



Yleissairauksien ilmentymät suussa – osa 2

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

Yleissairauksien ilmentymiä suussa käsittelevän kaksiosaisen artikkelin yhteinen tiivistelmä on artikkeliparin ensimmäisen osan yhteydessä sivulla 28.

Pohjoismainen
teema 2024:
Suu lääketiede

Artikkelin osassa 2 käsittelemme leukaluukuolion, osteoradionekroosin, biologisten lääkkeiden, kroonisen käännteishyljinnän ja virusinfektioiden vaikutuksia leukaluuhun ja suuonteloon.

Leukaluukuolio

Leukaluukuolio on harvinainen, mutta vakava sairaus, jolle on tunnusomaista leukaluun osien nekrotisoituminen ja infektoituminen. Kaksi yleisintä leukaluukuolion syytä ovat antiresorptiiviset lääkitykset (bisfosfonaatit, denosumabi ja antiangiogeeniset lääkkeet) ja leukaluuhun kohdistuva sädehoito.

Lääkeaineperäinen leukaluukuolio

Ensimmäiset lääkeaineperäistä leukaluukuoliota koskevat raportit julkaistiin vuoden 2000 alussa, kun uusi

typpipitoisten bisfosfonaattien luokka oli otettu käyttöön ja hyväksytty luukomplikaatioiden ehkäisyyn aikuisilla, joilla on pitkälle edennyt syöpä (1, 2). On osoitettu, että postmenopausaalisilla naisilla, joilla on primaarinen rintasyöpä, rintasyövän uusiutuminen ja sen aiheuttamat kuolemat ovat vähentyneet bisfosfonaattiliitännäishoidon vaikutuksesta, esimerkiksi antamalla tsoledronaattia 4 mg/ml kuuden kuukauden välein 3–5 vuoden ajan (6). Bisfosfonaattien ryhmään kuuluu kemiallisilta rakenteiltaan toisistaan eroavia epäorgaanisia lääkeaineita. Bisfosfonaatit sitoutuvat luun pintaan ja kerääntyvät luuhun, jossa osteoklastit vapauttavat niitä. Vuonna 2011 hoito monoklonaalisella vasta-aineella, denosumabilla, hyväksyttiin samoihin käyttöindikaatioihin (3). Denosumabi on RANKL- (receptor activator of nuclear factor

Kliininen merkitys

Yleissairauden hoitoon ja lääkeytykseen liittyvät haittavaikutukset voivat vaikuttaa suuonteloon, ja niitä voi esiintyä sekä hyvänlaatuisien että pahanlaatuisien sairauksien yhteydessä. Hammaslääkärit ovat yleensä ensimmäisiä, jotka tunnistavat yleissairauksiin liittyviä suun alueen oireita.

kappa-B ligand, tumatekijä kappa-B-ligandin reseptoriaktivaattori) estäjä ja estää osteoklastien kypsymistä RANKLiin sitoutumalla. Vuonna 2019 romosotsumabi (Evenity®), humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu sklerostiiniin, hyväksyttiin postmenopausaalisen osteoporoosin hoitoon (4). Sklerostiinin estäminen romosotsumabilla edistää osteoblastien luunmuodostusta Wnt-signaaloinnin kautta ja mahdollistaa RANKLin estymisen.

Määritelmä

Lääkeaineperäisen leukaluukuolion määritelmä koostuu kolmesta kriteeristä: a) paljas luu tai luu, joka voidaan sondeerata intraoraalisen tai ekstraoraalisen fistelin läpi maksillofasiaaliosella alueella ja joka on persistoinut yli kahdeksan viikon ajan, b) nykyinen tai aiempi antiresorptiivinen hoito yksinään tai yhdessä immuunivasteen muuntajien tai antiangiogeenisen lääkityksen kanssa ja c) sairaushistoriassa ei sädehoitoa (5).

Taulukko 1. Lääkeaineperäisen leukaluukuolion riskitekijät jakautuvat hoitoon ja potilaaseen liittyviin tekijöihin (6).

Riskitekijät		
Hoitoon liittyvät	Potilaaseen liittyvät	
	Systemiset	Paikalliset
Lääkeaineen tyyppi (tyypipitoinen bisfosfonaatti, denosumabi ja/tai antiangiogeeninen lääkeaine), hoidon kesto, kumulatiivinen annos, tehokkuus, antoreitti (laskimonsisäinen, ihonalainen, suun kautta, lihaksensisäinen), muu lääkitys (kemoterapia, steroidit, talidomidi ja biologiset lääkeaineet)	Huono terveydentila, krooninen tulehdustauti, lisäsairaudet, elämäntavat (tupakointi, alkoholi ja korkea ikä)	Hammasperäiset infektiot, dento-alveolaarinen leikkaus (esim. hampaanpoisto), implanttileikkaus, eksostoosi, esim. alaleukaluun valli ja suulakivalli, huono hammasterveys ja huono suuhygienia

Ikä ja ilmaantuvuus

Lääkeaineperäiseen leukaluukuolioon sairastuu kaikenikäisiä potilaita, joita on hoidettu antiresorptiivisilla lääkkeillä, bisfosfonaateilla ja denosumabilla. Skandinaviassa tehdyssä 5-vuotistutkimuksessa seurattiin 2 900 syöpäpotilasta, joita hoidettiin denosumabilla tai tsoledronaatilla. Leukaluukuolio ilmeni 1,4–6,6 %:lla potilaista (2). Leukaluukuolion riski on hyvin alhainen potilailta, joita on hoidettu bisfosfonaateilla ja denosumabilla käyttöindikaationa osteoporoosi ja osteoporoosin profylaksia (5).

