

Tandlægeguiden.dk

- din oversigt over
henvisningstændlæger!



Find en henvisnings-
tandlæge **HER**



Når en patient skal henvises videre til en tandlæge, er det vigtigt, at du kan finde den rette behandler i nærheden af patientens bopæl på en nem, effektiv og ikke mindst hurtig måde.

På **tandlaegeguiden.dk** kan du nemt finde den rette behandler til din patients behov.

Siden rummer nemlig et kartotek af dygtige tandlæger indenfor alle behandlingsområder.

Du søger blot på region, behandling eller behandler og får en overskuelig oversigt over behandlere, deres kompetencer,

anciennitet, kontaktoplysninger og klinik.

Når du har fundet den rette behandler til din patient, kan du klikke direkte videre til EDI-portalen og dermed oprette henvisningen med det samme.

Gem siden som favorit, så du hurtigt kan komme på, når behovet for at henvise opstår.

Anden del af årets fællesnordiske tema: Oral medicin

Temaet indledtes i nr. 1 i Tandlægebladet i år med tre artikler med bl.a. en gennemgang af den orale medicins historie, hvor professor J.J. Pindborg lagde grundstenen til faget og konsoliderede det i de nordiske lande. I samme nummer gennemgås sygdomme i spytkirtlerne og deres funktion. Smerter i mundhulen i form af burning mouth syndrome er også et vigtigt oralmedicinsk emne, hvortil der er viet en særlig artikel i temaet, som også bringes i nr. 1.

I anden del af temaet bringes fire artikler, som er centrale for faget: to artikler om orale manifestationer af systemiske sygdomme og to artikler om sygdomme i mundslimhinden.

I den første artikel er granulomatøse sygdomme og anæmier ved kroniske sygdomme i fokus, mens den anden artikel lægger hovedvægten på behandlingsrelaterede orale bivirkninger og på virusinfektioner hos immunkompromitterede patienter. I begge artikler pointeres betydningen af den alment praktiserende tandlæges rolle i forbindelse med viderehenvielse ved identifikation af orale manifestationer, som kan være tegn på en underliggende systemisk sygdom.

De to sidste artikler omfatter nogle af de almindeligste mundslimhindelidelser og deres differentialdiagnostik. I efteråret 2023 bragtes i Tandlægebladet også en række artikler om mundslimhindeforandringer, idet der blev beskrevet forskellige slimhindeforandringer med

udgangspunkt i de kliniske manifestationer. I den tredje artikel i dette nummer er udvalgt 10 forskellige typer af lidelser, hvor de kliniske karakteristika, ætiologi og patogenese, diagnostik samt behandling er detaljeret omtalt. Mundslimhindelidelserne er i de to typer af artikler beskrevet på forskellig måde, i de førstnævnte af et dansk forfatterpanel og i de sidste af et bredt nordisk forfatterpanel, hvorfor artiklerne kan supplere hinanden på dette vigtige sygdomsområde. Den sidste artikel i det foreliggende tema har fokus på mundslimhindsygdommens differentialdiagnostik, og det er formålet at give klinikerne værktøjer til at skelne mellem forskellige tilstande med lignende klinisk udseende. ♦



PALLE HOLMSTRUP
Medlem af temaets
redaktionskomité



NILS-ERIK FIEHN
Faglig-videnskabelig
redaktør



ABSTRACT

De orale væv kan være sæde for forandringer og læsioner som følge af tilstande, der primært rammer andre dele af kroppen. Sådanne orale manifestationer af systemiske tilstande kan variere meget med hensyn til hyppighed og klinisk udtryk. Orale manifestationer kan være de første tegn på en akut eller kronisk systemisk sygdom og kan optræde, flere år før de systemiske tegn viser sig og diagnosen stilles. Endvidere kan patologiske processer i mundslimhinden, kæberne og andre orale strukturer påvirke patientens generelle helbredstilstand. Efterhånden som levealderen stiger, og de medicinske behandlinger bliver mere komplekse og effektive, må man regne med, at antallet af personer med orale manifestationer af systemiske sygdomme fortsat vil vokse. Af hensyn til patientens livskvalitet er det vigtigt at håndtere potentielle orale manifestationer af systemiske tilstande hurtigt og sufficient. Da orale manifestationer undertiden er de første tegn på en underliggende systemisk sygdom, spiller den alment praktiserende tandlæge en vigtig rolle i identifikation og viderehenvielse af patienter med mulige systemiske sygdomme. Hvis orale sygdomstegn optræder samtidig med mavesmerter, diarré og symptomer fra tarmene, bør tandlægen hurtigt sørge for at henvise patienten til nærmere udredning og behandling. Det er vigtigt, at patienten herefter fortsat går til kontrol hos tandlægen, da forværring af de orale manifestationer kan være tegn på forøget sygdomsaktivitet.

EMNEORD Oral mucosa | systemic diseases | manifestations



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
KARIN GARMING LEGERT
karin.garming.legert@ki.se

Orale manifestationer af systemiske sygdomme – Del 1

KARIN GARMING LEGERT, associate professor, ph.d., Division of Oral Diagnostic and Surgery, Department of Dental Medicine and Department of Orofacial Medicine, University Dental Clinic, Karolinska Institutet, Sweden

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, professor, ph.d., Sektion for Oral Medicin og Patologi/Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

GITA GALE, tandlæge, ph.d., Department of Oral Medicine and Pathology, Institute of Odontology, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Sweden

VICTOR TOLLEMAR, lecturer, ph.d., Division of Oral Diagnostic and Surgery, Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

HELLEVI RUOKONEN, adjunct professor, ph.d., Oral and Maxillofacial Diseases and Surgery, Head and Neck Center, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Finland

SAARA KANTOLA, head, tandlæge, ph.d., Dental Training Clinic, Wellbeing Services County of North Ostrobothnia, Oulu, Finland

CECILIA LARSSON WEXELL, associate professor, ph.d., senior consultant OMFS, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Skåne University Hospital, Lund; Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Oral Medicine, Faculty of Odontology, Malmö University, and Department of Biomaterials, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

