

Här inleds den tredje och sista delen i den nordiska artikelserien om oral medicin, som startade i Tandläkartidningen nummer 2/2024.



Del av den nordiska artikelserien Oral medicin. Godkänd för publicering den 21 oktober 2023. Artikeln är översatt från engelska av Cecilia Hallström, Köpenhamn, Danmark, och bearbetad efter översättningen.

# Vanliga orala slemhinneförändringar

Alla tandläkare – inom såväl vuxen- som barn- och ungdomsvården – möter ibland patienter med munslemhinnesjukdomar. När en korrekt diagnos har ställts är det oftast möjligt att hitta information om behandlingsstrategier genom att söka i olika källor. I artikeln presenteras de vanligaste tillstånden – angulär cheilit, recidiverande herpes labialis, aftös stomatit, snusrelaterade orala lesioner, oral leukoplaki, lichenoida sjukdomar, geografisk tunga, pigmenterade lesioner, pemfigus vulgaris, slemhinnepemfigoid och fibroepitelial hyperplasi.

Skälet till att vi valt de tillstånd som presenteras i den här artikeln är att de är de vanligaste munslemhinnesjukdomarna som allmäntandläkare möter på sin klinik [1–3]. Det största problemet för tandläkaren är oftast att komma fram till en korrekt diagnos. Det primära syftet med artikeln är därför att ge en detaljerad beskrivning av kliniska karakteristika, histopatologiska kännetecken och andra parakliniska fynd (där det är relevant). När rätt diagnos har ställts är det ofta möjligt att hitta information om behandlingsstrategier genom att söka i olika källor. Artikeln och de beskrivna lesionerna ska ses i perspektivet av temats efterföljande artikel i detta nummer, ”Differentialdiagnostik av vanliga orala slemhinneförändringar”.

## ANGULÄR CHEILIT

Lesionen angulär cheilit är oftast inte ett diagnostiskt problem eftersom den endast förekommer i en enda lokalisation, munvinkeln (figur 1). En ökad förståelse för etiologin och hur lesionen underhålls är dock viktig för korrekt behandling [4].



## Författare

**Maria Bankvall** (bild), DDS, PhD, inst för odontologi, Karolinska institutet, Huddinge; Masthuggskliniken/Oral Care – Orofacialmedicinskt Centrum i Västra Götaland, Göteborg, Sverige.

**Erik Dabelsteen**, DDS, PhD, prof emeritus, odontologisk institut, det sundhetsvidenskabelige fakultet, Københavns universitet, København, Danmark.

**Palle Holmstrup**, DDS, PhD, prof emeritus, odontologisk institut, det sundhetsvidenskabelige fakultet, Københavns universitet, København, Danmark.

## Kliniska karakteristika

Äldre personer med djupa veck i mungipan har troligtvis en ökad risk att utveckla angulär cheilit oavsett om de bär proteser eller inte. Därmed är det inte den reducerade vertikala dimensionen i sig som är av störst betydelse, utan snarare närvaron av en åldrande vävnad, men personer med proteser har däremot en specifik mikroflora som kan främja utvecklingen av infektionen. Hos yngre patienter kännetecknas angulär cheilit av en mindre ragad precis vid mungipan. Majoriteten av dessa patienter rapporterar att de har en atopisk konstitution och hudsjukdomar [4, 5].

## Etiologi och patogener

Lesionen debuterar med en spricka i mungipan på grund av hudens åldrande eller atopiska konstitution. Ragaden infekteras sedan av svamp eller *Staphylococcus aureus*. Äldre individer smittas vanligtvis av *Candida albicans*, medan yngre individer oftare drabbas av en bakteriell infektion [4].

## Behandling

Behandlingen av angulär cheilit består av en kombination av antibakteriella läkemedel och svampdödande medel, som exempelvis mikonazol, som även kan kombineras med hydrokortison. Det är viktigt att patienten inte applicerar salvan med fingret, eftersom risken för reinfektion med *Staphylococcus aureus* från huden är stor. I stället bör applicering ske med hjälp av bomullspinne eller liknande. När den infekterade lesionen har läkt ut är det viktigt att fortsätta smörja huden med en mjukgörande salva för att undvika recidiv. Även här rekommenderas att använda bomullspinne eller liknande, åtminstone till en början.



Figur I. Angulär cheilit.



Figur II. Återkommande herpes labialis.

### RECIDIVERANDE HERPES LABIALIS

Recidiverande herpes labialis (RHL) är en av de vanligaste humana virusinfektionerna [6, 7].

#### Kliniska karakteristika

Den vanligaste lokaliseringen för RHL är på det läpproda (figur II) i form av sår. Även intraorala infektioner kan förekomma, men sällan hos i övrigt friska individer. Symtomen debuterar med sveda och en stickande känsla som övergår i en smärtsam lesion. Den manifesterar sig som ett kluster av små och ofta ”tunnväggiga” mikroväsiklar som därefter utvecklas till blåsor, erosioner och sår som smälter samman till större oregelbundna fibrintäckta områden (diameter 0,5–1 cm) omgivna av en rödaktig zon. Med tiden kommer lesionerna att bilda en skorpa och läker sedan vanligtvis ut inom 10 till 14 dagar utan ärrbildning [8].

#### Etiologi och patogener

Recidiverande munsår orsakas av en reaktivering av herpes simplexvirus typ 1 (HSV-1) från trigeminusgangliet. Den primära HSV-1-infektionen är ofta lindrig, subklinisk och asymtomatisk [6]. Primärinfektionen kan dock leda till herpetisk gingivostomatit som manifesterar sig som feber och smärta efter en inkubationstid på 2–20 dagar efter kontakt. Hos friska personer är solljus eller ultraviolett (UV) ljus välkända utlösande faktorer. Andra vanliga utlösande faktorer är feber, förkylning och andra virusinfektioner samt lokalt trauma. Fysiologiska faktorer, som förhöjda stressnivåer, bristfällig kost, menstruation eller hormonella förändringar hos kvinnor, kan också ha en utlösande verkan [8].

#### Diagnos

Diagnosen baseras vanligtvis på anamnesen tillsammans med kliniska karakteristika. För att bekräfta en HSV-1-infektion är detektion av virus-DNA genom PCR (polymeraskedjereaktion) en mycket känslig och bra metod för att identifiera närvaro av virus [8]. Proceduren för provtagning med en tops

är enkel och icke-invasiv. En biopsi kan vara indicerad om lesionerna är atypiska och/eller förblir kroniska utan ett normalt läkningsmönster.

#### Behandling

Det är viktigt att undvika direktkontakt med lesionerna för att minska risken för spridning av viruset. Noggrann handhygien är nödvändig och man bör undvika att dela tandborste, dricksglas eller liknande. En herpetiskt infekterad nagelbädd, även kallad herpetic paronychion, uppträder som en lokal smärta eller brännande känsla följt av djupa blåsor som senare kan erodera och påverka den distala leden på en eller flera fingrar [7, 8]. Det utgör en potentiell yrkesrisk för tandläkare, och vi betonar därför behovet av att använda skyddshandskar. HSV-infektion i ögat kan visa sig som uni- eller bilateral keratokonjunktivit [7, 8] och tandläkare bör därför även använda skyddsglasögon vid patientarbete. Immunosupprimerade individer löper en ökad risk för RHL-infektion, ett längre och svårare sjukdomsförlopp och för samsjuklighet i samband med HSV-infektionen. Virus kan exempelvis spridas till centrala nervsystemet och orsaka encefalit eller meningit [7].

