

*Orofacial granulomatosis (OFG)

*Sjúkdómstílfelli

HELGI HANSSON. ICELANDIC DENTAL JOURNAL; 25: 29-34

Inngangur

Mig langar til þess að kynna fyrir ykkur frekar sjaldgæfan sjúkdóm, sem nýtur þrátt fyrir það, töluverðar athygli meðal lækna og tannlækna þar sem tíðnin virðist vera að aukast. Tengja það margir breytingu á ofnæmissvörum samfara breytingu á lífsháttum vesturlandabúa.

Tilvísun

Í janúar 2005 var 12 ára og 4 mánaða stúlku, vísað til barnadeildar, tannlæknadeildar, Háskólans í Osló frá tannlækni í nágrannasveitarfélagi. Hann vildi fá faglegt mat vegna síendurtekens bólguástands og sáramyndanna í munnslímhúð.

Almenn sjúkrasaga

Stúlkan var með atópískt exem sem barn. Það kom tilbaka í andliti, höndum og fótum fyrir ári síðan og varð mjög mikið það sumar. Hún hafði farið nýlega til húðlæknis, en engin ítarleg rannsókn hafði farið fram.

Faðir hennar og bróðir eru með psoriasis og tveir bræður hennar með frjókornaofnæmi.

Stúlkan hafði einnig þjáðst af magaverkjum síðustu mánuði og blæðingum frá endaþarmsfissúru. Móðir hennar gaf þær upplýsingar að blæðingarnar hefðu verið skoðaðar með endóskópi á sjúkrahúsi án þess að neitt hafi fundist. Einnig hafði blóðprufa fyrir 4 mánuðum ekki sýnt nein óeðlileg gildi.

Sjúkrasaga munnhols

Stúlkan þjáðist af viðkvæmri og bólginni slímhúð í munn síðustu 2-3 mánuði. Það gerði henni erfitt fyrir að borða. Tannlæknirinn sem sendi hana hafði hreinsað tennur hennar og stúlkan notaði klórhexidín, bæði skolvatn og hlaup. Hún notaði tannkrem án sápuafna og mjúkan tannbursta. Auk þess hafði verið reynt að nota munnkrem með sterum (Kenacort-T®) og Aloe-vera hlaup (Alocclair®) án merkjanlegs árangurs.

Status presens, janúar 2005

Við klíniska skoðun á barnadeild tannlæknadeildarinnar, var eftirfarandi skráð:

Stúlkan er með angular cheillitis (mynd 1) og exem í andliti og á handleggjum (mynd 2)

Intraoralt er slímhúðin þrútin og bólgin frá tannholdsbrún að vestibulum á jaxlasvæðum í öllum fjórðungum.



Mynd 1



Mynd 2

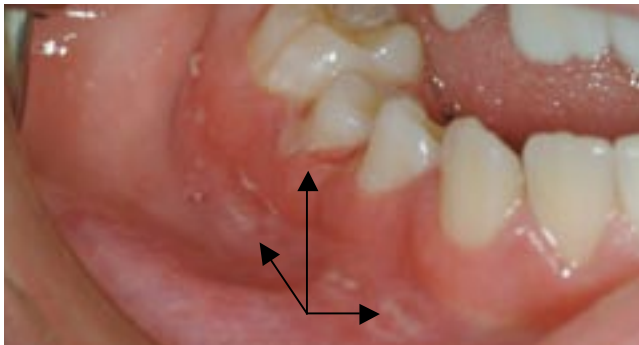
Á stöku stað er tannhold granulært (kornótt) (ör mynd 3). Sáramyndun sást í vestibulum í 4. fjórðungi og meðfram tannholdsbrún (örvar mynd 4).

Ákveðið var að fylgja eftirfarandi meðferðaráætlun:

- Lífsýni fyrir histopatologíska rannsókn með sérstakri athugun vegna orofacial granulomatosis.
- Meðferð á einkennum vegna bólgu intra- og perioralt.
- Innköllun og eftirlit í samráði við heimilislækni stúlkunnar.