BENTE BROKSTAD HERLOFSON, professor, ph.d., Department of Oral Surgery and Oral Medicine, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway, and consultant, Unit of Oral Surgery and Maxillofacial Surgery, Department of Otorhinolaryngology - Head, Neck and Reconstructive Surgery, Oslo University Hospital, Norway

► Accepteret til publikation den 11. oktober 2023

Tandlægebladet 2024;128:104-13

MUNDHULEN OG DET OROFACIALE OM-
RÅDE KAN UDVISE FORANDRINGER OG
SYMPTOMER, der kan være tegn på en
systemisk tilstand, hvad enten denne
er uopdaget, nylig opdaget eller vel-
manifesteret. Disse manifestationer
kan optræde som de første symptomer
på en akut eller kronisk systemisk syg-
dom, og undertiden forekommer de,

flere år før de systemiske symptomer viser sig og diagnosen stilles. Forværring af en eksisterende sygdom kan ligeledes medføre orale manifestationer og symptomer. Endvidere kan patologiske processer i mundslimhinden, kæberne og andre orofaciale strukturer direkte eller indirekte påvirke patientens overordnede helbredtstand. Endelig kan systemiske sygdomme svække funktioner i det orofaciale område og dermed forringe patientens orale sundhed.

Del 1 af dette emne handler om granulomatøse sygdomme og forskellige anæmier. Del 2 vil beskæftige sig med lægemiddelrelateret osteonekrose i kæberne, osteoradionekrose, kronisk graft versus host-sygdom og virusinfektioner. Orale manifestationer ved dermatologiske sygdomme gennemgås i artiklerne "Almindelige mundslimhindelidelser" og "Differentialdiagnostik ved mundslimhindesygdomme".

ORALE MANIFESTATIONER VED GRANULOMATØSE SYGDOMME

Granulomatøse sygdomme

Granulomatøse sygdomme tilhører en stor gruppe sygdomme, som har det histologiske træk tilfælles, at de danner granulomer. Et granulom er en fokal ansamling af inflammationsceller, heriblandt makrofager, der ved fusion med andre makrofager danner multinukleære kæmpeceller. Blandt de granulomatøse sygdomme er det især orofacial granulomatose (OFG), Crohns sygdom (CD) og Melkersson-Rosenthals syndrom (MRS), der er relevante for tandlæger.

Orofacial granulomatose (OFG)

Definition

Orofacial granulomatose (OFG) er en kronisk granulomatøs sygdom, der afficerer mundslimhinden og det orofaciale område. OFG kan være et forvarsel om Crohns sygdom (CD), men kan også optræde samtidig med CD, eller efter at diagnosen CD er stillet (1). Sammenhængen mellem OFG og CD har været kendt i årtier, idet de to tilstande har kliniske og histologiske fællestræk, men årsagen er stadig uafklaret. Der er uenighed om, hvorvidt OFG skal betragtes som en særskilt sygdomsenhed eller som et led i CD-spektret, når OFG optræder sammen med CD (1). Der er også uenighed om den korrekte terminologi. Nogle forskere argumenterer for, at OFG bør betegnes oral CD, når tilstanden optræder sammen med CD i tarmene, mens andre mener, at OFG bør betragtes som en særskilt enhed.

Alder og incidens

OFG kan forekomme på alle alderstrin, men rammer sædvanligvis børn og unge voksne (1,2). Tilstanden er temmelig sjælden med en anslået prævalens på $< 0,1-0,8\%$, og det ser ud til, at keltiske befolkninger har den højeste prævalens (3). Den terminologiske konfusion gør det vanskeligt at sammenligne data fra forskellige lande, idet nogle studier skelner mellem OFG og OFG i kombination med CD, mens andre ikke skelner.

Prædisponerende faktorer

Man har angivet adskillige prædisponerende faktorer som fx miljøfaktorer, immunologiske forhold, infektioner og allergiske

reaktioner. OFG er en kompleks tilstand og efter alt at dømme multifaktoriel. Sammenhængen med CD har ført til forskning inden for genetiske variationer i *NOD2*-genet (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), men indtil videre er der ikke data, som understøtter en genetisk betinget tilbøjelighed til OFG (3,4). OFG er en meget kompleks tilstand med mange potentielle årsager og bidragende faktorer.

Kliniske karakteristika

Det kliniske billede ved OFG er forskelligt fra person til person. Læber, kinder, gingiva, tunge, gane og mundbund kan være afficeret. De typiske kliniske fund er hævelser i ansigt og læber, som i lighed med angioødem og IgE-medierede allergiske reaktioner kan udvikles i løbet af nogle timer eller dage. OFG kan desuden forårsage læsioner som angulær cheilitis, bro- ▶

Orofacial granulomatose, læben



Fig. 1. Hævelse af læbeslimhinden ved orofacial granulomatose.
Fig. 1. Swelling of the labial mucosa in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatose, kinden



Fig. 2. Brostensmønster i venstre kindslimhinde ved orofacial granulomatose.
Fig. 2. Cobblestone phenomenon in the left buccal mucosa in orofacial granulomatosis.

stensmønster, ulceration, slimhindehyperplasier samt rødme og hævelse af gingiva (1,5). Oftest ses flere af disse karakteristika samtidig (Fig. 1-5).

Patogenese

Ifølge et flertal af studier er de fire hyppigst nævnte årsager miljøpåvirkninger, genetisk disposition, immunologisk dysregulering samt en afvigende kommensal mikrobiota. Desuden nævner flere studier overfølsomhed over for fødevarekomponenter som en mulig ætiologisk faktor, da 60-68 % af patienterne med OFG angiver at have fødevareallergi (6,7). Der er belæg for genetisk disposition ved kombinationen af OFG og CD, men ikke for OFG i sig selv (3,4). Immunologisk dysregulering kunne skyldes et abnormt immunrespons mod et triggerantigen. Studier over forekomsten af T-celler, B-celler og makrofager kunne tyde på, at immunresponsen ved OFG er re-

lateret til T-hjælperceller type 1 (8,9). Mikrobiel dysbiose kan spille en rolle ved udvikling af OFG, om end den præcise mekanisme ikke er afklaret (10,11). Det er vanskeligt at vurdere, om nogle af de fire årsagsforhold er vigtigere end de andre (Fig. 6).