Listan på förebyggande åtgärder för personer som är benägna att drabbas av RHL är lång [6], och består av till exempel solkräm och läppskydd (läppbalsam/fuktighetskräm, zinkhaltiga krämer och aloe vera-gel). I det tidiga prodromala skedet (efter högst 48 timmar) rekommenderas behandling med antivirala läkemedel, som verkar virusstatiskt genom att störa replikeringen av DNA. Genom åren har ett flertal kliniska studier visat att lokal behandling med aciklovir 5 procent eller penciklovir 1 pro-

### Författare

→ **Anne Christine Johannessen**, DDS, MD, PhD, prof emerita, The Gade Laboratory for Pathology, klinisk institutt, det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen; avd för patologi, Haukeland universitetssjukehus, Bergen, Norge.

**Mats Jontell**, DDS, PhD, prof emeritus, avd för oral medicin och patologi, inst för odontologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg, Sverige.

E-post: jontell@odontologi.gu.se

**Evelyn Neppelberg**, DDS, PhD, docent, inst för klinisk odontologi, det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen; klinikk hode hals, Haukeland universitetssjukehus, Bergen, Norge.

**Jaana Rautava**, DDS, PhD, associate prof, dept of oral and maxillofacial diseases, University of Helsinki; dept of pathology, HUSLAB diagnostics, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland.

**”Vi betonar behovet av att använda skyddshandskar ... och tandläkare bör även använda skyddsglasögon vid patientarbete.”**



Figur III. Aftöst sår.

cent fortfarande är förstahandsalternativ, eftersom de är effektiva och tolereras väl av patienter [6, 7]. Systemisk behandling med antivirala medel som aciklovir rekommenderas i svårare fall. Patienter med svår smärta kan symtomatiskt behandlas med lokala analgetika eller smärtstillande medel. Lokal behandling med kortikosteroider är kontraindicerat vid RHL eftersom virusinfektionen då kan fortskrida och spridas in i vävnaden, vilket därmed försenar läkningen.

### AFTÖS STOMATIT

Aftös stomatit kan delas in i recidiverande aftös stomatit (recurrent aphthous stomatitis, RAS) och afte-liknande ulcerationer (aphthous-like ulcerations, ALU) beroende på orsak. RAS är ett inflammatoriskt tillstånd av okänd etiologi som kännetecknas av smärtsamma, återkommande, enstaka eller multipla sår i huvudsak på den icke-keratiniserade munslemhinnan hos i övrigt friska individer [9]. Lesionerna förekommer oftast hos personer i åldern 10–40 år, och har ibland en ärftlig komponent [10]. ALU, å andra sidan, har samma kliniska karakteristika som vid RAS och lesionerna kan därmed inte skiljas från varandra rent visuellt, men de uppträder hos patienter med en underliggande systemisk sjukdom, allergi, bristtillstånd eller mediciner [11]. Dessa sår har därför ofta ett mer komplext kliniskt förlopp som kräver mer omfattande medicinsk utredning och handläggning [12].

### Kliniska karakteristika

Aftösa sår uppträder som välavgränsade runda eller ovala lesioner med en central ulceration täckt av ett gulaktigt eller gråvitt pseudomembran omgivet av en erytematös halo, med de omgivande områdena kliniskt opåverkade (figur III). Sår av detta slag är vanligast på insidan av läppen och insidan av buccan. De kan även förekomma i mjuka gommen, på tungans sidoränder och i munbotten. De ses sällan på keratiniserade ytor, såsom gingivan, hårda gommen eller tungans ovansida. Dessutom är det ovanligt att de finns längre bak mot svalget, det vill säga på tonsillerna, uvula eller i orofarynx, men när de lokaliseras till dessa områden är patienterna kraftigt påverkade och svåra att behandla [10].

Patienter med RAS har vanligtvis varken feber, anemi, immunbrist eller lesioner på könsorganen eller i ögonen, medan patienter med ALU kan ha dessa kliniska karakteristika. Såren kan variera i storlek från 1 mm till mer än 10 mm i diameter, vara solitära eller multipla, och läkningen kan ta

från en vecka till flera månader och ibland resultera i ärrbildning.

### Etiologi och patogenes

Troligtvis är etiologin bakom RAS multifaktoriell, där många olika faktorer bidrar till de lesioner som är typiska för detta tillstånd [12]. De flesta patienter är unga och friska men kan ha en ärftlig komponent [13]. Aftösa sår kan dock vara förknippade med andra faktorer, såsom systemiska sjukdomar, mediciner, bristtillstånd och överkänslighet mot vissa livsmedelsämnen [14]. Andra faktorer som kan påverka förekomsten av aftösa sår är rökavvänjning, lokalt trauma, förändringar i den orala mikrofloran, stress, förändringar i salivsammansättningen, tandkräm som innehåller natriumlaurylsulfat (sodium lauryl sulfate, SLS) och hormonella förändringar [15].

### Diagnos

Diagnosen RAS baseras oftast på patientens anamnes, klinisk undersökning och uteslutande av eventuella underliggande medicinska tillstånd eller andra bidragande faktorer. Det finns för närvarande inga kliniska diagnostiska tester specifika för RAS [16]. En biopsi är vanligtvis inte indicerad, eftersom histopatologiska fynd inte är diagnostiska utan endast visar på ospecifikt sår. Provtagning för virus-, bakterie- eller svampinfektioner kan ibland krävas av differentialdiagnostiska skäl. Vid misstanke om ALU kan en omfattande anamnes och klinisk undersökning vägleda klinikern fram till en korrekt diagnos. De vanligaste systemiska sjukdomarna är inflammatoriska tarmsjukdomar, celiaki och Behcets syndrom.

Alla extraorala besvär ska utvärderas noggrant, och vid behov bör en remiss till allmänläkare eller lämplig specialist övervägas. Det är viktigt att fråga patienterna om det finns något regelbundet mönster av feber. Annan affekterad lokalisation, som till exempel hud, kön eller mag-tarmkanalen, kan fastställas genom en anamnes rörande lokala besvär. Laboratorieundersökningar är användbara för att utesluta potentiella systemiska orsaker.

### Behandling

För närvarande finns det inget botemedel mot RAS. I stället är alla tillgängliga behandlingsstrategier i första hand inriktade på att lindra smärta, och i andra hand fokuserade på att främja läkningen och minska inflammationen samt risken för sekundär infektion. Även om olika topikal och systemiska terapier har använts för att behandla RAS, finns det få publikationer som visar på effektiviteten hos de olika substanser som används, vilket redovisas i en nyligen genomförd metaanalys [17]. För närvarande finns det ingen konsensus tillgänglig om lämpliga behandlingsregimer för vuxna, och det finns knappt någon kunskap alls om behandling av barn [17].

**”Alla extraorala besvär ska utvärderas noggrant, och vid behov bör en remiss till allmänläkare eller lämplig specialist övervägas.”**



De flesta patienter har begränsade symtom och behöver ingen behandling. Men för de patienter som har symtom som innebär svårigheter att äta, dricka och tala, finns det flera alternativ baserade på den enklaste metoden i förhållande till biverkningar och kostnader.

Farmakologisk behandling:

- Topikal analgetika (till exempel bensydaminhydroklorid och lidokainhydroklorid).
- Systemiska smärtstillande medel (till exempel paracetamol, ibuprofen, naproxen och morfin).
- Topikala steroider (till exempel triamcinolon och klobetasolpropionat).
- Systemiska steroider (till exempel prednisolon).
- Topikal antibiotika (till exempel klortetracyklin).
- Andra systemiska behandlingar (till exempel kolkin, pentoxifyllin, dapsone, talidomid, levamisol, montelukast, klofazimin samt olika biologiska terapier).

#### ORALA LESIONER ASSOCIERADE MED NORDISKT SNUS

I de nordiska länderna finns snus främst i dessa fyra former:

- fuktigt lösviktssnus (LWS)
- fuktigt snus i påsar (SP)
- tobaksfria nikotinpåsar (TfP)
- tobaks- och nikotinfritt snus i påsar (TNfS).