Riskitekijät

Paikalliset ja systemiset riskitekijät (taulukko 1) kohottavat lääkeaineperäisen leukaluukuolion riskiä, ja riski kaksinkertaistuu neljä vuotta kestäneen hoidon jälkeen (5). Denosumabihoitoon liittyy huomattava riski.

Kliiniset tunnusmerkit

Leukaluukuolio ilmenee paljastuneen luun alueina, joiden koko vaihtelee muutamista millimetreistä suurempiin, puoli leukaa kattaviin alueisiin, jotka usein alkavat näkyä paranemattomana alveolina hampaanpoiston jälkeen. Muissa tapauksissa paljastunut luu ilmenee spontaanisti, usein linguaalisesti alaleuan poskihammasalueella, tai kun se liittyy alaleuan torukseen. Pehmytkudos ja nekroottinen luu tulehtuvat, ja tulehdusreaktio voi vaihdella

lievästä vaikea-asteiseen. Oireet voivat vaihdella lievästä voimakkaaseen ki-puun (kuva 1) (5).

Patogeneesi

Etiopatogeneesiä ei ole vielä tarkasti määritelty. Hypoteeseina on esitetty altistumista antiresorptiivisille aineille yhdessä luun uudelleen muotoutumisen eston, tulehduksen ja infektion, angiogeenin eston, synnynnäisen tai hankitun immuunijärjestelmän toimintahäiriön ja geneettisen alttiuden kanssa (5).

Diagnosi

Lääkeaineperäinen leukaluukuolio on kliininen diagnoosi. Ortopantomogrammi voi antaa yleiskuvan ja toimia pohjana diagnoosin varmistukselle ja mahdollisten lisäkuvantamistekniikoiden tarpeen määrittämiselle. Kartiokielatietokonetomografia tai tavanomainen tietokonetomografia varjoaineen kanssa tai ilman ovat erinomaisia tekniikoita, joita käytetään yleisesti monimutkaisemmissa tutkimuksissa taudin levinneisyyden arvioimiseen. Oireilevan alueen biopsia voi tukea kliinistä diagnoosia, mutta pääasiallinen indikaatio muutoksen histopatologiselle analyysille on maligniteetin poissulkeminen.

Erotusdiagnoosi

Tärkeimmät erotusdiagnoosit ovat krooninen osteomyeliitti ja primaari-



nen pahanlaatuinen kasvain tai syövän etäpesäke leukaluussa tai ympäröivissä kudoksissa.

Hoito

Lääkeaineperäisen leukaluukuolion hoito voi olla ei-kirurginen tai kirurginen. Ei-kirurgista hoitoa kutsutaan usein konservatiiviseksi hoidoksi. Siihen kuuluu hyvä suuhygienia ja paikallisen pehmytkudostulehduksen vähentäminen. Ei-kirurgiseen hoitoon voi sisältyä myös pitkittetty antibioottihoito, kuten osteomyeliitin hoidossa. Kirurginen hoito vaihtelee sekvestrektomiasta ja lohkokresektioista segmenttiosteotomiaan (kontinuiteetti) ja rekonstruktiolevyjen asettamiseen.

Ennuste

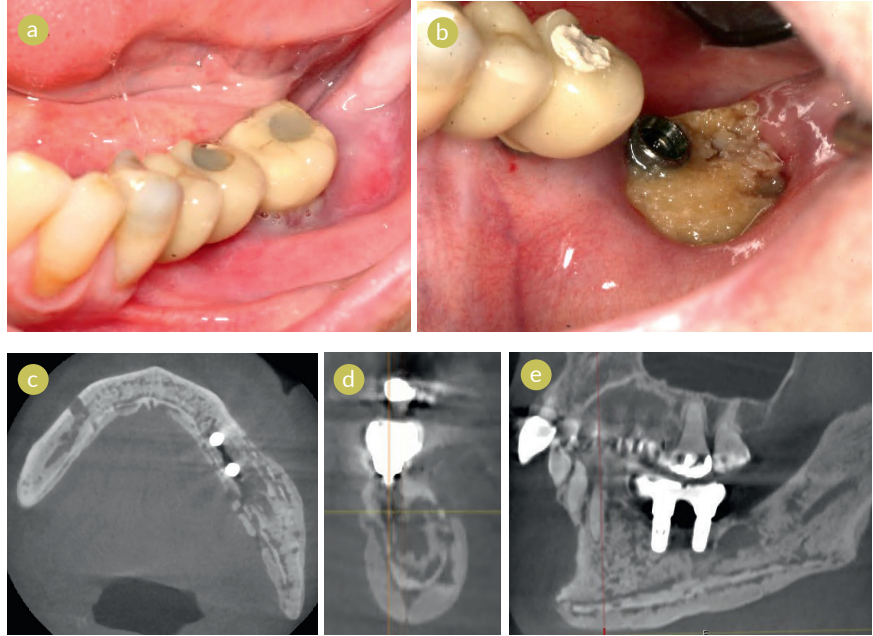
Lääkeaineperäisen leukaluukuolion hoidon onnistumisprosenttia koskevis- sa raporteissa yhdistetään usein sairau- den eri vaiheet, perussairaudet ja lää- kehoidot. Eräässä tuoreessa katsauk- sessa todettiin, että laajalti puutteelli- set tiedot ja konsensuksen puute olivat ongelmia (7). Lääkeaineperäisen leu- kaluukuolion optimaaliseen ennalta- ehkäisyyn sisältyvät säännölliset ham- mastarkastukset, hyvän suunterveyden ylläpitäminen sekä hammasperäisten infektioiden ja muiden sairauksien hoi- to leukaluun ja ympäröivien kudosten alueella ennen hoitoa ja sen aikana. On osoitettu, että antiresorptiivisen hoidon aikana ja sen jälkeen tapahtuva ham- paiden poisto ja siihen liittyvä leuka- luukuolion riski, vähentävät alveoplas- tia ja haavan primaarisulkua (8).