Diagnostik

Diagnosen baseres på kliniske, histologiske og immunpatologiske fund samt anamnesticke oplysninger. Diagnosen bliver desværre ofte forsinket på grund af udfordringer med fortolkningen af de kliniske symptomer og sygdomstegn. Diagnosen OFG kan stilles udelukkende på baggrund af anamnese og kliniske fund, da en biopsi ikke altid vil vise den karakteristiske granulomdannelse. En incisionsbiopsi bør tages i et område med hævelse og palpabel vævsmasse samt gå så dybt, at den inddrager det subepiteliale bindevæv.

Orofacial granulomatose, ganen



Fig. 3. Brostensmønster i ganen ved orofacial granulomatose.
Fig. 3. Cobblestone phenomenon in the palate in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatose, gingiva



Fig. 5. Gingival hyperplasi ved orofacial granulomatose.
Fig. 5. Gingival hyperplasia in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatose, omslagsfold



Fig. 4. Slimhindehyperplasier i omslagsfolden ved orofacial granulomatose.
Fig. 4. Mucosal tag formation in orofacial granulomatosis.

Orofacial granulomatose, ætiologi

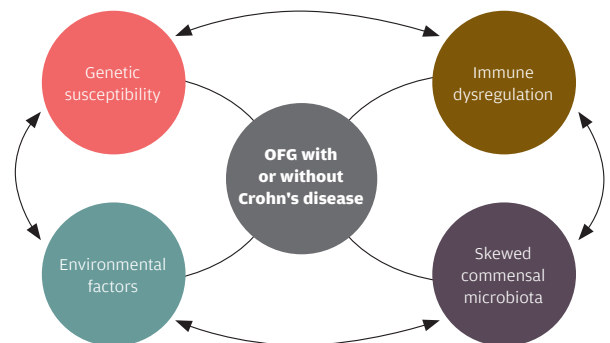


Fig. 6. En plausibel teori for ætiologien til orofacial granulomatose.
Fig. 6. A plausible theory behind the aetiology of orofacial granulomatosis.

Differentialdiagnostik

Melkersson-Rosenthal's syndrom (MRS) er en sjælden sygdom, der er grundigt beskrevet længere nede i teksten. Ligesom OFG debuterer sygdommen ofte i barne- eller ungdomsårene. Sarkoidose er en granulomatøs tilstand, der typisk afficerer lungerne, men også kan ramme andre organer såsom hud, lymfeknuder og mundhule. I mundslimhinden kan den forårsage erytem, ulcerationer og granulomer uden kaseøs nekrose. Angioødem er en tilstand, der medfører orofacial hævelse med læberne som den hyppigste lokalisation. Overfølsomhed eller allergi over for fødevarer, lægemidler eller dentalmaterialer kan give anledning til hævelse og inflammation i det orofaciale område. Både overfølsomhedsreaktioner og angioødem udvikles typisk hurtigt. Granulomatose med polyangiitis (GPA) (tidligere benævnt Wegeners granulomatose) kan også afficere mundslimhinden og forårsage granulomatøs inflammation og nekrotiserende vaskulitis i de små kar (12). Ved GPA ses typisk symptomer fra næse og bihuler samt påvirkning af lunger og nyrer. Tilstanden rammer især de øvre luftveje. "Jordbæragtig" gingivitis kan være det første tegn på GPA i mundhulen. Der bør henvises til intern medicin. Histopatologisk forekomst af granulomer kan også skyldes en granulomatøs reaktion mod fx fyldningsmaterialer eller ortodontisk apparatur. Tuberkulose er også en kronisk granulomatøs sygdom, der typisk rammer lungerne, men har potentiale til at afficere mange organsystemer, mundhulen iberegnet. Prævalensen af tuberkulose er højere i udviklingslande og blandt immunologisk svækkede patienter. I mundhulen kan sygdommen ramme både de bløde væv og kæbeknoglerne, især mandiblen. Infektionen kan spredes via friske ekstraktionssår, slimhindesår, blodbanen eller lymfebanerne. Klinisk kan tuberkulose ligne periapikale læsioner, abscesser eller ulcerationer i slimhinden med eller uden lymfeknudesvulst.

Behandling

Hos patienter med OFG er det vigtigt at afklare, om de orale sygdomstegn og symptomer hænger sammen med en gastrointestinal inflammation. Studier har vist, at 54 % af patienterne med OFG uden mave-tarm-symptomer alligevel viser sig at have inflammation i biopsier fra ileokoloskopi (1). Derfor bør man som tandlæge altid overveje henvisning for gastrointestinal udredning. Et tværfagligt samarbejde om behandlingen er afgørende. Kostændringer og agtpågivenhed over for udløsende fødeemner bør være et af de første tiltag i behandlingen af OFG. Benzoater og kanel menes at kunne udløse eller forværre tilstanden, og studier har vist, at en kost uden benzoater og kanel har god effekt på symptomerne (6,13). Sensitivitetstest over for fødevarer anbefales.

Flere lægemidler kan anvendes til dæmpning af den inflammation, der ledsager sygdommen, fx lokale og systemiske kortikosteroider, immunomodulatorer og antibiotika.

Prognose

OFG er en kronisk sygdom med tilbagefald. Prognosen afhænger af sygdommens sværhedsgrad og responset på behandling. Patienter med OFG i kombination med CD har en mere alvorlig sygdomsvariant og dermed dårligere udfald.

Klinisk relevans

Orale manifestationer af systemiske sygdomme omfatter orale symptomer og kliniske tegn på en sygdom eller tilstand, der optræder et andet sted i kroppen. Omhyggelig undersøgelse af mundhulen kan afsløre tegn på en underliggende systemisk tilstand og sikre tidlig diagnostik og behandling af såvel sygdommen som de orale symptomer. Det er derfor vigtigt, at alment praktiserende tandlæger er opmærksomme på sammenhængen mellem oral og generel sundhed.

