

Diagnostisering av forandringer i munnslimhinnen - hvilke forandringer anses som normalvarianter, og hvordan skille disse fra klinisk liknende patologiske forandringer?

Stud. odont. Thea Jevnaker Aas
Stud. odont. Mari Øyaas Håbrekke



UNIVERSITETET I BERGEN

Veileder: Anne Christine Johannessen

Prosjektoppgave
Integrert masterprogram i odontologi
Januar 2020, Bergen

FORORD

Vi ønsker å rette en stor takk til vår veileder, Anne Christine Johannessen; professor, Gades laboratorium for patologi, Klinisk institutt 1, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen og Avdeling for patologi, Haukeland universitetssykehus, Bergen. Takk for god oppfølging og nyttige innspill underveis, samt for tilgang på histologiske bilder til oppgaven.

Vi vil også takke Trond Inge Berge; professor og spesialist i oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Bergen, for tilgang på kliniske bilder.

SAMMENDRAG

Bakgrunn: En grundig undersøkelse av pasientens munnslimhinne er essensielt. Det er viktig som tannlege å kunne skille mellom normalanatomiske varianter og patologiske forandringer ved undersøkelse av oral mucosa.

Mål: Målet med denne oppgaven er å få kunnskap om de vanligste normalanatomiske forandringene i oral mucosa, samt beskrive hvordan disse forandringene kan skilles fra klinisk liknende patologiske forandringer. Vi beskriver også hva som kjennetegner en god pasientundersøkelse, samt nevner ulike diagnostiske metoder. Biopsi som diagnostisk metode vektlegges spesielt.

Materialer og metoder: Oppgaven er et litteraturstudium. Vi har gjort søk i aktuell medisinsk-odontologisk litteratur, og har hovedsakelig hentet informasjon fra ulike lærebøker og medisinsk-odontologiske vitenskapelige artikler. De fleste artiklene vi har benyttet er funnet ved hjelp av databasen PubMed. Deler av oppgaven bygger også på kunnskap fra odontologistudiet - blant annet klinisk undervisning, forelesninger og notater, samt kunnskap som er alminnelig kjent innen fagområdet.

Resultater: De normalanatomiske forandringene vi omtaler er: leukoødem, Fordyce's spots, pigmenterte forandringer, forstørret utførselsgang fra glandula parotis, tungeforandringer, forandringer relatert til lymfoid vev, orale varicer, linea alba og retrocuspidal papill. Enkelte av normalvariantene var det vanskelig å finne informasjon om; det er begrenset tilgang på vitenskapelig litteratur på dette området, sammenliknet med litteratur om patologiske forandringer.

Konklusjon: Kunnskap om normalvarianter av munnslimhinnen er viktig for å kunne skille disse fra liknende patologiske tilstander. Av naturlige årsaker er ikke litteraturen om normal munnslimhinne omfattende, sammenliknet med litteraturen om patologiske tilstander. Vi har gjort en grundig gjennomgang av ulike normalvarianter og funnet relevante differensialdiagnoser. Avslutningsvis har vi laget en tabell som viser hvordan de normalanatomiske forandringene kan skilles fra aktuelle differensialdiagnoser. Vi håper oppgaven kan være til nytte for andre tannlegestudenter og også for tannleger i deres kliniske hverdag.

ABSTRACT

Diagnosis of alterations of the oral mucosa - which alterations can be considered as normal, and how can these alterations be distinguished from clinically similar pathological lesions?

Background: A careful examination of the oral mucosa of the patient is essential in dentistry. It is important that dentists are capable of distinguishing variations of normal anatomy of the oral mucosa from clinically similar pathological lesions.

Objective: Our aim was to gather information regarding the most common normal anatomic changes of the oral mucosa, and describe how these changes can be distinguished from clinically similar pathologic lesions. A description of the characteristics of a complete patient examination, and a description of different diagnostic methods are also included in this thesis. Biopsy as a diagnostic method is especially emphasized.

Methods: The thesis is a review of the literature available on this topic. We have used the database PubMed. The thesis is primarily based on medical-odontological scientific papers and textbooks. Some parts of the thesis are based on knowledge from the dental studies; clinical instruction, lectures and notes, together with common knowledge on the subject.

Results: The normal anatomic alterations of the oral mucosa that we describe are: leukoedema, Fordyce's spots, pigmented alterations, enlarged ductus parotideus, alterations of the tongue, alterations related to lymphoid tissue, oral varices, linea alba and retrocuspid papilla. In general, it was difficult to find information regarding some of the normal variants. It appears that there is limited research on this subject, compared to available literature of pathologic lesions.

Conclusion: Knowledge about normal variants of normal oral mucosa is important in order to distinguish them from pathologic lesions. For obvious reasons there is not much research done on normal variants of oral mucosa, compared with pathologic lesions. We have done a careful description of different normal variants, and listed the most relevant differential diagnoses; and thereafter we have suggested how these can be distinguished in a table. We hope our thesis may be useful for other dental students as well as for dentists in their clinical daily practice.

INNHALDSFORTEGNELSE

Forside	1
Forord	2
Sammendrag	2
Abstract	3
Innholdsfortegnelse	4
Innledning	5
Litteratursøk	5
Anamnese, undersøkelse og diagnostisering	6
Biopsi som diagnostisk metode	10
Normalanatomi	12
Patologi	16
Normalanatomiske forandringer i oral mucosa	20
1: Leukoødem	21
2: Fordyce's spots	22
3: Pigmenterte forandringer	23
3.1. Melanocytiske forandringer	23
3.1.1. Fysiologisk (etnisk) pigmentering	24
3.1.2. Røyker-assosiert melanose ("Smoker's melanosis")	25
3.1.3. Oral melanotisk macula (oral melanotisk flekk/fokal melanose)	26
3.1.4. Oral melanocytisk nevus (føflekk)	27
3.1.5. Post-inflammatorisk pigmentering	28
3.2. Ikke-melanocytiske forandringer	29
3.2.1. Amalgamtatovering	29
3.2.2. Medikamentindusert pigmentering	30
3.2.3. Metallpigmentering	31
3.2.4. Blodrelatert pigmentering	32
3.2.5. Pigmentering som følge av andre fremmede partikler	32
4: Forstørret utførselsgang fra glandula parotis	32
5: Tungeforandringer	33
5.1. Geografisk tunge	33
5.2. Hårete tunge	34
5.3. Fissurert tunge	35
5.4. Prominente papilla vallatae	36
6: Forandringer relatert til lymfoid vev	36
6.1. Ektopisk lymfoid vev	36
6.2. Store ganetonsiller	37
7: Orale varicer	37
8: Linea alba	38
9: Retrocuspidal papill	38
Oversiktstabell	40
Konklusjon	53
Referanser	54

INNLEDNING

Det er viktig som tannlege å undersøke hele munnhulen til pasienten, også munnslimhinnen – på fagspråket kalt oral mucosa, for å fange opp eventuelle forandringer. Forandringer i munnslimhinnen kan enten være normalvarianter, eller de kan være patologiske. I denne oppgaven har vi valgt å fokusere på førstnevnte. Det er viktig å ha god oversikt over normalanatomiske forandringer for å kunne skille disse fra liknende patologiske tilstander. Dersom tannlegen har nok kunnskap til å kunne skille normalanatomiske fra patologi, vil en kunne spare pasienten for unødig bekymring, samt ta grep i situasjoner der det er nødvendig. Å få satt riktig diagnose tidlig i tilfeller der forandringen er patologisk, er svært viktig for videre behandlingsforløp og prognose. Tannlegeyrket innebærer også henvendelser fra engstelige pasienter som har observert forandringer i munnen som de ønsker å få undersøkt nærmere. Da er det viktig at vi som fagpersonell har oversikt og kunnskap nok til å kunne bedømme om bekymringen er reell eller unødvendig.

Økt kunnskap om forandringer i oral mucosa vil kunne heve behandlingskvaliteten blant tannleger. Derfor ønsker vi å sette fokus på nettopp dette i vår prosjektoppgave. Oppgaven starter med en beskrivelse av anamnese, pasientundersøkelse og diagnostisering. Det vil bli lagt spesiell vekt på biopsi som diagnostisk metode. Videre kommer et avsnitt om hva som kjennetegner en frisk munnslimhinne, samt et avsnitt om patologiske forandringer i oral mucosa. Deretter beskriver vi ulike normalanatomiske forandringer i oral mucosa, gjør en opplisting av tilhørende patologiske differensialdiagnoser og beskriver hvordan en kan skille disse fra hverandre. De utvalgte normalvariantene som utdypes, er listet under:

- * *Leukoødem*
- * *Fordyce's spots*
- * *Pigmenterte forandringer*
- * *Forstørret utførselsgang fra glandula parotis*
- * *Tungeforandringer*
- * *Forandringer relatert til lymfoid vev*
- * *Orale varicer*
- * *Linea alba*
- * *Retrocuspidal papill*

Begrunnelsen for valg av problemstilling bygger på et ønske om å fordype oss i noe som vi med høy sannsynlighet vil kunne dra nytte av i vår fremtidige hverdag som tannleger. Det finnes allerede mange oppgaver som tar for seg patologiske tilstander, og vi ønsker derfor å velge en annen innfallsvinkel. Ved å ha god kunnskap om normalanatomiske, vil det også bli enklere å diagnostisere patologi. En vil i større grad være i stand til å gi pasientene presise og konkrete svar på deres bekymringer, noe som trolig vil øke pasientens tillit og tilfredshet. Videre håper vi at oppgaven også kan være til nytte for andre tannleger og tannlegestudenter i deres kliniske hverdag.

LITTERATURSØK

Oppgaven er et litteraturstudium, det vil si at den bygger på litteratur som allerede er tilgjengelig. Vi har hovedsakelig hentet informasjon fra ulike lærebøker og medisinsk-odontologiske vitenskapelige artikler. Ved hjelp av databasen PubMed har vi funnet aktuelle artikler ved å skrive inn relevante søkeord som "Fordyce's spots", "Leukoedema" etc. Vi har forsøkt å bruke kilder fra nyere tid. Noe av informasjonen er likevel hentet fra kilder datert noe tilbake i tid, men denne informasjonen har vært relevant for vår oppgave. Deler av oppgaven bygger også på kunnskap fra odontologistudiet - blant annet klinisk undervisning, forelesninger og notater, samt kunnskap som er alminnelig kjent innen fagområdet.

Etter omfattende søk i litteraturen fant vi en del informasjon om normalanatomiske varianter i oral mucosa, men mengden litteratur på dette området er begrenset sammenliknet med litteratur om patologiske forandringer. Enkelte normalvarianter var det derfor vanskelig å innhente informasjon om, for eksempel prominente papilla vallatae og forstørret utførselsgang fra glandula parotis. Disse er derfor ikke beskrevet like omfattende som de øvrige forandringene, og informasjonen er hovedsakelig basert på klinisk erfaring og kunnskap fra tannlegestudiet. Dette forklarer også hvorfor det er få kildereferanser i disse avsnittene.

ANAMNESE, UNDERSØKELSE OG DIAGNOSTISERING

I dette avsnittet vil vi beskrive den generelle prosedyren ved en god pasientundersøkelse, med hovedvekt på undersøkelse av munnslimhinnen. Hensikten med undersøkelsen er å kunne stille eventuelle diagnoser, for å igjen kunne tilby den mest effektive og sikre behandlingen, og den mest korrekte prognosesettingen [1]. Det er viktig med en grundig orofacial og intraoral klinisk undersøkelse, i tillegg til eventuelt supplerende undersøkelser. Enhver undersøkelse vil kunne variere i omfang avhengig av pasientens symptomer og kliniske funn, men visse sjekkpunkter bør være med i alle undersøkelser. En god og utfyllende anamnese og eventuelt andre opplysninger og informasjon fra pasienten er essensielt i forbindelse med undersøkelsen.