Osteoradioneekroosi

Regaud raportoi ensimmäistä kertaa vuonna 1922 alaleukaluun luukuoliosta posken limakalvon syövän sädehoidon jälkeen (9), ja sen jälkeen on ehdotet- tu useita termejä ja määritelmiä tälle sädehoidon pelätylle ja invalidisoivalle vaikutukselle.

Määritelmä

Useimmin käytetty osteoradioneekroo- sin määritelmä on säteilytyskentässä



Kuva 1. Potilas, jonka multipplel myeloomaa oli hoidettu bisfosfonaatilla (Zometa®) 24 in- fuusiona annettuna kahden vuoden aikana. Seitsemän kuukautta viimeisen annoksen jälkeen potilas tunsi luhun istutettuihin implanteihin liittyvää kipua poskihampaiden alueella. Mo- lemmat implantit oli asennettu useita vuosia ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista. Kuva 1a: ennen implanttikruunun poistoa toisen alaposkihampaan alueella. Kuva 1b: implanttikruunun poiston jälkeen toisen alaposkihampaan alueella, jossa näkyy paljasta nekroottista luuta. Kuvat 1 c–e: CBCT-kuvissa näkyy skleroosia ja ostelyyttisiä alueita, joita on suurella osalla alaleukaluuta sekä sen rungossa että haarassa. Hammasimplantit ovat menettäneet luuanku- rointinsa (aksiaalinen, koronaalinen ja sagittaalinen näkymä).

oleva, kolmen kuukauden kuluessa par- rantumaton paljas luu ilman persistoi- via tai uusiutuvia kasvaimia (10, 11). Joissakin osteoradioneekroositapauksis- sa radiologisen tutkimuksen perusteella on nekroottista luuta (jopa murtuma), vaikka iho ja suun limakalvo ovat in- takteja (12). Radiologia on näin ollen tärkeä työkalu tilan diagnosoimiseksi ja sen laajuuden kuvaamiseksi.

Ikä ja ilmaantuvuus

Kaikilla potilailla, joita on hoidettu sä- dehoidolla leukojen alueella, on elin- ikäinen riski osteoradioneekroosiin sai- rastumiselle. Mitä enemmän on saanut sädehoitoa, sitä suurempi on sairastu- misriski. Oletettiin, että intensiteet- timoduloidun sädehoidon käyttöö- non jälkeen osteoradioneekroosin il-

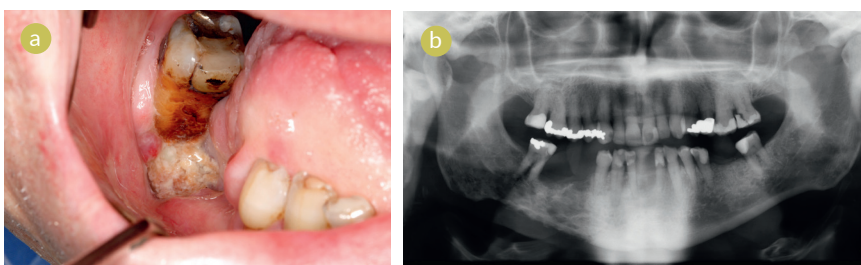
maantuvuus pienenee, mutta se säilyy 5–10 %:n ilmaantuvuudella, ja ilmei- sesti se lisääntyy etenkin suun ja nie- lun alueen syöpää sairastavilla poti- lailla. Spontaanin osteoradioneekroosin suurin ilmaantuvuus nähdään kahtena tai kolmena ensimmäisenä vuonna sä- dehoidon jälkeen, vaikka tapauksia on raportoitu yli 10–15 vuoden kuluttua sädehoidosta. Traumaperäisellä osteo- radioneekroosilla (osteoradioneekroosi esimerkiksi hampaanpoiston seurauk- sena) on suurin ilmaantuvuus 2–5 vuotta sädehoidon jälkeen (13).

Riskitekijät

Osteoradioneekroosin riskitekijät voi- daan jakaa hoitoon ja potilaaseen liit- tyviin tekijöihin (taulukko 2). Ennen sädehoitoa tehtävät hampaanpoistot

Taulukko 2. Osteoradioneekroosin riskitekijät jakautuvat hoitoon ja potilaaseen liittyviin tekijöihin (5).

Riskitekijät		
Hoitoon liittyvät	Potilaaseen liittyvät	
	Systeemiset	Paikalliset
Säteilyannos > 55 Gy, säteilyaltistusalue, säteilykasvaimen läheisyydessä oleviin poskihampaisiin ja hampaisiin, sädehoito < 14 vuorokautta hampaanpoiston, etenkin alaposkihampaiden poiston jälkeen, kemoterapia	Huono terveydentila, korkeampi ikä, mies-sukupuoli, immuunipuutos, aliravitsemus, ääreisverisuonitauti, tupakointi, alkoholi	Kasvaimen sijainti ja koko, huono suuhygienia, huono hammasterveys ja parodontaalitilanne, suun kuivuus, rajoittunut suun avausliike, huonosti sopivat hammasproteesit, dentoalveolaarinen leikkaus (esimerkiksi hampaanpoisto), suun kudoksiin kohdistuva vamma sädehoidon jälkeen



Kuva 2 a. Potilaalle, jolla oli kahdesti sädehoidolla syövän uusiutumisen johdosta hoidettu kielisyöpä, kehittyi kipua ja epämiellyttäviä tuntemuksia alaleuan oikealla puolella seitsemän vuoden kuluttua sädehoidosta. Ensimmäinen oikeanpuoleinen alaposkihampaas juurihoidettiin ja myöhemmin poistettiin. Potilaalle kehittyi luukuolio ja leukaluuta paljastui. Kuva 2b. Ortopantomogrammissa näkyi alaleukaluun alueen osteolyyttinen ja epäsäännöllinen ulkomuoto. Neljä vuotta myöhemmin ja 13 vuotta sädehoidon jälkeen syntyi patologinen murtuma.

ja muut kirurgiset toimenpiteet voivat altistaa osteoradioneekroosin kehittymiselle (14).

