas av resorberat alveolarutskott och dålig stabilitet hos protesen. Flera systemiska sjukdomar kan orsaka persisterande enstaka eller multipla sår i munhålan. Dessa behandlas vidare nedan (tabell 2, figur VI).

Etiologin för aftösa sår (recidiverande aftös stomatit) är ännu okänd, men många lokala, systemiska, immunologiska, genetiska, allergiska, nutritions-

mässiga och mikrobiologiska faktorer, samt läkemedel (till exempel antioxidanter, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel,  $\beta$ -blockerare och immunsuppressiva läkemedel) har föreslagits som orsakande faktorer [28]. Små aftösa ulcerationer är runda eller ovala, 2–4 mm i diameter, och vanligen lokaliserade på icke-keratiniserad rörlig slemhinna. Herpetiforma ulcerationer är multipla, små och diskreta sår som kan finnas var som helst i munhålan. Större aftösa ulcerationer kan nå upp till 1 cm i

diameter och finnas var som helst i munhålan. De läker långsamt under 10 till 40 dagar.

Erythema multiforme orsakar multipla sår och/eller hudlesioner genom en virusinfektion, läkemedels- eller överkänslighetsreaktion mot infektiösa agens, eller är idiopatisk [29]. Infektiösa sår är enstaka eller multipla och kan kliniskt presentera sig på olika sätt (se avsnittet ”Specifika mikroorganismer vid sjukdomsrelaterade tillstånd”). Slemhinnesår kan också förekomma vid cyklisk neutropeni, en sällsynt blod dyskrasi som visar sig som regelbundet återkommande brist på neutrofiler i blod och benmärg.

### Lichen planus och lichenoida lesioner

Omkring 0,5–4,0 procent av alla vuxna lider av oral lichen planus, vilket gör det till den vanligaste icke-infektiösa kroniska sjukdomen i munslemhinnan [30]. Patienterna är oftast 30–60 år gamla. Sjukdomen är mycket sällsynt hos barn och unga. Trots omfattande studier har patogenesen för lichen planus inte kunnat fastställas. Ett förslag är en T-cells-medierad cytotoxisk immunreaktion utlöst av inre eller yttre faktorer (intrinsic eller extrinsic factor) [31]. Lichen planus kan kliniskt manifesteras på flera sätt [32]. Den retikulära formen av lichen planus med vita striae omgivna av erytroplaki, är den vanligaste. Erytematösa och erosiva former är också ganska vanliga och orsakar ofta smärtor och ömhet (figur V). Lichenlesioner är i typiska fall lokaliserade på kindslemhinnan, gingivan eller tungan, och olika former av lichen kan finnas samtidigt. Omkring 15 procent av lichenpatienterna har kutana lesioner, i typiska fall små och platta papler i böjvecksområdena. Det finns en liten risk att lichen planus utvecklas till malignitet [30, 33].

Lichenoid mukositis är en vanlig reaktion i munslemhinnan som man ofta ser i den kliniska vardagen [32]. Lichenoida lesioner kan uppkomma på grund av kontaktallergi, ofta mot ett dentalt material eller ett läkemedel, till exempel ACE-hämmare eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel. De kan också uppkomma efter transplantat-motvård-reaktion (graft-versus-host-reaction) eller infektion med hepatit C-virus. Lichenoida lesioner kan inte särskiljas från lichen planus. Kliniskt är de lichenoida lesionerna i typiska fall unilaterala och asymmetriska, lokaliserade i direkt kontakt med en tandfyllning eller restoration. Lichenoida lesioner har antagits ha malign potential [30].

### Orala slemhinnelesioner vid systemsjukdomar

Systemiska sjukdomar eller tillstånd kan i vissa fall orsaka förändringar i munslemhinnan. Detta kan vara fallet vid hematologiska sjukdomar, autoimmuna tillstånd, hudsjukdomar, sjukdomar i mag-tarmkanalen, endokrina sjukdomar och ämnesomsättningsrubbnings [34]. Orala slemhinnefynd i samband med systemsjukdomar redovisas i tabell 2.



Figur V. Ulcerös lichenförändring på den buccala slemhinnan hos en 63-årig kvinna.



Figur VI. 30-årig man med systemisk lupus erythematosus med ett palatinalt sår typiskt för lupus. Incisionsbiopsi utfördes för att bekräfta att det rörde sig om en godartad förändring.

Näringsbrist kan påverka slemhinnorna. Järnbrist är en av de vanligaste orsakerna till anemi. Munslemhinneförändringar som har samband med järnbristanemi är munvinkelragader, atrofisk glossit och generaliserad atrofi av munslemhinnan. Låga nivåer av folat, zink och vitamin B1, B2, B6 och B12 har satts i samband med recidiverande aftös stomatit [28]. Patienter med ätstörningar som anorexi och bulimi är särskilt benägna att få näringsbrist [35].

Orala slemhinnelesioner vid hudsjukdomar kan kliniskt se ut som lichen eller lichenoida lesioner. Systemisk lupus erythematosus är en kronisk autoimmun multisystems sjukdom som är klart vanligare hos kvinnor. Orala slemhinnelesioner är ulcerationer (figur VI), slemhinneerytem och hyperkeratos [36]. Patienter med diskoid lupus erythematosus, en kronisk hudsjukdom, uppvisar välavgränsade hudlesioner, oftast på solexponerade områden. Slemhinneförändringarna karakteriseras av ulcererade, erytematösa lesioner som omges av tunna, vita, utstrålade striae. Slemhinnepemfigoid är en sällsynt, kronisk vesikulobullös sjukdom som främst drabbar slemhinnorna i munhåla och ögon. Sjukdomen kan förekomma endast på gingiva propria. Pemphigus vulgaris är en sällsynt mukokutan sjukdom med persisterande och progressiva sår och blåsor på hud och slemhinnor.

Det vanligaste slemhinnefyndet vid celiaki är slemhinneulcerationer [28]. Omkring 0,5–32 pro-

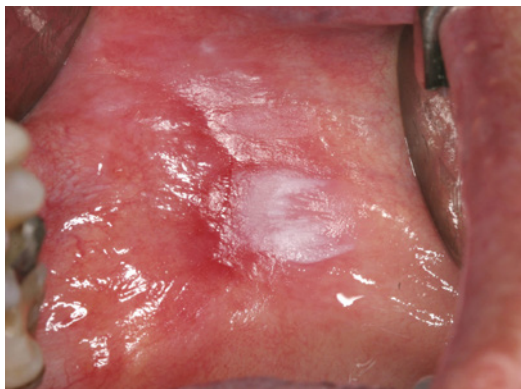




**Figur VII.** "Kullerstenslesion" på den buckala slemhinnan hos 42-årig man med Crohns sjukdom. Histologiskt sågs granulomatös inflammation.