Mynd 3



Mynd 4



Mynd 5



Mynd 6

Meðhöndlun:

Það var tekið lífsýni frá tannholdsbrúnum í regio 13 (mynd 5) og 45 (mynd 6).

Stúlkan og móðir hennar fengu post-operatívar leiðbeiningar og þeim var bent á að þvo sárbarmana með Corsodyl®.

Greining

Í svarbréfi frá Rannsóknastofnun í meinafræði kom fram að eitt lífsýnið sýndi ulcerösa slímhúð með hyperplasíu og atrofíu af flöguþekjufrumum sem og „non-caseous granulomatous“ bólgu. Crohn's sjúkdómur væri hugsanleg skýring.

Febrúar 2005

Við skoðun var stúlkan greinilega slöpp. Hun hafði ekki haft verki eða óþægindi eftir lífsýnatökuna en angulær cheilitt og exem í andliti sem ágerðist fyrir 3 dögum (mynd 7). Hun hafði mikil einkenni með sáramyndun í munni síðustu vikur, hægra megin og vinstra megin til skiptis. Svefnvenjur og máltíðir höfðu truflast og hún veigraði sér við að fara í skólann.

Í munni er greinilega bólgin og sums staðar kornótt slímhúð með sáramyndun (myndir 8 og 9).

Stúlkan fékk lyfseðil fyrir Synalar® og Kenacort-T®



Mynd 7



Mynd 8



Mynd 9

munnsalva (samlokutækni) og Kenacutan® til notkunar perioralt. Vegna óþæginda við ásmurningu var einnig skrifað út Becotid® úði til staðbundinnar notkunnar.

Síðan var send tilvísun á sjúkrahús fyrir nánari skoðun með gastró- og colonskópiu, vegna gruns um Crohn's sjúkdóm.

Afrit af tilvísunni var sent til hennar heimilslæknis og hann hvattur til þess að láta húðlækni rannsaka stúlkuna.

Í svari frá sjúkrahúsinu í maí 2005 stóð eftirfarandi:

- Blóðrannsókn vegna hvítra, rauðra blóðfrumna og immunoglobulína var eðlileg. Það voru einnig teknar prufur vegna glúten ofnæmis, nýrnastarfsemi, lifrarástarfsemi og ónæmissjúkdóms þar sem psoriasis var í fjölskyldunni. Þær prufur voru einnig eðlilegar.
- Slímhúð við ristilspeglun og magaspeglun var eðlileg. Lífsýni var tekið úr smáþörmum en ekki tókst að skoða terminal ileum. Í mati yfirlæknisins finnst honum sáramyndandi colic- og glútenofnæmisgreiningar ólíklegar en ekki væri hægt að útiloka Crohn's sjúkdóm.
- Ofnæmispróf á húð vegna eggja, mjólkur, hveiti, bauna, hnetu, mandlu og þorsks voru öll neikvæð.

Júní 2005

Stúlkun upplýsti að að einkenni hafi verið mjög mikil fyrir 2 vikum síðan, en séu nú væg. Utan munns voru exem einkenni lítil en merkjanlegur angular cheilitis (mynd10).

Í munni var slímhúðin næstum eðlileg (mynd 11), en þó vottur af kornóttri bólgu í tannholdsbrún við 43 (mynd 12)

þar sem það var staðfest granulomatös bólga var tekið lífsýni til ræktunnar á Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis (MAP) vegna rannsóknarverkefnis við Ríkshospitalet í Osló (mynd 13).

þar sem stúlkun var síþreytt, var haft samband við



Mynd 10



Mynd 11



Mynd 12



Mynd 13

heimilslækni hennar og hann beðinn að meta þörf á röntgenmyndun á thorax til þess að útiloka Sarcoidosis.

