



Suun kudoksissa voi ilmetä muutoksia tai vaurioita, jotka johtuvat sairaudesta, joka pääasiassa vaikuttaa muihin kehon osiin. Yleissairauksien ilmeneminen suussa voi vaihdella suuresti sekä esiintymistiheyden että ensioireiden suhteen. Yleissairauksien suuoireet voivat ilmaantua akuutin tai kroonisen yleissairauden ensioireina jopa vuosia ennen systeemisiä oireita ja taudin diagnosointia. Toisaalta patologiset prosessit suun alueella voivat vaikuttaa potilaan yleisterveydentilaan. Kun elinaika pitenee ja sairauksien hoito kehittyy yhä monimuotoisemmaksi ja tehokkaammaksi, on todennäköistä, että henkilöiden määrä, jotka kärsivät yleissairauksien aiheuttamista suuoireista, kasvaa edelleen.

Jotta potilaan elämänlaatu parane, on tärkeää, että mahdolliset suuoireet hoidetaan nopeasti ja asianmukaisesti. Hammaslääkärillä on näin ollen tärkeä rooli mahdollisten yleissairauksien epäilemissä ja potilaiden jatkohoitoon ohjaamisessa. Esimerkiksi suun löydöksiin liittyvä vatsakipu, ripuli ja muu suolisto-oireilu ovat hammaslääkärille varoitusmerkkejä, ja potilas tulee lähettää nopeasti jatkotutkimuksiin. Potilaan seuranta yhteistyössä hoitoon osallistuvien lääkärin kanssa on tärkeää, koska suumanifestaatioiden paheneminen voi viitata sairauden aktiivisuuden kohoamiseen.

Yleissairauksien ilmentymät suussa – osa 1

Karin Garming Legert, Anne Marie Lyng Pedersen, Gita Gale, Victor Tollemar, Hellevi Ruokonen, Saara Kantola, Cecilia Larsson Wexell, Bente Brokstad Herlofson

Yleissairauden puhkeaminen tai paheneminen voi aiheuttaa suumuutoksia ja -oireita. Toisaalta suun limakalvojen tai leukojen alueen patologinen muutos voi suoraan tai epäsuorasti heijastua yleisterveysteen. Yleissairaudet voivat myös heikentää suun ja kasvojen alueen toimintaa tai vaikuttaa potilaan suun terveysprofiiliin.

Tämän artikkelin osassa 1 käsitellään granulomatoottisten sairauksien ja anemioiden ilmentymiä suussa. Osassa 2 käsitellään lääkkeisiin liittyvää leuan osteonekroosia, osteoradionekroosia, kroonista käänteishyljintää ja virusinfektioita. Ihotautien suumanifestaatioita kuvataan myöhemmin teema-artikkelisarjassa.

Granulomatoottiset sairaudet

Granulomatoottiset sairaudet kuuluvat suureen ryhmään tauteja, joilla on yhteisenä histologisena piirteenä granuloomien muodostuminen. Granulooma on tulehdussolujen kertymä, jossa on fuusioituneitten makrofagien muodos-

Kliininen merkitys

Suuontelon huolellinen tutkimus voi paljastaa löydöksiä, jotka viittaavat taustalla olevaan yleissairauteen. Lisäksi se mahdollistaa sekä sairauden että sen aiheuttamien suuoireiden varhaisen diagnosoinnin ja hoidon. Siksi hammaslääkärin tietoisuus suun ja yleisterveyden välisestä yhteydestä on tärkeää.

tamia monitumaisia jättisoluja. Hammaslääkärin kannalta granulomatoottisista sairauksista erityisen tärkeitä ovat orofasiaalinen granulomatoosi, Crohnin tauti ja Melkersson-Rosenthalin oireyhtymä (MRS).



Kuva 1. Huulen limakalvon turpoama orofasiaalisessa granulomatoosissa.



Kuva 2. Mukulakivi-ilmio vasemman posken limakalvossa orofasiaalisessa granulomatoosissa.



Kuva 3. Mukulakivi-ilmio suulaessa orofasiaalisessa granulomatoosissa.



Kuva 4. Limakalvokielekkeiden muodostusta orofasiaalisessa granulomatoosissa.



Kuva 5. Ikenen hyperplasia orofasiaalisessa granulomatoosissa.

Pohjoismainen
teema 2024:
Suläläketiede

Orofasiaalinen granulomatoosi

Määritelmä

Orofasiaalinen granulomatoosi (OFG) on krooninen suun limakalvon, huulien ja kasvojen alueen granulomatoottinen tauti. OFG voi edeltää Crohnin tautia, ilmetä samanaikaisesti sen kanssa tai sen diagnosoinnin jälkeen (1). OFG:n ja Crohnin taudin välinen yhteys on tunnettu useita vuosikymmeniä, sillä sairauksilla on yhteisiä kliinisiä ja histopatologisia piirteitä, mutta OFG:n kehittymisen syy on edelleen epäselvä. On erimielisyyttä siitä, onko OFG erillinen sairaus vai osa Crohnin taudin kirjoja silloin, kun se esiintyy yhdessä Crohnin taudin kanssa (1). Joidenkin tutkijoiden mielestä OFG:tä tulisi kutsua oraalisiksi Crohnin taudiksi, kun se esiintyy suoliston Crohnin taudin yhteydessä. Sen sijaan toisten tutkijoiden mielestä OFG:tä tulisi pitää erillisenä sairautena.

Ikä ja ilmaantuvuus

OFG voi ilmetä missä tahansa iässä, mutta yleisimmin se ilmenee lapsilla

ja nuorilla aikuisilla (1, 2). Se on melko harvinainen sairaus, jonka vallitsevuus on 0,1–0,8 % (3). Terminologian epäselvytydet vaikeuttavat vallitsevuuden vertaamista maiden välillä.

Altistavat tekijät

OFG on monimuotoinen sairaus, ja sen taustalla vaikuttavat todennäköisesti monenlaiset altistavat tekijät. Useimmissa tutkimuksissa kuvattuja altistavia tekijöitä ovat ympäristötekijät, geneettiset tekijät, immuunijärjestelmän häiriöt ja epätasapainoinen suun mikrobisto. On vaikea arvioida, onko jokin näistä neljästä altistavasta tekijästä tärkeämpi kuin toinen (kuva 6).

