

ABSTRACT

Sår er hyppigt forekommende i mundslimhinden, og de traumatiske sår udgør hovedparten. Betegnelsen vulnus anvendes om sår udløst af eksogene faktorer, fx traumer fra bid, skarpe fødeemner, forbrænding eller fra tandlægeinstrument. Et vulnus er karakteriseret ved at være akut opstået, ofte smertefuldt og solitært, og det heler spontant inden for 7-10 dage. Et ulcus derimod, der kan hele langsommere, opstår som følge af endogene faktorer, dvs. lokale eller systemiske sygdomstilstande. De hyppigste årsager til ulcera i mundslimhinden er infektion (især virusinfektioner), immunmedieret sygdom (fx lichen planus og inflammatorisk tarmsygdom), immunrelaterede reaktioner (fx medikamentelt udløste reaktioner), autoimmune sygdomme (fx pemfigoid eller lupus erythematosus) eller malign neoplasie. Det er indlysende, at en udførlig anamnese og en grundig klinisk undersøgelse er afgørende for identifikation af eventuel udløsende årsag til et eller flere sår i mundslimhinden og for stillingtagen til videre udredning, herunder biopsi og supplerende parakliniske tests, såfremt årsagen er uklar, og der er systemiske manifestationer. Maligne neoplasier med ulceration kan undertiden være vanskelige at adskille fra tilstande med benigne ulcerationer. En patient med et ulcus, der ikke viser tegn på heling inden for 2-3 uger, skal derfor altid henvises akut for malignitetssuspicio. Desuden bør svære tilfælde af recidiverende aftøs stomatitis og sen debut lede til differentialdiagnostiske overvejelser og henvisning til udredning for underliggende systemisk immunrelateret sygdom. I denne artikel gennemgås de mest almindelige sygdomstilstande, der er forbundet med ulcerationer, og differentialdiagnostiske overvejelser i relation hertil.

EMNEORD Oral ulcer | aphthous stomatitis | viral infection | oral lichen planus | oral vesiculobullous lesions



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN
amlp@sund.ku.dk

Sår i mundslimhinden

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

METTE ROSE JØRGENSEN, adjunkt, ph.d., tandlæge, Oral Patologi og Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

KRISTINE RØN LARSEN, adjunkt, ph.d., tandlæge, Oral Patologi og Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

► Accepteret til publikation den 12. juni 2023

[Online før print]

SÅR I MUNDSLIMHINDEN optræder hyppigt, og der er mange forskellige årsager, der kan ligge til grund for udvikling af et eller flere sår (Fig. 1). Sår, der er udløst af traumer, udgør størstedelen. Årsagen kan typisk identificeres, fx oplyser patienten at have bidt sig eller brændt sig, og såret og smerter og ubehag er opstået umiddelbart herefter. Ved efterfølgende kontrolundersøgelse ses begyndende heling og fuld heling efter 7-10 dage. Denne type sår benævnes vulnus og skyldes eksogene faktorer. Sår, der udløses af endogene faktorer, fx infektioner, immunmedierede sygdomme eller reaktioner, autoimmune sygdomme eller neoplastiske forandringer, betegnes som et ulcus. Årsagen til denne type sår kan være vanskelige at identificere, sårene heler ofte langsomt, nogle patienter har multiple og recidiverende ulcerationer, og atter andre kan have almene ledsagesymptomer som feber og arthritis og kan oplyse om bullae eller vesikeldannelse eller om hudforandringer eller øjengener.

Kendskab til mundslimhindesygdomme, der er forbundet med sår dannelse, og systemiske sygdomme, hvor ulcerationer er en velkendt manifestation, er naturligvis vigtigt for at kunne identificere patienter, der har behov for hurtigt at blive henvist videre til udredning og behandling.

TRAUMATISKE SÅR (VULNUS)

Størsteparten af de sår, der opstår i mundslimhinden, skyldes mekaniske, kemiske eller termiske traumer. Klinisk ses typisk et solitært sår med en glat, let rødlig eller gullig-hvidlig overflade og en smal rødlig eller hvidlig randzone (Fig. 2). Det er blødt og ofte ømt/smertefuldt ved palpation. Et akut opstået

Sår - typer og årsager

Traumatiske sår (vulnus)	<ul style="list-style-type: none">Mekaniske traumer (pga. bid, overdreven og fejlagtig tandbørstning, skarpe fødeemner, tandflader, tandrestaureringer, ortodontisk udstyr, proteser m.fl.)Termiske traumer (indtagelse af for varm mad, fx pizza, eller drikke)Kemiske traumer (fx acetylsalicylsyreætsning eller fra dentalmateriale ifm. tandbehandling)Traumatisk ulcerativt granulom med stromal esinofiliAkut nekrotiserende sialometaplasi
Ulcus/ulcera ved infektioner	<ul style="list-style-type: none">Virusinfektioner: akut herpetisk gingivostomatitis, recidiverende intraoral herpes simplex virus-infektion, herpeszoster, herpangina, hånd-, mund- og fodsyge og cytomegalovirusHIV/AIDS (som konsekvens af immunsuppression)Bakterielle infektioner: syfilis, tuberkuloseSystemiske mykoser: aspergillose, crytokokkose
Ulcus/ulcera ved lokale og systemiske immunmedierede sygdomme og reaktioner	<ul style="list-style-type: none">Recidiverende aftøs stomatitisInflammatorisk tarmsygdom (morbus Crohn og colitis ulcerosa) og cøliakiMorbus BehçetLichen planus (ulcerøs type) og orale likenoide reaktionerErythema multiformeSlimhinddepemfigoid og pemfigus vulgarisLupus erythematosus (systemisk og diskoid)
Ulceration relateret til maligne neoplasier og anden malignitet (ikke udtømmende, men de vigtigste ift. differentialdiagnostik)	<ul style="list-style-type: none">Planocellulært karcinomMaligne, intraorale spytkirtelneoplasier (oftest i ganen)LymfomSarkom
Ulcerationer ved hæmatologisk sygdom	<ul style="list-style-type: none">B12-vitaminmangel og folatmangelNeutropeni (medfødt eller erhvervet, solitær eller ved udbredt knoglemarvsdysfunktion), agranulocytoseLeukæmiKutant T-cellelymfom

Fig. 1. Oversigt over forskellige typer af sår i mundslimhinden og væsentligste årsager hertil.