**Figur VIII.** Erytroleukoplaki på läppens slemhinna. Histologisk undersökning visade dysplasi.



cent av patienterna med Crohns sjukdom får orala manifestationer under sjukdomsutvecklingen [37]. Orala symtom på Crohns sjukdom är desamma som vid orofacial granulomatosis, såsom svullna läppar, "kullerstenslesioner" (figur VII), slemhinneulcerationer med förhårdnade kanter, samt svullen och rodnad gingiva. Orofaciala granulomatösa lesioner orsakas ofta av lokala faktorer såsom främmande material eller inflammation. Förutom Crohns sjukdom finns det några andra systemiska sjukdomar som sarkoidos, tuberkulos och kronisk granulomatös sjukdom som kan orsaka granulomatös inflammation i munhålan. Granulomatosis med polyangit (Wegeners granulomatosis) är en sällsynt, allvarlig, systemisk inflammatorisk sjukdom av okänd etiologi, vars första tecken kan visa sig i munhålan. Typiska fynd är röda, hyperplastiska granulära lesioner i gingiva propria.

**Orala precancerösa lesioner och cancerlesoner**  
Orofaryngeal cancer är den sjätte vanligaste cancerformen i världen [38]. De flesta maligna slemhinnesjukdomar i munhålan utgörs av skivepitelcancer. Maligna spottkörteltumörer, lymfom, sarkom, melanom och andra maligna tumörer utgör endast en minoritet av all oral slemhinne-cancer. Överlevnadsfrekvensen för patienter med oral cancer har

endast förbättrats långsamt trots de ökade kunskaperna om precancerösa lesioner och utvecklingen av diagnostiska metoder, och ligger fortfarande på omkring 55–60 procent [38].

Oral skivepitelcancer (OSCC) föregås ofta av orala potentiellt maligna tillstånd [39, 40]. Dessa är leukoplaki (vita slemhinneförändringar), proliferativ verrukös leukoplaki, erytroleukoplaki (röda förändringar, figur VIII), lichen planus och lichenoida lesioner. Beräknad global prevalens för leukoplaki är 2–3 procent [41]. Erytroleukoplaki är relativt ovanligt och ofta ses blandade röd-vita lesioner. Proliferativ verrukös leukoplaki är en ovanlig form av progressiv multifokal leukoplaki. Snuslesioner har också malign potential [42]. Dessa utgörs i typiska fall av asymtomatiska, vita och skrynkliga lesioner på slemhinnan i omslagsvecket. Snuslesionernas egenskaper beror på vilken typ av snus som används och hur länge och hur ofta patienten snusar.

Tecken och symtom på framskridna cancerförändringar ser i allmänhet mer dramatiska ut. Sådana cancerförändringar är ofta stora, exofytiska eller med djup sårbildning. De blöder lätt. För tandläkaren är det svårare att identifiera tidiga cancerformer, som kliniskt ser harmlösa ut och inte ger några märkbara symtom. Notera att patienterna inledningsvis kan klaga på obehag, smärtor vid tuggning och sväljsvårigheter samt svullnader på halsen, orsakade av metastaser i lymfkörtlarna.

## SPECIFIKA MIKROORGANISMER VID SJUKDOMSRELATERADE TILLSTÅND

### Bakterier

Bakterier associerade med kraftigare orala polymikrobiella infektioner, karies och parodontit, ingår i världens residenta mikroflora. Endast en mindre del av dessa anses dock vara skadliga för sin värd. De orala bakteriernas inverkan på uppkomsten av slemhinneförändringar är dåligt känd. Man har visat att god munhygien minskar symtomen på lichen planus-lesioner i gingivan, vilket tyder på att dentalt plack har betydelse vid detta tillstånd [43]. Även vid orala lichenoida reaktioner kan dentalt plack och inte endast dentala material vara den initierande faktorn [44]. En rapport om bakteriernas roll vid asymtomatisk oral lichen planus visade på skillnader i vissa bakteriemängder mellan områden med och utan lesioner hos samma patient, liksom även mellan olika patienter och kontrollpersoner [45]. I lichenlesioner fann man i synnerhet fler stafylokocker och *Streptococcus agalactiae*. En teori är att mikrofloran vid recidiverande aftösa ulcerationer skiljer sig markant från den hos friska individer, i synnerhet vad gäller släktet *Prevotella* som man fann vara det dominerande i aftösa lesioner [46]. I orala sår, bitmärken och på tungryggen finner man ofta stora mängder anaerobier, till exempel *Prevotella*-arter och *F. nucleatum* [47].

Mikrofloran kan komma ur balans på grund av en

**"Snuslesionernas egenskaper beror på vilken typ av snus som används och hur länge och hur ofta patienten snusar."**

**Tabell 3. Faktorer som orsakar förändring av mikrofloran i munhålan och predisponerar för infektioner i munslemhinnan**

Systemiska faktorer	Sjukdom <sup>1</sup>	Mikrobiell grupp		
		Bakterier <sup>2</sup>	Svampar	Virus <sup>3</sup>
Ålder och störfaktorer	Munvinkel-ragader	Aeroba GNB	<i>Candida</i>	
	Zoster			VZV
Hormonförändringar (till exempel pubertet, graviditet, menopaus)	Pubertal gingivit	<i>Capnocytophaga, Prevotella</i>		
	Graviditetsgingivit, pyogent granulom	<i>Prevotella</i>		
	Burning mouth syndrome	Aeroba GNB	<i>Candida</i>	
	Återkommande ulcerationer			HSV-1 och -2
Diabetes			<i>Candida</i>	
Malnutrition	NUG	<i>Fusobacterium, Prevotella, Selenomonas, spiroketer</i>		
Antibiotikabehandling	Mukosit	Aeroba GNB	<i>Candida</i>	
Immunsuppression (till exempel omoget immunsystem hos spädbarn, nedsatta systemiska försvarsmekanismer, läkemedel som sätter ner immunförsvaret)	Mukosit	Aeroba GNB, enterokocker, stafylokocker	<i>Candida</i>	HSV-1 och -2
	NUG	<i>Fusobacterium, Prevotella, Selenomonas, spiroketer</i>		
	Opportunistiska infektioner		<i>Candida, andra svampar</i>	HSV-1 och -2, VZV, EBV, CMV, KSHV HPV
<b>Lokala faktorer</b>				
Dålig munhygien	Ulcerationer, gingivit, NUG	<i>Fusobacterium, Prevotella, Selenomonas, spiroketer</i>		
Rökning	Oral cancer		<i>Candida</i>	HPV
Alkoholanvändning	Oral cancer	<i>Streptococcus anginosus</i>	<i>Candida</i>	
	Oral cancer eller neoplas		<i>Candida</i>	
Användning av kortikosteroider	Mukosit		<i>Candida</i>	
Xerostomi/hyposalivering		Aeroba GNB, enterokocker, stafylokocker	<i>Candida</i>	
Protesanvändning	Protesstomatit	Stafylokocker	<i>Candida</i>	