Crohnin taudin yhteydessä ilmenevälle OFG:lle havaitaan geneettistä alttiutta, mutta geneettisestä alttiudesta yksin ilmenevälle OFG:lle ei ole näyttöä. Yhteys Crohnin tautiin on saanut tutkijat tarkastelemaan geneettisiä variaatioita nukleotideja sitovan oligomerasaatiidomeenin sisältävän proteiini 2:n (NOD2) geenissä, mutta toistaiseksi niihin liittyvästä geneettisestä alttiudesta

ei ole olemassa vankkaa näyttöä (3, 4).

Yliherkkyys elintarvikkeiden ainesosille ja lisäaineille on useissa tutkimuksissa liitetty OFG:n etiologiaan, sillä 60–68 % OFG-potilaista kärsii ruoka-aineallergioista (6, 7). Erityisesti bentsoaattia tai kanelia sisältäviä ruoka-aineita on esitetty laukaiseviksi tekijöiksi.

Syyksi OFG:hen liittyville immuunijärjestelmän häiriöille on ehdotettu poikkeavaa immuunivastetta laukaisinantigeenille. T-solujen, B-solujen ja makrofagien läsnäoloa analysoivien tutkimusten perusteella on ehdotettu, että immuunivaste OFG:ssä on T-auttaja 1-tyyppiä (8, 9). Suun mikrobiston dysbioosi eli epätasapainotila voi olla osallisena OFG:n kehittämisessä, vaikka sen tarkkaa altistavaa mekanismia ei tunneta (10, 11).

Kliiniset tunnusmerkit

OFG:n kliiniset tunnusmerkit vaihtelevat yksilöllisesti. Tauti voi ilmetä huulissa, poskissa, ikenissä, kielessä, suulaessa ja suun pohjassa. Yleisin oire on



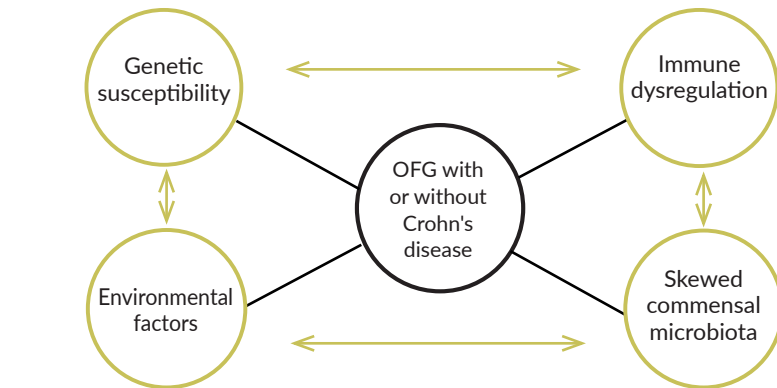
huulien ja kasvojen turvotus. Turvotus voi kehittyä useiden tuntien tai päivien kuluessa, ja se muistuttaa angioedeemaa ja IgE-välitteisiä allergisia reaktioita. OFG voi myös aiheuttaa suupielien angulaarista keiliittiä (huulitulehdus), mukulakivimäisiä limakalvomuutoksia, haavaumia, hetuloita, limakalvoharjanteita ja hyperplastista ikenen turvotusta ja punoitusta (1, 5). Useimmiten samanaikaisesti ilmenee useita sairauden tunnuspiirteitä (kuvat 1–5).

Diagnostiikka

Diagnoosi perustuu kliinisiin, histologisiin ja immunopatologisiin löydöksiin sekä anamneesiin. Valitettavasti kliinisten oireiden tulkinnassa on usein viivettä. Kliiniset löydökset yhdessä esitietojen kanssa riittävät OFG:n diagnosointiin, koska biopsiassa ei aina näy tyypillistä granuloomanmuodostusta. Inkisiobiopsian tulee olla syvä (ja ulottua epiteelin alla olevaan sidekudokseen). Se on otettava alueelta, jossa on turvotusta ja palpoituvaa massaa.

Erotusdiagnostiikka

Melkersson-Rosenthalin oireyhtymä (MRS) on harvinainen sairaus, joka aiheuttaa orofasiaalioreiden triadin (ks. jäljempänä). OFG:n tavoin tauti alkaa usein lapsuudessa tai nuoruusiässä. Sarkoidoosi on granulomatoottinen sairaus, joka tyypillisesti vaikuttaa keuhkoihin, mutta se voi ilmetä myös muissa elimissä, kuten ihossa, imusolmukkeissa ja suussa. Tauti voi aiheuttaa suun limakalvolla punoitusta, haavaumia ja ei-juustomaisia (kaseatio) granuloomia. Angioedeema on tila, joka aiheuttaa suun ja kasvojen alueen turvotusta, useimmiten huulissa. Yliherkkyys tai allergiset reaktiot ruoalle, lääkkeille tai hammashoitoaineille voivat aiheuttaa turvotusta ja tulehdusta suun ja kasvojen alueella. Sekä angioedeema että yliherkkyys alkavat useimmiten nopeasti. Granulomatoottinen polyangiitti (aiemmin nimeltään Wegenerin granulomatoosi) voi myös vaikuttaa suun limakalvoon ja aiheuttaa pienten verisuonten granulomatoottista tulehdusta



Kuva 6. Todennäköinen teoria orofasiaalisen granulomatoosin etiologian taustalla.

ja nekrotisoivaa vaskuliittia (12). Granulomatoottiselle polyangiitille ovat tyypillisiä nenä- ja sivuontelo-oireet sekä vaikutukset keuhkoihin ja munuaisiin. Ylähengitystiet ovat sen tavallisin esiintymispaikka. ”Mansikkamainen” ientulehdus voi olla ensimmäinen granulomatoottisen polyangiitin oire suuontelossa. Kun epäillään granulomatoottista polyangiittia, suositellaan lähetettä sisätautilääkärille.