Fig. 1. Overview of the different types of oral mucosal ulcers and their most prominent causes.

vulnus heler spontant inden for 7-10 dage og uden arvævsdannelse, når den udløsende årsag er elimineret. Såret kan dog være længerevarende, såfremt årsagen, fx en skarp, fraktureret tand, ikke bliver håndteret, eller hvis det er blevet sekundært inficeret. Det er oftest sidstnævnte, der kan udgøre en diagnostisk udfordring, idet varigheden af sårets tilstedeværelse kan være uklar. Traumatisk udløste sår kan forekomme alle steder i mundslimhinden. Diagnosen er baseret på de anamnestiske

oplysninger og det kliniske billede, men sår, der ikke viser tegn på heling inden for maksimalt tre uger, kræver henvisning til biopsi for at udelukke malignitet.

Differentialdiagnoser omfatter planocellulært karcinom (eller anden form for malignitet), afte, sår relateret til infektioner, især virale infektioner, men også sår ved syfilis, tuberkulose og systemiske svampeinfektioner, eosinofilt sår og nekrotiserende sialometaplasi mfl. ▶

Traumatisk sår

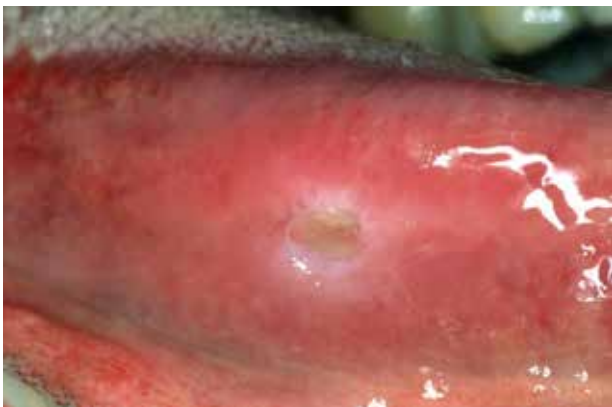


Fig. 2. 55-årig mand med traumatisk sår på tungens siderand. Han oplyser, at han har bidt sig i tungen for få dage siden. Smerterne er aftagende. Bemærk det gullige fibrindække centralt og omgivende hvide randzone. Der observeredes heling af såret ved kontrolundersøgelse 7 dage senere.

Fig. 2. 55-year-old male with a traumatic ulcer at the lateral margin of the tongue. He reports that he had bitten himself in the tongue a few days ago. The pain has diminished. Note the central part of the lesion covered with fibrin and the white "halo-like" border. The ulcer had healed at the follow up examination 7 days later.

Traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili

Traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili (TUGSE) er en relativt sjælden (og formentlig også overset) tilstand med en specifik type af kronisk sår. TUGSE heler meget langsomt. Overfladen af såret er dækket af fibrin, har ofte irregulære og eleverede sårrande og fremtræder indureret ved palpation (Fig. 3). Det vækker derfor ofte mistanke om malignitet. Det er imidlertid en selvbegrænsende tilstand, hvor såret, der anses for traumatisk udløst, heler spontant i løbet af uger til måneder. I ca. 75 % af tilfældene optræder TUGSE på tungen, men kan også ses i læbe- eller kindslimhinden. Det er oftest et solitært sår. Diagnosen stilles på baggrund af en biopsi, idet malignitet og anden sygdom skal udelukkes. Histopatologisk er forandringen karakteriseret ved markant forøget forekomst af eosinofile granulocytter og med inflammation, der penetrerer ind i underliggende muskellag (1,2).

Akut nekrotiserende sialometaplasi

Akut nekrotiserende sialometaplasi er en anden relativt sjælden tilstand, som dog udgør en vigtig differentialdiagnose ved sår i ganen. Det er en inflammatorisk tilstand, der rammer de små spytkirtler, primært i den posteriore del af den hårde gane (ca. 80 %), og sjældnere i underlæben, kindslimhinden eller retromolært. Årsagen er ukendt, men antages at være forårsaget af et traume, som udløser lokal iskæmi og dermed nekrose af de små spytkirtler. Klinisk ses en akut opstået unilateral, rødlig hævelse med let nodulær overflade, som bliver til en kraterlignende ulceration med eleverede, irregulære sårrande. Klinisk ligner forandringen således et karcinom, og histopatologisk ses pseudokarcinomatøse forandringer. Tilstanden er dog selvbegrænsende og benign, og heling finder spontant sted

Traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili



Fig. 3. 60-årig kvinde med et sår på dorsum linguae. Hun har ingen erindring om traume. Såret er dækket af fibrin, og der ses eleverede, voldformede sårrande. Såret har været til stede i 3 uger og heler meget langsomt. Hun henvises til biopsi pga. malignitetssuspicio. Den histopatologiske undersøgelse viser traumatisk ulcerativt granulom med stromal eosinofili (TUGSE). Såret heledede efter 2 mdr.

Fig. 3. 60-year-old female with an ulcer on the dorsal part of the tongue. She cannot recall any trauma. The ulcer is covered by fibrin, and it has elevated borders. The ulcer has been present for about 3 weeks and heals slowly. She is referred to biopsy under the suspicion of malignancy. The histopathological examination shows traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (TUGSE). The ulcer healed within 2 months.

uden arvævsdannelse inden for uger til et par måneder (3,4). Pga. malignitetsmistanke skal patienten henvises til biopsi og videre udredning i henhold til Sundhedsstyrelsens Pakkeforløb for Hoved- og halskræft. De væsentligste differentialdiagnoser er planocellulært karcinom, spytkirteladenokarcinomer og non-Hodgkins lymfom.

ULCERATIONER VED INFEKTIONER

Orale ulcerationer som følge af infektioner kan være forbundet med diagnostiske udfordringer, idet symptomerne kan være uspecifikke, og når patienten henvender sig, er de karakteristiske kliniske manifestationer, herunder vesikeldannelse, ofte forsvundet. Aftøs stomatitis er en væsentlig differentialdiagnose ved virusinfektioner, men after forekommer primært i ikke-keratiniseret slimhinde og er ikke forudgået af vesikeldannelse. Ulcerationer ved bakterielle infektioner optræder sjældnere (og er formentlig oversete), men udseendet kan i nogle tilfælde give mistanke om planocellulært karcinom.

Orale infektioner med herpes simplex virus

Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) tilhører familien af humane herpesvirus, og det er primært denne type, der afficerer mundslimhinden. Oral infektion med HSV-1 kan klinisk manifestere sig som akut herpetisk gingivostomatitis, der er den primære infektion, og som intraoral herpes simplex virusinfektion og herpes labialis, der er recidiverende infektioner, udløst ved reaktivering af HSV-1, der ligger latent i regionale sensoriske ganglier hos en tidligere inficeret patient (5,6). Den

Recidiverende intraoral herpes simplex virus-infektion



Fig. 4. 35-årig mand med recidiverende intraoral herpes simplex virus-infektion. Vesiklerne er bristet, og der er nu dannet flere små fibrinbelagte sår med rød randzone i den hårde gane. De er samlet i en klynge, og nogle er konflueret til større ulceration.