#### Kliniska karakteristika

Snuslesioner graderas i fyra olika stadier [1]. Frekvensen för användning och typen av snus korrelerar med svårighetsgraden. Veckbildning och tjocklek på den orala slemhinnan (figur IV) ökar i följande ordning: TNfS/TfP/SP/LWS. Gingivala retraktioner har observerats hos så många som 18 procent av studieindividerna [18]. I de flesta fall observeras en helt normal slemhinna inom några veckor efter att snusanvändningen upphört. Cancerrisken från snus är mycket låg och epidemiologiska studier har inte fastställt ett säkert orsakssamband. Det kan dock inte helt uteslutas att enstaka fall kan förekomma, och då troligen hos individer som använt lössnus under en längre tid [19]. Man måste tänka på att annat snus än det nordiska snuset, som det amerikanska eller asiatiska, medför en större risk att orsaka cancer.

Sedan introduktionen 2016 har tobaksfria nikotinpåsar (TfS) blivit allt mer populära. I en färsk studie [20] uppmuntrades 60 svenska rökfria tobaksanvändare att ersätta sitt snus med TfS under en sexveckorsperiod. Med tiden observerades en minskning av redan existerande skador på munslemhinnan mellan basregistrering och registrering vid det sista besöket. Även om den vetenskapliga kunskapen gällande orala slemhinnelesioner associerade med TfS är mycket begränsad, har det skett en ökning av antalet rapporterade fall till SOMnet, ett svenskt nationellt elektroniskt nätverk för oral



Figur IV. Snusrelaterad lesion.

**”Gingivala retraktioner har observerats hos så många som 18 procent av studieindividerna. I de flesta fall observeras en helt normal slemhinna inom några veckor efter att snusanvändningen upphört.”**

medicin. Dessa lesioner skiljer sig från traditionella slemhinnelesioner och har en mer lichenoid karaktär. Det behövs dock en mer vetenskaplig utvärdering för att säkerställa dess existens.

#### Diagnos

Lokalisationen av snuset i relation till den orala slemhinnan samt anamnestiska uppgifter leder fram till diagnosen.

#### ORAL LEUKOPLAKI

Det är välkänt att cancer i munslemhinnan ibland föregås av en vitaktig eller rödaktig lesion. Därför har sådana lesioner identifierats som potentiella förstadium till cancer, nu ofta benämnda ”oral potentiellt maligna tillstånd” (oral potentially malignant disorders, OPMD), tidigare vanligtvis betecknade premaligna lesioner (pre-malignant lesions, PL), vilket vi anser vara en mer korrekt term. Faktum är att de flesta patienter som diagnostiseras med PL inte utvecklar oral cancer, men lesionerna är förknippade med en ökad cancerutveckling [21]. De viktigaste PL i Skandinavien är leukoplakier och erytroplakier, varav den sistnämnda är extremt sällsynt.

#### Kliniska karakteristika

Leukoplakier kan drabba alla lokaliseringar i munslemhinnan, vara uni- eller multifokala och uppvisa en rad kliniska tecken [22]. Homogena leukoplakier kännetecknas av en vitaktig, ibland korrugerad

”För diagnostik av en leukoplaki krävs en anamnes, klinisk undersökning och biopsi.”



Figur V. Oral leukoplaki.

yta (figur V), medan icke-homogena leukoplakier uppvisar en yta med vita eller röda områden, ofta med noduli eller i sällsynta fall med verrukösa inslag. Candida-infektion har fastställts förekomma i så många som 27–81 procent av fallen [23] och det kliniska utseendet kan förändras på ett påtagligt sätt efter genomgången antifungal behandling. Leukoplakier har beskrivits ha en prevalens på 1 till 5 procent [1, 24, 25].

#### Etiologi och patogenes

Även om det under flera decennier har funnits skäl till att utesluta tobaksinducerade lesioner från diagnosen leukoplaki, är det problematiskt att göra på det sättet. För det första är det svårt att införa ett totalt tobaksstopp och därmed bedöma dess betydelse, för det andra är tobakens etiologiska roll oklar och för det tredje värderas rökvanor och dess betydelse för utvecklandet av leukoplakier olika i olika länder, till exempel i Sydostasien. Vidare har infektioner med virus [26, 27] och svamp [28] föreslagits vara involverade i etiologin. Det råder dock ingen tvekan om att vissa orala leukoplakier har en okänd orsak [24]. En studie från privata tandläkarmottagningar i Storbritannien visade att storrökarens risk att utveckla en leukoplaki eller oral lichen planus ökade med faktorn 3,58 för kvinnor och 3,68 för män [29]. Samma studie visade att män med stor alkoholkonsumtion löpte cirka tre gånger större risk att få sådana lesioner, och att förekomsten ökade med långvarig användning av tobak och alkohol. I en studie av bangladeshiska invandrare i östra London var förekomsten av leukoplakier så hög som 25 procent och ett positivt samband med betelblads-tuggning påvisades [30].

Studier av de tidiga stadierna av cancerutveckling har lett till en teori om att cancer uppstår i områden med cellulära genetiska förändringar som kan kopplas till malignitet. Sådana så kallade precancerösa områden kan, enligt teorin, förbli osynliga fram till den tidpunkt då malign progression inträffar hos patienter med *de novo*-tumörer. Precancerösa områden kan också visa sig som synliga lesioner, till

exempel som leukoplakier [31–35]. Förekomsten av osynliga förändringar i randzonerna av leukoplakier kan förklara varför kirurgiskt avlägsnande av lesionerna har en relativt låg lyckandegrad [36].

#### Diagnos

För diagnostik av en leukoplaki krävs en anamnes, klinisk undersökning och biopsi för att kunna utesluta att lesionen beror på någon annan känd sjukdom. Bland de förändringar som inte motiverar diagnosen leukoplaki finns de som är reversibla efter eliminering av traumatisk påverkan på slemhinnan, till exempel överdriven tandborstning och/eller en vass tand som ger friktion mot tungan/buckan vid tuggning.

#### Behandling

Det grundläggande syftet med behandling av orala leukoplakier är att förhindra malign transformation, men det finns för närvarande ingen allmän konsensus om vilka lesioner som kommer att omvandlas till cancer [36]. Som tidigare nämnts är att minska tobakskonsumtionen en viktig men svår uppgift där sjukvården kan behöva kopplas in för att motivera och stödja patienten. Kirurgiskt avlägsnande av lesionerna har inte visat sig kunna eliminera malign utveckling, och det är därför nödvändigt att följa patienterna kontinuerligt även om de opererats. Oupptäckta carcinom har dock hittats i snitt från kirurgiskt borttagna lesioner, och utifrån detta kan det rekommenderas att excision utförs på diagnostisk indikation. Patienter med leukoplakier bör remitteras till specialistmottagning för diagnostik, utvärdering och uppföljning [37]. Det måste också påpekas att icke-homogena leukoplakier ofta är säte för Candida-infektion, och i så fall måste behandlas med svampdödande medel, vilket – som tidigare nämnts – kan förändra det kliniska utseendet och underlätta beslut om biopsitagning eller inte [38].

#### Prognos

Mellan 0,3 och 17,5 procent av orala leukoplakier utvecklas till oral cancer [34, 39–41] men vissa förblir oförändrade under hela patientens livstid, medan andra till och med försvinner spontant [36]. En signifikant minskning av tobakskonsumtionen har inneburit att många lesioner har minskat i storlek eller helt försvunnit [42]. Vidare har icke-homogena leukoplakier en högre risk för malign transformation än homogena leukoplakier [36, 43, 44]. En longitudinell studie visade att risken är sju gånger högre för icke-homogena varianter och 5,4 gånger högre för leukoplakier över 200 mm<sup>2</sup> [36, 45]. Vissa studier har funnit att risken för malign transformation är beroende av lokalisationen av lesionen i munhålan [46], medan andra studier inte har funnit en sådan korrelation [36, 47].