Inflammatorisk tarmsygd

Inflammatorisk tarmsygd (IBD) omfatter to separate sygdomme, der rammer mave-tarm-systemet, nemlig Crohns sygdom (CD) og ulcerativ colitis (UC). Det er kroniske idiopatiske progressive tilstande, der kan afficere hele mave-tarm-kanalen (14). CD kan ramme overalt i mave-tarm-kanalen, men forekommer hyppigst i ileum og colon, mens UC kun ses i colon. Der ses manifestationer i andre organsystemer hos 5-50 % af alle patienter med IBD, fx uveitis, spondyloartrropati og primær skleroserende cholangitis (PSC) (15). Sidstnævnte bør diagnosticeres så tidligt som muligt, da PSC indebærer forøget cancerrisiko (cholangiocarcinom) (16). Orale manifestationer kan optræde, flere år før de systemiske symptomer viser sig og diagnosen IBD stilles. Tandlægen indtager derfor en central rolle i rettidig diagnostik og behandling af orale forandringer.

CD er en kronisk inflammatorisk tarmsygd med hyppige tilbagefald. Mundslimhinden kan være afficeret. Forekomst af granulomer i tarmslimhinden er et særkende for sygdommen. Sygdomsdebut i barndommen kan ubehandlet medføre væksthæmning (17,18). Når der er orale sygdomstegn sammen med CD i tarmen, anvendes betegnelsen oral CD undertiden. I andre tilfælde anses disse fund som OFG og dermed en særskilt sygdomsenhed (1).

UC er ligeledes en kronisk inflammatorisk tarmsygd. Den er karakteriseret ved inflammation i tarmslimhinden, der starter distalt og kan brede sig til hele colon (19).

Alder og incidens

Incidensen for IBD er stigende på verdensplan, især i nyindustrialiserede lande. Incidensen for CD ligger mellem 0,4 og 22,8 pr. 100.000 personår, og incidensen for UC ligger mellem 2,4 og 44,0 pr. 100.000 personår (14,15). Sverige, Canada og Skotland har verdens højeste incidensrater.

Prævalensen for orale manifestationer ved IBD ligger mellem 0,7 % og 37 % hos voksne og mellem 7 % og 23 % hos børn (20-23). Den store variation i prævalensangivelserne kan dels skyldes forskelle i studiernes udformning og dels forskelle mellem de undersøgte populationer.

CD kan forekomme på alle alderstrin, men de fleste tilfælde bliver diagnosticeret inden 30-årsalderen. Der er dog også en lille tilvækst i aldersgruppen 70-80 år. Infektioner i den tidlige barndom ser ud til at have en beskyttende virkning imod ▶

CD (24). Disse infektioner skaber tilsyneladende en balance mellem proinflammatoriske og toleranceskabende mekanismer, som siden beskytter mod inflammatoriske reaktioner mod antigenstimuli. Flere studier har vist, at industrialiserede lande med høj livskvalitet har højere forekomst af CD end udviklingslande.

UC kan også forekomme på alle alderstrin. Aldersfordelingen viser to toppe i henholdsvis 10-30-årsalderen og 50-80-årsalderen, og incidensen er højest i 20-29-årsalderen (25).

Kliniske karakteristika

Det kliniske billede ved IBD varierer fra person til person, men de fleste patienter oplever mavesmerter, diarré og vægttab. Fieber og træthed forekommer også hyppigt. De orale manifestationer ved IBD kan være specifikke eller uspecifikke som følge af fejlernæring og medicinering. Aftelignende ulcerationer, hævede læber, angulær cheilitis, slimhindehyperplasier og brostensmønster er typiske tegn på CD. Ulcerationer i mundslimhinden er tegn på en aktiv fase af sygdommen og ligner i øvrigt de ulcerationer, der ses i mave-tarm-kanalen. Ulcerationer i munden persisterer ofte på samme sted uden heling og bliver dermed kroniske.

De orale manifestationer ved UC kan være specifikke i form af pyostomatitis vegetans (PV), der er karakteriseret ved blærer på gingiva, og uspecifikke i form af recidiverende aftelignende ulcerationer, atrofisk glossitis, svien og brænden i mundslimhinden, angulær cheilitis, mundtørhed, smagsforstyrrelser, halitose og parodontitis (25,26). De orale manifestationer kan være asymptomatiske og forekommer inden eller samtidig med UC-aktivitet. Patienter med IBD synes at have forhøjet forekomst af caries og parodontale sygdomme (23,27).

Patogenese

Ætiologi og patogenese ved IBD er stadig uafklaret, men sygdommen menes at være multifaktoriel med et kompliceret samspil mellem genetisk disposition, ændret tarmmikrobiota og miljøpåvirkninger, som fører til dysreguleret immunrespons (28). Det er imidlertid svært at afgøre, hvorvidt en af disse faktorer er mere afgørende end de andre.

Genetisk disposition er en velkendt risikofaktor for udvikling af CD. I et svensk studie fra 2013 var der 14 % af patienterne med CD, som havde et familiemedlem med IBD. Ved studier af totalgenomet er der fundet mere end 200 alleler, som er knyttet til IBD, heraf 37 som er specifikke for Crohns sygdom (29-31).

Prædisponerende faktorer

Der synes at være flere prædisponerende faktorer ved både CD og UC, fx miljøfaktorer, genetisk disposition, immunologisk dysregulering og dysbiotisk kommensal mikrobiota. Type IV hypersensibilitet over for fødevarer og tilsætningsstoffer, forbedret hygiejne, lavere forekomst af småbørnsinfektioner samt tobaksmisbrug er nogle af de miljøfaktorer, der kunne forøge risikoen for udvikling af CD (32,33). Teorien om familiær disposition til IBD har været accepteret siden slutningen af 1950'erne, men det var først i 2001, at sammenhængen mellem *NOD2*-genvariationer og CD blev påvist (3,4). Senere studier

har vist, at *NOD2*-variationer er knyttet til et mere kompliceret sygdomsbillede ved CD. UC menes at være knyttet til T-hjælperceller af type 2, idet det innate immunsystem påvirker det adaptive immunsystem til inflammatorisk aktivitet (25).