Fig. 4. 35-year-old male with recurrent intraoral herpes simplex virus infection. The vesicles are ruptured and form small fibrin-covered ulcerations with red borders in the hard palate. They are clustering and some are confluent into larger ulcers.

primære infektion forekommer hovedsageligt hos børn. Hovedparten har et subklinisk forløb, mens 10-15 % udvikler akut herpetisk gingivostomatitis. I løbet af et par dage opstår der tætsiddende, gullige vesikler på gingiva, i ganen, på tungen, læbe- og kindslimhinder. Vesiklerne brister hurtigt og efterlader små ulcerationer, der konfluerer til større ulcerationer, som heler i løbet af 7-14 dage. Vesikel- og sår dannelse ledsages af smerter, spise- og synkebesvær, påvirket almentilstand, feber og undertiden ømhed og hævelse af regionale lymfeknuder. Sygdomsbilledet kan således minde om det, der ses ved andre virusinfektioner som hånd-, fod- og mundsygdom (coxsackie A-virus) og herpangina (enterovirus), der ligeledes primært optræder i barndommen. Behandlingen med systemisk aciclovir iværksættes så tidligt som muligt i sygdomsforløbet. Recidiverende infektion i form af herpes labialis ses hos omkring 30 % af patienterne. Recidiverende intraoral HSV-1-infektion er mindre hyppig og kendetegnet ved vesikeldannelse efterfulgt af ulcerationer, primært på gingiva og i den hårde gane (Fig. 4). De små ulcerationer, der kan være forbundet med smerte og ubehag, konfluerer og heler inden for 10 dage. Hos immun-kompromitterede patienter kan der forekomme recidiv på ikke-keratiniseret slimhinde (5,6,7). Diagnosen stilles på baggrund af anamnesen og det kliniske billede.

Orale infektioner med varicella-zoster-virus

Primær infektion med varicella-zoster-virus (humant herpesvirus-3) manifesterer sig som varicella (skoldkopper) og recidiverende infektion som herpes zoster (helvedesild) (5,6). Varicella debuterer ofte med let feber og smerter i kroppen efterfulgt af hudkløe og udbrud af små, lyserøde maculae på kroppen og i ansigtet. Herefter dannes vesikler, der brister og danner sår-

klinisk relevans

Sår i mundslimhinden er hyppigt forekommende. Hovedparten er traumatisk udløste sår, hvor årsagen er oplagt og ofte kan elimineres, hvorefter såret heler hurtigt og spontant. Sår, der ikke heler normalt og tilbagevendende sår, udgør ofte diagnostiske udfordringer, og alvorlige lokale eller systemiske sygdomstilstande kan ligge til grund. Som tandlæge er det vigtigt at have kendskab til sygdomstilstande, hvor ulcerationer kan være en central manifestation, og vide, hvornår der er grundlag for henvisning, videre udredning og behandling.

skorpe. I mundslimhinden, og især i kindslimhinderne, kan der ses enantem, men også enkelte velafgrænsede papler eller vesikler i ganen, på gingiva og på tungen. De brister hurtigt og efterlader runde, overfladiske fibrinbelagte ulcerationer, der er omgivet af en rød halo. De heler i løbet af 7-10 dage.

Kun få procent af befolkningen udvikler herpes zoster, og reaktivering af varicella-zoster-virus ses hovedsagelig hos ældre personer og immunsupprimerede patienter. Herpes zoster optræder oftest torakalt eller lumbalt, men kan også forekomme i ansigtet og intraoralt. Et prodromalt smertestadium går sædvanligvis 1-5 dage forud for de synlige vesikeldannelser, i form af en præherpetisk neuralgi med brændende/prikkende/kløende ubehag. Herefter ses erytematøse maculae og vesikler, som brister og danner fibrinbelagte ulcerationer unilateralt i mundslimhinden, svarende til én eller flere af grenene fra nervus trigeminus. De smertefulde ulcerationer heler gradvist over en 10-dages periode. Postherpetisk neuralgi kan opstå i efterforløbet. Diagnosen herpes zoster stilles på baggrund af anamnese og det kliniske billede. Systemisk antiviral behandling skal iværksættes hurtigst muligt for at have effekt (5,6).

Infektion med cytomegalovirus

Cytomegalovirus (HHV-5) er et andet medlem af den humane herpesvirusfamilie, der i nogle tilfælde, og især hos immunsupprimerede patienter, kan manifestere sig med uspecifikke ulcerationer på tungen, i mundbunden og i ganen (8).

Bakterielle infektioner

Syfilis

Syfilis er en seksuelt overført infektionssygdom forårsaget af bakterien *Treponema pallidum*. I 2021 blev der anmeldt 634 tilfælde af syfilis (hovedsageligt blandt mænd) i Danmark, og antallet har været markant stigende siden 2019 (ca. 40 %) (9). Det kliniske forløb består af et primært, sekundært, latent og tertiært stadium. Symptomerne er forskelligartede og uspecifikke, og infektionen kan derfor let overses. Intraoralt kan der i det primære stadium ses en såkaldt chancker 2-6 uger efter eksponering. Chanckeren ses fortrinsvis på tungen eller i læbeslimhinden. Den er uøm og indureret med eleveret randzone (10). Samtidig vil der være uøm, regional lymfadenitis i 70-80 % af tilfældene. Ved sekundær bakteriel infektion kan chan-

keren dog være smertefuld. Chankeren forsvinder spontant i løbet af 3-4 uger og kan efterlade en lille hvidlig cikatrice. I det sekundære stadium (uger op til seks måneder efter udvikling af chankeren) er infektionen dissemineret, og der kan opstå systemiske symptomer og manifestationer på hud eller slimhinder. På slimhinder kan ses papler, erosioner eller eroderede papler. Disse heler spontant i løbet af 4-6 uger, men med recidiverende udbrud de første to år. Der er ofte almensymptomer med feber, sygdomsfølelse og ledsmerter samt generel lymfadenitis. Ved latent syfilis er der ingen kliniske manifestationer, men patienten er serologisk positiv. Det tertiære stadium af syfilis forekommer hos ca. 30 % af ubehandlede patienter med syfilis og ses sjældent i den vestlige del af verden.

Diagnosen mistænkes på baggrund af anamnese og klinisk undersøgelse og bekræftes ved PCR eller påvisning af *T. pallidum* ved mørkefeltmikroskopi. Serologisk undersøgelse bør ved smitterisiko gentages efter tre måneder grundet risiko for falsk negative reaktioner. Tilstanden behandles i venerologisk eller infektionsmedicinsk regi. Den syfilitiske chanke kan give mistanke om et planocellulært karcinom eller en dyb, invasiv svampeinfektion. Forandringer ved sekundær syfilis kan ligne virale eksantemer, medikamentelle udslæt eller after.