1. NUG = nekrotiserande ulcerös gingivit

2. GNB = gramnegativa baciller

3. HSV = herpes simplex-virus, VZV = varicella-zoster-virus, EBV = Epstein-Barr-virus, CMV = cytomegalovirus, KSHV = Kaposi sarkom-associerat herpesvirus, HPV = humant papillomvirus

”ekologisk katastrof” i värdmiljön [11]. Användning av antibiotika och nedsatt immunförsvaret hos värden på grund av systemsjukdom och läkemedelsanvändning, är faktorer som kan leda till dysbios. Nekrotiserande ulcerös gingivit, som främst förekommer hos unga personer med nedsatt immunförsvaret, är en akut infektion med snabbt utvecklade smärtsamma ulcerationer på interdentalpapillerna och samtidig kraftig blödning. Förhöjda nivåer av pigmenterade *Prevotella*-arter, fusiforma bakterier, *Selenomonas*-arter och spiroketer har satts i samband med detta destruerande tillstånd på den gingivala slemhinnan

[48]. Hos immunkomprometterade patienter och hos äldre, kan koloniserande icke-oral bakterier, som aeroba gramnegativa baciller eller stafylokocker, orsaka infektioner i munslemhinnan [49]. Potentiella faktorer som påverkar uppkomsten av slemhinneinfektioner presenteras i tabell 3.

Stafylokocker är residenta bakterier i mikrofloran på människans hud. I munhålan har *Staphylococcus aureus* uppmärksammas som en opportunistisk patogen [49, 50]. I sådana fall finns *S. aureus* i stort antal och orsakar symptom. Kliniska situationer där *S. aureus* ofta är involverad vid orala slemhinnelesioner





är i synnerhet munvinkelragader, samt erytematösa lesioner som ger obehag och en brännande känsla [47, 49, 51]. Patienter med avtagbara proteser kan ha protesstomatit med *S. aureus* och ibland även samtidig *Candida*. Enligt en 3-årig retrospektiv studie [51] var en femtedel av de prover ( $n = 5\ 005$ ) som togs från munhålan och analyserades på mikrobiologiskt laboratorium positiva avseende *S. aureus*. Noteras bör att meticillinresistenta *S. aureus* fanns hos 6 procent av de 615 patienterna. Dessa multi-resistenta isolat fanns ofta i prover från tungan och hade ofta samband med erytem, svullnad, smärta eller en brännande känsla [50]. Det har framkastats att meticillinresistenta *S. aureus* företrädesvis verkar kolonisera biofilm på protesytor av akryl [51, 52]. Denna kolonisation kan leda till återfall efter försök att eradikera mikroorganismerna från munhålan, om man vid eradikering inte inkluderar effektiva åtgärder för desinfektion av proteserna [52, 53]. Ett litet antal fall av stafylokockorsakad mukositis, som drabbat de flesta av munhålan slemhinnor, har beskrivits hos patienter med orofacial granulomatosis och hos patienter med orala manifestationer av Crohns sjukdom [54].

Aeroba gramnegativa baciller, inkluderande så kallade koliforma bakterier (laktospositiva stavar som *Escherichia coli* och *Klebsiella*-arter) och *Pseudomonas*-arter har ofta isolerats vid opportunistiska orala infektioner. Hos immunkomprometterade patienter koloniserar de munslemhinneförändringar, ofta tillsammans med *Candida* [47, 49]. Bland enterokocker har *Enterococcus faecalis* kopplats till opportunistiska infektioner i munhålan, i synnerhet hos personer med xerostomi eller hyposalivering [49]. Hos patienter som har besvär från munslemhinnan är aeroba tarmbaciller, *Pseudomonas*-arter och enterokocker vanliga fynd, ofta i kombination [47]. Dessa bakterier som inte hör hemma i munhålan påträffas också ofta i munslemhinnan efter administrering av cytotoxiska läkemedel till vuxna med cancer [55]. Eftersom kemoterapirelaterad mukositis skadar munslemhinnan kan det vara så att mikrober som finns på slemhinneytorna på ett eller annat sätt bidrar till dessa skador. Det finns än så länge bara begränsade data om vilka förändringar som sker i munhålan mikroflora. I en senare prospektiv, longitudinell kohort-studie, där man använde 454-pyrosekvensering av 16S rRNA-genen, följde man dynamiken i bakteriekolonierna före och under kemoterapi och när mukositis uppträdde hos barn med nydiagnostiserad malignitet [56]. Vid diagnos-tidpunkten hade de patienter som fick mukositis under kemoterapi en mer varierad mikroflora och högre halt av bakteriesläktet *Campylobacter* och fylumen *Fusobacteria* och *Spirochaetes*, än de patienter som inte fick mukositis. Mikrofloras sammansättning på munslemhinnan förändrades hos alla patienter som fick kemoterapi. När det gäller munslemhinneförändringar har man funnit att

släktena *Lactobacillus*, *Mycoplasma* och *Peptostreptococcus* förekommer i kraftigt ökad mängd [56]. Oral mukositis utgör en ingångsport för mikroorganismer för vidare transport till andra ställen i kroppen och till blodcirkulationen, och är därmed en viktig riskfaktor för bakteriemi.

Intensiv forskning, med konventionell odling och molekylära tekniker, har klargjort vilken roll de oralt förekommande arterna spelar vid oral skivepitelcancer. Jämfört med i biofilmen på en frisk munslemhinna verkar det på cancerytor finnas större mängder anaeroba arter som till exempel *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella* och *Veillonella* [57]. Även mikroaerofila *Streptococcus anginosus* har föreslagits vara ett betydelsefullt fynd i cancervävnaden vid oral skivepitelcancer, men knappast vid andra orala cancertyper [58]. I dessa fall ansågs dentalt plack vara den främsta källan till *S. anginosus*. I en senare studie utförd av Pushalkar et al [59], togs vävnadsprover från tumören och från frisk vävnad hos tio försökspersoner med oral skivepitelcancer, för undersökning av bakterieprofilen och de specifika bakteriernas potentiella betydelse för tumörpatogenesen. Med en avancerad molekylär metod kunde en förändring av bakteriekolonisationen påvisas. Många streptokockarter (*S. salivarius*, *S. gordonii*, *S. parasanguinis*), *Gemella*-arter (*G. haemolysans*, *G. morbillorum*, *G. sanguinis*), *Johnsonella ignava* och *Peptostreptococcus stomatis* och vissa ej kultiverade orala taxa visade sig vara starkt kopplade till tumörvävnaden, till skillnad från *Granulicatella adiacens* som fanns i tumörfria områden [59]. Även om dessa arter är residenta i munhålan kan de bete sig som patogener när mikrofloras homeostas rubbas och övergår till ett dysbiotiskt tillstånd. Bakterieförändringarna visar sig genom kraftigt förhöjda nivåer i saliven vid oral skivepitelcancer och skulle därför kunna användas som diagnostiska indikatorer genom mätning av halten i saliv [60].