Flere studier tyder på, at mikrobiotaen har indflydelse på udvikling af IBD, men man har ikke kunnet pege på specifikke patogene mikroorganismer. Der synes dog at være enighed om, at en dysbiose påvirker interaktionerne mellem vært og mikroorganismer (34).

Denne dysbiose ser ud til at opstå, fordi der i tarmslimhinden er nedsat evne til at dræbe bakterier (34). Infektioner tidligt i barndommen menes at skabe en balance mellem proinflammatoriske og tolerancedannende mekanismer, som sidenhen beskytter mod inflammatoriske svar på antigenstimuli. Oral tolerance er en vigtig mekanisme til modvirkning af, at T-celler overreagerer mod såvel patogener som kommensale mikroorganismer. Oral tolerance undertrykker aktivt immunsvaret mod ufarlige antigener fra kosten og mod kommensale bakterier. Denne mekanisme er under udvikling allerede i spædbarnsstadiet (35).

De industrialiserede landes forbedrede hygiejne og overforbrug af antibiotika er ofte blevet udpeget som risikofaktorer for udvikling af IBD (30,31), og denne hypotese understøttes af, at incidensraterne stiger, når ulande ændrer status til ilande.

Cigaretrykning, som er den bedst undersøgte miljøpåvirkning, medfører en fordoblet risiko for CD. Derimod synes rygning faktisk at kunne beskytte mod udvikling af UC (36). Andre risikofaktorer er antibiotikaeksponering i barndommen og fiberfattig kost.

Diagnostik

Diagnosen IBD må baseres på en kombination af flere undersøgelser: klinisk vurdering, biokemiske prøver, fæcesprøver (calprotectin), endoskopi, billeddiagnostik og histologi. Tandlæger kan bidrage til diagnosen ved at kæde orale manifestationer sammen med eventuel systemisk sygdom.

De histopatologiske karakteristika ved CD er granulomdannelse sammen med fokal kronisk inflammation med lymfocytter og plasmaceller og mucinaflejring i sygdomsaktive områder. Indtil videre er der ikke konsensus om, hvor mange histopatologiske karakteristika der skal til for at udløse den endelige diagnose; men i praksis er forekomst af epiteloide granulomer og yderligere ét karakteristikum nok til at bekræfte diagnosen CD (37). Der er ingen specifikke histologiske karakteristika for UC, men basal plasmocytose og uregelmæssigheder i villi og krypter anses for at være tegn på UC. Forekomst af granulomer tyder derimod snarere på CD (19).

Differentialdiagnostik

Irritabel tarmsyndrom (IBS) er en gastrointestinal tilstand med karakteristika som mavesmerter, oppustethed og afvigende peristaltik. Infektøs colitis skyldes bakterie- eller virusinfektioner, og symptomerne kan minde om CD. Diverticulitis kan ligeledes forårsage inflammation eller infektion i de små lommer i tyktarmsvæggen og dermed give anledning til mavesmerter. Cøliaki er en autoimmun lidelse, som skyldes glutenintolerans

og har kliniske karakteristika som mavesmerter, diarré og malabsorption.

Behandling

IBD behandles med antiinflammatorika, immunsuppressiva (fx kortikosteroider, 5-aminosalicylater, azathioprin og methotrexat) og på det seneste desuden biologiske præparater (fx infliximab (anti-TNF- α), vedolizumab og ustekinumab), som har ændret det terapeutiske landskab. Behandling med antibiotika og kosttilskud som vitaminer og mineraler kan også være påkrævet. Kostvejledning er et afgørende led i behandlingen, og mange patienter vil med tiden få behov for kirurgisk behandling, selvom dette ikke kurerer lidelsen (38). Patienter med læsioner i mundslimhinden vil ofte have behov for lokal steroidbehandling.

Prognose

Prognosen for IBD afhænger af flere forhold som fx sygdommens sværhedsgrad, kompliance, livsstil og kost. Det er vigtigt at vurdere livskvaliteten og ikke blot sygdomsbilledet, når man skal vurdere prognose og komplikationer. Orale manifestationer og andre sygdomstegn uden for tarmsystemet indikerer et mere alvorligt sygdomsforløb for IBD (36).

Melkersson-Rosenthals syndrom

Definition

Melkersson-Rosenthals syndrom (MRS) er en neuromukokutan lidelse, der i forskellige perioder kan optræde monosymptomatisk eller oligosymptomatisk. Den mest almindelige monosymptomatiske variant er Mieschers cheilitis med granulomatøs hævelse af læberne.

Alder og incidens

Gennemsnitsalderen for debut af MRS ligger et sted mellem 14 og 39 år, men sygdommen kan forekomme på alle alderstrin, og symptomerne starter ofte i 10-20-årsalderen. Incidensen for MRS anslås at ligge mellem 0,2 og 80 pr. 100.000 pr. år. Der er ingen køns- eller racemæssige forskelle i prævalensen. De meget varierende incidensangivelser skyldes formentlig underdiagnosticering i nogle studier (39,40).

Prædisponerende faktorer

Adskillige faktorer har været foreslået som risikofaktorer for udvikling af MRS. Det gælder fx genetisk disposition knyttet til visse HLA-typer, infektioner, immunologiske forhold og hypersensitivitetsreaktioner. Intet af dette er dog veldokumenteret (41,42).

Kliniske karakteristika

MRS karakteriseres ved en triade af recidiverende symptomer, nemlig orofacial hævelse, tilbagevendende facialisparese og fissurer på tungen (lingua plicata). Af disse er orofacial hævelse det hyppigst forekommende, og overlæben er den hyppigste lokalisation. Andre områder som kinder, hage og øjenomgivelser kan dog også afficeres. Hævelsen kan være permanent, men optræder oftest anfaldsvist. Det samme gælder ansigtslam-

melsen. Denne forekommer oftest unilateralt; men ca. 2/3 af patienterne vil med tiden udvikle kontralateral lammelse. Forandringerne på tungen giver sjældent anledning til symptomer. Histologisk ses epiteloide granulomer uden forostning, perivaskulær infiltration med lymfocytter samt ødem (43).