Anamnese

Tannlegen starter alltid med en samtale med pasienten for å innhente opplysninger om pasientens helse og andre aktuelle forhold. En god anamnese, det vil si en detaljert og systematisk kartlegging av pasientens sykdomsbilde- og historie, er svært viktig med tanke på diagnostisering. Her kan det komme fram opplysninger som kan være verdifulle å ha med seg under den kliniske undersøkelsen. Kan vi ut fra anamnesen forvente oss spesifikke funn intraoralt? Pasientens anamnese kan også ha innvirkning på behandling og prognose.

Anamnesen gis best med pasientens egne ord, men det er viktig som kliniker å rettlede pasienten ved å stille de riktige spørsmålene [1]. Basert på boken *Oral and Maxillofacial Medicine - The Basis of Diagnosis and Treatment* [1], kommer her en oppstilling av områder anamnesen bør dekke:

- * Generell informasjon; persondata, alder, kjønn, etnisk opprinnelse, bosted
- * Sosial anamnese; sivilstatus, bosituasjon, yrke
- * Sykdomshistorie – tidligere og nåværende sykdom
- * Allergi
- * Medikamentbruk
- * Tannhelse relatert sykehistorie og relevant tidligere tannbehandling
- * Tidligere eller nåværende legebehandling og hospitalisering
- * Livsstilsvaner og bruk av stimulantia; rusmidler, alkohol, tobakk
- * Familieanamnese; hvorvidt visse sykdommer går igjen i familien
- * Munnhygienevaner
- * Pasienten sin oppfatning av egen helse
- * Pasienten sine forventninger
- * Pasientens problemer og symptomer lokalt, og utviklingen av disse. Her bør det innhentes ytterligere informasjon. Det kan blant annet være aktuelt å spørre pasienten om når problemet oppstod, varighet av symptomene og lokalisasjon. Se mer under avsnitt om intraoral undersøkelse s. 8.

Avsnittet om anamnese kan oppsummeres med et sitat fra Sir William Osler: "It is better to know what kind of patient has the disease than what kind of disease the patient has." [1, s. 1]

Klinisk undersøkelse

Den kliniske undersøkelsen starter på et generelt nivå. Tannlegen vurderer pasienten og ser på allmenntilstanden. Har pasienten feber, eller er blek og svimmel? Puster pasienten tungt eller overfladisk? Gjør pasienten godt rede for seg? I noen tilfeller kan det være aktuelt å vurdere pasientens kroppsvekt og vitale tegn; bevissthet, temperatur, puls, blodtrykk og respirasjon [1].

Ekstraoral undersøkelse

I den orofasiale delen av undersøkelsen undersøker tannlegen hvorvidt pasienten har normal sensibilitet og motorikk i ansiktet, om det er noen hevelser eller asymmetrier, eventuelt fargeforandringer. Palpering av tyggemuskelatur, regionale lymfeknuter og undersøkelse av kjeveledd er også en del av undersøkelsen.

Basert på boken *Oral and Maxillofacial Medicine - The Basis of Diagnosis and Treatment* [1], kommer her en opplisting av områder den ekstraorale undersøkelsen bør dekke:

- * Ansiktet undersøkes for lesjoner, samt tegn som hevelse, blekhet, utslett og rødhet
- * Undersøkelse av halsen; se etter asymmetri eller hevelse, samt palper lymfeknuter, spyttkjertler og skjoldbruskkjertel for å avdekke evt. hevelse eller ømhet
- * Ømme lymfeknuter kan være inflammerte (lymfadenitt), og lymfeknuter med økende størrelse og som er harde, eller fiksert til omliggende vev kan være et tegn på malignitet
- * Undersøkelse og palpasjon av kjeveledd og tyggemuskelatur; se på ansiktssymmetri, mandibulære åpne- og lukkebevegelser (lyder eller deviasjon), palper kjeveledd, palper tyggemuskler bilateralt for å avdekke evt. ømhet eller hypertrofi (m. temporalis, m. masseter, m. pterygoideus lateralis og m. pterygoideus medialis). Tannsett, okklusjon og slimhinner kan også si noe om forhold rundt kjeveledd og tyggemuskelatur; se etter attrisjon og tungepress
- * Undersøkelse av kjevene; palperes for å avdekke evt. ømhet eller hevelse. Se etter maxillære, mandibulære eller zygomatisk deformasjoner eller kuler. Sinus maxillaris kan palperes for å avdekke evt. ømhet som kan indikere sinusinfeksjon
- * Inspeksjon og palpasjon av de store spyttkjertlene, gl. parotis og gl. submandibularis; undersøke evt. asymmetri og/eller forstørrelse, samt spyttsekresjon. Gl. parotis kan palperes ekstraoralt foran ørene. Gl. submandibularis kan palperes med en finger i munnulvet lingualt for molarene og en finger over det submandibulære triangelet
- * Undersøkelse av kranialnervene; vurder ansiktsmotorikk og sensibilitet

Intraoral undersøkelse

Det er viktig som tannlege å ikke kun fokusere på pasientens tenner, men også ta seg tid til å gjøre en grundig undersøkelse av pasientens munnslimhinne. Dette bør gjøres systematisk, slik at hele munnhulen blir undersøkt og en ikke risikerer å overse viktige funn. Godt lys er vesentlig, og lupen kan være til god hjelp.

Basert på boken *Oral and Maxillofacial Medicine - The Basis of Diagnosis and Treatment* [1], kommer her et forslag til systemisk undersøkelse av munnhulen. Tannlegen undersøker:

- * Lepper; lepperødt og slimhinnen på innsiden (labial mucosa)
- * Kinnslimhinnen (buccal mucosa)
- * Overgansfold
- * Alveolarkammen i overkjeven og underkjeven, inkludert fri og festet gingiva
- * Munnulv og undersiden av tungen: be pasienten om å først strekke tungen opp mot ganen, deretter til hver munnvik. Vurdere mengde og konsistens av saliva
- * Tungeryggen: be pasienten om å strekke ut tungen, og hold den med et gasbind. Studer også laterale deler av tungen

- * Den harde og bløte gane
- * Svelget (orofarynx) og tonsiller. Be pasienten gape høyt, strekke ut tungen og si "aaa". Studer også den posteriore delen av tungen

Etter en fullstendig undersøkelse av pasientens tunge og slimhinner, undersøkes pasientens tenner. Selve tannundersøkelsen omtaler vi ikke nærmere i denne oppgaven.

Dersom tannlegen oppdager en forandring i pasientens munnslimhinne, må denne studeres nærmere. Først må tannlegen vurdere om forandringen er normal og ufarlig eller om det er en patologisk forandring som bør undersøkes nærmere. Dette kan være vanskelig, ettersom normalanatomiske forandringer kan likne patologiske tilstander. Tannlegen må vurdere hvorvidt han/hun har tilstrekkelig kunnskap og erfaring til å kunne diagnostisere tilstanden selv, eller om pasienten bør henvises til spesialist. Ved moderat/sterk mistanke om malignitet skal pasienten henvises til regionalt onkologisk hode-hals-team på sykehus. Det er viktig å ta gode kliniske bilder av forandringen, og legge disse inn i pasientens journal.

Ved nærmere undersøkelse av forandringen, kan følgende punkter være til hjelp:

- * Ta stilling til pasientens anamnese, og vurder informasjon herfra opp mot forandringens art
- * Innhent informasjon om tilstanden fra pasienten. Det er mulig at slik informasjon har kommet fram tidligere under anamnesen. Er pasienten klar over tilstanden? Hvor lenge har den vært tilstede? Har eller har pasienten hatt noen symptomer, som for eksempel smerte, svie, munntørrhet, blødning eller endring i smak? Hvordan har forandringen og symptomene eventuelt utviklet seg? Har pasienten selv en mulig forklaring på tilstanden? Har han/hun gjort eller opplevd noe som kan ha vært en utløsende faktor? Har det blitt gjort undersøkelser så langt, og har pasienten mottatt behandling? Er det noen faktorer som forverrer eller letter symptomene? I mange tilfeller er det viktig å finne ut om pasienten også har symptomer knyttet til andre deler av kroppen som hud, fordøyelsessystem, genitalier, ledd eller øyne, eller om pasienten har hatt feber [1].
- * Vurder lokalisasjon av forandringen. Befinner forandringen seg på et predileksjonssted?
- * Finnes det potensielt forklarende faktorer i nærhet til forandringen, som restaureringsmaterialer, andre fremmedlegemer eller skarpe kanter?
- * Sjekke okklusjon/sambitt opp mot slimhinneforandringen, kan dette være en potensielt forklarende faktor til forandringen?
- * Vurder forandringen opp mot tannstatus - kan det være en odontogen forklarende faktor til forandringen? Kan det observeres en fistel i området?
- * Vurder hvorvidt der er symmetri/asymmetri

Malignitet

Selv om vi ikke går nærmere inn på maligne tilstander i denne oppgaven, ønsker vi å beskrive kliniske kjennetegn på malignitet i munnslimhinnen. Tidlig oppdagelse og diagnostisering av maligne tilstander kan være svært viktig med tanke på fremtidig prognose. Sen kreftdiagnostisering fører til behandling som vanligvis er mer skadelig, med økte kostnader, høyere sykkelighet og dårligere prognose [1].

Basert på boken *Oral and Maxillofacial Medicine - The Basis of Diagnosis and Treatment* [1], kan følgende kliniske forandringer være tegn på malignitet:

- * Lesjonen er fiksert til dypere vev eller til overliggende mucosa
- * Lesjonen er indurert - fast/hard infiltrasjon under mucosa
- * Nummenhet eller smerte - kan være et sent kjennetegn
- * En kul/klump som er hard og/eller øker i størrelse
- * Abnormale blodkar som forsyner en klump/kul

- * Dysfagi (svelgebesvær)
- * Vekttap
- * Forstørrelse av lymfeknuter, spesielt dersom en lymfeknute er hard, eller fiksert. Forstørrelse av cervikale lymfeknuter hos en pasient med oral kreft kan være forårsaket av infeksjon, metastatisk sykdom eller reaktiv hyperplasi sekundært til tumoren
- * Mobile tenner eller abnormal "periodontal sykdom"
- * En ekstraksjonsalveole som ikke tilheler
- * Ulcerasjon - dersom det er persisterende, eller har fissurformet eller vollformet avgrensning. Forekommer ett eller flere sår? Maligne tumorer forårsaker vanligvis en enkelt lesjon. Dersom et enkelt sår vedvarer i over tre uker uten tegn på tilheling, kan det være snakk om en neoplasme eller kronisk infeksjon
- * Rask vekst av forandringen

Basert på boken *Oral and Maxillofacial Medicine - The Basis of Diagnosis and Treatment* [1], kommer her en oppstilling av potensielt maligne tilstander:

- * Rød lesjon - erytroplaki
- * Blandet rød og hvit lesjon - erytroleukoplaki
- * Hvit lesjon - leukoplaki, spesielt dersom overflaten er irregulær
- * Lichen planus
- * Palatinale forandringer hos "reverse smokers" - hvitt eller spettet plakk
→ "Reverse smokers" er personer som plasserer sigaretten i munnen med gloen vendt inn mot ganen
- * Hos immunosupprimerte pasienter: hvitt eller spettet plakk forårsaket av papillomavirus eller candidose
- * Submukøs fibrose, aktinisk cheilit, epidermolysis bullosa, discoid lupus erythematosus m. fl.
- * Også vanlige orale lesjoner som ser benigne ut, som er tilskrevet traume eller friksjon, behøver evaluering dersom de vedvarer

Etter undersøkelsen vurderer tannlegen differensialdiagnoser, samt setter en tentativ diagnose, også kalt arbeidsdiagnose. Dette er den diagnosen tannlegen har mest tro på at er den riktige diagnosen. Videre blir oppgaven å gjøre ytterligere undersøkelser for å sette en endelig diagnose. Invasive eller non-invasive teknikker kan benyttes. Det er viktig å påpeke at en histopatologisk diagnose er ment som en støtte i arbeidet med å stille en endelig diagnose, og at den endelige diagnosen må stilles på grunnlag av en sammenfatning av kliniske funn og eventuelle røntgenologiske og histopatologiske forandringer, samt resultater fra eventuelle andre prøver [2]. Det er den behandlende tannlege som er ansvarlig for den endelige diagnosen [2]. Videre eventuell behandling planlegges ut i fra den endelige diagnosen.