Kliiniset tunnusmerkit

Osteoradioneekroosin kliinisiä tunnusmerkkejä ovat paljastunut luu, kipu, turvotus, leukalukko, fistelit ja märkiminen. Osteoradioneekroosin varhaisiin radiologisiin piirteisiin kuuluvat hampaan juurikalvon leveneminen, trabekulaarisen kuvion muuttuminen karkeammaksi, osteolyttiset ja skleroottiset alueet ja periosteaalinen reaktio. Kun tauti etenee, voidaan havaita sekvestraatiota ja patologinen murtuma (kuva 2) (15). Kun kliiniset tunnusmerkit puuttuvat, osteoradioneekroosia ei tule diagnosoida pelkkien radiologisten löydösten perusteella, mutta potilas tulee

arvioida säännöllisesti, koska löydökset saattavat olla merkki varhaisesta osteoradioneekroosista.

Patogeneesi

Osteoradioneekroosin tausta on mitä todennäköisimmin monitekijäinen. Yleisimmin hyväksytyt teoriat ovat nykyisin hypoksia-, hyposellulaarinen ja hypovaskulaarinen teoria (3H-teoria) sekä säteilyn aiheuttaman fibroosin teoria (RIF-teoria) (16, 17).

Diagnosointi

Osteoradioneekroosin diagnosointi perustuu sädehoitohistoriaan, kliinisiin merkkeihin ja oireisiin ja radiologisiin löydöksiin. Osteoradioneekroosin toteamiseen voidaan käyttää useita kuvantamistekniikoita, kuten panoraamatomo-

grafiaa, TT-kuvausta tai kartiokeila-TT-kuvausta (BCT), magneettikuvausta, positroniemissiotomografiaa (PET) ja yksifotoniemissiotomografiaa (SPECT). Yleisimmin käytetään panoraamatomografiaa ja TT-kuvausta/kartiokeila-TT-kuvausta.

Erotusdiagnoosi

Muita sairauksia ja tiloja, joissa voi ilmetä osteoradioneekroosin sopivia kliinisiä ja röntgenologisia tunnuspiirteitä, ovat lääkeaineperäinen leukaluukuolio, luuinfektio (esimerkiksi herpes zoster, tuberkuloosi tai osteomyeliitti), perinnölliset taudit (esimerkiksi sirppisoluanemia) ja ympäristöaltisteet (esimerkiksi fosfori tai radium).

Hoito

Suu- ja leukakirurgit sekä korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkärit vastaavat osteoradioneekroosipotilaiden hoidosta usein samassa sairaalassa, jossa syöpähoito on tehty. Osteoradioneekroosin hoitoa koskevia konsensuslauseita tai ohjeistusta ei tällä hetkellä ole.

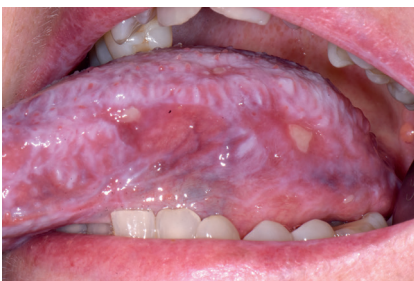
Osteoradioneekroosin hoito voi olla ei-kirurgista tai kirurgista. Ei-kirurginen hoito, jota usein kutsutaan konservatiiviseksi hoidoksi, sisältää hyvän suuhygienian ylläpitämisen ja paikallisen pehmytkudostulehduksen vähentämisen, jotta oireita voidaan lievittää ja taudin eteneminen estää. Ei-kirurgiseen hoitoon voi sisältyä myös pitkittetty antibioottihoito, joka vastaa osteomyeliitin hoito-ohjelmaa. Pentoksifylliini-tokoferolia (PENTO) tai pentoksifylliini-tokoferoli-klodronaattia (PENTOCLO) on esitetty osteoradioneekroosin lääkehoidoksi, ja niillä voidaan vaikuttaa punasoluihin ja estää tulehdusvasteita (17). Infektioiden hoitaminen ennen hoitoa ja sen jälkeen on avainasemassa, jotta saavutetaan hyvä hoitovaste (18). Kirurginen hoito vaihtelee. Se voi olla sekvestraation tai lohkoirektio, mutta joskus tehdään myös laajempia kirurgisia resektioita mikrovaskulaarikudossiirtein. Joissain maissa käytetään osteoradio-



Kuva 3. Kroonisen kääntheishyljinnän aiheuttama muutos posken limakalvossa, likenoideja juosteita ja haavaumia.



Kuva 4. Kroonisen kääntheishyljinnän aiheuttama muutos kielen yläpinnalla, likenoideja juosteita, plakkimaisia muutoksia ja haavaumia.