Flera studier har visat att förekomsten av epitelial dysplasi i en biopsi är relaterad till en ökad risk



för malign utveckling [46–50] medan andra inte har kunnat påvisa ett sådant samband [36, 51, 52], och det måste understrykas att 40 procent av cancerfallen inträffar i leukoplakier utan dysplasi. En del av förklaringen kan möjligen vara att biopsier inte nödvändigtvis är representativa för de mest dysplastiska områdena i en leukoplaki, eller att cellulära genetiska förändringar inte alltid resulterar i dysplasi [39, 53, 54]. Sammantaget bör fynd av epitelial dysplasi vara ett observandum, men frånvaron av epitelial dysplasi är ingen garanti för att det inte finns någon risk för malign utveckling.

### LICHENOIDA SJUKDOMAR

Lichenoida sjukdomar omfattar flera kliniskt och histologiskt likartade affektioner i munslemhinnan, inklusive lichen planus, som är en inflammatorisk sjukdom i hud och slemhinnor, lichenoida kontaktlesioner, till exempel i samband med tandfyllningar, lichenoida läkemedelsreaktioner och lesioner orsakade av Graft versus host disease (GvHD). Det har föreslagits att man, i stället för att skilja mellan flera tillstånd, bör använda samlingstermen ”orala lichenoida sjukdomar” tills ytterligare kunskap har etablerats [21].

#### Kliniska karakteristika

Den kliniska bilden av lichenoida sjukdomar är uppkomsten av karakteristiska vitaktiga striae och papler (figur VI), ofta på en rödaktig bakgrund. Lesioner såsom diffusa atrofiska, erytematösa eller vitaktiga plackliknande förändringar är vanligt förekommande, medan ulcerationer och erosiva och atrofiska områden är mer ovanliga [55]. Om de inte behandlas är det vanligt att lesionerna kvarstår i många år, och vissa kan få ett förändrat kliniskt utseende. Längre fram i sjukdomsförloppet uppträder ofta plackliknande områden, och ibland är det svårt att skilja sådana lesioner från leukoplakier, särskilt eftersom de typiska lichenförändringarna med striae ofta försvinner med tiden [55].

De lichenoida kontaktlesionerna är begränsade till området av slemhinnan som ligger i kontakt med tandmaterialet och kan därför uppträda unilateralt i motsats till de andra typerna av lichenoida lesioner [56]. Orala lichenoida reaktioner vid GvHD är en komplikation som förekommer hos vissa mottagare av allogena hematopoetiska stamceller eller benmärg.

Världshälsoorganisationen (WHO) har karakteriserat oral lichen planus (OLP) och orala lichenoida reaktioner som potentiellt maligna tillstånd. Hos patienter med OLP har en ökad utveckling av cancer i munhålan, det vill säga i storleksordningen 0,5–1,5 procent, observerats i Danmark och Sverige [57, 58].

#### Etiologi och patogener

Orsaken till lichen planus är inte fastställd, och det finns inte heller någon entydig predisponerande

faktor. Var och en av de andra kategorierna av lichenoida lesioner är förknippade med identifierbara orsaksfaktorer, till exempel fyllnadsmaterial för kontaktlesioner [59], läkemedel för läkemedelsreaktioner och mottagande av allogena hematopoetiska stamceller eller benmärg vid GvHD-associerade lesioner.

Ett typiskt histopatologiskt kännetecken för orala lichenoida sjukdomar är det subepiteliala bandformade inflammatoriska infiltratet som domineras av lymfocyter och som orsakar degenerativa förändringar i epitels basalcellsskikt [60].

#### Diagnos

Lichenoida kontaktreaktioner, läkemedelsinducerade lichenoida reaktioner och de kliniska manifestationerna av GvHD har slående likheter med OLP både kliniskt och histopatologiskt. Diagnosen läkemedelsinducerade lichenoida reaktioner kräver att ett tidsmässigt samband kan fastställas för uppkomsten av lesionerna och administreringen av det misstänkta läkemedlet (till exempel anti-neoplastiska och immunmodulerande läkemedel) och att förändringen försvinner när läkemedlet seponeras. De kliniska manifestationerna vid GvHD är ofta tillräckliga för att ställa diagnos, förutsatt att de finns hos en patient som har genomgått allogena hematopoetisk stamcellstransplantation [61].

#### Behandling

Vid symtom kopplade till atrofiska och ulcererande gingivala skador är det viktigt att utföra skonsam men effektiv munhygien, vilket vanligtvis kräver att man ger patienterna noggranna instruktioner. Det är viktigt att inte borsta direkt på mjukvävnaden, eftersom traumatisk påverkan kan förvärra lesionerna [62]. Sekundär Candida-infektion i lesionerna är vanlig, och antimykotisk behandling kan ibland positivt påverka smärtande ulcerösa lesioner. Vid symtomatiska lichenoida skador på insidan av överläppen kan antiinflammatorisk och antiinfektios behandling sättas in, till exempel klorhexidin 0,12–0,20 procent [63]. Vid behov kan komplettering med svampdödande behandling och lokal steroidbehandling ordineras. Behandling av kontaktreaktioner består i att ersätta det utlösande dentala materialet, till exempel amalgam eller komposit, med till exempel guld eller porslin. GvHD kräver vanligtvis systemisk immunosuppressiv behandling, inklusive behandling med höga doser orala kortikosteroider [64]. Patienter bör följas av en allmän- tandläkare och endast remitteras till en specialist-



Figur VI. Lichenoid lesion på buccala munslemhinnan.

**”Den kliniska bilden av lichenoida sjukdomar är uppkomsten av karakteristiska vitaktiga striae och papler, ofta på en rödaktig bakgrund.”**



Figur VII. Geografisk tunga.

tandläkare om det finns särskilda problem, samt om malignitet misstänks [65].

#### GEOGRAFISK TUNGA

##### Kliniska karakteristika

Diagnosen geografisk tunga (geographic tongue, GT) ställs i första hand kliniskt. Därför är det viktigt att känna till dess kliniska utseende. GT har flera beteckningar, till exempel godartad migratorisk glossit och erythema migrans. Som namnet antyder är denna munslemhinneförändring lokaliserad till tungan, men den kan även finnas i andra delar av munslemhinnan och kallas då geografisk stomatit. GT kännetecknas av flera väldefinierade områden med ett depapillerat erytem centralt, ofta omgivet av en något upphöjd gulvit kant i periferin [66]. De multipla lesionerna kan ibland bilda större områden, vilket ger intrycket av ett geografiskt utseende (figur VII). GT kan försvinna och dyka upp igen i perioder av dagar, veckor eller månader. I vissa fall förvandlas lesionen till en fissurerad tunga.

En nyligen publicerad metaanalys av GT kom fram till en period- och punktprevalens på 3,0 procent i befolkningen [67].

De flesta patienter som drabbas av GT rapporterar inga besvär. Vissa patienter klagar dock över ömhet, ökad tungkänslighet och en brännande upplevelse som vanligtvis framkallas vid intag av sur mat och dryck.

##### Etiologi och patogenes

Orsaken till GT är fortfarande till stor del okänd, men psykosomatiska och ärftliga faktorer har föreslagits bidra till etiologin för denna slemhinneförändring [68].

##### Diagnos

GT orsakar sällan några större diagnostiska problem. I vissa fall kan dock den kliniska bilden skilja sig åt, vilket motiverar en biopsi. Inflammationen karakteriseras av röda depapillerade områden med förlust av keratin. Infiltratet uppvisar neutrofiler, lymfocyter och plasmacellsinfiltrat samt intraepiteliala mikroabscesser [69].