Granuloomien histopatologiset löydökset voivat johtua myös vierasesinereaktiosta materiaaleihin, kuten hammastäytteisiin tai oikomiskojeisiin. Tuberkuloosi on myös krooninen granulomatoottinen infektio tauti, tyypillisesti keuhkosairaus, mutta se voi ilmetä eri puolilla kehoa, myös suuontelossa. Tuberkuloosin esiintyvyys on suurempi kehitysmaissa tai immuunipuutteellisilla potilailla. Se voi esiintyä suuontelossa ja leukaluussa, useimmiten alaleuan pehmytkudoksessa. Mahdollisia leviämisreittejä keuhkoista suuhun ovat hematogeeninen ja/tai lymfaattinen leviäminen äskettäisiin hampaidenpoistokohtiin tai limakalvohaavaumiin. Kliinisesti tuberkuloosiin liittyvät suumuutokset voivat muistuttaa suun limakalvon peripikaalisia leesioita, paiseita tai haavaumia, ja niihin voi liittyä lymfadenopatiaa.

Hoito

OFG-potilailta on tärkeää selvittää, liittyvätkö suuoireet maha-suolikanavan tulehdukseen. Tutkimukset osoittavat, että 54 %:lla potilaista, joilla on OFG ilman maha-suolikanavan oireita, on kolonoskopian kudosnäytteissä makro- ja/tai mikroskooppinen tulehdus (1). Lähetettä maha-suolikanavan täyhystykseen tulisi harkita. On tärkeää, että hoitoon sovelletaan monialaista lähestymistapaa. Ruokavaliomuutosten tulisi laukaisevien ruokien välttämisen ohella olla yksi ensimmäisistä aspekteista OFG:n hallinnassa. On ehdotettu, että bentsoaatit ja kaneli laukaisevat sairauden tai pahentavat sitä. Tutkimukset ovat osoittaneet, että oireet vähenevät, kun ruokavaliosta karsitaan bentsoaatti ja kaneli (6, 13). Ruoka-aineyliherkkyiden testaamista suositellaan.

OFG:hen liittyvän tulehduksen hoitamiseen voidaan käyttää useita erilaisia lääkkeitä, kuten paikallisia ja systeemisiä kortikosteroideja, immuunivasteen muuntajia ja antibiootteja.

Ennuste

OFG on krooninen ja uusiutuva sairaus. Ennuste riippuu taudin vakavuudesta ja hoitovasteesta. OFG:n ja Crohnin taudin ilmentyminen yhtä aikaa liittyy vaikeahoitosempaan tautimuotoon.

Tulehduksellinen suolistosairaus

Tulehduksellisiin suolistosairauksiin (IBD) kuuluvat kaksi keskeistä maha-suolikanavan tautia, Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus. Ne ovat koko maha-suolikanavaan vaikuttavia kroonisia idiopaattisia eteneviä sairauksia (14). Crohnin tauti voi esiintyä missä tahansa maha-suolikanavan osassa, yleisimmin terminaalisen sykkärsuolen ja koolonin alueella, kun taas haavainen paksusuolitulehdus ilmenee paksusuolella. Suolenulkoisia oireita esiintyy 5–50 %:ssa kaikista IBD-tapauksista, ja niihin lukeutuvat uveiitti, spondyloartropatia ja primaarinen sklerosoiva kolangiitti (15). Viimeksi mainittu tulisi diagnosoida mahdollisimman varhain, koska siihen liittyy suurentunut kolangiokarsinooman riski (16). Suoioireet voivat ilmetä vuosia ennen systeemisiä oireita ja IBD:n diagnoosia. Näin ollen hammaslääkäreillä on tärkeä rooli suumuutosten varhaisessa havaitsemisessa ja potilaan ohjaamisessa jatkotutkimuksiin.

Crohnin tauti on pitkäaikainen, uusiutuva sairaus, johon liittyy segmentaalinen ja transmuraalinen suolistotulehdus. Suun limakalvo voi olla osallisena. Granuloomien esiintyminen suolen limakalvossa on yksi taudin tunnusmerkeistä. Lapsuudessa alkava sairaus voi hoitamattomana johtaa kasvun heikkenemiseen (17, 18). Kun suoliston Crohnin taudin yhteydessä esiintyy suulöydöksiä, osa kutsuu tautia oraalisiksi Crohnin taudiksi. Toiset pitävät löydöksiä OFG:na, joka katsotaan erilliseksi kokonaisuudeksi (1).

Haavainen paksusuolitulehdus on myös uusiutuva ja krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (IBD). Sille on ominaista limakalvotulehdus, joka alkaa distaalisesti ja voi edetä proksimaalisesti koko koolonin alueelle (19).

Ikä ja ilmaantuvuus

IBD:n ilmaantuvuus on maailmanlaajuisesti kasvussa, erityisesti hiljattain teollistuneissa maissa. Crohnin taudin ilmaantuvuus on 0,4–22,8 tapausta 100 000 henkilöä kohden vuodes-

sa, ja haavaisen paksusuolitulehduksen ilmaantuvuus 2,4–44,0 tapausta 100 000 henkilöä kohden vuodessa (14, 15). Ilmaantuvuusluvut ovat korkeimmat Ruotsissa, Kanadassa ja Skotlannissa.

Suoioireita ilmenee IBD:ssä 0,7–37 % aikuisilla ja 7–23 % lapsilla (20–23). Ilmaantuvuuden vaihtelu saattaa johtua erilaisista tutkimusasetelmista sekä tutkimuspopulaatioiden koosta ja tyyppistä.

Crohnin tauti voi ilmaantua missä tahansa iässä, joskin useimmilla se diagnosoidaan ennen 30 vuoden ikää. Myös 70–80 vuoden iässä on pieni huippu ilmaantuvuudessa. Varhaislapsuuden infektioilla on esitetty olevan Crohnin taudilta suojaava vaikutus (24). Oletus on, että lapsuudenaikaiset infektiot luovat tasapainon proinflammatoristen ja toleranssia indusoivien mekanismien välille, mikä puolestaan suojaa patologisilta antigeeniärsykkeisiin kohdistuvilta tulehdusvasteilta. Useat tutkimukset osoittavat, että kehittyneissä maissa Crohnin taudin esiintyvyys on suurempi kuin kehittyvissä maissa.