En del icke-orala infektioner orsakade av bakterier, till exempel tuberkulos, gonorré och syfilis, kan manifesteras sig i munslemhinnan, vilket man måste ha i åtanke vid differentialdiagnostik [49]. Dessa infektiösa agens, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae* och *Treponema pallidum*, kan när de finns i orala lesioner och i saliven vara smittsamma. I västländerna har man fått omvärdera dessa infektionssjukdomar. Syfilis har till exempel blivit betydligt vanligare i Tyskland och Schweiz under de senaste tio åren, där den första misstanken om sjukdomen i de rapporterade fallen kom från tandläkaren, grundat på de orala symtomen [61].

#### Svampar

Svampinfektioner i munhålan orsakas främst av *Candida*-arter [62]. *C. albicans* är den vanligaste, men även flera andra arter som till exempel *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, och *C. parapsilosis* kan ofta isoleras [63]. Förutom att svampen väx-

**”En del icke-orala infektioner orsakade av bakterier, till exempel tuberkulos, gonorré och syfilis, kan manifesteras sig i munslemhinnan ...”**

er på slemhinnorna kan *Candida* bilda biofilm på tänderna och på konstgjorda material, till exempel proteser. Nedsatt lokalt eller systemiskt immunförsvar banar väg för *Candida*-infektion (tabell 3). Predisponerande faktorer för svampinfektioner är antibiotikaanvändning eller användning av kortikosteroider, vilka kan rubba den bakteriella mikrofloras hemostas i munhålan. Även systemiska immunsuppressiva sjukdomar, som till exempel avancerad hiv-infektion, kan möjliggöra opportunistiska infektioner i munslemhinnan. Hos gravt immunkomprometterade patienter kan även vissa saprofyter, som *Aspergillus*- och *Mucor*-arterna, orsaka infektioner i munslemhinnan eller invadera intilliggande vävnader [62].

Brännande känsla, smärta och smakförändringar är typiska symtom på *Candida*-infektion. Kliniskt kan akut kandidos misstänkas om en erytematös slemhinna eller ett pseudomembran (torsk) som täcker en erytematös slemhinna observeras [62]. Infektionen kan leda till atrofi av tungpapillerna. Kroniska former av *Candida*-infektion kan ha utseende av en leukoplaki eller en hyperplastisk kandidos, med i typiska fall leukoplaki- eller fibromliknande slemhinneförtyckning. En sällsynt form av oral kandidos är kronisk mukokutan kandidos. Kroniska *Candida*-infektioner har satts i samband med malign transformation, som åtminstone delvis kan tillskrivas jästsvamparnas produktion av karcinogent acetaldehyd [62, 63]. Vid infektioner som munvinkelragader, glossitis rhombica mediana och protesstomatit spelar *Candida* också ofta en roll tillsammans med bakterier, i synnerhet stafylokokker [47, 49, 50]. Linjärt gingivalt erytem, som främst förekommer hos hiv-infekterade personer, har också samband med *Candida* [62].

### Virus

Virusinfektioner kan i munhålan yttra sig som antingen blåsor eller sår, hyperkeratos eller vaskulära lesioner.

Herpes simplex-virus typ 1 (HSV-1) överförs i normala fall vid nära kontakt med smittsamt sekret eller lesioner. I det orala området är primär HSV-1-infektion (infektion efter den första kontakten med HSV-1) oftast subklinisk eller så lindrig att den föregår obemärkt. Hos endast 1–10 procent av personerna leder infektionen till en smärtsam gingivostomatit med små sår och blåsor spridda i orofarynx, åtföljt av feber och svullna cervikala lymfkörtlar [64]. Under senare år har HSV-1-överföring under barndomen blivit allt mindre förekommande [65]. I stället sker den första kontakten med HSV-1 senare i livet. Primärinfektioner förekommer därför med ökande frekvens hos tonåringar och vuxna.

Under primärinfektionen transporteras virus till de sensoriska ganglion som är kopplade till infektionsstället och en latent infektion utvecklas. Efter reaktivering av HSV följer asymtomatisk utsöndring

**”Under senare år har HSV-1-överföring under barn-  
domen blivit allt mindre förekommande [65]. I stället  
sker den första kontakten med HSV-1 senare i livet.”**

till saliven eller ett återfall i infektionen. Den recidiverande infektionen är mer begränsad och visar sig som munsår (herpes labialis) eller lokala infektioner i slemhinna eller hud. Immunsuppression, stress, solexponering, vävnadsskada och hormonförändringar är kända faktorer som kan reaktivera HSV-1. Även HSV-typ 2 (HSV-2) kan då och då återfinnas i munhålan [66]. HSV-1 och HSV-2 är båda välkända triggers för erythema multiforme [67].

Ett annat herpesvirus, varicella-zoster-virus (VZV), kan orsaka blåsor eller sår på munslemhinnan under primär VZV-infektion eller varicella (vattkoppor). Bältros är en manifestation av VZV-infektionen efter reaktivering av viruset i de sensoriska ganglierna [68]. Sannolikheten att drabbas av bältros ökar med åldern. Den kan föregås av starka smärtor påminnande om tandvärk i bältrosområdet. Det klassiska utslaget är begränsat till kroppens mittlinje i ett område över 1–3 nervgrenar åt gången. En del patienter får efter bältros en kvarstående neuralgi som kan vara i veckor eller månader och kräva behandling med läkemedel mot neuropatisk smärta.

Oral reaktivering av både HSV och VZV visar sig i typiska fall på gingiva propria, vilket gör det lättare att skilja dessa infektioner från till exempel afte. För att dessa två virus ska kunna skiljas från varandra krävs diagnostiska tester. Differentialdiagnostik vid misstänkt HSV- och VZV-stomatit är enterovirusinfektioner som drabbar det orala området, såsom ”höstblåsor” (hand-, fot- och munsjuka) och herpangina [66]. Vid herpangina är blåsor och sår begränsade till mjuka gommen och tonsillerna, medan de vid ”höstblåsor” kan vara spridda över hela slemhinnan i munhåla och svalg, dessutom kan papler och blåsor dyka upp på huden, särskilt på händer och fötter. Andra symtom är feber, sjukdomskänsla och diarré. Icke-infektiosa differentialdiagnoser vid blåsor och sår i munhålan är afte, erythema multiforme, neutropena ulcerationer, bullös lichen planus, bullös pemfigoid och pemfigus.