##### Behandling

Tyvärr finns det ingen väldokumenterad behandling för patienter som lider av GT [70]. Det är dock klokt att undvika överdriven konsumtion av kryddstark, salt och sur mat, hantera parafunktionella vanor, minska stressnivåer, använda medel mot muntorrhet och avstå från att använda tungskrapor. Lokala smärtstillande medel som lidokain, xylokain eller benzydamin kan rekommenderas vid behov.

##### PIGMENTERADE LESIONER

Att diagnostisera pigmenterade lesioner i munhålan kan vara en utmaning. Klinisk utvärdering och bedömning av differentialdiagnoser av lesionerna bör ta hänsyn till färgspektrat – från brunt, svart, grått eller blått – och variationen i antal och utbredning. Dessutom kan det finnas överlappande kliniska karakteristika [71–75]. I allmänhet är en detaljerad anamnes och klinisk undersökning central för en korrekt diagnos.

##### Kliniska karakteristika och etiologi

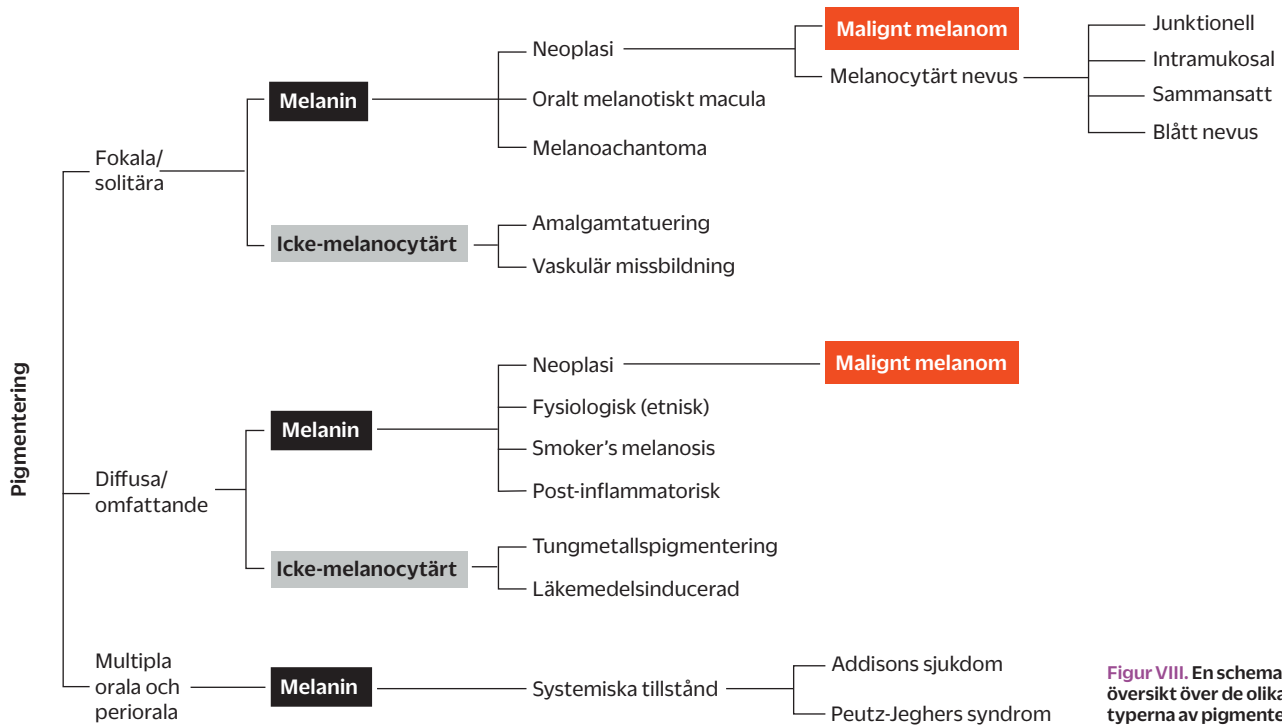
En systematisk översikt över de olika typerna av pigmenteringar presenteras i figur VIII. Kliniskt kan pigmenterade lesioner uppträda som fokala (solitära), diffust spridda eller som flera orala och periorala fläckar.

Orala pigmenteringar kan vara fysiologiskt orsakade, som vid etnisk pigmentering. Sådana förändringar diagnostiseras oftast kliniskt. De yttrar sig som diffusa eller fläckiga symmetriska bruna områden, oftast i gingivan. Å andra sidan kan pigmentering av den här typen vara resultatet av ett patologiskt tillstånd, vilket kräver en noggrannare analys av den kliniska bilden.

Pigmenteringar kan antingen orsakas av melanin (som finns i melanocyter i munslemhinnans basala epitelskikt) eller vara icke-melanotiska. Den icke-melanotiska gruppen är relativt diversifierad och inkluderar exogena pigmenteringar, såsom amalgamtatueringar, tungmetallpigmenteringar eller läkemedelsinducerade pigmenteringar. De exogena pigmenteringarna är oftast gråa eller svarta och återspeglar metallavlagringar i slemhinnan, såsom silver eller tungmetaller (arsenik, vismut, bly och kvicksilver) [74].

De vanligaste pigmenterade lesionerna i munslemhinnan har rapporterats vara amalgamtatueringar, orala melanotiska macula och melanocytära nevi [71, 75]. Amalgamtatueringar yttrar sig som grå eller blå fläckar som ett resultat av traumatisk implantation av amalgam under tandbehandling. De håller sig stabila över tid och i de flesta fall utan symtom eftersom de främmande kropparna tolereras väl av den omgivande vävnaden. Oftast sitter de i gingivan, men om större bitar av amalgam av misstag har implanterats i områden på ett visst avstånd från tänderna är diagnosen inte självklar. I sådana fall kan lesionerna vara mer omfattande.

”Munslemhinneförändringen vid geografisk tunga kan även finnas i andra delar av munslemhinnan och kallas då geografisk stomatit.”



Figur VIII. En schematisk översikt över de olika typerna av pigmentering.

Oralt melanotiskt macula är en solitär, homogen, brun- till svartfärgad fläck och är ofta < 1 cm i diameter (figur IX). Den här typen av förändring är oftast lokaliserad till gingivan eller det läppröda, men kan förekomma var som helst i munslemhinnan. Lesioner på läpparna är nästan uteslutande belägna på underläppen. Pigmenteringen kan förklaras av en ökad produktion och utsöndring av melanin i epitelets basalcellsskikt och i melanofager i bindväven [71, 75].

Intraoralt melanocytärt nevus kan uppträda som en macula eller som en upphöjd papel < 0,5 cm. Det är oftast beläget i gommen och är mindre vanligt i den övriga munslemhinnan. Det är en godartad tumör som innehåller melanocyter. Histologiskt finns det fyra subtyper (figur VIII), beroende på var cellerna finns. Den vanligaste typen är intramukosalt nevus, följt av blått nevus [71, 75]. Det finns inget som tyder på att ett intraoralt melanocytärt nevus kan genomgå malign transformation [72].

### Diagnos

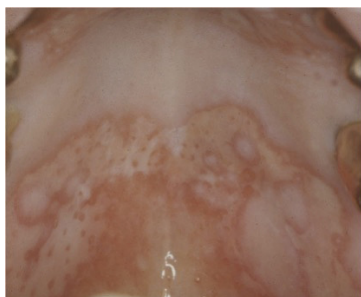
Solitära pigmenterade lesioner i munslemhinnan kan efterlikna ett tidigt stadium av malignt melanom, varav det sistnämnda är extremt sällsynt i munslemhinnan. Snabbt växande pigmenterade lesioner bör alltid biopsieras. Om lesionerna är belägna i gommen ökar graden av misstanke om malignt melanom. För huden används ABCDE-check-



Figur IX. Melanotisk macula.

listan\* vid diagnostik av kutana maligna melanom. En sådan checklista kan också användas vid klinisk diagnostik av orala melanom. Den histopatologiska diagnosen av pigmenterade lesioner är viktig eftersom det finns ett överlapp i det kliniska utseendet mellan godartade pigmenterade lesioner och malignt melanom [73]. Därför måste en biopsi utföras för att säkerställa den korrekta diagnosen för denna grupp av lesioner [71, 72].