Tuberkulose

Tuberkulose (TB) er forårsaget af bakterien *Mycobacterium tuberculosis*. I Danmark registreres der 300-400 nye tilfælde af tuberkulose årligt. Tuberkulose ses primært blandt socialt udsatte mænd og blandt migranter, som kommer fra områder i verden, hvor der er en høj forekomst af tuberkulose (11). Primær lungetuberkulose har ofte et klinisk forløb med uspecifikke symptomer, nogle gange let sygdomsfølelse med erytema nodosum, hoste, som gradvis tiltager over uger eller måneder. Muskelsmerter og kulderystelser kan forekomme. Postprimær tuberkulose er også ofte forbundet med uspecifikke symptomer. I løbet af uger til måneder tiltager symptomerne i form af træthed, vægttab, anoreksi, nattesved og tør hoste. Senere kan der komme produktiv hoste, feber, hæmoptyse, dyspnø og brystmerter samt lymfeknudesvulst.

En mindre procentdel udvikler orale forandringer (ca. 1,5 %) i form af asymptomatiske solitære ulcerationer, der ofte er ledsaget af lymfeknudesvulst. Disse ses hovedsageligt ved primær TB og især hos børn. Ved sekundær TB, og oftest hos voksne personer, er ulcerationen ofte smertefuld og med varierende grad af lymfeknudesvulst. Ulcerationerne ved TB kan være uregelmæssige, overfladiske eller dybe og være dækket af en nekrose centralt i overfladen. De heler ikke eller heler meget langsomt (12). Histopatologisk er den tuberkuløse vævslæsion karakteriseret ved granulomatøs inflammation med en central, kaseøs nekrose. Desuden kan bakterien påvises ved mikroskopi, dyrkning eller PCR. Behandlingen foregår i speciallæge regi og omfatter længerevarende kombinationsbehandling med anti-tuberkuløse præparater.

Systemiske svampeinfektioner

Ved en systemisk svampeinfektion er der infektion i blodet eller i indre organer. Systemiske svampeinfektioner forekommer

hovedsageligt hos svært immunkompromitterede personer. *Aspergillus* (*fumigatus* eller *flavus*) er en skimmelsvamp, som kan forårsage en meget alvorlig systemisk svampeinfektion (aspergillose), og ses især hos patienter, der har været i knoglemarvs- eller stamcelleterapi pga. malign blodsygdom. Aspergillose kan medføre udvikling af ulcerationer, især på tungen og i ganen, der er kendetegnede ved mørke (sorte) eller gullig-hvide nekroser. Ved kryptokokkose, der er forårsaget af *Cryptococcus neoformans*, ses der primært ulcerationer i ganen, på gingiva eller i tonsilregionen. Et ulcus ved aspergillose eller kryptokokkose kan ligne et planocellulært karcinom (13). Patienter med systemiske svampeinfektioner behandles naturligvis i hospitalsregi med langvarig intravenøs antimykotisk behandling.

ULCERATIONER AF IMMUNRELATERET ÆTIOLOGI

Ulcerationer, der udløses af immunrelaterede sygdomme, er ofte karakteriserede ved et fluktuerende forløb. Mere persistente udbrud af orale ulcera og/eller samtidige almensymptomer giver mistanke om underliggende systemisk sygdom, og patienten skal henvises til nærmere udredning.

Recidiverende aftøs stomatitis

Recidiverende aftøs stomatitis (RAS) er en af de mest udbredte mundslimhindsygdomme. Prævalensen varierer fra 5-25 % afhængigt af patientpopulation og registreringsmetode. RAS optræder hyppigst hos kvinder og hos børn og unge i 10-20-årsalderen. Sværhedsgraden og udbrudshyppigheden falder sædvanligvis med stigende alder. Kort forinden et afteudbrud forekommer ofte en lokaliseret, stærkt brændende, stikkende fornemmelse i mundslimhinden. Herefter opstår en ulceration med fibrindække omgivet af en rød halo. After kan optræde solitært eller multipelt, og de er oftest lokaliseret til læbernes inderside, omslagsfolden og tungen siderande, dvs. ikkekeratiniseret slimhinde (14-16).

RAS kan inddeles i tre forskellige typer: minor, major og herpetiforme. Minor RAS, der udgør omkring 80 % af tilfældene, er karakteriseret ved after på ca. 5 mm i diameter, oftest lokaliseret på kind- og læbeslimhinde. Afterne heler inden for 7-10 dage. Major RAS forekommer hos 10-15 % af patienterne. Afterne er ofte kraterlignende med diameter på 10-30 mm og forekommer typisk på læbeslimhinden, i den bløde gane, tonsilområdet og i oropharynx (Fig.5). Helingstiden er 2-6 uger. Den herpetiforme type forekommer med en prævalens på 5-10 %. Denne type ses hyppigst i mundbunden og på tungen ventrale flade og er karakteriseret ved ansamling af multiple små ulcerationer. Selvom sidstnævnte minder meget om herpes virusrelaterede sår, har det ikke været muligt at dyrke herpes simplex virus fra læsionerne. Desuden forekommer herpes simplex virus primært på den keratiniserede mundslimhinde (14-16).

RAS antages at være en immunmedieret sygdom. Ætiologien er endnu ukendt. Disponerende faktorer omfatter traumer på mundslimhinden (udløst ved fx indtagelse af skarpe fødeemner eller ved tandbørstning), stress, hormonale ændringer (menstruationscyklus), rygeophør, allergiske reaktioner overfor især komælk, gluten, chokolade, nødder, tomater og ost, indtagelse

Recidiverende aftøs stomatitis



Fig. 5. 28-årig mand, der pga. sen debut af aftør og hyppige udbrud af store, smertefulde aftøse sår blev henvist til udredning for inflammatorisk tarmsygdom og cøliaki. Udredning viste, at patienten havde sidstnævnte, og efter påbegyndt glutenfri diæt og supplerende behandling med vitaminer og mineraler aftog udbrud stort set.