Patogenese

Ætiologien til MRS er ikke kendt, men mange teorier har været fremsat om den underliggende mekanisme, fx fødevareallergi, reaktion over for dentalmaterialer, bakterieinfektion, virusinfektion, immunologisk dysregulering, sammenhæng med IBD og genetisk disposition (44). Indtil nu er der dog ikke påvist specifikke fødevareallergener eller dentalmaterialer.

Diagnostik

Recidiverende eller persisterende orofacialt ødem sammen med ansigtslammelse og/eller lingua plicata udløser diagnosen MRS. Kun 8-25 % af patienterne har alle tre sygdomstegn, og orofacialt ødem er det hyppigst forekommende symptom. Histopatologisk analyse har diagnostisk værdi, selvom de kliniske symptomer alene kan udløse diagnosen. Tilstanden bliver ofte underdiagnosticeret, og det anslås, at diagnosen typisk sker med ni års forsinkelse.

Differentialdiagnostik

Det er vigtigt at kunne udelukke OFG og CD, da sygdomsbilledet ved MRS kan ligne disse to sygdomme. Eftersom orofacial hævelse er det almindeligste symptom ved MRS, kan man let komme til at forveksle sygdommen med OFG eller CD.

Behandling

Nonsteroidale antiinflammatorika (NSAIDs) og kortikosteroider kan anvendes som symptombehandling mod hævelsen. Det kliniske og histologiske sygdomsbillede kan – i det mindste for en tid – forbedres ved behandling med kortikosteroid direkte i eller på læsionerne. Antibiotika som roxithromycin og minocyclin har ligeledes dokumenteret positiv virkning på symptomerne. Endelig kan immunsuppressiva ligesom ved CD have en positiv effekt ved MRS.

Prognose

MRS kan optræde anfaldsvist eller persisterende, men god mundhygiejne, opmærksomhed over for udløsende faktorer og passende medicinering giver de bedste betingelser for en god prognose.

JERNMANGELANÆMI OG ANÆMI VED KRONISKE SYGDOMME

Definition

WHO definerer anæmi ved et hæmoglobinniveau under 13 g/dl for mænd, under 12 g/dl for kvinder (ved graviditet dog < 11 g/dl) og under 11 g/dl for børn (45). Anæmi er et symptom, og årsagen til anæmien bør udredes.

Jern er en vigtig komponent i hæmoglobinmolekylet, og på verdensplan er jernmangelanæmi den almindeligste form for anæmi. Den næsthøypigste form for anæmi er anæmi som ▶

følge af en kronisk sygdom, fx autoimmune sygdomme som reumatoid arthritis, cancer, infektioner og kroniske nyresygdomme. Mekanismen er, at immunsystemet aktiveres af autoantigener, tumorantigener eller mikrobielle molekyler, hvorved der frigives cytokiner, som hæmmer erythropoiesen, begrænser dannelsen af erythropoietin, forkorter levetiden for erythrocytter, forøger forekomsten af hepcidin i serum og giver anledning til hypoferræmi (46,47).

Prædisponerende faktorer/ætiologi

Hovedårsagen til jernmangelanæmi er akut eller kronisk blodtab, fx i forbindelse med menstruation, gastrointestinal blødning, IBD, mave-tarm-cancer og lægemiddelinduceret mavesår (pga. NSAIDs, acetylsalicylsyre, antikoagulantia eller kortikosteroider). Andre årsager kan være jernfattig kost, leversygdomme, alkoholmisbrug, forøget behov for erythrocytdannelse under pubertal vækstspurt eller graviditet, nedsat jernoptagelse (fx hos patienter med total gastrektomi eller cøliaki) samt hæmolyse (46,47).

Anæmi



Fig. 7. Atrofi af papiller på tungeryggen hos en patient med anæmi.

Fig. 7. The dorsum of the tongue with atrophy of the tongue papilla in a patient suffering from anaemia.

Kliniske karakteristika

Spektret af kliniske manifestationer er bredt og afhænger af anæmiens sværhedsgrad. Træthed, dyspnø, kraftsløshed, svimmelhed, hovedpine, hjertebanken, pica (trang til at spise ikkefødevarer), bleghed og deforme negle (koilonychia) er almindelige symptomer. I mundhulen ses ofte atrofisk glossitis, erytematøse pletter, diffust erytem, angulær cheilitis, candidiasis, glossodyn, svien og brænden, mundtørhed og smagsforstyrrelser (Fig. 7). Plummer-Vinsons syndrom er en form for jernmangelanæmi, der er karakteriseret ved dysfagi, angulær cheilitis og atrofisk glossitis. Det er en potentielt malign mundslimhindelidelse, der prædisponerer for udvikling af plancellulært carcinom.

Diagnostik og behandling

Den kliniske diagnose anæmi bør bekræftes ved laboratorietests. Årsagen til anæmien skal altid undersøges, så eventuelle underliggende sygdomme kan udelukkes. Ved jernmangelanæmi er anæmien som regel mikrocytisk, mens den er normocytisk og normokrom ved anæmi som følge af kronisk sygdom (Tabel 1). Jernmangelanæmi og anæmi som følge af kronisk sygdom kan optræde samtidigt. Behandlingen af jernmangelanæmi og dermed også de orale symptomer indebærer behandling af den underliggende årsag (fx gastrointestinal blødning) samt jerntilskud.