\*ABCDE-checklista = engelska: asymmetry, border irregularities, colour variation, diameter > 6 mm and evolving; svenska: asymmetri, ojämn begränsning, färgvariation, diameter > 6 mm och progression.



Figur X.  
Pemfigus  
vulgaris.

## PEMFIGUS VULGARIS

### Kliniska karakteristika

Pemfigus vulgaris är en autoimmun bullös sjukdom som vanligtvis engagerar munslemhinnan och huden. På grund av autoantikroppar mot adhesionsmolekyler på ytan av epitelcellerna i det orala epitelet bildas intraepiteliala bullae eller erosioner (figur X). Dödligheten är nästan 100 procent inom fem år om sjukdomen inte behandlas, främst på grund av sekundära infektioner. Trots att flera effektiva behandlingsmetoder är tillgängliga, finns en överdödlighet jämfört med den allmänna befolkningen [76].

Pemfigus vulgaris är vanligast förekommande hos patienter i 50- till 60-årsåldern, med en något högre incidens för kvinnor. Uppskattningar av incidensen varierar runt om i världen beroende på geografiskt område och etnisk grupp [76, 77]. Den årliga incidensen av pemfigus som rapporteras i norra Europa (Finland och Tyskland) är 0,5–0,98 per miljon invånare, och i Iran 16 per miljon invånare, medan den rapporterade incidensen för Israel och en judisk befolkning i USA är 50 respektive 32 fall per miljon invånare [77, 78]. Med ökad invandring till norra Europa är det troligt att förekomsten av pemfigus vulgaris kommer att öka i Skandinavien.

Hos nästan hälften av patienterna utvecklas munslemhinnelesionerna före hudlesionerna. Bullae som förekommer i munnen är ömtåliga och går lätt sönder och lämnar oregelbundna erosioner, som till en början är röda men som senare kan bli såriga och täckta av fibrin. Hudförändringar uppträder vanligtvis 2–3 månader senare [77, 79].

### Etiologi och patogenes

Ett genombrott för förståelsen av sjukdomsmekanismen och behandlingsmöjligheterna skedde när det visade sig att patienterna hade antikroppar mot epitelcellsmembranen och att mängden av dessa antikroppar korrelerade med sjukdomsaktiviteten. Senare konstaterades att dessa antikroppar är autoantikroppar mot proteinerna desmoglein 1 och 3, som är adhesionsmolekyler på epitelcellens yta. Hos de flesta patienter med sjukdomen lokaliserad till slemhinnor finns endast desmoglein 3-antikroppar, medan patienter med mukokutan sjukdom har

antikroppar mot både desmoglein 1 och 3. Dessa autoantikroppar orsakar sjukdomen genom nedbrytning av cellvidhäftningen [80]. Genetiska faktorer har identifierats som riskfaktorer, även om sambanden är oklara [77]. Hos vissa patienter verkar miljöfaktorer spela en roll. Till exempel kan läkemedel som penicillamin och kaptopril störa epitelet eller immunsystemet och utlösa pemfigus vulgaris [81].

### Diagnos

Histopatologiskt kännetecknas pemfigus av förlo-rad vidhäftning av epitelcellerna i slemhinnor och hud, varför epitelet separeras strax ovanför det basala epitelcellsskiktet och lämnar det återstående epitelet som ett enda cellskikt som täcker bindväven. Kliniskt uppträder detta som en erytematös lesion, och betecknas som en erosion (figur X). Diagnosen baseras på kliniska, histopatologiska och immunologiska fynd, ofta med hjälp av blodprover [80, 82].

Pemfigus vulgaris bör misstänkas hos alla patienter med mukokutana erosioner eller bullae. Histologiskt detekterad suprabasal spjälkning av epitelet ger starkt stöd för denna diagnos, som kan stödjas ytterligare om antikroppar mot epitelcellsmembran och/eller desmoglein påvisas [80, 82, 83].

### Behandling

Läkare, vanligtvis hudläkare, handhar patienter med pemfigus. Systemiska kortikosteroider som administreras i höga dagliga doser har dramatiskt förbättrat prognosen och minskat dödligheten till <10 procent. Men efter långvarig användning av kortison i höga doser uppkommer betydande biverkningar. Kortisonbesparande medel har introducerats för att minska den totala dosen av systemiska kortikosteroider. Andra immunbaserade behandlingsstrategier har också introducerats under de senaste åren [79, 84]. Orala lesioner kan påverkas positivt genom att irritationer minimeras och genom noggrann munhygien [84].

### SLEMHINNEPEMFIGOID

Mucos membrane pemphigoid (MMP) är en grupp sjukdomar som kännetecknas av bullösa förändringar eller sår i främst slemhinnor, samtidigt som autoantikroppar mot antigen i basalmembranszonen påvisas. MMP är en klinisk fenotyp där subepiteliala bullösa förändringar kan induceras av autoantikroppar. Det är en heterogen grupp av sjukdomar med ett kroniskt förlopp och är i första hand ett tillstånd som engagerar slemhinnorna, men ibland är även huden involverad. Tidigare har andra namn använts för att beskriva dessa tillstånd – cicatricial pemfigoid, godartad slemhinnepemfigoid, oral pemfigoid, deskvamativ gingivitis, okulär cicatricial pemfigoid och anti-laminin-5 cicatricial pemfigoid. Eftersom det är svårt att kliniskt särskilja de olika undergrupperna är samlingsnamnet slemhinnepemfigoid nu accepterat [85, 86].

”Med ökad invandring till norra Europa är det troligt att förekomsten av pemfigus vulgaris kommer att öka i Skandinavien.”



### Kliniska karakteristika

Incidensen av MMP uppskattas till cirka 1,3 till 2,0 per miljon invånare. Det manifesterar sig vanligtvis under det sjätte decenniet av livet, och förhållandet mellan kvinnor och män är ungefär 2:1 [87]. MMP drabbar oftast munslemhinnan, men hos 50 procent av patienterna engageras även andra slemhinnor (ögonen, nasofarynx, larynx, matstrupen och könsorganen). Sjukdomen har varierande prognos och läkning av sjukdomen kan ge irreversibla ärrbildningar, dock inte i munhålan. Således kan okulär påverkan resultera i ärrbildning i konjunktivan (symblepharon), vilket i sin tur kan leda till blindhet [82, 85].

I munslemhinnan utvecklas ibland hemorragiska bullae; men de går ofta sönder på grund av trauma från normala funktioner, vilket lämnar sår täckta av fibrin (figur XI). På den fasta gingivan kan lesioner uppträda som diffus rodnad, ofta beskriven som deskvamativ gingivit. När lesioner biopsieras finns det en tendens till att epitelet i den omgivande slemhinnan lossnar på grund av försämrad vidhäftning av epitelet till den underliggande bindväven [88].

### Etiologi och patogener

Det finns kliniska och experimentella bevis för att autoantikroppar mot basala membranproteiner spelar en central roll i sjukdomens patogenes [85]. MMP-autoantikroppar kan rikta in sig på olika antigener i basalmembranzonen, och långtidsuppföljningsstudier tyder på att omfattningen och svårighetsgraden av oral sjukdom ofta korrelerar med antikropps nivåer i patientserum [85, 89]. Genetik, inklusive HLA-alleler, som är ett komplex av gener som kodar för cellyteproteiner som ansvarar för regleringen av immunsystemet, har identifierats som riskfaktorer [90]. Det har debatterats om en minoritet av MMP-patienter har en ökad relativ risk för cancer. Nya rön visar dock att cancerfrekvensen hos MMP-patienter inte skiljer sig från den hos den allmänna befolkningen [85].