Dersom tannlegen er overbevist om at det dreier seg om en ufarlig normalanatomisk variant, informeres pasienten om dette, og videre utredning og behandling er ikke nødvendig.

Invasive og non-invasive diagnostiske teknikker i forbindelse med undersøkelse av forandringer i oral mucosa

- * Biopsi - histopatologisk undersøkelse - er en invasiv diagnostisk teknikk, og er den mest pålitelige metoden når en skal bestemme den endelige diagnosen ved en klinisk forandring i munnhulen [3, referert i 4]. Biopsi som diagnostisk metode beskrives i eget avsnitt under.
- * Immunologisk undersøkelse - benyttes i forbindelse med mistanke om hud- og slimhinnesykdommer. Direkte immunfluorescens er en undersøkelsesteknikk som brukes for å oppdage antistoff og/eller komplementfaktorer i vev, mens indirekte immunfluorescens er en undersøkelsesteknikk som brukes for å oppdage sirkulerende antistoff og/eller komplementfaktorer i serum [1].

- * Mikrobiologisk prøvetaking er en non-invasiv diagnostisk teknikk som kan brukes for å avdekke eventuell infeksjon som årsak til slimhinneforandringen.
- * Cytologisk prøve - celleprøve - er en diagnostisk teknikk som benyttes til undersøkelse av forandringer i enkeltceller. Brukes blant annet for å studere celleforandringer i overflater.
- * Blodprøver - kan for eksempel være aktuelt å ta i tilfeller der en mistenker underliggende systemisk sykdom, eller ved mistanke om mangelsykdommer.
- * Hudtesting - kan være aktuelt i tilfeller der det kan være mistanke om allergiske reaksjoner.
- * Vitalfarging - Toluidin blått kan være nyttig for å vurdere eller bekrefte klinisk mistanke om premalignitet eller malignitet [5].
- * Fluorescens visualisering - kan bli brukt som en supplerende undersøkelsesmetode for tidlig diagnostisering av orale lesjoner med høy risiko [6].
- * Røntgendiagnostikk - intraorale røntgenbilder, OPG eller CBCT kan være aktuelt å ta i noen tilfeller, for eksempel i enkelte tilfeller med mistanke om kreft. Sialografi kan være aktuelt å ta for å oppdage blokkerte utførselsganger, vurdere pasienter med hyposalivasjon eller pasienter med hevelse i spyttkjertler [1].

BIOPSI SOM DIAGNOSTISK METODE

Ordet biopsi betyr vevsprøve, og prosedyren innebærer å fjerne vev fra et levende individ for nærmere, mikroskopisk undersøkelse [4]. Hensikten er å hjelpe kliniker med å stille korrekt diagnose. I enkelte tilfeller tas også biopsier for å følge med på utviklingen av en forandring.

Allmennpraktiserende tannleger kan selv ta biopsien, så fremt det ikke foreligger umiddelbar mistanke om malignitet. I slike tilfeller bør pasienten straks henvises til nærmeste sykehusavdeling som behandler kreft i hode-hals-regionen. Dette fordi biopsitakning av maligne lesjoner kan trigge vekst og metastasering, og dermed svekke pasientens prognose. Ved mistanke om malignitet er det altså særlig viktig at biopsien tas korrekt og fra det mest representative området, og det er derfor ønskelig at den utføres av dem som eventuelt skal behandle den sannsynlig maligne tilstanden. Det er også mulig å ta biopsi fra hardvev (for eksempel kjevebein eller tannvev), men dette går vi ikke nærmere inn på i denne oppgaven [2].

Når en først velger å ta en biopsi er det viktig at den er av god kvalitet. Tannleger bør derfor kjenne til noen grunnleggende retningslinjer for biopsitakning:

- * Anestesi skal settes i god avstand fra forandringen, for å hindre at anestesivæsken sprenger vevet og gjør det ødematøst [2]. Dette vil vanskeliggjøre den histologiske undersøkelsen og dermed diagnostiseringen. Også overflateanestesi skal unngås.
- * Det mest mistenkelige området velges for prøvetakning, men nekrotiske områder unngås fordi de ikke gir noe spesifikt bilde [4]. Sterkt inflammerte områder unngås også. Normalt vev bør tas med for sammenlikning.
- * Snittene må legges slik at en hindrer skade på anatomiske strukturer og/eller ukontrollert blødning: arteria lingualis, nervus lingualis, arteria palati major og arteria facialis er eksempler på strukturer som bør unngås. Ved biopsitaking på leppen skal en være særlig oppmerksom på faren for nerveskade [2].
- * Vevsbiten løsnes fra slimhinnen ved hjelp av skalpell. Det skal ikke benyttes elektrokirurgiske instrumenter eller laser, da disse koagulerer proteinene og ødelegger morfologien i reseksjonsrendene, som derfor ikke kan analyseres.
- * Det skal benyttes et båtformet snitt, for å muliggjøre optimal suturering uten overflødig vev ved snittendene.
- * Tilstrekkelig mengde vev må fjernes: prøven bør ikke være mindre enn 1 x 0,6 cm og 2 mm dyp [4]. Snittet føres ned til muskellag eller periost, avhengig av lokalisasjon. Dette for å unngå tap av viktig histologisk informasjon [2].

- * Vevsprøven må behandles med forsiktighet for å unngå skader som kan forveksles med eller skjule patologi.

Vi har to typer biopsier:

- * Incisjonsbiopsi er egnet ved store kliniske forandringer [2]. Her tas et representativt utsnitt fra grenseområdet mellom forandret og normalt vev [4]. For å øke diagnostisk sikkerhet kan det noen ganger være hensiktsmessig å utføre flere incisjonsbiopsier fra ulike områder i forandringen [2].
- * Ved eksisjonsbiopsi fjernes hele forandringen samt noe omgivende vev av normalt utseende [4]. Eksisjonsbiopsi er egnet ved små kliniske forandringer [2]

Etter biopsitakning renses vevsprøven for blod og saliva, og legges deretter øyeblikkelig i formalinløsning. Dette fordi vev som ligger tørt vil autolyseres og ødelegges etter kort tid. Fikseringsvæsken stanser autolyse av vevet og hindrer at cellenes morfologi endres. Dette skjer ved at det dannes kryssbindinger mellom proteiner slik at cellenes struktur stabiliseres. Det er svært viktig å benytte riktig fikseringsvæske; 10 % bufret formalin er anbefalingen. Noen tannleger legger biopsien i alkohol. Det vil gi en viss fiksering, men vevet blir hardt og av dårlig kvalitet. Det er mulig å rekvirere prøveglass med formalin for sikker innsending fra histologiske laboratorier. Slike prøveglass er aldri fylt helt opp med formalin, og innsender må derfor kontrollere at biopsien ikke hefter seg til veggen/korken på glasset og dermed blir liggende tørt. Biopsien bør videre oppbevares i romtemperatur under videre transport. Dersom den blir liggende i sterk kulde eller varme kan dette svekke kvaliteten på vevet [2].

Ved mistanke om inflammatoriske hud- og slimhinnelidelser som for eksempel pemfigoid eller lupus erythematosus, kan det være nyttig å utføre immunfluorescensanalyse i tillegg til vanlig histologisk undersøkelse. Immunfluorescenssteknikk krever at vevet som analyseres er ferskt. Vevsbiten legges derfor ikke i formalin, men i Histocon for å kunne nedfryses. Alternativt kan fysiologisk saltvann benyttes. Ettersom vevsbitens holdbarhet i Histocon er begrenset, må forsendelse til laboratoriet skje raskest mulig. Videre er det viktig at ønske om immunfluorescens fremkommer tydelig fra remissen, slik at vevsprøven nedfryses umiddelbart ved ankomst til laboratoriet [2].

Suturering er anbefalt etter biopsitaking for å oppnå primær sårtilheling, samt gi en kompresjonseffekt som minimerer postoperativ blødningstendens. Ganen er derimot eksempel på et område hvor suturering ikke lar seg gjøre, og følgelig vil tilheling ta lengre tid her [2]. På grunn av den rike vaskulariseringen av munnslimhinnen, er det likevel slik at de fleste intraorale sår gror raskt. Arrdannelse etter biopsi er derfor uvanlig. Pasienten må imidlertid informeres om at postoperativt ubehag kan forekomme, og at bruk av analgetika kan bli aktuelt.

Biopsien sendes sammen med utfylt remisse som inneholder en nøyaktig beskrivelse av vevets lokalisasjon, konsistens, utseende og størrelse. Jo mer detaljert beskrivelse klinikeren gir av pasientens symptomer, kliniske- og eventuelt røntgenologiske funn, desto lettere er det for patologen å gi et godt svar. Tentativ diagnose og differensialdiagnoser bør også påføres remissen, og tannlegen kan tegne skisser eller vedlegge kliniske foto som illustrerer orienteringen av vevet [2]. Beskrivelse av lokalisasjon er blant annet viktig fordi en forandring kan være "normal" dersom den forekommer i ett område, men patologisk i et annet område. Forsendelsen skal også merkes med pasientens personalia, dato og klokkeslett [4], samt innsenders navn og adresse slik at laboratoriet kan sende biopsisvar tilbake til vedkommende [2]. I hastekasus kan en krysse av for "CITO" på rekvisisjonen. Cito betyr hurtig, og indikerer at tannlegen ønsker vevsprøven undersøkt raskest mulig av en patolog. Det er imidlertid viktig at denne muligheten ikke misbrukes, da formålet er at pasienter med høyst sannsynlig maligne diagnoser skal få en effektiv utredning og behandling [7]. CITO

benyttes generelt lite av allmenntannleger, ettersom en bør henvise direkte til sykehusavdeling ved mistanke om malignitet.

Kontraindikasjoner for biopsi i allmennpraksis:

- * Mistanke om malign lesjon
- * Bestrålt vev; strålebehandling gir nedsatt sirkulasjon i området, noe som igjen hemmer tilhelingsprosessen
- * Pasienter med stor blødningsfare; for eksempel pasienter med høyt blodtrykk, leversykdom og/eller alkoholisme, nyresvikt eller som benytter antikoagulantia.

NORMALANATOMI

Oral mucosa

Oral mucosa er et samlebegrep for slimhinnen som kler munnhulen, fra lepperødt til Waldeyers lymfatiske svelgtring. I likhet med andre organer har også oral mucosa spesifikke funksjoner. Blant annet bidrar munnslimhinnen til mekanisk, kjemisk og immunologisk beskyttelse: oralt epitel utgjør en solid mekanisk barriere mot ulike mikroorganismer. Kroppens slimhinner inneholder dessuten rikelig med IgA-antistoffer, som effektivt hindrer mikrober fra å trenge inn i kroppen. Munnslimhinnen har også sensorisk funksjon: n. trigeminus er hovednerven for innervasjon av oral mucosa, mens n. glossopharyngeus og n. lingualis innnerverer tungen. Tilstedeværelse av mekanoreseptorer muliggjør registrering av berøring, trykk og posisjon, mens nociseptorer registrerer smerte og termoreseptorer registrerer varme og kulde [8].