Haavainen paksusuolitulehdus voi ilmaantua missä tahansa iässä. Taudille on raportoitu kaksihuippuinen ikäjakama. Ensimmäinen huippu on toisella tai kolmannella vuosikymmenellä ja toinen huippu 50–80 ikävuoden välillä. Korkein ilmaantuvuus on 20–29-vuotiailla (25).

Kliiniset tunnusmerkit

IBD:n kliiniset tunnuspiirteet vaihtelevat yksilöittäin, mutta useimmilla potilailla on vatsakipua, ripulia ja laihtumista. Kuume ja väsymys eivät ole IBD-potilailla harvinaisia. Aliravitsemuksesta ja lääkkeitä johtuvat IBD:n suoioireet voivat olla spesifisiä tai epäspesifisiä. Aftamaiset haavaumat, huulien turvotus, suupielirikkouma, limakalvokielekkeet ja mukulakivimäiset limakalvovauriot ovat vahvemmin Crohnin tautiin viitettäviä. Suun limakalvohaavaumat ovat yhteydessä Crohnin taudin aktiiviseen vaiheeseen, ja ne muistuttavat maha-suolikanavassa havaittuja haavaumia.

Suun haavaumat voivat kuitenkin persistoida ja pysyä kroonisina samassa kohdassa paranematta.

Haavaisen paksusuolitulehdukseen liittyvät suoioireet voivat olla spesifisiä tai epäspesifisiä. Pyostomatitis vegetans on haavaiselle paksusuolitulehdukselle spesifinen tila, jolle ovat tunnusomaisia märkärakkulat ikenissä. Haavaisen paksusuolitulehdukseen liittyviin epäspesifisiin suoioireisiin kuuluvat toistuvat aftamaiset haavaumat, atrofien glossiitti, polttava tunne suun limakalvossa, suupielirikkoumat, suun kuivuus, makuhäiriöt, halitoosi ja parodontiitti (25, 26). Suumuutokset voivat olla oireettomia ja esiintyä ennen aktiivista tautia tai rinnakkain sen kanssa. Kariesta ja parodontaalaisairauksia esiintyy useammin potilailla, joilla on IBD (23, 27).

Patogeneesi

IBD:n etiopatologiaa ei edelleenkaan tunneta, mutta se on monitekijäinen ja sisältää monimutkaisen vuorovaikutuksen geneettisen alttiuden, muuttuneen suolistomikrobiston ja ympäristötekijöiden välillä. Tämä johtaa immuunivasteiden säätelyhäiriöihin (28). On kuitenkin vaikea arvioida, onko jokin näistä tekijöistä toista tärkeämpi.

Geneettinen alttius on tunnettu riskitekijä Crohnin taudin kehittymiselle. Ruotsalainen tutkimus vuodelta 2013 osoitti, että 14 prosentilla Crohnin tauti-potilaista oli sukulainen, jolla oli IBD. Genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset ovat tunnistaneeet yli 200 IBD:hen liittyvää alleelia, joista 37 on spesifisiä Crohnin taudille (29–31).

Altistavat tekijät

OFG:n tavoin myös Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen taustalla on useita altistavia tekijöitä, kuten ympäristötekijät, geneettinen alttius, immuunijärjestelmän häiriöt ja komensaalisen mikrobiston epätasapaino. Viivästynyt yliherkkyys elintarvikkeiden ainesosille ja lisäaineille, parantunut hygienia, vähentyneet varhaislapsuuden infektiot ja tupakointi ovat ympäristötekijöitä, jotka voivat suurentaa Croh-



nin taudin riskiä (32, 33). Jo 1950-luvun lopulla syntyi teoria suvuittain esiintyvistä IBD:stä, mutta vasta vuonna 2001 osoitettiin yhteys NOD2-geenimuunnosten ja Crohnin taudin välillä (3, 4). Jatkotutkimuksissa osoitettiin, että NOD2-muunnokset olivat yhteydessä vaikeaoireisempaan Crohnin tautiin (25).

On olemassa useita viitteitä siitä, miten mikrobisto vaikuttaa IBD:n kehittymiseen, mutta mitään tiettyä organismia ei ole ehdotettu tärkeimmäksi patogeeniseksi mikrobiksi. Sen sijaan näyttää siltä, että dysbioosi eli suoliston mikrobiomin epätasapaino vaikuttaa isännän ja mikrobien välisiin vuorovaikutuksiin (34). Oletetaan, että varhaislapsuuden infektiot luovat tasapainon tulehdusta edistävien ja toleranssia indusoiviin mekanismeihin, jotka puolestaan suojaavat antigeeniärsykykeisiin kohdistuvilta ylimitoitetuilta tulehdusvasteilta.

On usein ehdotettu, että hyvä hygienia ja antibioottien käyttö kehittyneissä maissa ovat riskitekijöitä IBD:n patogeenisissä (30, 31). Tätä hypoteesia tukevat kasvavat ilmaantuvuusluvut maissa, joiden asema on muuttumassa kehitysmaasta kehittyneeksi maaksi.

Tupakointi on parhaiten tutkittu altistava ympäristötekijä, ja se on yhteydessä kaksinkertaisesti suurentuneeseen Crohnin taudin riskiin (36). Muita riskitekijöitä ovat antibioottialtistus lapsuudessa ja ravintokuidun vähäinen saanti ruokavaliosta.

Diagnosointi

IBD:n diagnosoiminen perustuu useiden menetelmien yhdistelmään, johon kuuluvat kliiniset ja biokemialliset testit, ulostetestit (kalprotektiini), endoskooppiset tutkimukset, poikkileikkauskuvantaminen ja histologiset arvioinnit. Hammaslääkäri voi osallistua diagnosointiin, kun suumuutosten epäillään liittyvän systeemisiin sairauksiin. Crohnin taudin histopatologisiin tunnuspiirteisiin kuuluvat granuloomien muodostuminen ja fokaalinen tai läiskittäinen krooninen tulehdus, jossa on lymfotsyyttejä ja plasmasoluja, sekä musiinin

säilyminen aktiivisissa kohdissa. Tähän mennessä ei ole päästy yksimielisyyteen siitä, kuinka monta Crohnin taudille tyypillistä histopatologista piirrettä biopsiassa on oltava, jotta lopullinen diagnoosi voidaan tehdä. Epiteleoidisolugranuloomien läsnäolo ja jokin lisäpiirre riittää kuitenkin Crohnin tauti -diagnoosin vahvistamiseen (37). Haavaisella paksusuolitulehduksella ei ole spesifisiä diagnostisia histologisia piirteitä, mutta basaalinen plasmasytoosi, kryptan atrofia tai vääristymä ja nukkapinnan epäsäännöllisyydet ovat siihen viittaavia merkkejä. Granuloomien esiintyminen viittaa enemmän Crohnin tautiin (19).