### Diagnos

Diagnosen MMP baseras på kliniska fynd och detektion av basala autoantikroppar. Basala membranbundna antikroppar kan identifieras genom immunofluorescensfärgning av vävnadssnitt från biopsier av lesioner eller omgivande slemhinnor. Andra immunologiska tekniker kan detektera cirkulerande antikroppar [91]. När upprepade immunologiska undersökningar är negativa kan diagnosen MMP inte stödjas [82, 88, 89]. Den histopatologiska bilden kan vara till hjälp, men är inte avgörande. Den kännetecknas av en separation av epitelet från bindväven i nivå med basalmembranet [88].

### Behandling

På grund av den potentiellt allvarliga prognosen för extraoral MMP-affektioner är det viktigt att



Figur XI. Bullae orsakad av slemhinnepemfigoid.



Figur XII. Fibroepitelial slemhinnehyperplasi på tungan.

tandläkaren uppmärksammar systemiska manifestationer när hen träffar patienter med bullösa lesioner. Lämplig behandling och övervakning av MMP kräver därför ett multidisciplinärt team som involverar dermatologi, odontologi, oftalmologi och öron, näsa, hals. Topikala kortikosteroider rekommenderas som första linjens behandling vid mild till måttlig oral MMP och som tilläggsbehandling vid måttlig till svår oral MMP [92]. För gingivala lesioner har noggrann och skonsam munhygien ofta en betydande positiv effekt genom att inflammationen i de parodontala vävnaderna minskar [93].

### FIBROEPITELIAL HYPERPLASI

Det här är ett reaktivt tillstånd som fått sitt namn efter den kliniska och histopatologiska bilden. Lesionen består av en fibroepitelial överväxt på grund av skada eller lokal irritation och är inte en tumör. Det finns ofta även en inflammatorisk komponent.

### Kliniska karakteristika

Etiologiska faktorer utgörs av trauma eller irritation på grund av exempelvis en frakturerad tand, bristande plackkontroll med tandstensbildning, en lokal främmandekroppsreaktion eller illasittande proteser. Dessa faktorer orsakar slemhinneirritation som ger ett proliferativt vävnadssvar, ofta med viss inflammation [94, 95].

Kliniskt uppträder fibroepiteliala hyperplasier som en lokal, nodulär utväxt (figur XII). Storleken varierar, men oftast är de relativt små, med en diameter på mindre än 2 cm. De uppstår var som helst i munslemhinnan, men oftast i den bukkala slemhinnan, på insidan av läpparna, i gingivan och på tungans sidoränder. De förekommer i alla åldrar men vanligen hos vuxna i åldern 20–40 år, med kvinnlig dominans. Fibroepiteliala hyperplasier är ofta asymtomatiska men kan framkalla obehag eller förändra den orala funktionen, såsom vid

**”Kliniskt uppträder fibroepiteliala hyperplasier som en lokal, nodulär utväxt.”**



**”Fibroepitelial hyperplasi utgör en diagnostisk utmaning. Det kan efterlikna patologiska processer, i sällsynta fall även maligna lesioner.”**

tugning eller tal. De kan också leda till estetiska problem [94, 95].

#### Etiologi och patogener

Recidiv är ovanligt och orsakas oftast av upprepat trauma i samma lokalisering.

#### Diagnos

Fibroepitelial hyperplasi utgör en diagnostisk utmaning. Det kan efterlikna olika patologiska processer, i sällsynta fall även maligna lesioner [96, 97]. Excision av lesionen är förstahandsvalet när det gäller behandling, och det behövs en histopatologisk analys för att bekräfta den kliniska diagnosen [97]. Histologin uppvisar fibroepitelial hyperplasi, ofta med diffus och mild lymfocytinfiltration. Epitelet är parakeratiniserat och utan dysplastiska fenomen.

#### Behandling

Behandlingen utgörs av excision och bör också alltid innefatta avlägsnande av irriterande faktorer – såsom att eliminera trauma vid illasittande proteser – och professionell rengöring samt utbildning vid bristande munhygien [96, 97].

#### ENGLISH SUMMARY

##### Common oral mucosal lesions

*Maria Bankvall, Erik Dabelsteen, Palle Holmstrup, Anne Christine Johannessen, Mats Jontell, Evelyn Neppelberg and Jaana Rautava*  
*Tandläkartidningen 2024; 116 (4): 58–68*

General practitioners frequently experience oral mucosal diseases in their clinical practice. The rationale for choosing the lesions included in the present article is that they are the most common oral mucosal diseases. However, it is often challenging for general practitioners to reach the correct diagnosis. Herein, the primary goal is to detail clinical and histopathological characteristics, with other paraclinical examinations (when appropriate) for the most common oral mucosal diseases. Once a correct diagnosis is established, it is often possible to acquire information regarding appropriate management strategies through several different information sources.

The lesions presented in this article should also be considered in perspective of the following article, ”Differential diagnosis of oral mucosal diseases”. ●

#### Referenser

1. Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy Suppl* 1976; 36: 1–103.
2. Robledo-Sierra J, Mattsson U, Svedensten T et al. The morbidity of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: e766–72.
3. Salonen L, Axell T, Hellden L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 170–6.
4. Blagec T, Glavina A, Špiljak B et al. Cheilitis: A cross-sectional study-multiple factors involved in the aetiology and clinical features. *Oral Dis* 2023; 29 (8): 3360–71.
5. Ohman SC, Dahlen G, Moller A et al. Angular cheilitis: a clinical and microbial study. *J Oral Pathol* 1986; 15: 213–7.
6. Gopinath D, Koe KH, Maharajan MK et al. A comprehensive overview of epidemiology, pathogenesis and the management of herpes labialis. *Viruses* 2023; 15 (1): 225.
7. Petti S, Lodi G. The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection. *Oral Dis* 2019; 25: 1850–65.
8. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinicopathological features. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 107–21.
9. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB et al. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical, therapeutic, histopathologic, and hypersensitivity aspects. *JAMA* 1966; 196: 637–44.
10. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221–34.
11. Baccagliani L, Lalla RV, Bruce AJ et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2011; 17: 755–70.
12. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2016; 34: 475–81.
13. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA et al. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 409–12.
14. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 198–206.
15. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am* 2014; 58: 281–97.
16. Jurge S, Kuffer R, Scully C et al. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1–21.
17. Liu H, Tan L, Fu G et al. Efficacy of topical intervention for recurrent aphthous stomatitis: a network meta-analysis. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58 (6): 771.
18. Kopperud SE, Ansteinson V, Mdala I et al. Oral lesions associated with daily use of snus, a moist smokeless tobacco product. A cross-sectional study among Norwegian adolescents. *Acta Odontol Scand* 2023; 81 (6): 473–8.
19. Hirsch JM, Wallström M, Carlsson AP et al. Oral cancer in Swedish snuff dippers. *Anticancer Res* 2012; 32: 3327–30.
20. Alizadehgharib S, Lehrkinder A, Alshabeeb A et al. The effect of a non-tobacco-based nicotine pouch on mucosal lesions caused by Swedish smokeless tobacco (snus). *Eur J Oral Sci* 2022; 130: e12885.
21. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* 2021; 27: 1862–80.
22. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol* 2020; 102: 104550.
23. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P. Identification of *Candida albicans* types related to healthy and pathological oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 406–12.
24. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 1–10.
25. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 2003; 39: 770–80.
26. Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P et al. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32b: 264–70.
27. Sundberg J, Korytowska M, Burgos PM et al. Combined testing of p16 tumour-suppressor protein and human papillomavirus in patients with oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2019; 39: 1293–300.
28. 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: 1543–8.