Klassifikasjon av oral mucosa:

- * Dekkmucosa (lining mucosa) utgjør ca. 60 % av oral mucosa totalt. Vevet er elastisk og tåler dermed strekk og kompresjon godt. Disse egenskapene bidrar til en slags "støtdempende" funksjon i forhold til underliggende vev. Dekkmucosa forekommer i buccal mucosa, labial mucosa, alveolar mucosa, munn-gulvet, tungens underside og den bløte gane. Histologisk karakteriseres vevet av å være dekket av ikke-keratinisert flerlaget plateepitel [8].
- * Mastikatorisk mucosa utgjør ca. 25 % av oral mucosa. Som navnet tilsier er denne typen sentral ved tygging (mastication), og forekommer i områder utsatt for mye kompresjon og friksjon slik som den harde gane og gingiva. Vevet er hovedsakelig dekket av keratinisert flerlaget plateepitel (parakeratinisert i enkelte områder) for å kunne motstå belastning ved matinntak [8].
- * Spesialisert mucosa er den minst vanlige undergruppen av oral mucosa, med en utbredelse på ca. 15 %. Vevstypen forekommer hovedsakelig på tungeryggen, og navnet skyldes at det her finnes spesialiserte smaksløker. Histologisk sees både keratinisert og parakeratinisert flerlaget plateepitel [8].

En fast strukturell oppbygging er gjennomgående i oral mucosa, men det er viktig å være klar over at en viss uttynning av de ulike lagene, og av oral mucosa generelt, er en naturlig del av aldringsprosessen [8]:

- * Ytterst ligger et flerlaget plateepitel. Som nevnt ovenfor er plateepitelet keratinisert i enkelte områder, og ikke-keratinisert i andre. Dette er en form for tilpasning til de påkjenninger vevet utsettes for. Keratinisering sees for eksempel der hvor slimhinnen utsettes for stor mekanisk belastning. Her er de overfladiske cellene uten kjerne og organeller, og kun fylt med keratin - et protein som gir styrke og danner en beskyttende barriere (ortokeratinisert). Generelt i munnhulen er derimot ikke-keratinisert epitel den dominerende epiteltypen. Da har cellene i det overfladiske laget kjerne, og keratinfilamenter i cytoplasma sees ikke. I de fleste områder har epitelet såkalte «rete pegs» eller "epiteltapper", det vil si ekstensjoner ned i underliggende

bindevev. Disse kan bidra til å øke den mekaniske barrieren. Keratinocytter er den dominerende celletypen i epitelet [8].

- * Under epitelet ligger lamina propria; fast, fiberrikt bindevev som hovedsakelig består av kollagene fibre [8].
- * I enkelte områder sees også et lag av submucosa under lamina propria. Submucosa utgjøres av løst bindevev med fettceller, spyttkjertler, større blodkar og nerver [8].

Gingiva

Gingiva er den del av oral mucosa som omgir tennene og fester dem til alveolarbeinet. Gingiva deles videre inn i festet og fri gingiva [8]:

- * Festet gingiva utgjør hoveddelen av gingiva, og er direkte bundet til underliggende alveolarbein. Vevet er keratinisert og går fra den mucogingivale grense (overgangen til alveolar mucosa) til den frie gingivale fure (overgangen til fri gingiva) [8].
- * Fri gingiva er en smal rand av slimhinnen, som ikke er bundet til underliggende hardvev, og som omkranser tannen som en slags krage. Fri gingiva strekker seg fra den frie gingivale fure (ca. ved emalje-sement-grensen) til den frie gingivale kant koronalt. Mellom fri gingiva og tannoverflaten dannes en V-formet spalte som utgjør gingivallommen (sulcus). I selve gingivallommen er fri gingiva dekket av sulcusepitel, som går over til kontaktepitel fra lommens bunn og videre apikalt. Dybden på sulcus er vanligvis 1-3 mm. Lommedybder over 3 mm regnes som patologi [8].

Ved friske forhold har gingiva lys rosa farge, med unntak av hos enkelte befolkningsgrupper hvor melaninpigmentering er vanlig. Grad av keratinisering, vaskularisering og type submukøst vev (muskel/bein/brusk) har også innvirkning på munnslimhinnens farge [8]. Litt blødning fra tannkjøttet ved sondering er normalt og uunngåelig, mens større grad av blødning indikerer patologiske forhold. Frisk gingiva har forholdsvis fast konsistens, i motsetning til inflammet gingiva som ofte er ødematøs og svullen.



Figur 1: Gingiva ved normale forhold
(Gjengitt med tillatelse fra pasient)

Alveolar mucosa

Alveolar mucosa er betegnelsen på slimhinnen apikalt for festet gingiva og den mucogingivale grense. Alveolar mucosa er kledd av et tynt ikke-keratinisert epitel og er ikke like fast festet. Dermed er dette vevet mer fleksibelt, noe som er gunstig for å kunne bevege lepper og kinn. Alveolar mucosa har en mørkere farge enn gingiva, fordi den inneholder blodkar som ligger nær overflaten og skinner igjennom det tynne epitelet (se figur 1) [8].

Tungen

Tungen er en slimhinnekledd muskelmasse som normalt har en rødlig farge og fuktig overflate. Endring av farge/overflatepreg kan avsløre sykdom som for eksempel jernmangel, vitaminmangel, blodsykdommer, autoimmune sykdommer og visse typer infeksjoner [9]. Videre kan en tørr tunge indikere væskemangel eller være et resultat av feber eller uremi [10]. N. hypoglossus innnerverer

Spyttkjertler

Mennesket har tre store, parede spyttkjertler. Disse produserer til sammen mellom 0,5-2 liter saliva per dag, og de tilhørende sekretoriske utførselsgangene fører så spyttet videre ut i munnhulen [11].

- * Glandula parotis er den største av spyttkjertlene, og er lokalisert i underhuden like anteriort for øret [8]. Utførselsgangen, ductus parotideus, krysser m. masseter, går gjennom m. buccinator og munner ut i kinnslimhinnen like ved 2. molar i overkjeven. Kjertelen er serøs, og produserer dermed et vandig, tyntflytende sekret [11].
- * Glandula submandibularis er den nest største av spyttkjertlene. Den slynger seg rundt posteriore del av m. mylohyoideus, som danner gulvet i munnhulen. Utførselsgangen, ductus submandibularis, munner ut i den sublinguale papill bak incisivene i underkjeven [11]. Fordi utførselsgangen er lang og vid, er den mer utsatt for stagnasjon av spytt og påfølgende spyttsteinsdannelse sammenliknet med de andre kjertlenes utførselsganger [58]. Gl. submandibularis er en seromukøs kjertel, det vil si at den inneholder både serøse og mukøse endestykker, men flest serøse. Kjertelen produserer altså mest serøst sekret [11].
- * Glandula sublingualis er den minste av de store spyttkjertlene. Den er lokalisert like under slimhinnen anteriort i munn-gulvet, superiort for m. mylohyoideus. Kjertelen har ikke én stor utførselsgang slik som de to ovennevnte, men mange små, som enten munner ut langs plica sublingualis anteriolateralt i munn-gulvet, eller inn i ductus submandibularis. Gl. sublingualis er en mukoserøs kjertel, det vil si at den inneholder både mukøse og serøse endestykker, men flest mukøse [11].

I tillegg til de tre store spyttkjertlene, har vi ca. 700-1000 små spyttkjertler fordelt i submucosa i lepper, kinn, tunge, laterale deler av den harde gane, bløte gane og farynx. Disse produserer kun 5-8 % av total saliva, men dette er tilstrekkelig for å smøre munnslimhinnen når de store spyttkjertlene ikke er i funksjon [11]. De små spyttkjertlene er hovedsakelig mukøse, med unntak av serøse von Ebners kjertler. Sekret fra mukøse celler kjennetegnes ved å være seigt og tyktflytende, med et høyt innhold av muciner (glykoproteiner) [8].

Saliva har flere gunstige funksjoner. For eksempel sørger det for smøring av oral mucosa, hvilket blant annet letter tale og matinntak. Saliva er også viktig for fordøyelsen, på grunn av innhold av det stivelsessplittende enzymet amylase. Videre gir spyttet en beskyttende funksjon som følge av innhold av antibakterielle komponenter og sekretorisk IgA.

Som tannlege er det viktig å være oppmerksom på at spyttkjertler er potensielle utgangspunkt for tumordannelse. Gl. parotis er mest utsatt. I de fleste tilfeller er slike tumorer benigne og av typen pleomorft adenom. Ved tumorer i gl. submandibularis eller gl. sublingualis er sannsynlighet for malignitet større [11].

Ganen

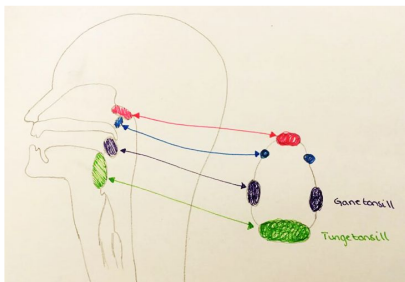
Ganen danner taket i munnhulen, og gulvet i nesehulen. Den harde gane (palatum durum) utgjør anteriore del, og dannes av processus palatinus (os maxillaris) og lamina horizontalis (os palatinus). Overliggende mastikatorisk mucosa er tett bundet til periost, og danner irregulære folder anteriort (rugae). Den harde gane er innervert av sidegrener av n. maxillaris, som igjen er én av de tre hovedgrenene fra n. trigeminus; anteriore $\frac{1}{3}$ innverves av n. nasopalatinus via foramen incisivum, mens posteriore $\frac{2}{3}$ innverves av n. palatinus major via foramen palatinum major. Gjennom foramen palatinum major løper også arteria palatina, en gren av a. maxillaris, som forsyner den harde gane med blod. Lymfe fra den harde gane dreneres oftest til submandibulare lymfeknuter [11].

Bløte gane (palatum molle), også kalt ganeseilet, fortsetter posteriort for den harde gane og danner inngangen til svelget. Den består av slimhinnekledd bindevev og muskulatur, og er dermed bevegelig i motsetning til den harde gane. Lateral t danner den bløte gane to slimhinnefolder kalt bakre og

fremre ganebue, og posteriore del danner drøvelen, uvula. Ved svelging vil muskler i den bløte gane stenge inngangen til cavum nasi, slik at maten styres i riktig retning og ikke går opp i nesehulen [11].

Oralt lymfoid vev

Lymfesystemet strekker seg gjennom hele kroppen, og spiller også en viktig rolle i munnhulen ved å forhindre infeksjon og sykdom. Som tidligere nevnt ligger oralt lymfoid vev ansamlet i Waldeyers lymfatiske svelgtring, hvor tungetonsillene og ganetonsillene utgjør viktige komponenter for å beskytte inngangen til farynx via munnhulen. Ganetonsillene, på folkemunne kalt "mandlene", er to pærede lymfoide organ som ligger mellom fremre og bakre ganebue. Ved virus- eller bakterieinfeksjoner vil det være økt aktivitet i det lymfoide vevet, og følgelig vil det kunne svulle noe. Slik svelling vil typisk avta så snart infeksjonen er bekjempet av immunsystemet [11].