Fig. 5. 28-year-old male, who due late age of onset of aphthous stomatitis and frequent outbreaks of major, painful aphthous ulcers, was referred for diagnostic work-up for inflammatory bowel disease and coeliac disease. Examinations revealed the latter, and after starting gluten-free diet and treatment with vitamin- and mineral supplements, the number of outbreaks diminished considerably.

af visse lægemidler bl.a. NSAID, betablokkere, angiotensin-konverterende enzymhæmmere, brug af tandpasta indeholdende natriumlaurylsulfat, vitamin- og mineralmangel samt genetisk disposition (14-16). Ændringer i den orale mikrobiota antages også at kunne spille en rolle i udviklingen af RAS (17). Aftør (eller afte-lignende ulcerationer) forekommer hyppigere ved systemiske sygdomme som morbus Behçet, morbus Crohn, colitis ulcerosa, cøliaki, cyklisk neutropeni og HIV/AIDS. Ved morbus Crohn optræder der i nogle tilfælde orale forandringer forud for de intestinale manifestationer i form af mukosale folder i sulcus alveolobuccalis, fortykkelser af kindslimhinden, som fremkalder et brostensagtigt mønster og fortykkelser af gingiva med ulcerationer (Fig. 6A og B). Ved biopsi og histologisk undersøgelse ses granulomatøs inflammation, og patienten skal henvises til udredning for morbus Crohn.

Ved svære tilfælde af RAS, sen debut, atypisk lokalisation af aftør og almensymptomer er der grundlag for henvisning af patienten til udredning for underliggende systemisk sygdom. Differentialdiagnostiske overvejelser omfatter virusinfektioner, herunder især recidiverende intraoral herpes simplex virusinfektion og herpes zoster (når der ikke længere er vesikler, og der er ulcerationer på ikkekeratiniseret slimhinde). Ved anamnesticke oplysninger om kutane, genitale og okulære ulcerative forandringer og arthritis bør morbus Behçet mistænkes. Andre væsentlige differentialdiagnoser er ulcerøs lichen planus, lupus erythematosus og pemfigoid.

Orale forandringer, der kan ses ved morbus Crohn



Fig. 6. A. 18-årig pige med mukosale hyperplasier i sulcus alveolobuccalis (bilateralt) med smertefulde fibrindækkede ulcerationer. **B.** En anden yngre patient med fortykkelse af faciale gingiva med superficiele fibrindækkede ulcerationer. Udtalte smerter ved palpation og sondering.

I begge tilfælde blev der taget biopsi, som viste forekomst af granulomatøs inflammation, og begge patienter blev henvist til udredning for morbus Crohn.

Fig. 6. A. 18-year-old girl with mucosal hyperplasia in the alveolar buccal mucosa (bilaterally) with painful ulcerations covered with fibrin. **B.** Another younger patient with hyperplasia of the facial gingiva with superficial ulcerations covered with fibrin. Extensive pain upon palpation and examination.

In both cases, a biopsy was taken, which showed granulomatous inflammation and both patients were referred for diagnosis of Crohn's disease.

IMMUNMEDIERED E OG AUTOIMMUNE SYGDOMME

Oral lichen planus

Lichen planus er en kronisk inflammatorisk hud- og slimhinde-sygdom. Den eksakte ætiologi er endnu ukendt, men en T-celle-medieret immunreaktion mod komponenter i de basale epitelceller antages at være involveret. Oral lichen planus ►

optræder hos 2 % af befolkningen, og især kvinder i 40-60-årsalderen. Den ulcerøse type af oral lichen planus er kendetegnet ved tilstedeværelse af en eller flere fibrinbelagte ulcerationer. Ulcerationerne kan være til stede på såvel keratiniseret som ikkekeratiniseret slimhinde, men de ses oftest på områder af slimhinden, der er udsat for traume, dvs. kindslimhinden og tungs siderande (Fig. 7). Den ulcerøse type ses hyppigt sammen med én eller flere af de andre undertyper, især den erytematøse og retikulære type, og med symmetrisk, bilateral tilstedeværelse. Patienter med erytematøse og ulcerøse forandringer har stort set altid ubehag og sviende, brændende smerter, især i forbindelse med fødeindtagelse og tandbørstning. Diagnosen stilles på baggrund af det kliniske og histopatologiske billede. Det kan dog undertiden være vanskeligt at adskille oral lichen planus fra orale lichenoid reaktioner såvel klinisk som histopatologisk (18). Behandling med lokal steroid er ofte indiceret, og da OLP er en potentiel malign tilstand, indkaldes patienten til regelmæssig kontrolundersøgelse.

Væsentlige differentialdiagnoser er lichenoid reaktion, lupus erythematosus (både den diskoidale og den systemiske form), pemfigoid og andre bulløse sygdomme og graft versus host-disease (GVHD).

Orale likenoide reaktioner

Orale likenoide forandringer er typisk lokaliseret til det udløsende dentalmateriale som fx plast- og amalgamfyldninger, me-

Ulcerøs oral lichen planus



Fig. 7. 65-årig kvinde med sviende, brændende smerter i mundslimhinden og bilaterale forandringer i form af erytem og overfladiske, fibrinbelagte ulcerationer i kindslimhinden. De har været til stede gennem flere uger. En biopsi viste histopatologiske forandringer forenelige med oral lichen planus. Patienten blev sat i behandling med lokal steroidgel. Oral candidose udelukket inden behandlingsstart.

Fig. 7. 65-year-old female with itching and burning pain in the oral mucosa, and bilateral lesions in terms of erythema and superficial ulcerations covered with fibrin in the buccal mucosa. The ulcers had been present during several weeks. A biopsy showed histopathological changes compatible with the clinical diagnosis of oral lichen planus. The patient was treated with topical steroid gel. Oral candidosis was ruled out prior to treatment.

talkeramiske kroner og proteser. Likenoide reaktioner kan også opstå som en bivirkning ved en række lægemidler, bl.a. NSAID, antihypertensiva, allopurinol og antidiabetika (19). Desuden er allergi over for aromastoffer i bl.a. tandpasta og hudcremer hyppigt forekommende hos patienter med symptomgivende orale likenoide reaktioner og OLP (klinisk og biopsi-verificeret) (20). De kliniske forandringer kan variere i udtryk og omfatte hvide stregtegninger, papler og plak, erytematøse maculae eller papler og/eller fibrindækkede ulcerationer. Ved lægemiddelinduceret likenoide reaktioner optræder forandringerne typisk symmetrisk og bilateralt og især på kindslimhinde, tunge, gingiva og læber. Diagnosen likenoid reaktion stilles i øvrigt ofte på baggrund af unilateral tilstedeværelse af forandring (især ved tandrestaurering), tidsmæssig sammenhæng mellem forandringens opståen og fremstilling af tandrestaurering og forandringens remission ved fjernelse af restaurering. Ved lægemiddelinduceret likenoid reaktion afhænger diagnosen af, om der kan påvises en tidsmæssig sammenhæng mellem forandringens opståen og administrationen af det mistænkte lægemiddel, og om forandringen forsvinder ved seponering af lægemidlet og opstår på ny ved genoptaget behandling. Det er dog væsentligt at være opmærksom på, at forandringerne kan være flere måneder om at forsvinde efter seponering. Biopsi kan være påkrævet og vil ved likenoid reaktion vise elementer af histopatologiske forandringer, der ses ved "klassisk" lichen planus.