Vitamin B12-mangel og folinsyremangel

Prædisponerende faktorer/ætiologi

De hyppigste årsager til megaloblastisk anæmi er mangel på vitamin B12 (cobalamin) og vitamin B9 (folinsyre). Begge disse vitaminer er nødvendige for syntese af DNA og dermed også for normal cellemodning. Vitamin B12-mangel kan skyldes utilstrækkeligt indtag via kosten (fx ved strikt vegansk kost eller underernæring), pernicios anæmi, resektion af mavesækken og malabsorption i tarmen (fx ved IBD). Pernicios anæmi er en autoimmun sygdom, hvor der kan påvises autoantistoffer mod både parietalceller og intrinsic factor. Årsagerne kan være atrofisk gastritis, *Helicobacter pylori*-infektion, langvarig mediciner med protonpumpehæmmere, H2-receptorantagonister eller metformin, nedsat absorption af cobalamin på grund af insufficient sekretion af pepsin eller mavesyre samt utilstrækkelig proteolytisk fordøjelse (48,49). Folinsyremangel kan skyldes utilstrækkeligt indtag via kosten (som følge af alkoholmisbrug eller underernæring), forøget behov (som følge af hæmolyse eller graviditet) eller malabsorption (som følge af resektion af mavesækken, IBD eller lægemidler som kolestyramin eller metformin). Lægemidler, der hæmmer DNA-syntesen, omfatter folinsyreanaloger (methotrexat, trimethoprim-sulfamethoxazol), nukleinsyreanaloger (5-fluorouracil, zidovudin), hydroxyurinsyre, pentamidin, fenytoin, pyrimethamin, sulfasalazine og triamteren. Megaloblastiske forandringer skyldes formentlig nedsat DNA-syntese, der fører til makrocytiske erythrocytter, abnorme leukocytter og blodplader samt epitelforandringer i mundslimhinden og de øvrige slimhinder i mave-tarm-kanalen (48).

Laboratorietests

	Jernmangelanæmi	Anæmi ved kronisk sygdom	Vitamin B12-mangel	Folinsyremangel
Hæmoglobin	< 13 g/dl hos mænd < 12 g/dl hos kvinder	Lav	Lav	Lav
Ery-RDW (anisocytose)	Lav < 15 %	Lav eller normal	Høj	Høj
MCV	Lav < 80 fl	Normal eller lav	Høj >100 fl	Høj >100 fl
MCH	Lav < 27 pg	Normal	Høj	Høj
Transferrin	Høj	Normal	Normal	Normal
Jern	Lav	Lav	Normal eller høj	Normal eller høj
Ferritin	Lav < 30 ng/ml	Høj >100 ng/ml	Normal	Normal
Cobalamin	Normal*	Normal	Lav <200 pg/ml	Normal
Folinsyre	Normal*	Normal	Normal eller lav	Lav

Ery-RDW, red cell distribution width; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular haemoglobin; *Lav ved generel malabsorption

Table 1. Biokemiske serumværdier ved forskellige typer af anæmi.

Table 1. Biochemical findings in serum in the different types of anaemia.

Kliniske karakteristika

Vitamin B12-mangel kan forårsage en lang række af hæmatologiske, gastrointestinale, psykiatriske og neurologiske afvigelser. Megaloblastisk anæmi er et tidligt og almindeligt hæmatologisk fund. Perifer neuropati, neuropsykiatriske afvigelser og atrofi af nervus opticus er de almindeligste neurologiske manifestationer (48). Megaloblastisk anæmi har et langsomt klinisk forløb, og typiske symptomer er træthed, kraftsløshed, dyspnø og neurologiske afvigelser. I mundhulen ses glossitis, angulær cheilitis, recidiverende ulcerationer, candidiasis, diffust erytem eller bleghed i mundslimhinden (49,50).

Diagnostik

Diagnoserne vitamin B12-mangel og folinsyremangel forudsætter en grundig anamnese, klinisk undersøgelse og diverse laboratorietests (Tabel 1). Fx bør koncentrationerne af homocystein og metylmalonsyre bestemmes. De underliggende årsager til mangelsygdømmene skal altid udredes. Tidlig diagnose er afgørende for at iværksætte parenteral indgift af cobalamin så tidligt som muligt og dermed undgå irreversible neurologiske skader.

Behandling

Behandlingen af anæmi ved vitamin B12-mangel eller folinsyremangel afhænger af den underliggende årsag. Perniciøs anæmi kræver som regel parenteral restitutionsterapi og livs-

lang opfølgning. Hvis mangeltilstandene er kostrelaterede, kan parenteral terapi være indiceret i begyndelsen, efterfulgt af peroral indgift indtil vitaminniveauerne er normaliseret. Lægemiddelinduceret B12-vitaminmangel kan behandles med supplerende indgift og kræver normalt ikke seponering af den skyldige medicin, fx metformin.

KONKLUSION

Mave-tarm-sygdomme og anæmier kan fremvise orale sygdomstegn og symptomer. Grundig anamnese og klinisk undersøgelse kan lette udredningen af den underliggende årsag til de orale manifestationer og give mulighed for tidlig behandling af den underliggende sygdom. Dette vil mindske patienternes gener og begrænse de permanente skader, sygdommen eventuelt kan forårsage. I den differentialdiagnostiske proces bør tandlæger altid overveje, om der kan ligge en systemisk sygdom til grund for de orale sygdomstegn, de finder, da de dermed kan bidrage til tidlig diagnostik og behandling af fx mave-tarm-sygdomme. Tandlæger bør indgå i et samarbejde med det medicinske behandler-team i kontrolforløbet, da orale manifestationer kan afspejle en systemisk sygdomsaktivitet. ♦ ▶

ABSTRACT (ENGLISH)

ORAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC DISORDERS – PART 1

Oral tissues can be subject to change or damage because of a disorder that predominantly affects other body systems. Such oral manifestations of systemic disorders can be highly variable in both frequency and presentation. Oral manifestations of systemic disorders may present as initial symptoms of an acute or chronic systemic condition and can precede years before systemic symptoms appear and diagnosis of the disease. Additionally, pathological processes in the oral mucosa, jaws and related structures can impact the patient's overall health. As lifespan increases and medical care becomes ever more complex and effective, it is likely that the numbers of individuals with oral manifestations

of systemic disorders will continue to rise. It is important that potential oral manifestations of systemic disorders are managed quickly and appropriately to improve the patient's quality of life. Oral manifestations may be the first evidence of an underlying systemic disease and may accompany or precede the diagnosis of the disease. The general dentist thus plays an essential role in the detection and referral of patients with possible systemic diseases. When oral findings are accompanied by abdominal pain, diarrhoea and intestinal symptoms, this should alert the dentist to quickly refer the patient for further medical management. Dental follow-up in collaboration with the treatment team is important since exacerbation of oral manifestations may indicate increased disease activity.