Figur 3: Skjematisk illustrasjon av Waldeyers lymfatiske svelgtring

PATOLOGI

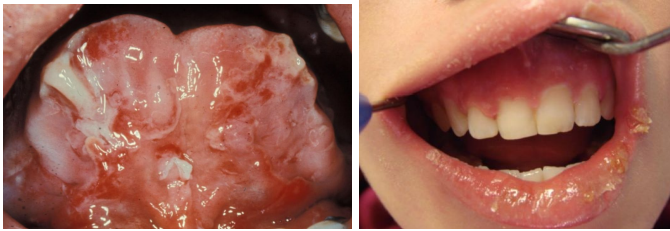
Avsnittet over gir en beskrivelse av oral mucosa slik den fremstår ved friske, normale forhold. I dette avsnittet beskriver vi kort ulike grupper av patologiske forandringer i munnslimhinnen. Begrepet patologi betyr læren om sykdommene/lidelsene [13]. Inndeling av patologiske tilstander i oral mucosa kan gjøres på ulike måter. Her tar vi utgangspunkt i inndelingssystemet som benyttes i læreboken *Oral Pathology - Clinical Pathologic Correlations* [14].

Denne boken benytter følgende inndeling av oral patologi:

- * Vesikolubulløse sykdommer
- * Ulcerøse tilstander
- * Hvite lesjoner
- * Rød-blå lesjoner
- * Pigmenterte lesjoner
- * Verruko-papillære lesjoner
- * Bindevevslesjoner
- * Spyttkjertelsykdommer
- * Lymfoide lesjoner
- * Cyster i kjeve og hals
- * Odontogene tumorer
- * Benigne ikke-odontogene tumorer
- * Inflammatoriske lesjoner i kjevene
- * Maligne tilstander i kjevene
- * Metabolske og genetiske sykdommer
- * Abnormaliteter i tenner

I det følgende kommer en kort beskrivelse av de kategoriene som er relevante for vår oppgave, basert på boken *Oral Pathology - Clinical Pathologic Correlations* [14].

Vesikulobulløse sykdommer: denne gruppen deles inn i virussykdommer, immunologiske sykdommer og arvelig sykdom [14]. Forekomst av vesikler eller blemmer i oral mucosa kjennetegner disse sykdommene. En vesikkel defineres som en liten blære/blemme. I munnhulen ligger den oftest intraepitelialt. En bulla defineres som en stor blære/blemme. Den ligger oftest subepitelialt. Når vesikler eller bullae brister, oppstår erosjoner eller ulcerasjoner. Dersom deler av overflateepitelet persisterer, kalles lesjonen for en erosjon, mens ved tap av hele overflateepitelet er det en ulcerasjon. Eksempler på sykdommer i denne kategorien er virusinfeksjonen herpes simplex-infeksjon, den immunologiske sykdommen pemfigus vulgaris, slimhinnepemfigoid og den arvelige sykdommen epidermolysis bullosa [14].



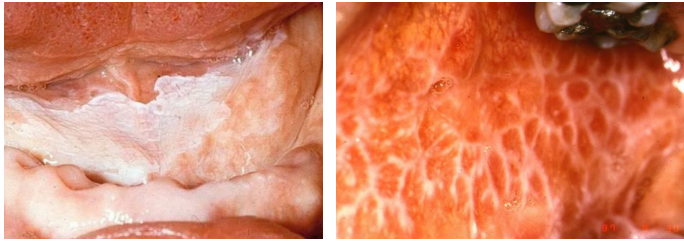
Figur 4 og 5: Til venstre: slimhinnepemfigoid. Til høyre: primær herpetisk gingivostomatitt (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Ulcerøse tilstander: denne gruppen deles inn i reaktive forandringer, bakterielle infeksjoner, soppinfeksjoner, immunologiske sykdommer og neoplasmer [14]. Definisjonen av ulcerasjon er tap av hele overflateepitelet, med eksponering av underliggende bindevev. Eksempler på tilstander er traumatiske ulcerasjoner, syfilis-infeksjon, aftøse sår, erythema multiforme, legemiddelreaksjoner og plateepitelkarzinom [14].



Figur 6 og 7: Til venstre: aftøst sår. Til høyre: plateepitelcarcinom (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Hvite forandringer: denne gruppen deles inn i arvelige tilstander, reaktive lesjoner, pre-neoplastiske og neoplastiske lesjoner, andre hvite lesjoner og ikke-epiteliale gulhvite lesjoner. At enkelte lesjoner i oral mucosa har en hvitlig farge, kommer av spredning av lys gjennom et fortykket lag av keratin, epitelial hyperplasi, intracellulært epitelialt ødem, og/eller redusert vaskularitet i underliggende bindevev. Hvite eller gulhvite lesjoner kan også skyldes soppinfeksjon, submukøse avleiringer, debris på overflaten, eller fibrinøst eksudat som dekker et sår. Eksempler på hvite forandringer er white sponge nevus, snus-assosierte hvite forandringer, håret leukoplaki, aktinisk cheilit, lichen planus, lupus erythematosus og candidiasis [14].



Figur 8 og 9: Til venstre: leukoplaki i munngulv. Til høyre: retikulær lichen planus
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Rød-blå forandringer: denne gruppen deles inn i intravaskulære og ekstravaskulære forandringer. Petekkier og ekkymoser nevnes under ekstravaskulære forandringer. Intravaskulære forandringer deles igjen inn i medfødte vaskulære anomalier, reaktive lesjoner, neoplasmer, metabolsk-endokrine tilstander og immunologiske abnormiteter. Eksempler på intravaskulære forandringer er hemangiom, erytroplaki, Kaposis sarkom, reaktive lesjoner som åreknuter og pyogent granulom, metabolsk-endokrine tilstander som vitamin B-mangel, jernmangelanemi og burning mouth syndrome, og immunologiske anomalier som medikamentreaksjoner og kontaktallergier [14].



Figur 10, 11 og 12: Til venstre: pyogent granulom. I midten: erytroplaki. Til høyre: hemangiom
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Pigmenterte forandringer: denne gruppen deles inn i melanocytiske forandringer, som inneholder melanin, og ikke-melanocytiske forandringer, som inneholder andre pigmenter [14]. De fleste pigmenterte forandringer er ikke patologiske, og beskrives under normalanatomiske forandringer. Eksempler på patologiske pigmenterte forandringer er oralt malignt melanom (melanocytisk forandring) og misfarging av oral mucosa som skyldes nedbrytningsprodukter fra ekstravaskulært blod som følge av et traume (ikke-melanocytisk forandring). Ulike pigmenterte lesjoner, for eksempel amalgamtatovering og oralt malignt melanom, kan se like ut klinisk; det er derfor viktig med en grundig evaluering og biopsi [14].

Den såkalte ABCD-sjekklisten, som brukes i forbindelse med diagnostisering av melanomer på hud, kan også brukes ved diagnostisering av oralt malignt melanom [15]:

- * A: asymmetri
- * B: irregulær avgrensning (border irregularities)
- * C: en blanding av farger (color variation)
- * D: diameter > 6 mm

Bokstaven "E" brukes også nå i forbindelse med diagnostisering av melanomer på hud, og i artikkelen *Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma - Revisiting the ABCD Criteria* står det at "E" bør stå for "evolving", som betyr at lesjonen endrer seg over tid [16]. Forfatterne av artikkelen definerer "evolving lesions" slik: "We define "evolving lesions" as those noted to have changed with respect to size, shape, symptoms (eg, itching, tenderness), surface (eg, bleeding), or shades of color"[16, s. 2774]. Bokstaven "E" var ikke inkludert i kilden vi refererer til over [15], men vi tenker at bokstaven "E" også kan være relevant i forbindelse med diagnostisering av oralt malignt melanom.

Heterogen overflate, lokalisasjon i ganen eller gingiva og satelittlesjoner kan også være kliniske kjennetegn på oralt malignt melanom [14]. Ulcerasjon, smerte og forstørrede lymfeknuter kan også være tegn på malignitet [1]. Pigmenterte lesjoner som vokser raskt bør også vekke mistanke.



Figur 13: Oralt malignt melanom
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Verruko-papillære forandringer: denne gruppen deles inn i reaktive/infeksiøse lesjoner, neoplasmer og idiopatiske lesjoner. Eksempler på reaktive/infeksiøse lesjoner er plateepitel papillom/oral vorte (mange orale plateepitel papillomer har vist seg å være assosiert med HPV-virus) og papillær hyperplasi. I gruppen neoplasmer er keratoakantom og verrukøst karsinom omtalt, og i gruppen idiopatiske lesjoner er pyostomatitis vegetans og verrukøst xanthoma omtalt [14].



Figur 14 og 15: Til venstre: papillom. Til høyre: verrukøst carcinom
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Bindevevslesjoner: dette er en stor gruppe av ulike lesjoner - fra reaktive tilstander til neoplasmer. Gruppen deles inn i fibrøse lesjoner, vaskulære lesjoner, nervelesjoner, muskellesjoner og fettlesjoner. Reaktive lesjoner stammer fra mesenchymale celler og er synlig som proliferasjon av granulasjonsvev eller som fibrøse hyperplasier. Tumorer bestående av elementer fra bløtvev er en kompleks og heterogen gruppe av sykdommer. Gruppen fibrøse lesjoner deles igjen inn i reaktive hyperplasier (bl.a. perifert fibrom og proteseindusert fibrøs hyperplasi), neoplasmer (bl.a. fibrosarkom, myxom og fibromatose) og fibrohistiocytiske tumorer (her nevnes beningt og malignt fibrøst histiocytom). Gruppen vaskulære lesjoner deles igjen inn i reaktive lesjoner og medfødte lesjoner (her nevnes lymfangiom), og neoplasmer (her nevnes hemangiopericytom og angiosarkom). Gruppen nervelesjoner deles igjen inn i reaktive lesjoner (her nevnes traumatisk neurom) og neoplasmer (bl.a. schwannom og neurofibrom). Muskellesjonene deles også inn i reaktive lesjoner (her nevnes myositis ossificans) og neoplasmer (her nevnes leiomyom og leiomyosarkom, og rhabdomyom og rhabdomyosarkom). I gruppen fettlesjoner nevnes lipom og liposarkom [14].



Figur 16 og 17: Til venstre: perifert ossifiserende fibrom. Til høyre: lipom.
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Spyttkjertelsykdommer: kan deles inn i reaktive lesjoner, infeksiøs sialadenitt, benigne neoplasmer og maligne neoplasmer. Eksempler på reaktive lesjoner er mucocele; et klinisk begrep som inkluderer både mukøst ekstravasjonsfenomen og mukøs retensjonscyste (obstruktiv sialadenitt), og maksillær sinus mucocele (retensjonscyste og pseudocyste). Eksempler på tilstander i gruppen infeksiøs sialadenitt er kuma og bakteriell sialadenitt. Eksempler på benigne neoplasmer er basalcelleadenom, talgkjerteladenom og duktalt papillom. Eksempler på maligne neoplasmer er mukoepidermoid karsinom og adenoid cystisk karsinom. Andre tumorer som kan forekomme er duktalt karsinom og plateepitelkarsinom [14].



Figur 18 og 19: Til venstre: mucocele. Til høyre: spyttkjertel blandingstumor
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

Lymfoide forandringer: denne gruppen deles inn i reaktive forandringer, utviklingsforstyrrelser og neoplasmer. I omtalen av lymfoide forandringer som involverer munnhulen og tilgrensende områder, er det viktig å påpeke at mange lesjoner, spesielt de som oppstår i lymfeknuter, kan simulere malignitet. I gruppen reaktive lesjoner nevnes lymfoid hyperplasi og epitelioid hemangiom (angiolymfoid hyperplasi med eosinofili), og i gruppen utviklingsforstyrrelser nevnes lymfoepitelial cyste. Eksempler på neoplasmer er Non-Hodgkin's lymfom, Hodgkin's lymfom, leukemi og granulocytisk sarkom [14].