Erotusdiagnoosi

Ärtyvän suolen oireyhtymä (IBS) on maha-suolikanavan sairaus, johon liittyy vatsakivun, turvotuksen ja poikkeavien suolenliikkeiden kaltaisia piirteitä. Infektioon liittyvä koliitti aiheutuu bakteeri- tai virusinfektioista, ja oireet voivat jäljitellä Crohnin taudin oireita. Divertikuliitti voi myös aiheuttaa paksusuolen seinämän pienten pussien tulehdusta tai infektiota, joka johtaa vatsakipuun. Keliakia on autoimmuunisairaus, joka johtuu gluteeni-intoleranssista ja jonka kliinisiä piirteitä ovat vatsakipu, ripuli ja imeytymishäiriö.

Hoito

IBD:tä hoidetaan tulehduskipulääkkeillä, immuunisalpaajilla (kortikosteroidit, 5-aminosalisylaattit, atsatiopriinit ja metotreksaatit) ja biologisilla lääkkeillä, kuten infliksimabilla (TNF- α -estäjä), vedolitsumabilla ja ustekinumabilla. Hoitoa antibiooteilla ja ravintolisillä, kuten vitamiineilla ja kivennäisaineilla, saatetaan myös tarvita. Ravitsemusterapia on avaintekijä taudin hoidossa, ja monet potilaat tarvitsevat lopulta leikkausta, vaikka se ei koskaan ole parantava hoitokeino (38). Potilaat, joilla tauti ilmenee suun limakalvolla, tarvitsevat usein paikallishoitoa steroideilla.

Ennuste

IBD:n ennuste riippuu useista tekijöistä, kuten taudin vakavuudesta, hoito-

myöntyvyydestä, elämäntavoista ja ruokavaliosta. Kun arvioidaan ennustetta ja komplikaatoriskiä, on tärkeää ottaa huomioon elämänlaatu, ei pelkästään sairauden lopputulos. Suoliston ulkopuoliset löydökset, kuten suuoireet, on yhdistetty vakavampaan IBD:n taudinkuvaan (36).

Melkersson-Rosenthalin oireyhtymä

Määritelmä

Melkersson-Rosenthalin oireyhtymä (MRS) on neuromukokutaaninen sairaus. Se voi ilmetä eri aikoina yksioireisena tai monioireisena. Tavallisin yksioireinen variantti on Miescherin keiliitti huulten granulomatoottisella turvotuksella.

Ikä ja ilmaantuvuus

MRS:n keskimääräinen puhkeamisikä vaihtelee 14 ja 39 vuoden välillä, mutta oireet alkavat usein 10–20 vuoden iässä. MRS:n ilmaantuvuus on 0,2–80 tapausta vuodessa 100 000 henkilöä kohden. Suuri vaihtelu raportoidussa ilmaantuvuudessa voi johtua sairauden harvinaisuudesta (39, 40).

Altistavat tekijät

Useat tekijät altistavat MRS:n kehittymiselle. Tiettyjen HLA-tyyppien aiheuttamaa geneettistä taipumusta, infektioita ja immunologisia tekijöitä sekä yliherkkyysoireita on esitetty altistaviksi tekijöiksi, vaikka tieteellistä näyttöä ei ole vielä (41, 42).

Kliiniset tunnuspiirteet

MRS:n tunnuspiirteenä on toistuvien oireiden triadi: suun ja kasvojen alueen turvotus, uusiutuva kasvohalvaus ja uurrekieli (lingua plicata). Yleisin oire on suun ja kasvojen alueen turvotus, joka ilmenee useimmiten ylähuulessa. Turvotusta voi ilmetä kuitenkin myös muilla alueilla, kuten poskissa, leuassa ja silmäkuoppaa ympäröivissä kudoksissa. Se voi olla persistoivaa, mutta useimmiten se on toistuvaa. Myös kasvohalvaus on yleensä toistuva, vaikka

joskus se voi myös persistoida. Kasvohalvaus on yleensä toispuolinen; kuitenkin noin kahdelle kolmasosalle potilaista, joilla on aluksi toispuolisia oireita, kehittyy vastapuolinen kasvojen halvaus. Uurrekieli on useimmiten oireeton. Histopatologisia löydöksiä ovat ei-juustomaiset epiteloidisolugranuloomat, perivaskulaarinen lymfosyyttinen infiltraatio ja turvotus (43).

Patogeneesi

MRS:n etiologiaa ei tunneta, mutta taustamekanismeista on esitetty erilaisia teorioita, kuten ruoka-aineyleihkerkkydet, reaktiot hammashoitomateriaaleille, bakteeri- ja virusinfektiot, immuunijärjestelmän säätelyhäiriöt, yhteys IBD:hen ja geneettinen alttius (44). Mitään erityisiä altistavia ruokaallergeeneja tai hammashoitomateriaaleja ei toistaiseksi tunneta.

Diagnosointi

Toistuva tai persistoiva suun ja kasvojen alueen turvotus, johon liittyy ainakin yksi kasvohalvaus- tai uurrekielilöydös, on riittävä MRS-diagnoosin tekemiseen. Vain 8–25 %:ssa tapauksista esiintyy täydellinen triadi, ja suun ja kasvojen alueen turvotus on yleisin oire. Histopatologisella analyysillä on diagnostista arvoa, vaikka kliiniset oireet saattavatkin riittää diagnoosiin. Sairaus on usein alidiagnosoitu, ja diagnoosin keskimääräisen viive on arviolta jopa yhdeksän vuotta.