Kuva 5. Kroonisen kääntheishyljinnän aiheuttama muutos kielessä, likenoideja juosteita ja haavaumia.

nekroosipotilailla ylipainehappihoitoa ennen kirurgisia hoitoja tai hampaanpoistoa.

Ennuste

Potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa pään ja kaulan alueen syöpiin, on elinikäinen ja ajan myötä kasvava riski sairastua osteoradioneekroosiin. Koska hampaanpoisto säteilytetyn leukaluun alueella on eräs tärkeimmistä riskitekijöistä, poistot tulisi tehdä sairaaloissa.

Biologiset lääkkeet

Määritelmä

Biologiset lääkkeet ovat proteiinipohjaisia lääkkeitä, joiden vaikuttava aine tuotetaan teollisesti ja hyödyntämällä biologisia menetelmiä esimerkiksi soluviljelmissä. Monet biologiset lääkkeet valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla. Euroopan lääkevirasto (EMA) käyttää termiä pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkevalmisteet (advanced therapy medicinal products) ihmisille tarkoitetuista lääkkeistä, joiden valmistus perustuu geeneihin, soluihin tai kudostekniikkaan (19).

Taustaa

Pitkälle kehitetyssä hoidossa käytettävät lääkevalmisteet ovat voimakkaasti myötävaikuttaneet ja tarjonneet uusia mahdollisuuksia erilaisten sairauksien hoitoon (20, 21) viime vuosikymmenen aikana. Lääkkeet voidaan luokitella kolmeen päätyyppiin: 1) geeniterapialääkkeet, 2) somaattisessa soluterapiassa käytettävät lääkkeet ja 3) kudostuokauslääkkeet. Esimerkkejä sairauksista, joita hoidetaan geeniterapialääkkeillä ja somaattisessa soluterapiassa käytettävillä biologisilla lääkkeillä, ovat syöpä, nivelreuma ja astma (19–21).

Suuta koskevia näkökohtia

Biologisten lääkkeiden suun alueen haittavaikutuksia tunnetaan huonosti, minkä vuoksi hammaslääkäreillä ei ole riittävästi niitä koskevaa ohjeistusta. Tapausselostuksia, joissa kuvataan haittavaikutuksia, kuten suun limakalvon likenoidireaktioita, haavaumia ja pigmentaatiota, ilmestyy koko ajan lisää (22, 23). Suuret monikeskustutki-

mukset ovat tarpeen, jotta biologisten lääkkeiden aiheuttamat suu- ja hammaskomplikaatiot voidaan määrittellä tarkemmin (23).

Suunterveyden hoitamista ja suun alueella tehtäviä toimenpiteitä koskevat suositukset ovat samat kuin antiresorptiivisille aineille. Leikkausta edeltävä lääkkeen lopettamisen tarve vaihtelee yhdestä viikosta neljään kuukauteen toimenpiteen mukaan, ja siitä tulee keskustella hoidosta vastaavan lääkärin kanssa. Biologisia lääkkeitä, esimerkiksi JAK-estäjiä suun punajäkälätaudin hoitoon, on myös esitetty mahdolliseksi hoitomuodoksi joihinkin suun sairauksiin. Tutkimukset ovat alustavasti osoittaneet, että ne tehoavat erosiiviseen punajäkälään, mutta kliinisistä tutkimuksista tarvitaan lisänäyttöä (24).

Suun krooninen kääntheishyljintä

Määritelmä

Kääntheishyljintä on vakava monielin-komplikaatio potilailla, joita on hoidettu allogeenisellä hematopoieettisten kantasolujen siirrolla. Potilaat saavat luovuttajan soluja, jotka voivat reagoida immunologisesti isäntäympäristöön vieraana elimistönä, mikä johtaa autoimmuunisairauksiin, kuten kääntheishyljintään (25, 26). Kääntheishyljintä voi olla akuuttia tai kroonista. Akuutti kääntheishyljintä ilmenee usein ensimmäisen sadan päivän aikana kantasolusiirron jälkeen. Pääasialliset elimet, joihin akuutti kääntheishyljintä vaikuttaa, ovat iho, maksa ja maha-suolikanavan ylä- ja alaosa. Se ilmenee joskus myös suussa (27). Krooninen kääntheishyljintä ilmenee usein monissa elimissä, mukaan lukien ihossa, suussa, maksassa, maha-suolikanavassa, keuhkoissa, silmissä ja sukupuolielimissä (28). Suun kroonisella kääntheishyljinnällä on kolme taudin ilmenemismuotoa: likenoidin kaltaiset limakalvoleesiot, Sjögrenin oireyhtymän kaltaiset sicca-oireet ja skleroosista johtuva rajoittunut suun avausliike.



Kuva 6. Mukoseejejä kroonisesta käänteishyljinnästä kärsivän potilaan pehmeässä suulaessa.



Kuva 7. Mukoseejejä kroonisesta käänteishyljinnästä kärsivällä potilaalla, jolla myös suun kuivuutta.

Ikä ja ilmaantuvuus

Sekä lapsia että aikuisia voidaan hoitaa allogeenisellä hematopoieettisten kantasolujen siirrolla, mutta lapsilla käänteishyljintää ei kehity samoin kuin aikuisilla, mikä johtuu mahdollisesti kateenkorvan toiminnan palautumisesta. Tästä huolimatta käänteishyljintä on yhä potentiaalisesti vakava suun alueen komplikaatio myös lapsilla. Noin 30–70 %:lle hematopoieettisten kantasolujen siirrolla hoidetuista aikuispotilaista kehittyy käänteishyljintä. Krooninen käänteishyljintä ilmenee usein (45–83 %) suuontelossa (29, 30).