Figur 20: Akutt leukemi
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

NORMALANATOMISKE FORANDRINGER I ORAL MUCOSA

Disse forandringene er varianter av normal anatomi, som enten ser annerledes ut; for eksempel leukoødem, eller som har atypisk lokalisasjon; for eksempel Fordyce's spots. Forandringene er ikke patologiske og krever som regel ingen behandling. Problemet er imidlertid at de kan likne enkelte patologiske forandringer, og det er derfor viktig å kunne skille disse fra hverandre. I det følgende vil vi beskrive ulike normalanatomiske forandringer, tilhørende differensialdiagnoser og hvordan en kan skille disse.

1: LEUKOØDEM

Leukoødem er en vanlig, asymptomatisk og harmløs forandring, og sees klinisk som en diffus, svak hvitlig forandring i kinnslimhinnen, oftest bilateralt, og den har et "melkeaktig" utseende [14]. Den kan også sees i leppeslimhinnen, i munn-gulvet og i svelget [17]. Tilstanden er ikke-avskrapbar [18]. Etiologien er ukjent, men faktorer som røyking, skråtobakk, bakteriell infeksjon, alkoholinntak, elektrokjemiske interaksjoner og munntørrehet, samt en mulig assosiasjon med cannabisbruk, har blitt knyttet til forandringen [14]. En assosiasjon med malokklusjon har også blitt foreslått [19]. Leukoødem blir vanligvis tilfeldig oppdaget. Forandringen forsvinner når en strekker i mucosa. I uttalte tilfeller, kan en i overflaten se endring i tekstur (rynker). Histologisk sees parakeratinisert og akantotisk epitel med tydelig intracellulært ødem (se figur 22). De forstørrede epitelcellene har små pyknotiske kjerner, og cytoplasma er optisk klart. Leukoødem sees oftere hos mørkhudede personer. Ettersom leukoødem er en harmløs forandring og uten malignt potensiale, er det ikke nødvendig med behandling [14].

Differensialdiagnoser:

- * "White sponge nevus" [14]
- * Lichen planus [19]
- * Arvelig benign intraepitelial dyskeratosis [14]
- * Friksjonskeratose [17]
- * Pseudomembranøs candidiasis
- * Leukoplaki
- * Lichenoide medikamentreaksjoner
- * Kjemiske brannså

I mange tilfeller vil det gå fint å stille diagnosen leukoødem klinisk basert på kliniske kjennetegn, mens det i andre tilfeller vil være nødvendig med biopsi. I tvilstilfeller bør det alltid tas biopsi. I oversiktstabellen i slutten av oppgaven beskrives det nærmere hvordan en kan forsøke å skille leukoødem fra de ulike differensialdiagnosene listet opp her.



Figur 21 og 22: Klinisk bilde av leukoødem i kinnslimhinnen, samt histologisk bilde av leukoødem. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge og Anne Christine Johannessen)

I en artikkel av MacDonald et al. beskrives leukoødem med avskalling av oral mucosa [20]; det vil si at slimhinneoverflaten preller av. Avskalling av slimhinneoverflaten er ukarakteristisk for leukoødem [20]. Forfatterne av artikkelen foreslår at leukoødem med avskalling av oral mucosa kan være en reaksjon på dentale hygieneprodukter [20].

Avskalling av overflaten av munnslimhinnen som følge av dentale hygieneprodukter er et kjent fenomen i klinisk praksis, og er omtalt flere steder i litteraturen. Det må nevnes at dette ikke alltid forekommer i kombinasjon med leukoødem. Avskalling av munnslimhinnen forekommer vanligvis

uten leukoødem, men leukoødem med avskalling av munnslimhinnen kan forekomme, som beskrevet over. En studie utført av Herlofson og Barkvoll [21] undersøkte hvordan to ulike detergenter i tannkrem, SLS (natrium lauryl sulfat) og CAPB (cocoamidopropyl-betaine) påvirket munnslimhinnen med tanke på avskalling. Totalt ble 42 av 45 tilfeller med avskalling av munnslimhinnen rapportert i perioder med testing av tannkrem med SLS. Kun tre tilfeller ble rapportert i perioder hvor tannkrem med CAPB ble testet. Selv om denne eksperimentelle studien ikke direkte kan relateres til vanlig tannbørsting med tannkrem, indikerer studien at sensitive pasienter kan oppleve irritasjon i munnslimhinnen ved bruk av tannkrem med SLS [21]. Likevel, det behøves flere studier av SLS og andre ingredienser i tannpasta for å konkludere med hvorvidt SLS eller andre ingredienser er hovedårsaken til avskalling av munnslimhinnen [20].

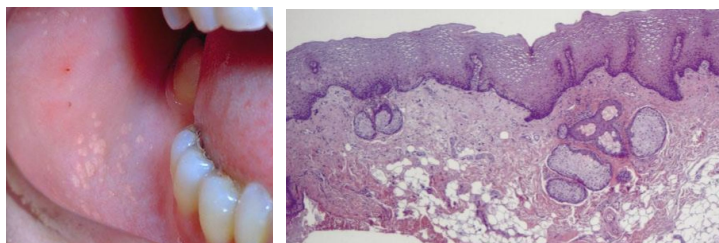
Autoimmune vesikulobulløse sykdommer og erosiv lichen planus er aktuelle differensialdiagnoser til leukoødem med avskalling av oral mucosa [20].

2: FORDYCE'S SPOTS

Fordyce's spots, også kalt Fordyce's granula, er ektopiske talgkjertler - normalt vev med atypisk lokalisasjon (se figur 23). De har gulaktig farge, og kan være flate eller forhøyet [14]. De har en diameter på 1-2 mm [17]. Fordyce's spots er asymptomatiske, multiple og forekommer ofte i sammensmeltet form eller i aggregater. Predileksjonssteder er kinnslimhinnen og lepperød på overleppen, og distribusjonen er generelt symmetrisk [14]. Fordyce's granula kan også sees i området ved den retromolare pute, i ganen og i gingiva [22], samt i fremre ganebue [19]. Tilstanden er vanlig, og forekommer i over 80 % av befolkningen [14]. Det er ingen signifikant sammenheng mellom systemisk sykdom og Fordyce's spots [23]. Fordyce's spots kan også forekomme på genitalia; penis og skrotum hos menn og kjønnslepper hos kvinner, men dette er mindre vanlig [24]. Det er også beskrevet forekomst av granula i ansiktshuden [19]. Fordyce's spots, i motsetning til typiske talgkjertler, er ikke assosiert med hårfollikler, og utførselsgangene munner ut direkte på overflaten av huden eller slimhinnen [25]. Granula inneholder nøytrale lipider som er like de som finnes i talgkjertler i huden [26]. Fordyce's spots er tilstede ved fødselen, men er vanligvis ikke synlige før puberteten; i puberteten blir de forstørret grunnet hormonelle forandringer [27]. Fordyce's spots er tydeligst i alderen 20-30 år. Histologisk sees velformede og velfungerende heterotopiske talgkjertler, med lobuler aggregert rundt eller i nærheten av ekskretoriske utførselsganger (se figur 24). Ingen behandling er indisert, ettersom talgkjertlene er normale [14]. Det hender det blir tatt biopsi av Fordyce's granula i munnslimhinnen, men det er oftest i tilfeller hvor granula forekommer på uvanlige steder, for eksempel retromolart. Dessuten kan pasienten selv ha et ønske om å få tatt en biopsi, for å få bekreftet at det ikke er en farlig tilstand.

Differensialdiagnoser:

- * Talgkjertelhyperplasi [24]
- * Talgkjerteladenom
- * Pseudomembranøs candidiasis [17]
- * Små spyttkjertler som er litt forstørret



Figurer 23 og 24: Fordyce's spots klinisk og histologisk
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge og Anne Christine Johannessen)

3: PIGMENTERTE FORANDRINGER

Pigmenterte lesjoner er et vanlig funn i munnhulen, og disse kan ha multifaktoriell etiologi [28]. For eksempel kan etnisitet virke inn på munnslimhinnens farge, ettersom pigmentering og pigmentflekker oftere forekommer i gingiva, i kinnslimhinnen og på lepper hos mørkhudede [29]. Selv om de fleste orale pigmenteringer er ufarlige normalvarianter, kan de i enkelte tilfeller være forløpere til alvorlige sykdommer [28], eksempelvis oralt malignt melanom [29]. Derfor bør alle pigmentforandringer utredes nærmere ved en grundig anamnese, samt ekstraoral og intraoral undersøkelse. Biopsi med påfølgende laboratorieundersøkelse kan også bli aktuelt ved mistanke om malignitet [28]. For beskrivelse av typiske karakteristika som forbindes med malignitet, se eget avsnitt om pigmenterte forandringer under kategorien "patologi", s. 18-19. Det er også viktig å være oppmerksom på at pigmenterte forandringer kan maskere underliggende lesjoner, slik at disse blir oversett [29].

Pigmenterte forandringer i oral mucosa kan deles i to grupper: melaninassosierte og ikke-melaninassosierte [14]. Melaninassosierte pigmentforandringer skyldes økt produksjon av pigmentet melanin. Dette kan enten skyldes økt produksjon fra melanocytter i epitelets basalag, eller fra nevusceller som forekommer i hud og mucosa. Ikke-melaninassosierte pigmenteringer inkluderer andre pigmenter, for eksempel oxyhemoglobin, redusert hemoglobin, karoten, bilirubin og jern [28], samt misfarging fra medisiner og metallrestaureringer [14].

3.1. Melanocytiske forandringer

Melanocytter er celler som ligger i epitelets basalcellelag og produserer pigmentet melanin. Melaninet overføres så til de overfladiske keratinocytene via organeller kalt melanosomer. Melanin har en kjemisk struktur som muliggjør absorbering av UV-stråling. Pigmentet virker dermed beskyttende mot strålingens mulige skadevirkning på arvematerial og underliggende sensibelt vev. Det er også foreslått at melanin kan bidra til fjerning av noen cytotoxiske forbindelser [28].

Orale melaninlesjoner kan være brune, blålige, grå, eller svarte, avhengig av mengden melanin og hvor dypt i vevet pigmentet ligger [28]. Generelt kan en si at overfladisk pigment er brunt, mens mer dyptliggende pigment er svart/blått ("Tyndall-effekt"). Lesjonen kan også endre farge over tid. Dersom den blir mørkere, tyder det på at mer melanin har blitt produsert, og/eller at melanocytene har invadert mer dyptliggende vev [14].

Faktorer som lys, hormoner og genetisk sammensetning påvirker hvor mye pigment som blir produsert. Også enkelte genetiske syndromer er forbundet med økt melaninpigmentering. Eksempler på slike er Peutz-Jeghers syndrom og Addisons sykdom. Personer med Addisons sykdom har en overproduksjon av adrenokortikotrop hormon (ACTH) og melanocyt-stimulerende hormon (MSH). Dette medfører hyperpigmentering av hud (særlig i soleksponerte områder), samt orale fregner og macula. Andre typiske symptomer er svakhet, vekttap, kvalme, oppkast og hypotensjon. Ved Peutz-Jeghers syndrom er små pigmentflekker rundt munnen, på leppene og intraoralt typiske tegn (se figur 25 og 26), i tillegg til forandringer i mage-tarmsystemet. For eksempel er tarpolypper vanlig hos disse pasientene, og de har dermed ofte magesmerter, rektal blødning og diaré [14]. Grundig anamnese og en helhetlig vurdering av pasienten vil derfor være viktig for å utelukke at eventuelle syndromer kan være årsak til pigmentlesjonene.