Erotusdiagnostiikka

Sekä OFG että Crohnin tauti on suljettava pois, koska MRS saattaa muistuttaa näitä sairauksia. Koska orofasiaalinen turvotus on tavallisin MRS:n oire, sairaus on helppo sekoittaa OFG:hen tai Crohnin tautiin.

Hoito

Oireenmukaiseen hoitoon voi sisältyä ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) ja kortikosteroideja turvotuksen vähentämiseksi. Paikalliset kortikosteroidit voivat parantaa kliinistä ja histologista kuvaa, joskin tämä on



Kuva 7. Kielen yläpinta, jossa on kielinystysten atrofiaa anemiasta kärsivällä potilaalla.

usein väliaikaista. Antibiooteilla, kuten roksitromysiinillä ja minosykliinillä, on myös oireita vähentävä vaikutus. Crohnin taudin tavoin myös immunosuppressiivisista lääkkeistä voi olla apua MRS:ään.

Ennuste

MRS voi olla uusiutuva tai persistoiva, mutta hyvä suuhygienian ja laukaisevien tekijöiden välttäminen yhdessä asianmukaisen lääkityksen kanssa antavat parhaat edellytykset hyvälle ennusteelle.

Raudanpuuteanemia ja kroonisen sairauden aiheuttama anemia

Määritelmä

Maailman terveysjärjestö (WHO) määrittelee anemian hemoglobiinitasoksi, joka on miehillä alle 13 g/dl, naisilla 12 g/dl (raskausaikana < 11 g/dl) ja lapsilla alle 11 g/dl (45). Anemia on oire, ja anemian syy on aina tutkittava.

Rauta on hemoglobiinimolekyylin tärkeä komponentti. Raudanpuuteane-

mia on maailmanlaajuisesti tavallisin anemian tyyppi. Toiseksi yleisin tyyppi on kroonisen sairauden aiheuttama anemia. Sitä saattaa esiintyä autoimmuunitaudeissa, kuten nivelreumassa, syövässä (hematologiset ja kiinteät kasvaimet), infektioissa ja kroonisissa munuaistaudeissa. Sitä ohjaa immuunijärjestelmän patologinen aktivoituminen autoantigeenien, kasvaintigeenien tai mikrobiperäisten molekyylien vaikutuksesta. Immuunijärjestelmän patologinen aktivoituminen johtaa sytokiiniin vapautumiseen, mikä estää erytropoiesia, vähentää erytropoietiniä, lyhentää punasolujen puoliintumisaikaa ja nostaa seerumin hepsidiini- ja hypoferritiinatasoja (46, 47).

Altistavat tekijät/etiologia

Raudanpuuteanemian pääasiallinen syy on akuutti tai krooninen verenhukka; runsas kuukautisverenhukka, maha-suolikanavan verenvuoto, tulehdussellinen suolistosairaus (IBD), maha-suolikanavan syöpä ja lääkkeiden aiheuttamat mahahaavat, jotka johtuvat NSAID-lääkkeistä, asetyylisalisyylihapon, antikoagulantteista tai kortikosteroideista. Muita syitä ovat raudan riittämätön saanti ruokavaliosta, maksasairaudet, alkoholin väärinkäyttö, lisääntynyt punasolutuotannon tarve lapsuudenaikaisten kasvupyrähdysten ja raskauden aikana, heikentynyt raudan imeytyminen (potilailla, joille on tehty mahalaukun kokopoisto tai joilla on keliakia) ja hemolyysi (46, 47).

Kliiniset tunnuspiirteet

Kliinisten oireiden kirjo on laaja ja riippuu anemian vaikeusasteesta. Väsymys, hengenahdistus, heikkous, huimaus, päänsärky, sydämentykytykset, pica-oireyhtymä, ihon kalpeus ja koilonykia ovat yleisiä oireita. Suuoireisiin sisältyvät usein glossiitti, punoittavat täplät tai diffuusi limakalvon punoitus, suupielirikkouma, kandidiaasi, glossodynia, suun limakalvon arkuus ja polttava tunne, suun kuivuuden tunne ja makuherkkyyden heikkeneminen (kuva 7). Plummer-Vinsonin oireyhtymä on sai-



raus, johon liittyy raudanpuuteanemia, nielemisvaikeudet, suupielirikkoumat ja atrofinen glossiitti. Se luokitellaan syöpäriskiä suurentavaksi suun limakalvon, nielun ja ruokatorven sairaudeksi, joka altistaa levyepiteelisyövän kehittymiselle.

Diagnosointi ja hoito

Anemian kliininen diagnoosi on vahvistettava laboratoriokokeilla. Anemian syy on aina tutkittava taustasairauksien poissulkemiseksi. Raudanpuutetapauksissa anemia on yleensä mikrosyyttistä (punasolujen koko on poikkeavan pieni), kun taas kroonisen sairauden anemiassa se on normosyyttistä (punasolujen tilavuus on normaali, mutta soluja on vähän) ja normokromaattista (punasolujen väri on normaali) (taulukko 1). Raudanpuuteanemia ja kroonisen taudin aiheuttama anemia voivat ilmaantua samanaikaisesti. Raudanpuuteanemian ja sen suuoireiden hoitoon kuuluu taustalla olevan syyn, kuten maha-suolikanavan verenvuodon hoitaminen ja suun kautta otettavan rautalisän käyttö.

B₁₂-vitamiinin puute ja folaatin puute

Altistavat tekijät ja etiologia

Megaloblastisen anemian yleisimmät syyt ovat B₁₂-vitamiinin (kobalamiini) ja B₉-vitamiinin (folaatti) puutos. Molemmilla vitamiineilla on ratkaiseva rooli solujen normaalissa kypsymisessä, koska ne ovat välttämättömiä DNA-synteesille.