Mars 2006

Stúlkan hafur haft 3 tímabil með sáramyndun og bólgu í munni eftir síðustu skoðun. Síðasta mánuð hefur hún verið ansi slöpp og haft magaverki og blæðingu úr endaparmsfissúru síðustu vikuna. Hún hefur einnig síðan þá verið inni til ofnæmisrannsókna án þess að nokkuð hafi fundist.

Stúlkunni finnst sjálfri að einkennin gætu komið í kjölfar sælgætisáts.



Mynd 14

Klínísk rannsókn sýnir angular cheilitis, en lítið exem á líkamanum. Intraoralt er slímhúð lítið bólgin en í regio 48 eru 2 slímhúðar „tappar“ sem hafa verið þar í u.þ.b. 1 mánuð (mynd 14).

Það var tekin bakteríuprufa úr sárum í munnvikunum. Hún sýndi yfirgnæfandi magn af gulum stafylokókum en enga sveppi. Lyfseðill á Fucidin-Hydrokortison® krem sem skyldi smyrjast á sárin þrisvar sinnum á dag í allt að 2 vikur, var skrifaður út.

Lífsýnið sem sent var Rikshospitalet í Osló sýndi enn sem komið var engar mycobakteríur en þar sem þær eru illræktanlegar og ræktast mjög hægt, er ekki enn útséð með þá rannsókn.

Umræður

Orofacial granulomatosis (OFG) sem sér sjúkdómsgreiningu var fyrst lýst af Wiesenfeld 1985.¹ OFG er greining sem lýsir munneinkennum sem finnast við Crohn's sjúkdóm og sarcoidosis án þess að búið sé að staðfesta þá sjúkdóma. OFG dekkar einnig granulomatous cheilitis og Melkersson-Rosenthal sjúkdóm. Sjúkdómurinn sem oftast byrjar á barnaldri, hefur í för með sér krónískar bólgu

og skiptast á góð og slæm tímabil. Einkennandi fyrir hann eru harðar og kornóttar (non-caseous granulomas) sár í andliti og sérstaklega í munnholi. Tíðni og ástæða einkennana eru óþekkt.

OFG greiningin er venjulega staðfest með lífsýnum af svæðum með bólgu/sárum. Histológían einkennist af krónískri bólgu með hyperplasiu í flöguþekju og ífléttingu eitifruma (infiltration of lymphocytes) í flöguþekjunni eða lamina propria sem og non-caseous granulom í dýpri lögum. Granulomin samstanda af átfrumum (histiocytes), fleirkjarna risafrumum og eitifrumum.²

Útiloka þarf kerfisbundna (systemic) sjúkdóma eins og Chrohn's og sarcoidosis, með tilheyrandi rannsóknum (blóðrannsóknir, röntgen og endoskopi).

Klínísk einkenni

Algengustu einkennin eru þrotabólgu, oftast eru á vörum en einnig sem ofvöxtur í slímhúð og slímhúðarfellingar. Þegar bólgan er í vörum, prótrúderast þær og það geta myndast fissúrur í miðjunni eða í munnvikunum.² Bólgnar geta einnig verið í kinnum og periorbitalt.^{3, 4}

Sennilega stöðva granulomin flæði sogæðakerfisins, sem leiðir til sogæðaprotta. Bólgu í slímhúð vara og kinna, orsaka stundum mynstur í slímhúð, sem og slímhúðartotur. Sár í munnslímhúð er annað algengt einkenni.⁵

Hjá stúlkunni í okkar tilfelli voru sár í munni, bólgu í munnslímhúð og kornótt tannhold helstu og verstu einkenni. Sáramyndunin hjá henni var týpísk fyrir OFG sjúklinga. Þ.e.a.s. aflöng sár umkringd af fellingum af „hyperplastískri“ slímhúð í vestibulum og sár á tannholdi. Aphthus og margföld smásár eru einnig þekkt.⁴

Þar að auki hafði sjúklingurinn oft angular cheilitis og atópískt exem sem eru algengari einkenni hjá OFG sjúklingum en heilbrigðum viðmiðunarhópum.⁵

Önnur sjaldgæfari klínísk einkenni hjá OFG sjúklingum eru bólgnir eitlar, myndun tungufissúru og í einstaka tilfellum lömum andlitshluta (facial nerve palsy), sem saman með þrota í vörum kallast Melkersson-Rosenthal heilkenni.