Altistavat tekijät

Käänteishyljintäriskin suuruuteen vaikuttavat luovuttajan ja potilaan yhteensopivuus, sukupuoli ja ikä, luovuttajan kantasolujen lähde, kantasolusiirtoon liittyvä hoito-ohjelma (sädehoito ja/tai kemoterapia) ja potilaan mahdolliset perussairaudet (31). Spesifisiin kroonisen käänteishyljinnän riskitekijöihin sisältyvät aiemmat akuutin käänteishyljinnän episodit, yhteensopimattomat luovuttajat ja perifeerisen veren kantasolujen käyttö (32).

Kliiniset tunnusmerkit

Suussa krooninen käänteishyljintä ilmenee punajäkälätaudin kaltaisina muutoksina, joihin sisältyy valkoista juovaisuutta, punoitusta ja haavaumia

(33) (kuvat 3–5). Monilääkehoidon, sädehoidon, kemoterapian ja kroonisen käänteishyljinnän aiheuttama suun kuivuus ja hyposalivaatio ovat tavallisia oireita potilailla, joille tehdään hematopoieettisten kantasolujen siirtoa (kuvat 6–7). Sylkirauhasen krooniseen käänteishyljinnälle ei ole validoituja diagnostisia kriteereitä, mutta persi-toiva suun kuivuus, hyposalivaatio ja bulloottiset muutokset ovat krooniseen käänteishyljintään viittaavia merkkejä (34–36). Krooninen käänteishyljintä on yhteydessä heikentyneeseen haavan paranemiseen, kudoksen uusiutumiseen ja fibroosiin. Muihin komplikaatioihin kuuluu periaallinen fibroosi, joka johtaa rajoittuneeseen suun avausliikkeeseen, suun limakalvon arkuuteen, haavoittuvuuteen ja kipuun, kohonneeseen kariesaktiivisuuteen ja parodontaalisa-rauden pahenemiseen (37–41).

Patogeneesi

Kroonisen käänteishyljinnän patofysiologiaa ei ole täysin määritelty, ja patobiologiset mekanismit ovat mahdollisesti erilaisia eri kohdekudoksissa. Immunokompetentien luovuttajan T-solut reagoivat geneettisesti erilaisiin ihmisen leukosyyttiantigeeneihin (29).

Käänteishyljinnässä ilmenevät muutokset suun limakalvossa ja pienissä sylkirauhasissa voivat histopatologisesti muistuttaa suun punajäkälätaudissa

ja Sjögrenin oireyhtymässä havaittavia muutoksia. Likenoideja muutoksia luonnehditaan nauhamaiseksi lymfocyttiaggregaatiksi, joka kertyy tyvikalvon alueelle yhdessä eksosytoosin ja apoptoosin kanssa (42). Pienten sylkirauhasten kudoksessa periduktaalinen ja asinaarinen lymfocytti-infiltraatio katsotaan spesifiseksi krooniseen käänteishyljinnälle (43). Infiltraatti sisältää yleensä sekä plasmasoluja että T-lymfosyyttejä (43).

Diagnoosi

Diagnoosi perustuu kliiniseen tunnistamiseen, etenkin likenoidien muutosten läsnäoloon ja allogeeniseen hematopoieettisten kantasolujen siirron historiaan.

Hoito

Systeemisiä kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää käänteishyljinnän ennaltaehkäisyssä. Lääkkeiden annosta pienennetään asteittain, ja tarkoituksena on lopettaa hoito vähitellen kantasolusiirron jälkeen. Lievää kroonista käänteishyljintää hoidetaan paikallisilla kortikosteroideilla tai kalsineuriinin estäjillä, kun taas systeemisiä kortikosteroideja käytetään potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea sairaus (44, 45). Sellaisenaan ensilinjan hoitoon sisältyy usein kortikosteroidien yhdistelmä kalsineuriinin estäjien kanssa tai ilman (45, 46). Jopa 50 % kroonisesta käänteishyljinnästä kärsivistä potilaista tulee refraktaarisiksi steroideille, ja he tarvitsevat toissijaista hoitoa kahden ensimmäisen vuoden aikana hematopoieettisten kantasolujen siirrosta (45, 46). Toissijaisia hoitomuotoja ovat kehonulkoisen fotofereesi, B-solujen depleetio, antimetaboliitti-immunosuppressantit, kemoterapia ja kinaasines-täjät (45–47).

Hammaslääkäriellä on tärkeä rooli suun alueen kroonisesta käänteishyljinnästä kärsivien potilaiden hoidossa, koska diagnoosi ja hoito perustuvat kliiniseen seurantaan. Vaikea-asteisesta sairaudesta kärsiviä potilaita tulee hoitaa sairaaloiden suusairauksien yk-



siköissä tai suulääketieteeseen perehtyneiden erikoishammaslääkärin toimesta. Hoito tulee aloittaa yhteistyössä potilasta hoitavien lääkärin kanssa (48).

Ennuste, komplikaatiot ja ennalta ehkäisy

Pitkittänyt, vaikea suun krooninen käänteishyljintä luokitellaan WHO:n mukaan potentiaaliseksi pahanlaatuisiksi sairaudeksi, joka nostaa malignisoitumisriskiä ja joka hammaslääketieteen ammattilaisten tulee tunnistaa (49). Suumuutosten osalta erityistä huomiota tulee kiinnittää hyposalivaatioon ja kariksen kehittymisriskiin (48).