Melaninlesjoner krever vanligvis ingen behandling, med mindre de utgjør kosmetiske problemer for pasienten eller ved mistanke om malignitet.



Figur 25 og 26: Melanotiske macula perioralt og intraoralt hos pasienter med Peutz-Jeghers syndrom. (Gjengitt med tillatelse av Trond Inge Berge)

3.1.1. Fysiologisk (etnisk) pigmentering

Oral etnisk pigmentering sees oftest hos mørkhudede [29]. Særlig vanlig er tilstanden blant afrikanere, asiater og middelhavspopulasjoner, men det er viktig å påpeke at oral pigmentering kan forekomme hos alle etniske grupper. Det er ikke nødvendigvis antall melanocytter som avgjør grad av pigmentering, men mengden melanin som blir produsert. Det er altså ikke forskjell i antall melanocytter mellom lys- og mørkhudede individer, men ulik aktivitet i melanocytene. Intensitet og fordeling av fysiologisk pigmentering i oral mucosa varierer, ikke bare mellom ulike etniske grupper, men også mellom ulike individer innen samme etniske gruppe, og innen ulike områder i munnen. Fysiologisk pigmentering forekommer oftest i festet gingiva, hvor det typisk sees som et bilateralt mørkebrunt bånd som vanligvis ikke involverer den marginale gingivale kant (se figur 27) [28]. Pigmentering av kinnslimhinnen, lepper, gane og tunge kan også forekomme [29].

Pigmentlesjonene er oftest tilfeldig plassert i munnslimhinnen - uten noen form for systematisk utbredelse. Som regel har de en diffus avgrensning, og fargen kan rangere fra lys til mørk brun. Et annet kjennetegn er at lesjonene persisterer [29]. Fysiologisk pigmentering utvikles i løpet av de første tiår av livet, men ofte blir ikke pasienten selv klar over pigmenteringen før senere. Etnisk pigmentering er asymptomatisk og ufarlig [28]. Behandling er derfor ikke nødvendig, med mindre pasienten mener det er estetisk skjemmende [29].



Figur 27: Typisk utseende for fysiologisk pigmentering med gingival involvering: mørkebrunt "bånd" i festet gingiva. (Foto: Bjarte Grung. Gjengitt med tillatelse fra Anne Christine Johannesen)

I en artikkel av Chandra et al. presenteres en 32 år gammel kvinne med et atypisk utseende av fysiologisk melaningpigmentering på tungen [28]. Vi har valgt å inkludere et kort sammendrag av hvordan dette kasuset ble håndtert i vår prosjektoppgave, da vi synes det beskriver en god fremgangsmåte for diagnostikk av orale pigmentlesjoner. Gjennom innledende dialog med kvinnen innhentes relevant informasjon som at lesjonene har vedvart over mange år, uten endring i farge eller størrelse. Hun har ikke opplevd traume mot området, og lesjonene er asymptomatiske. Kvinnens generelle helse er god, og hun bruker ingen faste medikamenter. Videre beskrives en rask ekstraoral undersøkelse, hvor blant annet lymfeknuder blir palpert. Ingen hevelse eller palpasjonsømheter registreres. Intraoralt sees velavgrensede, brun-svarte pigmenterte lesjoner dorsolateralt på tungeryggen, ca. 5-6 cm i diameter. Også på tungens underside observeres en stor pigmentert lesjon som krysser midtlinjen, og med noe lysere brunlig farge. Ingen andre pigmenteringer blir observert intraoralt eller ekstraoralt. Ut i fra disse opplysninger ble pasientens diagnose besluttet å være

«fysiologisk melaninpigmentering» [28]. Kasuset påpeker også at utseendet av fysiologisk pigmentering kan ha stor variasjon.

Differensialdiagnoser

Hvilke differensialdiagnoser som er aktuelle, avhenger av lesjonen(e)s kliniske bilde. Dersom pigmentlesjonene er fokale, er oral melanotisk macula, oral melanotisk nevus og oralt malignt melanom aktuelle differensialdiagnoser. Dersom pigmentlesjonene er mer diffuse, er post-inflammatorisk pigmentering, røyker-assosiert melanose, legemiddelindusert pigmentering og oralt malignt melanom aktuelle differensialdiagnoser [28]. Hvis pasienten i tillegg til de orale lesjonene har mange pigmentlesjoner på huden generelt, og/eller andre symptomer forbundet med Peutz-Jeghers syndrom eller Addisons sykdom, er disse aktuelle differensialdiagnoser.

3.1.2. Røyker-assosiert melanose ("Smoker's melanosis")

Sigarettrøyking kan medføre diffus, vanligvis svart-brun melaninpigmentering i munnslimhinnen, kalt "røyker-assosiert melanose". Årsak til melanosen er trolig at melanocytter stimuleres av komponenter i tobakk [14]. Ifølge flere forskere er dette sannsynligvis en forsvarsmekanisme, hvor hensikten er at melaninet skal beskytte mot toksiske komponenter i tobakk, blant annet ved å bidra til avgiftning av polysykliske aminer, nikotin og benzopyren [29].

Når det gjelder lokalisasjon, er anteriore labiale gingiva oftest affisert (se figur 28). Hos piperøykere har også pigmenteringer i ganen og buccale mucosa blitt sett. Grad av pigmentering er tids- og doserelatert [14]. Ifølge en artikkel av Meleti et al. har røyker-assosiert melanose blitt rapportert hos 21,5 % av røykere, og det kan virke som om forekomsten er særlig høy blant europeere og asiater [29]. En mulig forklaring til dette er høyt forbruk av tobakk i disse områdene; ifølge WHO lå Europa på topp når det gjaldt tobakksbruk globalt i 2015, etterfulgt av vestlige stillehavsland [30]. Noen studier har også påvist en signifikant økning av gingival melanose hos barn med foreldre som røyker, noe som kan forklares ved indirekte røyking [29].

Histologisk sees økt melaninmengde i epitelets basallag (se figur 29), og det kan forekomme melanofager i underliggende bindevev. Røyker-assosiert melanose er en benign, fysiologisk reaksjon som ikke krever behandling. Ved røykeslutt kan en forvente at de pigmenterte lesjonene forsvinner i løpet av måneder/år [29].

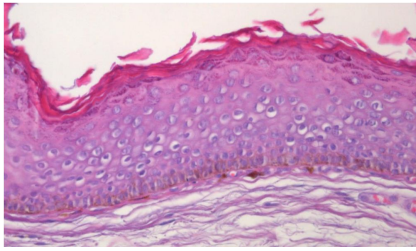
Differensialdiagnoser [14]:

- * Fysiologisk pigmentering
- * Diffust melanoakantom
- * Peutz-Jeghers syndrom
- * Addisons sykdom
- * Oralt malignt melanom



Figur 28: Røyker-assosiert melanose.

(Foto: Bjarte Grung. Gjengitt med tillatelse fra Anne Christine Johannesen)



Figur 29: Histologisk illustrasjon av røyker-assosiert melanose: akkumulering av melanin-pigment i epitelets basalcellelag (Foto: Anne Christine Johannesen)

3.1.3. Oral melanotisk macula (oral melanotisk flekk/fokal melanose)

Oral melanotisk flekk er en avgrenset lesjon med melaninpigment. Tilstanden er relativt vanlig, og den skyldes økt produksjon og avleiring av melanin i basalcellelaget, lamina propria eller begge. Mekanismene bak utviklingen av melanotiske macula er ikke fullstendig kjent, og en er ikke sikker på om de representerer en fysiologisk eller reaktiv prosess. Noen studier har rapportert en familiær sammenheng, og genetisk predisponering er derfor en mulig hypotese [29]. Flekkene kan også assosieres med enkelte syndromer som for eksempel Peutz-Jeghers syndrom, Bandler syndrom, Cushing's syndrom, Laugier-Hunziker syndrom eller Addison's sykdom. Særlig i tilfeller hvor pasienten har multiple fregner både oralt og peroralt bør det utredes for disse syndromene [14].

Melanotiske macula har en blå eller brun-svart homogen farge, og de vil ikke mørkne etter eksponering for solstråling. Lesjonene er flate, og under 1 cm i diameter. De kan opptre hvor som helst i munnslimhinnen, men sees hyppigst på lepperødt og festet gingiva. Intraorale macula har en tendens til å være større enn macula på leppene. Mens labiale lesjoner nesten utelukkende affiserer underleppen, er gingivale lesjoner vanligvis lokalisert i anteriore del av maxilla. Melanotiske macula sees hyppigst hos kvinner (ratio kvinner : menn = 2 : 1), og insidensen er rapportert å være størst i 50-årene. Diagnosen stilles vanligvis ut fra klinisk undersøkelse [29].

Melanotiske macula er asymptomatiske og benigne, uten malignt potensial. Så fremt de ikke er forbundet med noen av de ovennevnte syndromene er det dermed ikke nødvendig med behandling [14].

Differensialdiagnoser [14]:

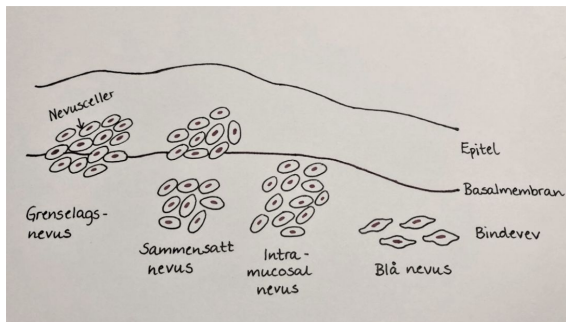
- * Tidlig overfladisk malignt melanom
- * Oral melanocytisk nevus
- * Amalgamtatovering
- * Syndromer: Peutz-Jeghers, Bandler, Cushing, Laugier-Hunziker eller Addison's



Figur 30 og 31: Orale melanotiske macula i den harde gane og i kinnslimhinnen (Foto: Bjarte Grung. Gjengitt med tillatelse fra Anne Christine Johannesen).

3.1.4. Oral melanocytisk nevus (føflekk)

Orale melanocytiske nevi er pigmenterte lesjoner bestående av lokalt akkumulerte nevusceller. Nevusceller er pigmenterte tumorceller, som kjennetegnes av sin runde eller polygonale form [14]. Celleansamlingene kan ligge i epitelet ved grensen til underliggende bindevev (grenselagsnevus), i bindevev (intramucosal nevus), eller i begge vevene (sammensatt nevus). Det finnes også en fjerde subtype, blå nevus, hvor celleansamlingene består av spolformete celler som ligger dypt i bindevevet (se figur 32). Det er nettopp fordi melaninpigmentet er lokalisert så dypt at forandringen virker blå ("Tyndall effekt") [31]. Intraoralt er intramucosal nevi den vanligste subtypen, etterfulgt av blå nevi [14]. Av de fire subtypeene har grenselagsnevi størst malignt potensial, men malign transformasjon av orale melanocytiske nevi forekommer svært sjeldent.



Figur 32: Illustrasjon av de fire subtypeene av orale melanocytiske nevi.