Faraldsfræði

OFG er sjaldgæft og engar faraldursfræðilegar rannsóknir til sem sýna tíðni OFG, en nokkrar greinar benda á að stöðugt fleiri, sérstaklega börn og unglingar fái þessa greiningu.^{3,6,7} Það er einnig reynslan við barnadeild, tannlæknadeildar Háskólans í Osló að þangað leitar aukinn fjöldi tilvísaðra barna með þessi vandamál og

aukin fjöldi hefur auk þess fengið OFG greiningu síðustu ár. Erfitt er þó að vita hvort tíðni OFG sé að aukast eða hvort um sé að ræða aukna þekkingu og athygli sem sjúkdómurinn fær.

Orsakir OFG

Ástæður sjúkdómsins er enn á huldu en margir þættir verið í umræðunni sem hugsanlega gætu orsakað OFG. Hjá sumum sjúklingum gætu það verið óeðlileg ónæmis-svörun því margir þeirra eru atópískir og hafa hugsanlega eitthvert annað form ofnæmis eins og stúlkan í okkar tilfelli.⁵ Orsakir atópísk eksems eru ekki fyllilega kortlagðar en sennilega spila erfðir einhvern þátt. Hér voru tveir bræður með frjókornaofnæmi og faðir og bróðir með psoriasis.

Samhengi OFG og ofnæmis og óþols vegna matvara, og aukafna í matvælum hefur verið lýst.^{8,9} Algengustu auka- og bragðefnin í mat sem sett hafa verið í samband við OFG eru benzósýra, cinnamonaldehyð (kanill) og súkkulaði.¹⁰ Þar að auki sýna sjúklingar sem þjáðst af OFG aukin viðbrögð við aukafnum í húðvörum, ilmefnum og tannkremi.¹¹ Benzoöt eru mest notuðu rotvarnarefni í Noregi. Benzósýra finnst í litlu magni í berjum og ávöxtum, en er bætt í gos, sælgæti, sultur og saft. Því er mjög erfitt að útiloka hana úr mataræði.

Seinkuðum ofnæmisviðbrögðum gegn tannfyllingarfnum hefur einnig verið lýst.¹²

Samband OFG OG Crohn's

OFG getur verið fyrsta einkenni á Crohn's sjúkdómi sem fyrst var lýst árið 1932.¹³ Þessi sjúkdómur lýsir sér með krónískum bólgum með granulomum í öllum meltingarfærum, frá munnni að endaparmi.

Sjúklingar með Crohn's eru af ólíkum karakter með mismunandi orsakir og er gjarnan skipt niður í 24 undirhópa eftir aldri við greiningu, staðsetningu og þróun sjúkdómsins.¹⁴

Nýgengi Crohn's í Noregi eru cirka 200 tilfelli á ári, sem svarar til 15 tilfella á Íslandi. Þessi tilfelli skiptast niður á alla aldurhópa en oftast eru það 20-40 ára einstaklingar sem fá greininguna og eru það aðeins algengara hjá konum en körlum. U.þ.b. 10% greininganna eru börn yngri en 15 ára.¹⁵

Jákvæð lífsýni úr þörmum og blóðrannóknir, þarf til að staðfesta sjúkdómsgreininguna. Að jafnaði finnast alvarlegustu breytingarnar í neðsta hluta smágirnis og efri hluta ristils. Breytingar í blóðstatus eru greinilegastar í

alvarlegustu tilfellunum með anemiu, hækkuðu sökki og CRP, sem og lágu gildi próteina og blóðsalta (elektrolytta).