Erythema multiforme

Erythema multiforme (EM) er en akut immunmedieret reaktion, som manifesterer sig på hud og slimhinder, herunder mundslimhinden. EM optræder primært på huden, især på håndflader, fodsåler og ekstremiteternes ekstensorsider, hvor der typisk ses symmetriske, violette eller røde, velafgrænsede maculae eller papler, der er omgivet af en hvid og en rød ring. Nogle af disse kan udvikle sig til bullae (21). I mundslimhinden, især på læben og tungen, ses blæredannelser og overfladiske fibrindækkede ulcerationer med en rødlig randzone. Disse er ofte meget smertefulde. Årsagen til EM kendes ikke, men tilstanden kan opstå som en immunmedieret reaktion på infektion med fx herpes simplex virus (udløsende faktor i hovedparten af tilfældene), *Mycoplasma pneumoniae*, lægemidler (bl.a. NSAID, sulfonamider, penicilliner og antiepileptika), maligne tilstande (især ventrikel- og nyrekarinomer) eller autoimmune sygdomme (især inflammatorisk tarmsygdom). Hudbiopsi er diagnostisk. De lette former for EM (minor EM) udgør hovedparten og kan ofte behandles lokalt med kortikosteroider i kombination med antiseptiske præparater. Ved de alvorlige tilfælde af EM (EM major) ses feber, påvirket almentilstand og blæredannelser og ulcerationer på hud og slimhinder. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er livstruende mukokutane reaktioner, der oftest er udløst af et lægemiddel, fx sulfonamid eller allopurinol. Behandlingen er speciallægeopgave og foregår i hospitalsregi.

Pemfigoid

Benigt slimhindpemfigoid er en autoimmun sygdom, der hyppigt ses hos personer over 65 år og især hos kvinder.

Mundslimhinden er stort set altid afficeret, og de kliniske forandringer omfatter bullae (med serum eller blod) og overfladiske, smertefulde ulcerationer, hvor epitelet er forsvundet eller har løsnet sig (Fig. 8). Forandringerne kan være udbredte eller afgrænset til en bestemt region, fx gingiva i overkæbefronten. Hvis gingiva er involveret, ses ofte en deskvamativ gingivitis, som også kan forekomme ved oral lichen planus og ved pemfigus. Desuden kan der ses Nikolskys tegn, dvs. bullae, der kan forskydes hen over slimhinden (22).

Alle slimhinder, og undertiden huden, kan være afficeret. Hvis conjunctiva er afficeret, sker heling under ardannelse (symblepharon), som kan medføre blindhed. Sygdommen er kendetegnet ved tilstedeværelse af autoantistofferne (IgG og/eller IgA) rettet mod komponenter i epitel-basal-membran-komplekset, herunder hemidesmosomer (22). Det kliniske billede (og anamnesticke oplysninger om tilbagevendende bulladannelse) kan give mistanke om slimhindepemfigoid, men den endelige diagnose kræver en biopsi af en frisk bulla til almindelig lysmikroskopi/histologi (prøven sendes i formalin) og en biopsi perilæsionalt/peribulløst til direkte immunfluorescens (prøven sendes i histocon, transporttid maks. 48 timer). Ved almindelig histologisk undersøgelse ses en subepitelial bulladannelse, og ved direkte immunfluorescensundersøgelse ses lineær aflejring af IgG og complement 3 (C3), dvs. autoantistoffer mod komponenter i basalmembranen. Diagnosen kan også stilles ved indirekte immunfluorescens ved hjælp af en blodprøve fra patienten med cirkulerende autoantistoffer.

Ved mistanke om slimhindepemfigoid er det vigtigt, at diagnosen stilles tidligt i forløbet, og at pemfigus udelukkes. Hvis

diagnosen bekræftes, skal patienten henvises til egen læge, der vil varetage viderehenvisning til hudlæge og øjenlæge og relevant behandling (23).

Pemfigus

Pemfigus er en autoimmun bulløs hud- og slimhinded sygdom, der oftest ses hos personer over 50 år. Det er primært pemfigus vulgaris og pemfigus vegetans, som rammer mundslimhinden. Pemfigus er en sjælden sygdom, men udgør en vigtig differentialdiagnose, idet den ubehandlet er letal. Ofte debuterer sygdommen med orale manifestationer, idet over 50 % af patienterne har symptomer fra mundslimhinden, inden hudsymptomerne opstår. Symptomerne er ømhed og smerter, og klinisk ses diffuse erosive forandringer (der opstår efter bristning af bullae), og undertiden bullae. Forandringerne ses hyppigt i ganen, læbe- og kindslimhinden, tungens ventrale del og gingiva. Sygdommen er kendetegnet ved tilstedeværelse af autoantistoffer rettet mod desmosomerne, hvilket medfører intraepitelial bulladannelse. På huden og gingiva kan der ses Nikolskys tegn (24). Diagnosen stilles ved en biopsi af en frisk bulla til almindelig lysmikroskopi/histologi (prøven sendes i formalin) og en biopsi perilæsionalt/peribulløst til direkte immunfluorescens (prøven sendes i histocon, transporttid maks. 48 timer). Ved almindelig histologisk undersøgelse ses intraepitelial bulladannelse, og ved direkte immunfluorescensundersøgelse ses intraepitelial aflejring af IgG og C3. Diagnosen kan også stilles ved indirekte immunfluorescens ved hjælp af en blodprøve fra patienten med cirkulerende autoantistoffer. Niveauerne af autoantistofferne anti-desmoglein-1 og anti-desmoglein-3 i serum fluktuerer med sygdomsaktiviteten og kan anvendes til at monitorere denne og effekt af behandling (25). Såfremt diagnosen bekræftes, skal patienten henvises til egen læge eller hudlæge til behandling. Det er vigtigt, at diagnosen pemfigus vulgaris stilles så hurtigt som muligt for hurtigt at kunne iværksætte behandling (23).

Oral slimhindepemfigoid



Fig. 8. 62-årig kvinde med ulcerationer på faciale gingiva, hvor der tidligere har været bulladannelser. Diagnosen slimhindepemfigoid blev bekræftet ved konventionel formalinfixeret biopsi og ved direkte immunfluorescens på frysefikseret biopsi.

Fig. 8. 62-year-old female with ulcerations on facial part of gingiva, where bullae have been present previously. The diagnosis mucosal pemphigoid was confirmed by conventional formalin-fixed biopsy and by direct immunofluorescence on freeze-fixed biopsy.