Över 150 genotyper av humant papillomvirus (HPV) har identifierats. Dessa delas in i hög- och lågrisktyper efter risken att orsaka cancer. HPV-genotyperna infekterar keratinocyter i antingen slemhinnor eller hud, eller både slemhinnor och hud. I munhålan har HPV detekterats hos ungefär 1–20 procent av asymtomatiska patienter, beroende på detektionsmetod [69, 70]. HPV-infektionen kan vara asymtomatisk eller yttra sig som godartade vårtor eller kondylom. Vid papillomatös epitelöverväxt ska HPV-infektion misstänkas. HPV-genotyp 13 och 32 orsakar specifika släta slemhinnefärgade



## ”Generellt sett är områden med induration, rodnad eller ulceration vanliga indikationer för biopsi.”

papulonodulära eller vitaktiga knottiga papilloma-tösa lesioner, så kallad fokal epitelhyperplasi, hos genetiskt predisponerade personer [71].

HPV orsakar cirka 20 procent av alla orala carcinom och 60–80 procent av orofaryngeala carcinom [72]. Risken för HPV-associerad oral cancer är störst med genotyp 16 och 18, men också andra genotyper, även lågriskgenotyperna HPV 6 och 11 har detekterats vid oral cancer [70]. Patienter med HPV-associerad cancer i huvud och hals har i typiska fall inte de klassiska riskfaktorerna för oral cancer (långvarig rökning och alkoholmissbruk) och är yngre [74]. Prognosen för dessa patienter är bättre än för HPV-negativa cancerpatienter. HPV har även detekterats vid potentiellt maligna sjukdomar som leukoplaki och oral lichen planus [33].

Alla ovan nämnda virusinfektioner är vanliga hos personer med normalt immunförsvar, men blir alltmer frekventa och är atypiskt allvarliga hos immunkomprometterade patienter (tabell 3), till exempel patienter med avancerad HIV-infektion [75], transplanterade patienter eller patienter med hematologisk malignitet [66]. Hos dessa patienter är även asymtomatisk utsöndring av herpesvirus till saliven förhöjd.

En del orala manifestationer av virusinfektion ses praktiskt taget endast hos personer med nedsatt immunförsvar [66]. Dessa är oral hårig leukoplaki, Kaposis sarkom och CMV-inducerade (cytomegalvirus) orala ulcerationer. Hårig leukoplaki är ett symptom vid reaktivering av Epstein-Barr-virus (EBV), då bilaterala, vita, vertikala och korrugerade leukoplakier på tungans bakre del är ett karakteristiskt fynd. Tillståndet ger oftast inga symptom och kräver ingen behandling. En hårig leukoplaki kan dock sekundärinfekteras med *Candida*. EBV är ett onkogent virus och man vet att det har samband

med vissa undertyper av lymfom och nasofaryngeal cancer [66]. Kaposis sarkom är en lymfoid vaskulär neoplasi orsakad av humant herpesvirus 8 eller Kaposis sarkom-associerat herpesvirus. I munhålan är symtomen lilafärgade tumör- eller kärlliknande lesioner. Diagnos på oral hårig leukoplaki, Kaposis sarkom eller CMV-associerad ulceration hos en tidigare frisk patient måste alltid utredas avseende den underliggande orsaken till det nedsatta immunförsvaret.

### DIAGNOSTIK AV ORALA SLEMHINNELESIONER

#### Klinisk undersökning

Det är mycket viktigt att en systematisk och noggrann undersökning av munslemhinnan görs i början av varje behandlingsperiod [76]. Tungan måste dras fram för att man ska kunna se de bakre laterala gränserna och tungtonsillerna. Fotografier på lesionerna i munslemhinnan underlättar kontakten med specialist. Dessutom måste patienten undersökas extraoralt. Avvikelse i och runt ansikte och huvud, förstörade lymfkörtlar och spottkörtlar samt lesioner på läppar och ansiktshud måste noteras. Dåligt passande proteser och problem med att äta och svälja kan vara det första tecknet på en oral malignitet.

Icke-invasiva diagnosmetoder baserade på polarimetri har tagits fram [77]. Dessa metoder utgör värdefulla hjälpmedel, till exempel för detektering av små slemhinnelesionser och för att fastställa marginalerna för ett kirurgiskt ingrepp. För en adekvat utredning av en patient med munslemhinneförändringar kan det också krävas blod- och hudprover. Remiss till dermatolog eller specialist i internmedicin kan vara befogad.

#### Biopsi för histologisk undersökning

Många slemhinnelesionser kan diagnostiseras av allmäntandläkaren. Om komplicerade eller allvarligare diagnoser misstänks, om diagnosen är tveksam eller om patienten har svåra problem kan remiss till specialist vara indicerad. I tabell 4 redogörs för indikationerna för oral biopsi. Biopsi måste tas på munslemhinneförändringar som inte försvunnit inom 2–3 veckor. Om förändringen är större behövs mer än en biopsi för att man ska få en adekvat bild av tillståndet i slemhinna. Generellt sett är områden med induration, rodnad eller ulceration vanliga indikationer för biopsi. Stora ( $\geq 2$  cm i diameter) och multifokala lesioner ska dessutom utredas noggrant för att utesluta malignitet. När det gäller ulcerationer måste slemhinnan runt såret också ingå i biopsiprovet. Lesioner som är mindre än 1 cm i diameter ska excideras (avlägsnas helt) för biopsi. Den anatomiska placeringen och tandläkarens bedömning avgör om provet ska stansas ut eller skäras ut med skalpell. Histologiska rutinprover fixeras i formalin. Finnålsbiopsi av munslemhinneförändringar är inte så vanliga men kan

**Tabell 4. Indikationer för oral biopsi**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vita lesioner (leukoplaki)</li> <li>• Erytematösa lesioner (erytrollaki)</li> <li>• Sår på läppar, tunga och andra slemhinnor som inte har läkt efter 2–3 veckor – även tandalveol som inte läker efter extraktion</li> <li>• Hyperplastiska slemhinnelesionser</li> <li>• Nodulära lesioner</li> <li>• Pigmenterade lesioner – melanom måste uteslutas, även om det är mycket sällsynt i munslemhinnan</li> <li>• Vaskulära lesioner – om det finns risk för okontrollerad blödning ska patienten remitteras till sjukhus för biopsi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsi av labiala små spottkörtlar för att bekräfta Sjögrens syndrom</li> <li>• Periapikala lesioner i samband med tandextraktioner</li> <li>• Alla röntgenologiskt radiolucenta områden i käken</li> <li>• Lesioner med betydande förändring av kliniskt utseende eller symptom, även om dessa tidigare diagnostiserats/biopsi tagits</li> </ul>	<p><b>Biopsier för direkt undersökning med immunfluorescens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kvalitativ teknik för att detektera immundepositioner (antikroppar och/eller komplement) i vävnaderna</li> <li>• För diagnostik av orala lesioner i samband med hudsjukdom, särskilt vesikulobullösa sjukdomar som pemfigoid och pemfigus</li> <li>• Vävnad från eller runt lesion</li> <li>• Skickas omedelbart till laboratoriet för nedfrysning/skickas i lösning kompatibel med immunfluorescens teknik (Michels lösning)</li> </ul>
---	--	---

vara till hjälp, till exempel för diagnostik av spottkörteltumörer.