Það hefur talsvert verið skrifað um að Crohn's geti byrjað sem OFG.^{4,16-19} Það ætti að hvetja tannlækna sem meðhöndla börn að vera á varðbergi þegar fara saman OFG einkenni frá tannoldi og einkenni frá maga og þörmum, því snemmgreining á Crohn's er mikilvæg fyrir meðhöndlunina.

Stúlkan í okkar tilfelli var oft með magaverki og hafði þar að auki blæðandi analfissuru án þess að nokkrar skýringar fyndust á því. Perianalar breytingar sem húðfellingar og fissúrur fara oft saman við oral einkenni við Crohn's sjúkdóm.^{20,21}

Ein skýring sem notið hefur meiri athygli undanfarin ár á orökum Crohn's er bakteríusýking. Hafa nokkrar greinar látið að því liggja að *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) geti átt þátt í þróun Crohn's og þá hugsanlega OFG. Niðurstöðum fyrstu rannsókna á þessu samhengi bar ekki saman.²²⁻²⁶ En með tækni-nýjungum innan líftækninnar, sem minnka falskar svaranir frá skyldum umhverfisbakteríum, telja greinarhöfundar sig hafa sýnt fram á samhengi.²⁷ Ein rannsókn frá 2004 fann DNA frá MAP í blóði bæði frískra og sjúkra einstaklinga, en ræktun sjálfrar bakteríunnar var einungis gerleg frá Crohn's sjúklingum.²⁸

Því virðast uppúr standa þrjár meginkennningar sem útskýrt geta orskir Crohn's.

1. Röng svörun ónæmiskerfisins gegn óskilgreindri innanfrumu lífveru (intracellular organism).
2. Ákveðinn sýkill og hefur helst MAP verið nefnd í því sambandi.
3. Sjálfsöfnæmi þar sem annars hættulausar bakteríur „tirggera“ ofnæmissvörun hjá einstaklingi sem er erfðafræðilega móttækilegur.

Meðhöndlun OFG

Það er erfitt að meðhöndla OFG þar sem ástæður þess eru lítið þekktar. Þó má reyna að útiloka ákveðnar matvörur, sérstaklega ef sjúklingurinn þjáist af fæðu-ofnæmi, eða er atópískur. Þó húðpróf gegn hinum algengustu ofnæmisvaldandi matvörum, hafi verið neikvætt hjá stúlkunni í okkar tilfelli, væri sennilega reynandi að prófa útilokunarmataræði, sérstaklega gegn aukafnunum sem hér voru talin upp að framan. Stúlkan sjálf setti einkennaútbrot í samband við sælgætisát. Þar sem sjúkdómurinn hefur versnað í seinni tíð með

blæðingum úr analfissúru, miklum einkennum úr meltingarfærum og stjórnleysi á hægðum, virðist nauðsynlegt að læknar haldi henni í stöðugu eftirliti og endurmeti ástand stúlkunnar með nýjum rannsóknum.

Þegar orsakirnar eru óþekktar verður að meðhöndla einkennin. Þegar þau eru einungis að finna í munni eru oftast notaðir sterar (sprey/krem) til staðbundinnar notkunnar, en einnig má sprauta þeim staðbundið inn í vefina til að minnka bólgu og endurkomu sára.²⁹

Kerfisbundin (systemísk) steranotkun til lengri tíma getur minnkað sáramyndunum allt að 50%, en slíka meðferð bera að reyna að forðast hjá börnum vegna þess hve hún hægir á líkamsvexti. Þegar OFG er til staðar og ekki Crohn's verður að meta hversu alvarleg einkennin eru og nauðsyn virkrar meðhöndlunnar. Oft hverfa einkennin af sjálfu sér eftir nokkra stund, þannig að reglulegt eftirlit nægir. Hjá stúlkunni okkar hafa almennu einkennin yfirgnæft einkenni í munni og eins og þau virðast ætla að þróast, þarfnast hún fyrst og fremst meðhöndlun lækna.

HEIMILDASKRÁ.