B₁₂-vitamiinin puutos voi johtua riittämättömästä ravinnonsaannista, kuten tiukasta vegaaniruokavaliosta tai aliravitsemuksesta, pernisioidista anemiasista, mahalaukun resektiosta ja suoliston imeytymishäiriöstä, kuten IBD:stä. Pernisioosi anemia on autoimmuunisairaus, jossa löytyy autovasta-aineita sekä mahalaukun parietaalisoluja että sisäistä tekijää kohtaan. Atrofinen gastriitti, pitkäaikainen hoito protonipumpun estäjillä, H₂-reseptorin salpaajilla tai metformiinilla tai *Helicobacter pylori*-infektio voivat olla yhteydessä B₁₂-vita-

Taulukko 1. Seerumin biokemiallisia löydöksiä erityyppisissä anemioissa.

	Raudanpuuteanemia	Kroonisen taudin aiheuttama anemia	B ₁₂ -vitamiinin puutos	Folaatin puutos
Hemoglobiini	< 13 g/dl miehillä < 12 g/d naisilla	Alhainen	Alhainen	Alhainen
Ery-RDW (anisosytoosi)	Alhainen < 15 %	Alhainen tai normaali	Korkea	Korkea
MCV	Alhainen < 80 fl	Normaali tai alhainen	Korkea > 100 fl	Korkea > 100 fl
MCH	Alhainen < 27 pg	Normaali	Korkea	Korkea
Transferrini	Korkea	Normaali	Normaali	Normaali
Raudan taso	Alhainen	Alhainen	Normaali tai korkea	Normaali tai korkea
Ferritiini	Alhainen < 30 ng/ml	Korkea > 100 ng/ml	Normaali	Normaali
Kobalamiini	Normaali*	Normaali	Alhainen < 200 pg/ml	Normaali
Foolihappo	Normaali*	Normaali	Normaali tai alhainen	Alhainen

Ery-RDW: punasolujen jakauman leveys; MCV: punasolujen keskimääräinen tilavuus; MCH: keski-hemoglobiinipitoisuus; *alhainen, mikäli yleinen imeytymishäiriö

miinin heikentyneeseen imeytymiseen, mikä johtuu riittämättömästä pepsiini- tai mahaerityksestä ja riittämättömästä proteolyytisestä ruoansulatuksesta (48, 49).

B₉-vitamiinin puutos voi johtua sen vähentyneestä saannista (alkoholin väärinkäyttö tai aliravitsemus), lisääntyneestä kulutuksesta (hemolyyysin tai raskauden takia) tai imeytymishäiriöstä (mahalaukun osapoiston, IBD:n tai lääkkeiden, kuten kolestyramiini tai metformiini) takia. Megaloblastiset muutokset johtuvat DNA-synteesin heikentymisestä, joka johtaa makrosyyttiin punasoluihin, leukosyyttien ja verihituleiden poikkeavuuksiin sekä epiteelimuutoksiin erityisesti suun ja maha-suolikanavan limakalvoja peittävässä epiteelisoluissa. DNA-synteesiä heikentäviin lääkkeisiin sisältyvät B₉-vitamiinin analogit (kuten metotrekosaatti ja trimetopriimi-sulfametoksatsoli), nukleinihappoanalogit (5-fluorourasiili ja tsidovudiini), hydroksiurea, pentamidiini, fenytoiini, pyrimetamiini, sulfasalatsiini ja triamtereini. (48).

Kliiniset tunnusmerkit

B₁₂-vitamiinin puutoksesta voi aiheutua monenlaisia hematologisia, maha-suolikanavan, psykiatrisia ja neurologisia oireita. Megaloblastinen anemia on varhainen ja yleinen hematologinen oire. Perifeerinen neuropatia, neuropsykiatriset häiriöt ja näköhermon surkastuma ovat yleisimpiä neurologisia manifestatioita (48). Megaloblastinen anemia etenee kliinisesti hitaasti, ja sen oireisiin kuuluvat väsymys, heikkous, hengenahdistus ja neurologiset poikkeavuudet. Suoioireisiin sisältyvät glossiitti, suupielirikkouma, toistuvat suun haavaumat, suun sieninfektiot, limakalvon diffuusi punoitus tai vaaleus (49, 50).

Diagnosointi

B₁₂- ja B₉-vitamiinin puutteen diagnoosiin kuuluu perusteellinen anamneesi, kliininen tutkimus ja laboratoriotutkimukset (taulukko 1). Myös homokysteiinin ja metyyylimalonihapon pitoisuudet tulee määrittää plasmasta tai seerumista. B₁₂- ja B₉-vitamiinin puutteen taustalla oleva syy on aina tut-

kittava. Varhainen diagnoosi on tärkeää parenteraalisen korvaushoidon aloittamiseksi B₁₂-vitamiinilla mahdollisimman aikaisessa vaiheessa, jotta voidaan välttää peruuttamattomat neurologiset vauriot.

Hoito

B₁₂- tai B₉-vitamiinin puutosanemian hoito määräytyy taustalla olevan syyn mukaan. Pernisioosi anemia edellyttää yleensä parenteraalista korvaushoitoa ja potilaiden pitkäaikaista seuranta. Jos puutokset liittyvät ruokavalioon, aluksi voi olla tarpeen parenteraalinen hoito, jota seuraa suun kautta annettava hoito, kunnes vitamiinitasot palautuvat normaaleiksi. Lääkkeiden aiheuttamaa B₁₂-vitamiinin puutetta voidaan hoitaa täydentävällä hoidolla, ja se edellyttää harvoin lääkkeen, esimerkiksi metformiinin, käytön lopettamista.

Johtopäätökset

Maha-suolikanavan sairaudet ja anemia voivat aiheuttaa suuoireita. Huolellinen anamneesi ja kliininen tutkimus voivat helpottaa suuoireiden syiden määrittämistä. Niiden avulla on myös mahdollista puuttua aiemmin perussairauteen. Tämä vähentää potilaan kärsimystä ja taudin mahdollisesti aiheuttamia pysyviä vaurioita. Hammaslääkärrien tulisi ottaa erotusdiagnoosiikassaan huomioon systeemiset sairaudet ja suuoireita aiheuttavat tilat, koska niillä on tärkeä rooli maha-suolikanavan sairauksien varhaisessa havaitsemisessa ja diagnosoinnissa. Hammaslääkärrien tulee tehdä yhteistyötä lääketieteellisen hoitotiimin kanssa potilaiden seurannassa, koska suuoireet voivat kuvastaa yleissairauden aktiivisuutta. ▀

Karin Garming Legert

Associate professor, Division of Oral Diagnostic and Surgery, Department of Dental Medicine and Department of Orofacial Medicine, University Dental Clinic, Karolinska Institutet, Sweden, karin.garming.legert@ki.se

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, diarrhea 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.