Den kompletta referenslistan återfinns i webbversionen av artikeln på tandläkartidningen.se.



## Referenser

29. Lim K, Moles DR, Downer MC et al. Opportunistic screening for oral cancer and precancer in general dental practice: results of a demonstration study. *Br Dent J* 2003; 194: 497-502; discussion 493.
30. Pearson N, Croucher R, Marcenés W et al. Prevalence of oral lesions among a sample of Bangladeshi medical users aged 40 years and over living in Tower Hamlets, UK. *Int Dent J* 2001; 51: 30-4.
31. Braakhuysen BJ, Tabor MP, Kummer JA et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63: 1727-30.
32. Califano J, van der Riet P, Westra W et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996; 56: 2488-92.
33. Partridge M, Pateromic-helakis S, Phillips E et al. A case-control study confirms that microsatellite assay can identify patients at risk of developing oral squamous cell carcinoma within a field of cancerization. *Cancer Res* 2000; 60: 3893-8.
34. Pindborg JJ, Jølst O, Renstrup G et al. Studies in oral leukoplakia: a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. *J Am Dent Assoc* 1968; 76: 767-71.
35. Poell JB, Wils LJ, Brink A et al. Oral cancer prediction by noninvasive genetic screening. *Int J Cancer* 2023; 152: 227-38.
36. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2006; 42: 461-74.
37. Holmstrup P. Can we prevent malignancy by treating premalignant lesions? *Oral Oncol* 2009; 45: 549-50.
38. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ et al. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 48-54.
39. Chaturvedi AK, Udaltsova N, Engels EA et al. Oral leukoplakia and risk of progression to oral cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112: 1047-54.
40. Holmstrup P, Dabelsteen E. Oral leukoplakia – to treat or not to treat. *Oral Dis* 2016; 22: 494-7.
41. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 47-62.
42. Roed-Petersen B. Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 164-7.
43. Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 449-55.
44. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125: 612-27.
45. Evren I, Brouns ER, Wils LJ et al. Annual malignant transformation rate of oral leukoplakia remains consistent: A long-term follow-up study. *Oral Oncol* 2020; 110: 105014.
46. Kramer IR, El-Labban N, Lee KW. The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. *Br Dent J* 1978; 144: 171-80.
47. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53: 563-8.
48. Cowan CG, Gregg TA, Napier SS et al. Potentially malignant oral lesions in northern Ireland: a 20-year population-based perspective of malignant transformation. *Oral Dis* 2001; 7: 18-24.
49. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 321-9.
50. Pindborg JJ, Daftary DK, Mehta FS. A follow-up study of sixty-one oral dysplastic precancerous lesions in Indian villagers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 383-90.
51. Brouns VE, Stenveld HJ, Klomp GH et al. [Symptomatic treatment of lichen planus of the attached gingiva]. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2014; 121: 489-92.
52. Fonseca-Silva T, Diniz MG, de Sousa SF et al. Association between histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia and loss of heterozygosity. *Histopathology* 2016; 68: 456-60.
53. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J et al. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 262-6.
54. Thomson PJ, Wylie J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 145-53.
55. 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: 213-8.
56. 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.
57. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J et al. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17: 219-25.
58. Rodström PO, Jontell M, Mattsson U et al. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol* 2004; 40: 131-8.
59. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P et al. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 55-8.
60. Holmstrup P, Soborg M. Cellular hypersensitivity to oral lichen planus lesions in vivo. *Acta allergol* 1977; 32: 304-15.
61. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 Suppl: S25 e1-12.
62. 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.
63. Backman K, Jontell M. Microbial-associated oral lichenoid reactions. *Oral Dis* 2007; 13: 402-6.
64. Baumrin E, Loren AW, Falk SJ et al. Chronic graft-versus-host disease. Part II: disease activity grading and therapeutic management. *J Am Acad Dermatol* 2022; Epub.
65. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 390-6.
66. Picciani B, Santos VC, Teixeira-Souza T et al. Investigation of the clinical features of geographic tongue: unveiling its relationship with oral psoriasis. *Int J Dermatol* 2017; 56: 421-7.
67. Pereira R, de Oliveira JMD, Pauletto P et al. Worldwide prevalence of geographic tongue in adults: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2022; Epub.
68. Alikhani M, Khalighinejad N, Ghalaiani P et al. Immunologic and psychologic parameters associated with geographic tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118: 68-71.
69. McNamara KK, Kalmar JR. Erythematous and vascular oral mucosal lesions: a clinicopathologic review of red entities. *Head Neck Pathol* 2019; 13: 4-15.
70. González-Álvarez L, García-Pola MJ, García-Martin JM. Geographic tongue: Predisposing factors, diagnosis and treatment. A systematic review. *Rev Clin Esp (Barc)* 2018; 218: 481-8.
71. Dhanuthai K, Theungtin N, Theungtin N et al. Pigmented oral lesions: a multicenter study. *Eur J Dent* 2022; 16: 315-9.
72. Lambertini M, Pa-trizi A, Fanti PA et al. Oral melanoma and other pigmentations: when to biopsy? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 209-14.
73. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ et al. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 606-16.
74. Rosebush MS, Briody AN, Cordell KG. Black and brown: non-neoplastic pigmentation of the oral mucosa. *Head Neck Pathol* 2019; 13: 47-55.
75. Tavares TS, Da Costa AAS, Aguiar MCF et al. Differential diagnoses of solitary and multiple pigmented lesions of the oral mucosa: Evaluation of 905 specimens submitted to histopathological examination. *Head Neck* 2021; 43: 3775-87.
76. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 291-8.
77. Kasperkiewicz M, El-lebrecht CT, Takahashi H et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17026.
78. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 491-6.
79. Pollmann R, Schmidt T, Eming R et al. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 1-25.
80. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu Rev Pathol* 2016; 11: 175-97.
81. Korman NJ, Eyre RW, Zone J et al. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol*





## Referenser

- 1991; 96: 273–6.
82. Murrell DF, Daniel BS, Joly P et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 479–85.
83. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 477–81.
84. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397–408.
85. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370–9.
86. Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore)* 1953; 32: 1–123.
87. Bernard P, Vaillant L, Labeille B et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. *Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol* 1995; 131: 48–52.
88. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1926–48.
89. Rashid KA, Gürcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2631–6.
90. Hesari R, Thibaut D, Schur N et al. Bullous pemphigoid and human leukocyte antigen (HLA)-DQA1: A systematic review. *Cureus* 2023; 15: e39923.
91. Bernard P, Antonicelli F, Bedane C et al. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 533–40.
92. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R et al. membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 349–58.
93. Lee MS, Wakefield PE, Konzelman JL Jr et al. Oral insertable prosthetic device as an aid in treating oral ulcers. *Arch Dermatol* 1991; 127: 479–80.
94. Dutra KL, Longo L, Grandó LJ et al. Incidence of reactive hyperplastic lesions in the oral cavity: a 10 year retrospective study in Santa Catarina, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85: 399–407.
95. Lakkam BD, Astekar M, Alam S et al. Relative frequency of oral focal reactive overgrowths: An institutional retrospective study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2020; 24: 76–80.
96. Brierley DJ, Crane H, Hunter KD. Lumps and bumps of the gingiva: a pathological miscellany. *Head Neck Pathol* 2019; 13: 103–13.
97. Vasanthi V, Divya B, Ramadoss R et al. Quantification of inflammatory, angiogenic, and fibrous components of reactive oral lesions with an insight into the pathogenesis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2022; 26: 600.

# Forskare? Vill du bidra med en vetenskapsartikel?

SÄND DITT MANUSKRIFT FÖR BEDÖMNING TILL:

**Tandläkartidningen**

Box 1217, 111 82 Stockholm  
manus@tandlakartidningen.se  
08-666 15 00



**Tandläkar**  
tidningen