Virusinfektiot immuunipuutteisilla potilailla

Tavallisimmat suuonteloon vaikuttavat virusinfektiot kuuluvat herpesviridae-ryhmään: *herpes simplex* -virus 1 ja 2 (HSV-1, HSV-2), ihmisen herpesvirukset (HHV-3, HHV-4 ja HHV-5), ihmisen papilloomavirus (HPV), enterovirukset (coxsackievirus ja enterovirus) ja ihmisen immuunikatovirus (HIV). Suun virusinfektiot ilmenevät yleensä joko yksittäisinä tai lukuisina rakkuloina ja haavaumina. Primaari-infektio alkaa tyypillisesti äkillisesti, ja kuumeen ja pahoinvoinnin kaltaisia yleisoireita saattaa esiintyä. HSV-1 ja -2, HPV ja coxsackievirus ovat esimerkkejä primaarisia suumuutoksia aiheuttavista viruksista, kun taas HIViin liittyvät suumuutokset ovat seurausta immuunipressiosta.

Herpesvirukset ovat eräs DNA-virusten heimo. HSV-1 ja -2 aiheuttavat suun, huulten, nenän ja/tai sukuelinten limakalvon muutoksia. HSV-1-infektion epidemiologia on muuttumassa siten, että primaari-infektioita on vähemmän lapsilla ja enemmän aikuisilla (50). Herpesinfektiot voivat immuunipuutteisilla henkilöillä aiheuttaa vakavampia oireita ja uusiutua useammin.

Varicella zoster -virus (VZV tai

Oral manifestations of systemic disorders – Part 2

Treatment- and medication-related side effects can affect the oral cavity and occur for both benign and malignant conditions. Immunocompromised individuals are predisposed to oral infections because the immune system plays a specialized role in host defense. Defects in specific functions in the immune system lead to increased

susceptibility to specific pathogens. Dental professionals are usually the first to identify these oral manifestations, hence the importance for the general dentist to recognize different oral manifestations for an early diagnosis and treatment.

HHV-3) aiheuttaa klassisen lasten vesirokkotaudin primaari-infektiona ja jää piileväksi hermosolmuihin. Viruksen uudelleenaktivoitumista tai uusiutuvaa infektiota kutsutaan herpes zosteriksi tai vyöruusuksi, jolle tunnusomaisia ovat kivuliaat ihottumat ihossa ja/tai suuontelossa. Kolmoishermon alueella ilmenevät toispuoliset rakkulat ovat infektion tyypillisiä merkkejä, ja niitä esiintyy erityisesti kitalaessa, ikenissä, posken limakalvolla ja kielen sivuilla. Herpes zoster voi immuunipuutteisilla henkilöillä aiheuttaa vakavampia oireita ja useammin tapahtuvia uusiutumisia.

Epstein-Barrin virus (EBV tai HHV-4) infektoi B-soluja ja aiheuttaa mononukleoosin, mutta se on myös yhteydessä suun karvaiseen leukoplakiaan, Burkittin lymfoomaan ja nenänielukarsinomaan immuunipuutteisilla potilailla.

Sytomegalovirus (CMV tai HHV-5) aiheuttaa oireettoman infektion lapsuusiässä. Immuunipuutteisilla potilailla se saattaa aiheuttaa suuhaavaumia.

Suumuutoksia on havaittu HIV-tartunnan saaneilla potilailla epidemian alusta lähtien. Noin 10 %:lla HIV-tartunnan saaneista potilaista on suumuutoksia infektion ensimmäisenä oireena. Nämä muutokset eivät ole spesifisiä HIVille vaan HIV-infektiosta johtuvalle

immuunipuutokselle. Ne jaotellaan sien-, bakteeri- (HIViin liittyvä parodontaalisaireus) ja virusinfektioiksi (EBV ja karvainen leukoplakia, VZV, HSV).

Loppulause

Suuontelossa voi ilmetä monenlaisten yleissairauksien tai niiden hoitojen aiheuttamia oireita. Edistyneempien lääketieteellisten hoitojen nopea kehittyminen on erityinen haaste. Hammaslääkärit tarvitsevat tietoa uudentyyppisistä hoitomuodoista ja niiden mahdollisista haittavaikutuksista suuontelossa. Kun väestö ikääntyy Pohjoismaissa, yleissairauksien esiintyvyys ja hoidon tarve lisääntyvät. Hammaslääkäreiltä puuttuu ohjeistus uusiin hoitomuotoihin liittyvistä haittavaikutuksista suun alueella, koska niistä ei ole tarpeeksi tutkimustietoa. Suuoireita saatetaan siksi alidiagnosoida. Tiivis yhteistyö potilaita hoitavien lääkärin kanssa on tärkeää. Tarkka anamneesi, yksityiskohtainen lääkehistoria ja huolellinen kliininen tutkimus voivat helpottaa suumuutosten taustalla olevan etiologian määrittämistä. Lisäksi se voi mahdollistaa suumuutosten taustalla olevan yleissairauden varhaisemman diagnosoinnin ja hoidon. ♣

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

Anne Marie Lynge Pedersen

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

Saara Kantola

Vastuuyksikköpäällikkö, HLT, EHL, Opetuskeskus, 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