Anne Marie Lyng Pederse

Professor, Section of Oral Medicine and Pathology/Oral Biology and Immunopathology, Department of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Denmark

Gita Gale

DDS, PhD, Department of Oral Medicine and Pathology, Institute of Odontology, The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Sweden

Victor Tollemar

Lecturer, DDS, PhD, Division of Oral Diagnostic and Surgery, Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Sweden

Hellevi Ruokonen

Dosentti (suulääketeide, parodontologia), eMBA, Suu- ja leukasairauksien linja, Pää ja kaulakeskus, HUS ja Helsingin Yliopisto

Saara Kantola

Vastuuyksikköpäällikkö, HLT, EHL, Opetuslinikka, Suun terveydenhuolto, Pohjois-Pohjanmaan hyvinvointialue

Cecilia Larsson Wexell

Associate professor, 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, 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



KIRJALLISUUUS

1. Sanderson J, Nunes C, Escudier M, Barnard K, Shirlaw P, Odell E, et al. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(9): 840–6.
2. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, MacDonald DG, Scully C, Cochran K, et al. Oro-facial granulomatosis--a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985; 54(213): 101–13.
3. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 599–603.
4. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411(6837): 603–6.
5. McCartan BE, Healy CM, McCreary CE, Flint SR, Rogers S, Toner ME. Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Dis* 2011; 17(7): 696–704.
6. Campbell H, Escudier MP, Brostoff J, Patel P, Milligan P, Challacombe SJ, et al. Dietary intervention for oral allergy syndrome as a treatment in orofacial granulomatosis: a new approach? *J Oral Pathol Med* 2013; 42(7): 517–22.
7. Patel P, Brostoff J, Campbell H, Goel RM, Taylor K, Ray S, et al. Clinical evidence for allergy in orofacial granulomatosis and inflammatory bowel disease. *Clin Transl Allergy* 2013; 3(1): 26.
8. Freysdottir J, Zhang S, Tilakaratne WM, Fortune F. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(4): 439–45.
9. Patel P, Barone F, Nunes C, Boursier L, Odell E, Escudier M, et al. Subepithelial dendritic B cells in orofacial granulomatosis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(6): 1051–60.
10. Savage NW, Barnard K, Shirlaw PJ, Rahman D, Mistry M, Escudier MP, 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(3): 483–9.
11. 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(2): 171–6.
12. Ruokonen H, Helve T, Arola J, Hietanen J, Lindqvist C, Hagstrom J. "Strawberry like" gingivitis being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Eur J Intern Med* 2009; 20(6): 651–3.
13. Campbell HE, Escudier MP, Patel P, Challacombe SJ, Sanderson JD, Lomer MC. Review article: cinnamon- and benzoate-free diet as a primary treatment for orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(7): 687–701.
14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23; 390(10114): 2769–2778. Erratum in: *Lancet* 2020; 3; 396(10256): e56.
15. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis* 2021; 25;15(9): 1573–1587.
16. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018; 23; 391(10139): 2547–2559.
17. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998; 42(3): 309–11.
18. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(5): 709–20.
19. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clinical Medicine* 2021; 21(2): 135–9.
20. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D, et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17463–67.
21. 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.
22. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, Straumann A, Biedermann L, Zeitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: Prevalence, presentation and anti-TNF treatment. *J Pediatric Gastroenterol* 2017; 65: 200–6.
23. Koutsochristou V, Zellos A, Dimakou K, Panayotou I, Siahianidou S, Roma-Giannikou E, 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.
24. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, 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(5): 1005–11.
25. Li C, Wu Y, Xie Y, Zhang Y, Jiang S, Wang J et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol*. 2022; 29(13):1013900.
26. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, Della Vella F, Carinci F, Lucchese A, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics* 2019; 15;9 (3): 77.
27. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J, Kocher T, Schreiber S, Jepsen S. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 478–84.
28. Torres J, Mehndru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017; 29; 389(10080): 1741–1755.
29. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. 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, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY 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, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, 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(5): 709–20.

33. Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 3: S145–57.

34. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Folsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53(5): 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. Gerhard Rogler, Abha Singh, Arthur Kavanaugh, David T. Rubin, *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management, Gastroenterology, Volume 161, Issue 4, 2021, Pages 1118–1132, ISSN 0016–5085.*

37. Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. 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, Griffiths

A, Levine A, Escher JC, et al. European Crohn's and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(10): 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, Song Z, Zhao G. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Otolaryngol* 2014; 134: 977–81.

41. Lin, T.-Y.; Chiang, C.-H.; Cheng, P.-S. Melkersson-Rosenthal syndrome. *J. Formos. Med Assoc* 2016; 115: 583–4.

42. Gavioli CFB, Nico MMS, Panajotopoulos N, Rodrigues H, Rosales CB, Valente NYS, et al. A case – control study of HLA alleles in Brazilian patients with Melkersson-Rosenthal syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(7): 103879.

43. Gavioli CFB, Nico MMS, Florezi GP, Lourenço SV. The histopathological spectrum of Melkersson-Rosenthal syndrome: Analysis of 47 cases. *J Cutan Pathol* 2020; 47(11): 1010–1017.

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. *Current Pediatric Reviews.* 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(4): 261–9.

46. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic Adv Gastroenterol* 2011; 4: 177–184.

47. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019; 381: 1148–57.

48. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013 15;5(11): 4521–39.

49. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr* 2018; 1;9(4): 511S–18S.

50. Kaur N, Nair V, Sharma S, Dudeja P, Puri P. A descriptive study of clinico-hematological profile of megaloblastic anemia in a tertiary care hospital. *Med J Armed Forces India* 2018; 74(4): 365–70.

member+

Jäsenetupalvelu akavalaisille

Tutustu palveluun: www.memberplus.fi