Lupus erythematosus

Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en inflammatorisk autoimmun bindevævssygdom, som primært afficerer hud, led, serøse hinder, nyrer og centralnervesystemet. SLE forekommer 10 gange hyppigere hos kvinder end hos mænd. Debutalderen er 20-30 år. Årsagen til SLE er ukendt, men både genetiske og miljømæssige faktorer spiller en rolle. Der kan ofte påvises cirkulerende serumautoantistoffer, herunder dobbeltstrengt DNA (dsDNA-antistoffer). To tredjedele af patienterne har hudforandringer, bl.a. ”sommerfugleeksantem” eller diskoid lupus erythematosus (DLE). Orale forandringer ses hos 5-25 % af patienterne med SLE, fortrinsvis i ganen, i kindslimhinden, på gingiva og prolabet som hvidlige forandringer af varierende udseende, erytem og ulcerationer (26,27) (Fig. 9). DLE er begrænset til hud og/eller slimhindeoverflader. Den diskoid forandring er kendetegnet ved et centralt erytem omgivet af en let eleveret, hvidlig randzone med tynde, hvidlige irradierende stregtegninger (penselstrøg). I det centrale erytem kan ses hvidlige papler/noduli og undertiden teleangiektasier. Slimhindeulcerationer indgår i klassifikationskriterierne for SLE.

Diskoid lupus erythematosus i kindslimhinde



Fig. 9. 40-årig kvinde med diskoid lupus erythematosus-forandring i kindslimhinden, kendetegnet ved erytem centralt - her tillige ulceration - med hvidlige papler/noduli og hvide irradierende stregtegninger (penselstrøgslignende) i periferien.

Fig. 9. 40-year-old female with a discoid lupus erythematosus lesion in the buccal mucosa, characterized by a central erythema centrally - here also an ulceration - with white papules/nodules and white irradiating striations in the periphery.

ULCERATIONER VED MALIGNNE NEOPLASIER

Nærværende artikel omhandler ikke oral cancer i detaljer, men da maligne orale neoplasier i nogle tilfælde primært manifesterer sig som en ulceration, skal de kort nævnes her.

Planocellulært karcinom

Den hyppigste kræftform i mundhulen er det planocellulære karcinom, som udgør ca. 95 % af tilfældene, og som udgår fra det orale flerlagede pladeepitel (28) (Fig. 10). De resterende 5 % omfatter bl.a. malignt melanom, lymfomer, sarkomer og adenokarcinomer (små spytkirtler). Eksponering for karcinogener, især tobak og alkohol, er velkendte risikofaktorer for udvikling af oral cancer (29,30). Humant papillomvirus-infektion synes også at spille en rolle, men primært for udvikling af orofaryngeale planocellulære karcinomer (31). Orale leukoplakier og oral lichen planus har potentiale til malign transformation (32). En nyere metaanalyse viser, at den maligne transformationsrate for oral lichen planus er ca. 1 % og 9,5 % for leukoplaki (33). Tidlig diagnostik er naturligvis afgørende for prognosen. Et sår, der ikke heler inden for 2-3 uger, skal derfor altid henvises til biopsi med henblik på vurdering af tilstedeværelse og sværhedsgraden af evt. epiteldysplasi og evt. malignitet. Nogle studier tyder på højere risiko for malignitetsudvikling ved moderat til svær epiteldysplasi, men betydningen af epiteldysplasi, herunder graden af epiteldysplasi, for risikoen for malignitetsudvikling er dog fortsat kontroversiel (34,35). I mere fremskredne stadier vil ulcerationen typisk blive større og mere kraterlignende, og der kommer regional lymfeknudevulst samt invasiv vækst til underliggende strukturer, dvs. bindevæv, muskelvæv og knogler. Det kan medføre smerter, øget blødningstendens, tandmobilitet og paræstieser og følelsesløshed.

Oralt planocellulært karcinom



Fig. 10. 60-årig mand med længerevarende sår og let hævelse på tungsens side. Patienten har sviende fornemmelse fra området. Han blev henvist til biopsi, som viste planocellulært karcinom.

Fig. 10. 60-year-old male with a long-lasting ulcer and slight enlargement on the margin of the tongue. The patient had itching sensation from the region. He was referred for a biopsy, which revealed presence of a squamous cell carcinoma.

ULCERATIONER VED HÆMATOLOGISK SYGDOM

B12-vitaminmangel og folatmangel

Mangel på B12-vitamin (kobalamin) og folat (vitamin B9) er de hyppigste årsager til megaloblastær anæmi. Begge vitaminer er vigtige for den normale modning af alle celler og er nødvendige for DNA-syntese. Vitamin B12-mangel kan opstå pga. utilstrækkelig indtagelse via kosten (fx ved en streng vegansk kost eller underernæring), pernicios anæmi, gastrisk bypass-resektion og intestinal malabsorption (fx ved inflammatorisk tarmsygd om eller cøliaki). Pernicios anæmi er en autoimmun sygdom, hvor der kan påvises både antigastriske parietalceller og anti-intrinsic factor antistoffer. Atrofisk gastritis, langtidsbehandling med protonpump hæmmere, H2-receptorantagonister eller metformin eller *Helicobacter pylori*-infektion kan også medføre forringet absorption af B12-vitamin (36,37). Folatmangel kan opstå som følge af alkoholmisbrug eller underernæring, øget forbrug af folat (ved hæmolyse eller graviditet), malabsorption (fx pga. gastrisk bypass-resektion, inflammatorisk tarmsygd om og cøliaki). Lægemidler, som er folinsyreanaloger fx methotrexat og trimethoprim-sulfamethoxazol og nukleinsyreanaloger (5-fluoruracil, zidovudin) kan også være forbundet med udvikling af aftelignende orale ulcera.

Neutropeni

Neutropeni er defineret som et abnormt lavt antal cirkulerende neutrofile granulocytter i perifert blod (dvs. under 1,5 milliarder celler / l). Årsagerne til neutropeni kan være medfødte eller erhvervede (bl.a. sygdomme i knoglemarven). Neutropeni kan også udløses af lægemidler, fortrinsvis antiepileptika, antibiotika, antityroide midler, antiinflammatoriske midler og antihistamin. Patienter med neutropeni har øget infektionsrisiko (især

for bakterielle infektioner), og risikoen er relateret til graden af neutropeni. Hos børn kan det være hyppige tilfælde af otitis media og pneumonier eller andre alvorlige infektioner. Invasive svampeinfektioner kan også forekomme. Orale manifestationer er hyppige og karakteriseret ved multiple aftelignende ulcerationer, som optræder på tungen, i ganen, på gingiva og læber. Der kan desuden ses abscesdannelse, gingivitis og parodontitis og øget forekomst af bakterielle infektioner og svampeinfektioner. Kongenit cyklisk neutropeni er en cyklisk variation i antal neutrofile granulocytter, som skal påvises ved at tage blodprøver tre gange pr. uge i seks uger (38). Diagnosen stilles selvstændigt

ved blodprøve. Udredning af tilgrundliggende årsag til svær neutropeni samt behandling foregår i hospitalsregi.