Om diagnosen lichen planus ställs kliniskt ska den bekräftas med vävnadsbiopsi, i synnerhet om det finns rodnade eller erosiva områden [32]. Den histologiska bilden vid lichen visar täta lymfocytinfiltrat vid gränsen mellan epitel och bindväv och degeneration av det epiteliala basalskiktet. Vissa histologiska karaktäristika, såsom djupa infiltrat av inflammationsceller, perivaskulära infiltrat, samt förekomst av plasmaceller och eosinfiler, är främst associerade med lichenoida lesioner. Den kliniska och histologiska bilden av erosiv eller erytematös lichen kan likna bullös pemfigoid, pemfigus, förvävad epidermolysis bullosa, dermatitis herpetiformis, erythema multiforme och akuta lupuslesioner [32]. Immunfluorescens är särskilt användbar för differentialdiagnostik av munslemhinneförändringar vid hudsjukdomar (tabell 2). Slemhinnepemfigoid visar autoantikroppar mot proteiner i basalmembranet. Histologiskt kan subepiteliala blåsor och kronisk inflammation ses. Pemphigus vulgaris karaktäriseras av en autoimmun reaktion mot intercellulärt keratinocytprotein, som leder till intraepiteliala blåsor. Subepitelialt ödem och djupa lymfocytinfiltrat med perivaskulär orientering är typiska tecken på lupus. Patienter med slemhinneförändringar orsakade av hudsjukomar och andra systemiska sjukdomar måste följas upp med jämna mellanrum och nya biopsier måste tas, särskilt om den kliniska bilden förändras eller om dysplasi föreligger.

Patienter med multipla återkommande orala sår, svullet tandkött samt erytem och/eller ”kullerstenslesioner” i slemhinnan ska undersökas noggrant avseende en eventuell underliggande systemsjukdom. Orofacial granulomatos bekräftas med vävnadsbiopsi [37]. Histologiskt ses granulombildning med lymfocyter och epiteloida histiocyter med eller utan multinukleära jätteceller. Hematologiska, gastrointestinala och även andra undersökningar kan krävas för att utesluta systemsjukdom. Ett typiskt histopatologiskt tecken på granulomatos med polyangit är granulomatös inflammation med nekrotiserande vasculit.

När den kliniska diagnosen leukoplaki eller erytroplaki har ställts ska alla predisponerande faktorer elimineras. Leukoplaki orsakad av rökning kan läkas efter att patienten slutat att röka. Snuslesioner kan också läka när patienten slutat att snusa. Om leukoplakin eller erytroplakin inte har försvunnit efter 2–3 veckors uppföljning ska vävnadsbiopsi tas. Den histologiska bilden av en leukoplaki kan variera från att vara en benign epitelial hyperkeratos, dysplasi och carcinoma *in situ* till oral skivepitelcancer. I stigande svårighetsgrad kan dysplasin graderas som lindrig, måttlig eller svår. För tandläkaren är det svårt att avgöra vilken leukoplakiförändring som kan utvecklas till cancer. De största riskfaktorerna för transformation av en

leukoplaki är manligt kön, lesionen har funnits länge, lesionen är icke-homogen till utseendet, den sitter på tungan/munbotten/mjuka gommen, den är  $\geq 200 \text{ mm}^2$  och dysplasi föreligger [78]. Erytroplaki och erytroleukoplaki uppvisar epitelial atrofi och har också större sannolikhet att vara dysplastisk eller malign [39, 40]. Generellt är det större sannolikhet för att en lesion ska utvecklas till cancer ju svårare epitelförändringar man ser. Proliferativ verrukös leukoplaki har hög risk för malign transformation och dessa patienter måste följas upp noga.

Oral skivepitelcancer är i de flesta fall måttligt eller väl differentierade lesioner. Invasion av tumörcellsnästen i angränsande strukturer, keratinpärlor och keratinisering av enskilda celler är typiska histologiska drag. Vid verruköst karcinom ses en hyperplastisk lesion med breda, framträngande epitelåsar och väl differentierade epitelceller. Ibland kan det vara mycket svårt att diagnostisera maligna förändringar. Pseudoepitelial hyperplasi i en kronisk *Candida*-infektion kan till exempel vara mycket likt en cancerlesion, och motsatt kan en patologirapport visa att ingen malignitet föreligger trots en klinisk cancerdiagnos. I detta fall ska de histologiska proverna undersökas igen och/eller ny biopsi tas.

#### Mikrobiologiska prover

Ompatienten har symtom och man ser en slemhinneförändring är det ofta indicerat att göra en mikrobiologisk analys (tabell 5). Saliv och orala sköljvätskor är vanliga som provmaterial för att identifiera orsakerna till vissa orala infektioner och systemsjukdomar [49, 79]. Dessa prover är dock inte optimala för diagnos på lokaliserade slemhinnelesioner. I sådana fall är det bättre att använda sig av skrapprov, imprint eller provpinne [49, 80, tabell 5].