LITTERATUR

- Sanderson J, Nunes C, Escudier M et al. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:840-6.
- Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN et al. Oro-facial granulomatosis – a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985;54:101-13.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
- McCartan BE, Healy CM, McCreary CE et al. Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Dis* 2011;17:696-704.
- Campbell H, Escudier MP, Brostoff J et al. Dietary intervention for oral allergy syndrome as a treatment in orofacial granulomatosis: a new approach? *J Oral Pathol Med* 2013;42:517-22.
- Patel P, Brostoff J, Campbell H et al. Clinical evidence for allergy in orofacial granulomatosis and inflammatory bowel disease. *Clin Transl Allergy* 2013;3:26.
- Freysdottir J, Zhang S, Tilakaratne WM et al. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:439-45.
- Patel P, Barone F, Nunes C et al. Subepithelial dendritic B cells in orofacial granulomatosis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1051-60.
- Savage NW, Barnard K, Shirlaw PJ et al. Serum and salivary IgA antibody responses to *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;135:483-9.
- 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;89:171-6.
- Ruokonen H, Helve T, Arola J et al. "Strawberry like" gingivitis being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Eur J Intern Med* 2009;20:651-3.
- Campbell HE, Escudier MP, Patel P et al. Review article: cinnamon- and benzoate-free diet as a primary treatment for orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:687-701.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017;390:2769-78. Erratum in: *Lancet* 2020;396:e56.
- Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* 2021;15:1573-87.
- Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-59.
- Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998;42:309-11.
- Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:709-20.
- Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med* 2021;21:135-9.
- Zippi M, Corrado C, Pica R et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:17463-67.
- Oviedo C, Yañez M, Pennacchiotti V. Frequency of oral manifestation in patients with inflammatory bowel disease in Chile. *Int J Odontostomat* 2017;11:267-71.
- Greuter T, Bertoldo F, Rechner R et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence, presentation and anti-TNF treatment. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2017;65:200-6.
- Koutsouchristou V, Zellos A, Dimakou K et al. Dental caries and periodontal disease in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1839-46.
- Amre DK, Lambrette P, Law L et al. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1005-11.
- Li C, Wu Y, Xie Y et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol* 2022;13:1013900.
- Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Diagnostics (Basel)* 2019;9:77.
- Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J et al. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2006;33:478-84.
- Torres J, Mehndru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017;29:389:1741-55.
- Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF et al. The natural history of adult Crohn's disease

- in population-base cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289-97.
30. Jostins L, Ripke S, Weersma RK et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-24.
 31. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47:979-86.
 32. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:709-20.
 33. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E et al. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33 (Supp 3):S145-57.
 34. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:685-93.
 35. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002;22:283-307.
 36. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology* 2021;161:1118-32.
 37. Tanaka M, Saito H, Fukuda S et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:281-6.
 38. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179-207.
 39. Elias MK, Mateen FJ, Weiler CR. The Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of biopsied cases. *J Neurol* 2013;260:138-43.
 40. Feng S, Yin J, Li J et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Otolaryngol* 2014;134:977-81.
 41. Lin TY, Chiang CH, Cheng PS. Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Formos Med Assoc* 2016;115:583-4.
 42. Gavioli CFB, Nico MMS, Panajotopoulos N et al. A case-control study of HLA alleles in Brazilian patients with Melkersson-Rosenthal syndrome. *Eur J Med Genet* 2020;63:103879.
 43. Gavioli CFB, Nico MMS, Florezi GP et al. The histopathological spectrum of Melkersson-Rosenthal syndrome: Analysis of 47 cases. *J Cutan Pathol* 2020;47:1010-7.
 44. Wehl G, Rauchenzauner M. A systematic review of the literature of the three related disease entities cheilitis granulomatosa, orofacial granulomatosis and Melkersson-Rosenthal Syndrome. *Curr Pediatr Rev* 2018;14:196-203.
 45. Cappellini MD, Motta I. Anemia in clinical practice-definition and classification: Does hemoglobin change with Aging? *Semin Hematol* 2015;52:261-9.
 46. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:177-84.
 47. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019;381:1148-57.
 48. Briani C, Dalla Torre C, Gitton V et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5:4521-39.
 49. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr* 2018;9:511S-8.
 50. Kaur N, Nair V, Sharma S et al. A descriptive study of clinico-hematological profile of megaloblastic anemia in a tertiary care hospital. *Med J Armed Forces India* 2018;74:365-70.

Zirkonzahn®

ZIRKONZAHN CANINUS

EN NY FABRIK UDELUKKENDE BEREGNET TIL
FREMSTILLING AF ZIRCONIA

Med en betagende udsigt mod Dolomiterne er Caninus en ny fabrik ejet af tandvirksomheden Zirkonzahn (Italien), som kommer til at åbne sine døre snart i 2024, hvormed fremstillingen af virksomhedens Prettau® zirconia kan udvides. Disse steder svarer alle til arbejdsfilosofien "alt-indenhus", som udmærker denne tandteknikvirksomhed, idet de står for fremstillingen af virksomhedens isenkram, herunder fræseværktøj, karakteriseringsmaterialer og implantatprotesekomponenter såvel som tandmaterialer såsom harpikstyper og metaller. Med Zirkonzahn Caninus er endnu en milepæl nået i fremmelsen og udbredelsen af fremstillingen af Zirkonzahn zirconia, "Zirconia fra Dolomiterne".

MØD OS PÅ: TANDLÆGEFORENINGENS ÅRSKURSUS
STED: LOKOMOTIVVERKSTEDET, KØBENHAVN
DATO: 12 – 13. APRIL 2024 | STAND: N. 58 + 59



ZIRKONZAHN CANINUS,
DEN NYE ZIRCONIA-FABRIK

Zirkonzahn Worldwide – T +39 0474 066 680 – info@zirkonzahn.com – www.zirkonzahn.com