1. Wiesenfeld, D., et al., Oro-facial granulomatosis--a clinical and pathological analysis. *Q J Med*, 1985. 54(213): p. 101-13.
2. Sainsbury, C.P., et al., Orofacial granulomatosis in childhood. *Br Dent J*, 1987. 163(5): p. 154-7.
3. Mignogna, M.D., et al., The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med*, 2003. 32(4): p. 200-5.
4. Aase, S., et al., [Crohn disease of the oral cavity, illustrated by some cases]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2001. 121(21): p. 2489-91.
5. James, J., et al., Oro-facial granulomatosis and clinical atopy. *J Oral Med*, 1986. 41(1): p. 29-30.
6. Leao, J.C., et al., Review article: orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004. 20(10): p. 1019-27.
7. Sciubba, J.J. and Said-Al-Naief, N., Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med*, 2003. 32(10): p. 576-85.
8. Oliver, A.J., et al., Monosodium glutamate-related orofacial granulomatosis. Review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991. 71(5): p. 560-4.
9. Sweatman, M.C., et al., Oro-facial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy*, 1986. 16(4): p. 331-8.
10. Taibjee, S.M., Prais, L., and Foulds, I.S., Orofacial granulomatosis worsened by chocolate: results of patch testing to ingredients of Cadbury's chocolate. *Br J Dermatol*, 2004. 150(3): p. 595.
11. Wray, D., et al., The role of allergy in oral mucosal diseases. *Qjm*, 2000. 93(8): p. 507-11.
12. Lazarov, A., et al., Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *J Am Acad Dermatol*, 2003. 49(6): p. 1117-20.
13. Crohn, B.B., Ginzburg, L., and Oppenheimer, G.D., Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med*, 2000. 67(3): p. 263-8.
14. Gasche, C., et al., A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 2000. 6(1): p. 8-15.
15. LMF, brosjyre om Crohns sykdom av landsforeningen mot fordøyelsessykdommer, ed. P.M. Klveland. 1998.
16. Bogenrieder, T., et al., Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology*, 2003. 206(3): p. 273-8.
17. Field, E.A. and Tyldesley, W.R., Oral Crohn's disease revisited--a 10-year-review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1989. 27(2): p. 114-23.
18. Khouri, J.M., Bohane, T.D., and Day, A.S., Is orofacial granulomatosis in children a feature of Crohn's disease? *Acta Paediatr*, 2005. 94(4): p. 501-4.
19. Scully, C., et al., Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut*, 1982. 23(3): p. 198-201.
20. Dupuy, A., et al., Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol*, 1999. 135(4): p. 439-42.
21. Ward, C.S., et al., Crohn's disease limited to the mouth and anus. *J Clin Gastroenterol*, 1985. 7(6): p. 516-21.
22. Brunello, F., et al., Antibodies to Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 1991. 36(12): p. 1741-5.
23. Elsaghier, A., et al., Antibodies to Mycobacterium paratuberculosis-specific protein antigens in Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*, 1992. 90(3): p. 503-8.
24. Riggio, M.P., et al., Search for Mycobacterium paratuberculosis DNA in orofacial granulomatosis and oral Crohn's disease tissue by polymerase chain reaction. *Gut*, 1997. 41(5): p. 646-50.
25. Stainsby, K.J., et al., Antibodies to Mycobacterium paratuberculosis and nine species of environmental mycobacteria in Crohn's disease and control subjects. *Gut*, 1993. 34(3): p. 371-4.
26. Vannuffel, P., et al., Occurrence, in Crohn's disease, of antibodies directed against a species-specific recombinant polypeptide of Mycobacterium paratuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1994. 1(2): p. 241-3.
27. Olsen, I., et al., Elevated antibody responses in patients with Crohn's disease against a 14-kDa secreted protein purified from Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis. *Scand J Immunol*, 2001. 53(2): p. 198-203.
28. Naser, S.A., et al., Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet*, 2004. 364(9439): p. 1039-44.
29. Mignogna, M.D., et al., Effectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2004. 51(2): p. 265-8.