Även om *Candida*-infektioner kan diagnostiseras kliniskt är det bättre att ta ett prov för odling för att bekräfta diagnosen och vid behov fastställa om det rör sig om en svamp- eller bakterieinfektion. Ett prov för odling av *Candida*-arter och eventuellt även för sensitivitetstestning rekommenderas starkt vid behandlingssvikt, om patienten har nedsatt immunförsvar eller om patienten ofta behöver behandlas mot svampinfektion. Prover tas med provpinne eller imprint från den slemhinneförändring som misstänks hysa *Candida*-infektionen, medan saliv eller oral sköljvätska kan användas för diagnostik av en mer generaliserad oral infektion [63]. Vid odling kan en ungefärlig mängd *Candida* i provet beräknas och genom ytterligare analyser kan isolat ner på artnivå fastställas, till exempel genom användning av kromogena substrat. Vid tolkningen av odlingsresultatet måste man noga skilja mellan kolonisation och infektion. Vid hyperplastisk kandidos och vid svampinfektioner orsakade av annat än *Candida*, rekommenderas utstryk och biopsiprover för odling och mikroskopisk och histologisk undersök-

**”Oral skivepitelcancer är i de flesta fall måttligt eller väl differentierade lesioner.”**



**Tabell 5. Mikrobiell diagnostik av munslemhinnan**

Provtagningstekniker	Bakterier	Svampar	Virus
Lokal/platsspecifik provtagning från slemhinnan			
– skrapning	●		●
– imprint	●	●	
– provpinne	●	●	●
– biopsi		●	●
Generell provtagning			
– saliv	●	●	
– oral sköljvätska	●	●	
<b>Laboratorietekniker</b>			
Mikroskopi			
– ljus-, nativ eller med vissa reagenser	●	●	
– mörkfält (till exempel spiroketer)	●		
– immunfluorescens med specifika antikroppar			●
– histologi med speciell färgning eller immunhistologi	●	●	●
Odling			
– icke-selektiva media	●		
– selektiva media	●	●	
– virusodling			●
Molekylärbiologi			
– PCR	●	●	●
– DNA-DNA-hybridisering ("checkerboard")	●		
Serologi (antikropsanalys, till exempel syfilis)	●		

ning. Detektion av *Candida*-hyfer som penetrerar de översta epitel-skikten och synlig inflammation i ett histologiskt prov tyder på *Candida*-infektion. Även andra sjukdomar, som lichen planus och till och med oralt karcinom, kan ge kandidos-liknande symtom. Vidare är det också möjligt att lesionerna är koloniserade eller infekterade av *Candida*. Noteras bör att den underliggande slemhinnesjukdomen i sådana fall kan missas om man enbart tar mikrobiologiska prover för att ställa diagnos.

Prover för virusodling, antigendetektion och PCR tas med provpinne från ett sår eller en blåsa. Infekterade celler måste fångas upp av provpinnen för att man ska få tillräckligt med cellmaterial för en analys. Dålig provtagningsteknik minskar betydligt känsligheten, särskilt vid virusodling

och antigendetektion. Virusodling kan användas för att detektera HSV-, VZV- och enterovirus. En del laboratorier använder sig av antigendetektion med hjälp av immunfluorescensmikroskopi för att diagnostisera HSV och VZV. PCR kan användas för att detektera alla virus från en provpinne eller ett biopsipro, dock måste man vara försiktig och inte av misstag tolka virusutsöndring som infektion, särskilt med provpinnar. Virusinfektioner kan diagnostiseras histologiskt med ett biopsipro. Denna metod är särskilt indicerad för diagnostik av HPV-associerade vårtor, CMV-inducerade sår, EBV-associerad oral hårig leukoplaki samt Kaposi sarkom. Genotypning av HPV kan också utföras på material från biopsier och provpinnar. Eftersom det kan finnas dysplastiska förändringar i persisterande vårtliknande HPV-infektioner ska dessa lesioner excideras för histologisk undersökning.

#### SLUTSATSER

All tandvårdspersonal bör med jämna mellanrum kontrollera patientens munslemhinna. Munslemhinneförändringar kan sällan diagnostiseras endast med utgångspunkt från det kliniska utseendet. Biopsier ska tas från alla potentiellt maligna lesioner för att utesluta dysplasi eller oral cancer. Vid oral cancer är tidig diagnos avgörande för en förbättrad prognos. Mikrobiologisk provtagning krävs ofta för diagnostik av infektioner i munslemhinnan. Vid systemsjukdomar som manifesteras i munslemhinnan rekommenderas konsultation med eller remiss till specialist.

#### ENGLISH SUMMARY

*Diagnostics of oral mucosae: Histology and microbiology – clinical relevance*

Jaana Willberg, Hannamari Välimaa, Mervi Gürsoy and Eija Könönen

*Tandläkartidningen* 2015; 107 (2): 74–88

A wide variety of benign lesions and diseases are detected within the oral mucosa. Oral mucosal lesions can also be associated with an underlying systemic disease. The correct diagnosis of mucosal lesions, which may share similar clinical and demographic features, is a challenge for a dentist and general practitioner. Diagnostics of oral mucosal lesions is based on a thorough investigation of the patient and a careful anamnesis. In addition, diagnostic tests, including biopsies and microbiological samples, are usually required for setting a proper diagnosis. This is particularly important for early detection of premalignant lesions and oral cancer, because their prognosis is mainly dependent on the stage of the disease at the time of diagnosis. Since bacteria, fungi, and viruses are causative agents in a number of mucosal lesions and diseases, microbiological samples are needed, if any infectious etiology is suspected. Blood tests are often helpful for diagnosis of systemic diseases. ●