KIRJALLISUUS

1. Colella A, Yu E, Sambrook P, Hughes T, Goss A. What is the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for Patients on Denosumab for Osteoporosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2023; 81(2):232–237.
2. Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, Schiødt M, Akre O, Herlofson BB, Hansen S, et al. Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: Results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden. *Cancer* 2021; 127(21): 4050–8.
3. Pageau SC. Denosumab. *MAbs* 2009; 1(3): 210–5.
4. Markham, A., Romosozumab: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79(4): 471–476.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022; 80(5): 920–943.
6. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, Powles TJ, Clézardin P, Aapro M, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 379–90.
7. Gaudet C, Odet S, Meyer C, Chatelain B, Weber E, Parmentier AL, et al. Reporting Criteria for Clinical Trials on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review and Recommendations *Cells* 2022; 11(24).
8. Ristow O, Rückschloß T, Schnug G, Moratin J, Bleyemehl M, Zittel S, et al. Comparison of Different Antibiotic Regimes for Preventive Tooth Extractions in Patients with Antiresorptive Intake – A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel)* 2023; 1; 12(6): 997.
9. Reguad, C. Sur la nécrose des os atteints par un processus cancéreux et traités par les radiations. *Cptes rendus des seances de la Societe de Biologie et de ses filiales*, 1922; 25: 427–429.
10. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J* 2018; 68(1): 22–30.
11. He Y, Ma C, Hou J, Li X, Peng X, Wang H, et al. Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020; 49(3): 411–419.
12. Støre, G, M. Boysen. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25(5): 378–84.
13. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40: 229–243
14. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J., et al. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol* 2019; 58(10): 1373–1377.
15. Brokstad Herlofson B, Schiødt M, Larsson Wexell C. Acute and chronic inflammation, osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw and osteoradionecrosis., in *Nordic Textbook in Oral and Maxillofacial Surgery*, S.G. Tore Bjørnland T., Rasmusson L., and Nørholt SE. Eds. 2021, Munksgaard: Copenhagen.
16. Marx, R.E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41(5): 283–8.
17. Delanian, S. and J.L. Lefaix. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiation Oncol* 2004; 73(2):119–31.
18. Martos-Fe rnández M., et al. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol* 2018; 125(5): 431–439.



19. EMA. Advanced therapy medicinal products: Overview. EMA. 2023 [cited 2011; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>.
20. Mian, M, Sreedharan S, Kumar T. Osteonecrosis of the jaws associated with protein kinase inhibitors: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg* 2021; 25(2): 149–158.
21. Vallina C, Ramírez L, Torres J, Casañas E, Hernández G, López-Pintor RM. Osteonecrosis of the jaws produced by sunitinib: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019; 24(3):e326–e338.
22. Li CC, Malik SM, Blaeser BF, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et al. Head and neck pathology. 2012; Vol. 6(2): 290–295.
23. France K, Yogarajah S, Alcino Gueiros L Valdez R, Mays J, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Oral adverse effects to biologic agents in patients with inflammatory disorders. A scoping review. *Oral Pathol Med* 2023; 52: 1–8.
24. Motamed-Sanaye A, Khazaei YF, Shokrgozar M, Alishahi M, Ahramiyanpour N, Amani M. JAK inhibitors in lichen planus: a review of pathogenesis and treatments. *J Dermatolog Treat* 2022; 33(8): 3098–3103.
25. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(2): 211–34.
26. Pavletic SZ, Martin PJ, Schultz KR, Lee SJ. The Future of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Introduction to the 2020 National Institutes of Health Consensus Development Project Reports. *Transplantation and Cellular Therapy*, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. 2021; 27(6):448-51.
27. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U et al. International Multicenter Standardization of Acute Graft versus Host Disease Clinical Data Collection: A report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(1): 4–10.
28. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373(9674): 1550–61.
29. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019; 2019(53).
30. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis* 2013; 19(4): 327–46.
31. Carlens S, Ringden O, Remberger M, Lonqvist B, Hagglund H, Klaesson S, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22(8): 755–61.
32. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft versus host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117(11): 3214–9.
33. Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, et al. Oral disease profiles in chronic graft versus host disease. *J Dent Res* 2015; 94(4): 547–54.
34. Fall-Dickson JM, Mitchell SA, Marden S, Ramsay ES, Guadagnini JP, Wu T, et al. Oral symptom intensity, health-related quality of life, and correlative salivary cytokines in adult survivors of hematopoietic stem cell transplantation with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(7): 948–56.
35. Legert K, Remberger M, Ringden O, Heimdahl A, Dahllof G. Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(3): 404–10.
36. Alborghetti MR, Correa ME, Adam RL, Metzke K, Coracin FL, de Souza CA, et al. Late effects of chronic graft-vs.-host disease in minor salivary glands. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(8): 486–93.
37. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1039–60.
38. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM, Vokurka S, Epstein JB, Huisman C, et al. Oral Complications in Hematopoietic Stem Cell Recipients: The Role of Inflammation. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 378281.
39. Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, Yuan A, Woo SB, Treister NS. Extensive dental caries in patients with oral oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(10): 1573–9.
40. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 435–41.
41. Treister NS, Cook EF, Jr., Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(1): 110–5.
42. Carrozzo M. Understanding the Pathobiology of Oral Lichen Planus. *Current Oral Health Reports* 2014; 1(3): 173–9.
43. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(1): 31–47.
44. SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 134–41.
45. Saidu NEB, Bonini C, Dickinson A, Grace M, Inggjerdigen M, Koehl U, et al. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions. *Front Immunol* 2020; 11: 578314.
46. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, Kröger N, Flowers ME. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(9): 2079–87.
47. Zeiser R, Lee SJ. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD 2022; 139(11): 1642–5.
48. Tollemar V, Garming Legert K, Sugars RV. Perspectives on oral chronic graft-versus-host disease from immunobiology to morbid diagnoses. *Front Immunol* 2023; 28;14: 1151493.
49. Wolff D, Radojic V, Lafyatis R, Cinar R, Rosenstein RK, Cowen EW, et al. National institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report. *Transplantation and cellular therapy*. 2021; 27(10): 817–35.
50. Ayoub HH, Chemaitelly H & Abu-Raddad LJ. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions. *BMC Med* 2019; 17: 57.