Ved leukæmi kan der opstå ulcerationer som følge af neutropeni. Sårhelingen er forsinket, og der kan opstå nekroser. Herudover vil den øgede infektionstendens være ledsaget af øget blødningstendens pga. trombocytopeni (39). Kutant T-celle lymfom er sjældent i mundhulen, men kan debutere i mundslimhinden med multiple orale ulcera, før der optræder hudforandringer (40). Den mest almindelige subtype er mycosis fungoides, som giver ulcerationer og erytematøs plak på tungen, i ganen og på gingiva (40). ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

WOUNDS IN THE ORAL MUCOSA

Wounds are frequent in the oral mucosa, and traumatic ulcers comprise the majority. The term *vulnus* is used for wounds triggered by exogenous factors, e.g. trauma from biting, sharp food substances or a sharp, fractured tooth. This type of wound is characterized by acute onset and typically heals within 7 to 10 days. An ulcer, on the other hand, may heal more slowly, and this type of wound occurs due to endogenous factors, i.e. local or systemic diseases. The most frequent causes of oral mucosal ulcers are infection (especially viral infections), immune-mediated disease (e.g. lichen planus and inflammatory bowel disease), immune-related reactions (e.g. medication-induced reactions), autoimmune diseases (e.g. pemphigoid or lupus erythematosus) or malignant neoplasia. It is obvious that a detailed patient history and a thorough clinical examination are crucial for the identi-

fication of a possible triggering cause for one or more ulcers in the oral mucosa, and for deciding on further investigation, including biopsy and supplementary paraclinical tests, if the cause is unclear, and especially with accompanying systemic symptoms. Malignant neoplasms with ulceration can sometimes be difficult to distinguish from conditions with benign ulcerations. A patient with an ulcer that does not show clear signs of healing within 2-3 weeks must therefore always be referred urgently for suspicion of malignancy. In addition, severe cases of recurrent aphthous stomatitis should lead to differential diagnostic considerations and referral for investigation for underlying systemic immune-related disease. This article reviews the most common diseases associated with ulcerations and differential diagnostic considerations in related to those conditions.

LITTERATUR

1. Regezi JA, Zarbo RJ, Daniels TE, Greenspan JS. Oral traumatic granuloma. Characterization of the cellular infiltrate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:723-7.
2. Hirshberg A, Amariglio N, Akrish S et al. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia. A reactive lesion of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol* 2006;126:522-9.
3. Carlson DL. Necrotizing sialometaplasia: a practical approach to the diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:692-8.
4. Helsted L, Schiødt M. Nekrotiserende sialometaplasia. *Tandlægebladet* 2010;114:556-9.
5. Prætorius F. Orale virusinfektioner. *Tandlægebladet* 2002;106:464-76.
6. Sjöberg WA, Jontell M. Orale virusinfektioner. *Tandlægebladet* 2016;120:522-9.
7. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 1998;26:541-53.
8. Jones AC, Freedman PD, Phelan JA et al. Cytomegalovirus infections of the oral cavity. A report of six cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:76-85.
9. STATENS SERUM INSTITUT. Stor stigning i syfilis. (Set 2023 juni). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2022/stor-stigning-i-syfilis>
10. Leão JC, Gueiros LA, Porter SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics* 2006;61:161-6.
11. Krawiecka E, Szponar E. Tuberculosis of the oral cavity: an uncommon but still a live issue. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32:302-6.
12. Langholz Kristensen K, Lillebæk T, Holm Petersen J et al. Tuberculosis incidence among migrants according to migrant status: a cohort study, Denmark, 1993 to 2015. *Euro Surveill* 2019;24:1900238.
13. Samaranyake LP, Keung Leung W, Jin L. Oral mucosal fungal infections. *Periodontol* 2000 2009;49:39-59.
14. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134:200-7.
15. Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2011;17:755-70.
16. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2016;34:475-81.
17. Bankvall M, Sjöberg F, Gale G et al. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous

- stomatitis. *J Oral Microbiol* 2014;6:25739.
18. 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 (Supp):S25.e1-12.
 19. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol* 2017;30 (Supp 1):S54-S67.
 20. Larsen KR, Johansen JD, Reibel J et al. Symptomatic oral lesions may be associated with contact allergy to substances in oral hygiene products. *Clin Oral Investig* 2017;21:2543-51.
 21. Samim F, Auluck A, Zed C et al. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am* 2013;57:583-96.
 22. Di Zenzo G, Carrozza M, Chan LS. Urban legend series: mucous membrane pemphigoid. *Oral Dis* 2014;20:35-54.
 23. Hansen MS, Klefter ON, Julian HO et al. Management of patients with ocular manifestations in vesiculobullous disorders affecting the mouth. *Oral Dis* 2017;23:849-53.
 24. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17026.
 25. Avgerinou G, Papafragkaki DK, Nasiopoulou A et al. Correlation of antibodies against desmogleins 1 and 3 with indirect immunofluorescence and disease status in a Greek population with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:430-5.
 26. Schiødt M. Oral manifestations of lupus erythematosus. *Int J Oral Surg* 1984;13:101-47.
 27. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021;80:14-25.
 28. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA et al. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A National Cancer Data Base report. *Head Neck* 2002;24:165-80.
 29. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1999;83:1-4.
 30. Reibel J. Tobacco and oral Diseases. Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract* 2003;12 (Supp 1):22-32.
 31. Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. *APMIS* 2010;118:510-19.
 32. Porter S, Gueiros LA, Leão JC et al. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:603-11.
 33. Reibel J, Gale N, Hille J et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. WHO Classification of Head and Neck Tumors, 4th ed. WHO/IARC, Lyon, France; 2017:112-5.
 34. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S et al. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis* 2021;27:1947-76.
 35. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F et al. A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020;42:539-55.
 36. Briani C, Dalla Torre C, Citton V et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013 15;5:4521-39.
 37. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: Clinical implications. *Adv Nutr* 2018;9:511S-8S.
 38. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.
 39. Francisconi CF, Caldas RJ, Oliveira Martins LJ et al. Leukemic oral manifestations and their management. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:911-5.
 40. Rosebush MS, Allen CM, Accurso BT et al. Oral mycosis fungoides: a report of three cases and review of the literature. *Head Neck Pathol* 2019;13:492-9.