## Referenser

1. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000; 42: 80–7.
2. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res* 2013; 69: 137–43.
3. Könönen E. Development of oral bacterial flora in young children. *Ann Med* 2000; 32: 107–12.
4. Haraldsson G, Holbrook WP, Könönen E. Clonal persistence of oral *Fusobacterium nucleatum* in infancy. *J Dent Res* 2004; 83: 500–4.
5. Hohwy J, Reinholdt J, Kilian M. Population dynamics of *Streptococcus mitis* in its natural habitat. *Infect Immun* 2001; 69: 6055–63.
6. Crielaard W, Zaura E, Schuller AA, Huse SM, Montijn RC, Keijser BJ. Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 22.
7. Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiol* 2009; 9: 259.
8. Bik EM, Long CD, Armitage GC, Loomer P, Emerson J, Mongodin EF, et al. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J* 2010; 4: 962–74.
9. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5721–32.
10. Mager DL, Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 644–54.
11. Marsh PD, Percival RS. The oral microflora – friend or foe? Can we decide? *Int Dent J* 2006; 56(Suppl 1): 233–9.
12. Preza D, Olsen I, Willumsen T, Grinde B, Paster BJ. Diversity and site-specificity of the oral microflora in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 1033–40.
13. Sachdeo A, Haffajee AD, Socransky SS. Biofilms in the edentulous oral cavity. *J Prosthodont* 2008; 17: 348–56.
14. Krom BP, Kidwai S, Ten Cate JM. *Candida* and other fungal species: forgotten players of healthy oral microbiota. *J Dent Res* 2014; 93: 445–51.
15. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000713.
16. Mumcu G, Cimilli H, Sur H, Hayran O, Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis* 2005; 11: 81–7.
17. Axéll T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy Suppl* 1976; 36: 1–103.
18. Cebeci AR, Gülşahi A, Kamburoglu K, Orhan BK, Oztas B. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in an adult Turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: E272–7.
19. Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 1279–86.
20. Ali M, Joseph B, Sundaram D. Prevalence of oral mucosal lesions in patients of the Kuwait University Dental Center. *Saudi Dent J* 2013; 25: 111–8.
21. Splieth CH, Sümniig W, Bessel F, John U, Kocher T. Prevalence of oral mucosal lesions in a representative population. *Quintessence Int* 2007; 38: 23–9.
22. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 331–5.
23. Jahanbani J, Sandvik L, Lyberg T, Ahlfors E. Evaluation of oral mucosal lesions in 598 referred Iranian patients. *Open Dent J* 2009; 3: 42–7.
24. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 390–8.
25. Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis* 2008; 14: 356–66.
26. Martori E, Ayuso-Montero R, Martinez-Gomis J, Viñas M, Paire M. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *J Prosthet Dent* 2014; 111: 273–9.
27. Ali M, Sundaram D. Biopsied oral soft tissue lesions in Kuwait: a six-year retrospective analysis. *Med Princ Pract* 2012; 21: 569–75.
28. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am* 2014; 58: 281–97.
29. Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis* 2005; 11: 261–7.
30. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 15–21.
31. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 729–34.
32. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther* 2010; 23: 251–67.
33. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011; 17(Suppl 1): 58–72.
34. Islam NM, Bhattacharyya I, Cohen DM. Common oral manifestations of systemic disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44: 161–82.
35. Schlosser BJ, Pirigyi M, Mirowski GW. Oral manifestations of hematologic and nutritional diseases. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44: 183–203.
36. Khatibi M, Shakoorpour AH, Jahromi ZM, Ahmadzadeh A. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012; 21: 1312–5.
37. Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 332–7.
38. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45: 309–16.
39. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 575–80.
40. Rhodus NL, Kerr AR, Patel K. Oral cancer: Leukoplakia, premalignancy, and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am* 2014; 58: 315–40.
41. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 2003; 39: 770–80.
42. Roosaar A, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Axéll T, Nyrén O. Cancer and mortality among users and nonusers of snus. *Int J Cancer* 2008; 123: 168–73.
43. Holmstrup P, Schiøtz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 585–90.
44. Bäckman K, Jontell M. Microbial-associated oral lichenoid reactions. *Oral Dis* 2007; 13: 402–6.
45. Bornstein MM, Hakimi B, Persson GR. Microbiological findings in subjects with asymptomatic oral lichen planus: a cross-sectional comparative study. *J Periodontol* 2008; 79: 2347–55.
46. Marchini L, Campos MS, Silva AM, Paulino LC, Nobrega FG. Bacterial diversity in aphthous ulcers. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 225–31.
47. Dahlén G, Blomquist S, Carlén A. A retrospective study on the microbiology in patients with oral complaints and oral mucosal lesions. *Oral Dis* 2009b; 15: 265–72.

**"Vid system-sjukdomar som manifesteras i munslemhinnan rekommenderas konsultation med eller remiss till specialist."**





## Referenser



48. Gmür R, Wyss C, Xue Y, Thurnheer T, Guggenheim B. Gingival crevice microbiota from Chinese patients with gingivitis or necrotizing ulcerative gingivitis. *J Oral Sci* 2004; 112: 33–41.
49. Dahlén G. Bacterial infections of the oral mucosa. *Periodontol 2000* 2009; 49: 13–38.
50. Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J Med Microbiol* 2001; 50: 940–6.
51. Smith AJ, Robertson D, Tang MK, Jackson MS, MacKenzie D, Bagg J. *Staphylococcus aureus* in the oral cavity: a three-year retrospective analysis of clinical laboratory data. *Br Dent J* 2003; 195: 701–3.
52. Lee D, Howlett J, Pratten J, Mordan N, McDonald A, Wilson M, et al. Susceptibility of MRSA biofilms to denture-cleansing agents. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 291: 241–6.
53. Rossi T, Peltonen R, Laine J, Eerola E, Vuopio-Varkila J, Kotilainen P. Eradication of the long-term carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients wearing dentures: a follow-up of 10 patients. *J Hosp Infect* 1996; 34: 311–20.
54. 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: 171–9.
55. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhardt PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 48–59.
56. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Wilson JAL, Roos A, Henriques-Normark B, et al. Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E559–67.
57. Nagy KN, Sonkondi I, Szöke I, Nagy E, Newman HN. The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol* 1998; 34: 304–8.
58. Sasaki M, Yamaura C, Ohara-Nemoto Y, Tajika S, Kodama Y, Ohya T, et al. *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and its infection route. *Oral Dis* 2005; 11: 151–6.
59. Pushalkar S, Ji X, Li Y, Estilo C, Yegnanarayana R, Singh B, et al. Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. *BMC Microbiol* 2012; 12: 144.
60. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Trans Med* 2005; 3: 27.
61. Hertel M, Matter D, Schmidt-Westhausen AM, Bornstein MM. Oral syphilis: A series of 5 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 338–45.
62. Samaranyake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol 2000* 2009; 49: 39–59.
63. Rautemaa R, Ramage G. Oral candidosis – clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37: 328–36.
64. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet* 2001; 357: 1513–8.
65. Pebody RG, Andrews N, Brown D, Gopal R, De Melker H, François G, et al. The seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Europe. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 185–91.
66. Slots J. Oral viral infections. *Periodontology* 2000 2009; 49: 60–86.
67. Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis* 2005; 11: 261–7.
68. Cohen JI. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013; 369: 1766–7.
69. Kellokoski JK, Syrjänen SM, Chang F, Yliskoski M, Syrjänen KJ. Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 459–64.
70. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 386–91.
71. Said AK, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Focal epithelial hyperplasia – an update. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 435–42.
72. Rautava J, Syrjänen S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head and Neck Pathol* 2012; 6 (Suppl 1): S3–15.
73. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467–75.
74. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 407–20.
75. Reznik DA. Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med* 2005; 13: 143–8.
76. Video on Oral examination in Oral cancer, Current care guideline. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Dental Society Apollonia. Helsinki: Finnish Medical Society Duodecim, 2012. Available online at: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
77. López-Jornet P, De la Mano-Espinosa T. The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *Int J Dent Hyg* 2011; 9: 97–100.
78. Scully C. Challenges in predicting which oral mucosal potentially malignant disease will progress to neoplasia. *Oral Dis* 2014; 20: 1–5.
79. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 781–91.
80. Rusanen P, Siikala E, Uittamo J, Richardson M, Rautemaa R. A novel method for sampling the microbiota from the oral mucosa. *Clin Oral Investig* 2009; 13: 243–6.



Gilla oss på Facebook!