Orale nevi kan være medfødte eller de kan erverves. Trolig er de fleste orale nevi ervervet, det vil si at de har blitt utviklet etter fødselen. Årsaken til at enkelte individer utvikler slike pigmentlesjoner er fremdeles ikke forstått [29]. Mens ervervede nevi på huden er vanlige og oftest oppstår like etter fødselen eller i barndommen, kan intraorale nevi oppstå når som helst og er mer sjeldne. De fleste orale nevi forekommer som små (< 0,5 cm), eleverte papler eller knuter [14], men orale nevi på opptil 3,0 cm har blitt beskrevet [29]. Farge kan rangere fra brun til blå, grå eller svart, og lesjonene kan være flate eller eleverte. Eleverte nevi er vanligvis lyst pigmenterte, mens flatere lesjoner har tendens til å være mørkere pigmentert [29]. Også ikke-pigmenterte nevi forekommer, og disse anslås å utgjøre ca. 20 % av orale nevi [14]. Morfologisk er orale nevi typisk runde eller ovale, og den harde gane er predileksjonssted, også når det gjelder blå nevi. Andre områder hvor orale melanocytiske nevi kan forekomme er blant annet kinnslimhinnen og gingiva [29].

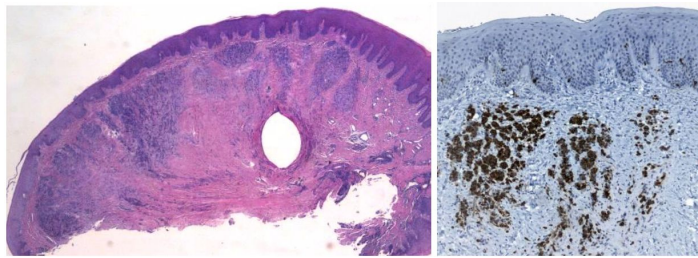
Malign transformasjon av orale nevi er som nevnt svært usannsynlig, men fordi de kan likne maligne melanomer klinisk, og ettersom både orale nevi og orale maligne melanomer har ganen som predileksjonssted, er biopsi indisert i tvilstilfeller. Mistenkelige orale nevi bør fjernes ved eksisjon [14].

Differensialdiagnoser:

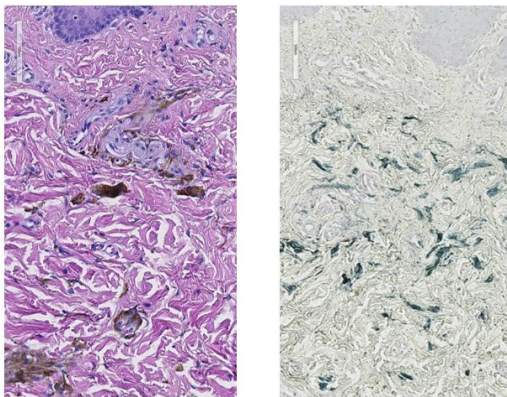
- * Oral melanotisk macula
- * Amalgamtatovering
- * Oralt malignt melanom



Figur 33 og 34: Ulike kliniske manifestasjoner av orale melanocytiske nevi. Til venstre: typisk utseende av en oral melanocytisk nevus på underleppen. Til høyre: blå nevus i den harde gane, med uvanlig stor utbredelse. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)



Figur 35, A og B: Intramucosal nevus med akkumulering av nevusceller i bindevevet. (Foto: Anne Christine Johannesen)



Figur 36, A og B: Blå nevus; vev fra kinnslimhinne med spolformede nevusceller som ligger dypt i bindevevet. Venstre: farget med hematoksylin og eosin. Høyre: farget med smorl (farger melanin) (Foto: Anne Christine Johannesen)

3.1.5. Post-inflammatorisk pigmentering

Post-inflammatorisk pigmentering er misfarging av områder i oral mucosa med nåværende eller tidligere kronisk inflammasjon. Vanligvis assosieres tilstanden med kroniske inflammatoriske sykdommer som oral lichen planus, pemfigus, pemfigoid, periodontal sykdom, Steven-Johnson syndrom eller "graft versus host disease" [32]. I en studie av Muri et al. ble oral post-inflammatorisk pigmentering påvist hos 11 % av pasienter med oral lichen planus [33, referert i 32]. Post-inflammatorisk pigmentering beskrives å være et vanligere funn blant mørkhudede [32].

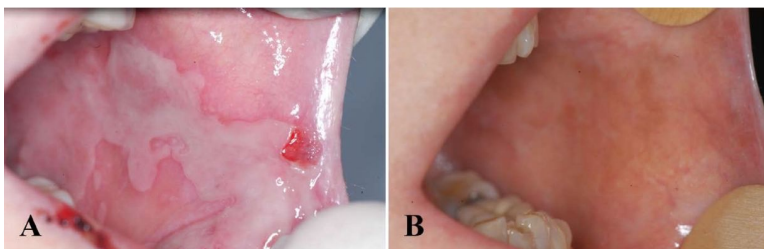
Hyperpigmenteringen oppstår som følge av økt melaninproduksjon- og avleiring i epitelets basallag og i bindevev. Patogenesen er fremdeles ikke fullstendig kjent, men resultater fra studier på hud tyder på at inflammasjonsprosessen har stimulerende effekt på melanocytene i det affiserte området. Klinisk sees oral post-inflammatorisk pigmentering som lokalisert eller diffus, svart-brun pigmentering. Misfargingen kan persistere i flere år, eller den kan forsvinne like etter inflammasjonen er eliminert. Behandling er ikke nødvendig. Det finnes per idag ingen kriterier for å stille diagnosen

post-inflammatorisk pigmentering, men dersom en kan påvise assosiasjon med en tidligere eller nåværende inflammatorisk prosess i det samme området, regnes dette som tilstrekkelig [32].

Differensialdiagnoser:

- * Fysiologisk pigmentering

I en artikkel av Mergoni et al. presenteres et kasus av en 60 år gammel kvinne med lichen planus. Klinisk intraoral undersøkelse viser blant annet tilstedeværelse av ulcerøse, bilaterale lesjoner i kinnslimhinnen (se figur 37, A). Lesjonene gir smerter og spisevansker. Etter systemisk og lokal behandling med kortikosteroider oppnås fullstendig regresjon av de lichenoide lesjonene. Dette muliggjør imidlertid oppdagelse av en pigmentert lesjon i buccale mucosa venstre side. Pigmenteringen er brunlig, med tendens til retikulært mønster (se figur 37, B). Ut i fra klinisk historie og utseende er pigmentlesjonen samsvarende med diagnosen post-inflammatorisk pigmentering [32].



Figur 37, A og B: A - Ulcerøse lesjoner i kinnslimhinnen hos pasient med lichen planus. B - Oppdagelse av oral post-inflammatorisk pigmentering etter behandling av lichen planus og eliminasjon av inflammasjon. (Gjengitt med tillatelse fra Prof. Dr. Sertan Ergun, Istanbul Üniversitesi)

3.2. Ikke-melanocytiske forandringer

3.2.1. Amalgamtatovering

Amalgamtatovering er den vanligste form for intraoral pigmentering, og er en blålig/gråsvart permanent misfarging av slimhinnen på grunn av impregnering av partikler fra en nærliggende amalgamfylling [14]. I mange tilfeller kan amalgamfyllingen være skiftet ut med et annet fyllingsmateriale, og da blir ikke forklaringen på pigmenteringen like tydelig. Hvor dypt i vevet metallpartiklene ligger er avgjørende for fargetone- og intensitet [29]. Misfargingen kan skyldes direkte kontakt mellom amalgam og slimhinne, eller indirekte, passiv overføring av amalgampartikler til vevet, for eksempel ved preparering eller polering av gamle amalgamfyllinger [14]. Amalgam kan også impregneres i alveolen eller periost under en tannekstraksjon.

Størrelsen på lesjonene varierer vanligvis mellom 0,1-2 cm, men de blir sjeldent så store som 2 cm. Gingiva og alveolar mucosa er predileksjonssteder [29]. Ettersom tungen ofte kommer i kontakt med orale restaureringer kan også den affiseres. Det er trolig sølvpartiklene i amalgam som fester til kollagen og elastiske fibre i oral mucosa, og som dermed fører til misfargingen. Dersom partiklene er tilstrekkelig store, kan de sees på røntgenbilder som lokaliserte radiopaciteter (se figur 39) [14].

Diagnosen er basert på kliniske funn, samt assosiasjon med tidligere eller nåværende amalgamrestaureringer. Biopsi er kun indisert ved mistanke om oralt malignt melanom. Et histologisk snitt fra en amalgamlesjon vil inneholde amalgampartikler langs de kollagene fiberbuntene i bindevevet. Partiklene kan også sees langs basalmembranen i blodkar (se figur 40, B). Brune granula i fagocytiske celler og i fibroblastcytoplasma kan også observeres. En spredning av amalgamlesjoner kan forekomme på grunn av lokal migrasjon av fagocytiske celler med metallinnhold [29]. Ettersom

amalgam tolereres relativt godt av bløtvev, er inflammasjon sjeldent forbundet med lesjonene [14]. Behandling er ikke nødvendig, med mindre pasienten synes lesjonen er estetisk skjemmende. Da kan kirurgisk eksisjon vurderes [34].

Differensialdiagnoser [14]:

- * Oral melanocytisk nevus
- * Oral melanocytisk macula
- * Tidlig stadium av oralt malignt melanom

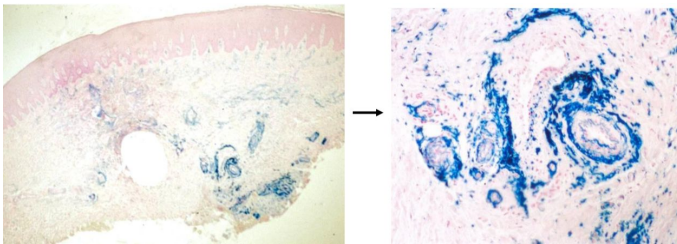


Figur 38 og 39: Klinisk og røntgenologisk bilde av amalgamtatovering.

Til venstre: amalgamtatovering i festet gingiva buccalt for tann 33, etter tidligere kl V amalgamfylling.

Til høyre: radiopaque amalgampartikler regio 14, impregnert i vevet etter tidligere nærliggende amalgamfylling.

(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)



Figur 40, A og B: Histologisk bilde av amalgamtatovering: amalgampartikler ligger langs kollagene fiberbunter og langs basalmembranen i blodkar, tydeliggjort ved Schmorl-farging. Minimal tilstedeværelse av inflammasjonsceller indikerer at amalgam tolereres godt av kroppen.

(Foto: Anne Christine Johannesen)

3.2.2. Medikamentindusert pigmentering

Enkelte legemidler assosieres med økt intraoral pigmentering. Som regel har denne formen for pigmentering en diffus avgrensning (se figur 41), men også fokale pigmentavleiringer kan forekomme [14]. Medikamentindusert pigmentering kan skyldes økt melaninproduksjon, ettersom det er foreslått at enkelte legemidler kan stimulere melanocytter [29]. En annen forklaring på misfargingen er at visse legemidler deponeres i kjevebeinet og/eller i tannrøtter [14]. Trolig kan virkestoffer i slike legemidler binde til melanin eller deponeres i oralt vev etter systemisk absorpsjon [29].

Eksempler på legemidler assosiert med økt intraoral pigmentering:

- * Tetracykliner (bredspektret antibiotikum) [29]. For eksempel har oral pigmentering blitt observert etter langvarig behandling av acne med høye doser minocycline [14].
- * Klorhexidin [29]
- * Antimalaria-midler [29]
- * Orale prevensjonsmidler [29]
- * Cyclofosamid (legemiddel brukt til kreftbehandling) [29]
- * Amiodarone (anti-arytmikum) [29]
- * Zidovudine (til behandling av HIV-infeksjon) [29]
- * Clofazimine (til behandling av lepra) [29]
- * Hormonerstatningsterapi [14]

Diagnosen "medikament-indusert pigmentering" stilles hovedsakelig på bakgrunn av anamnesen. Dersom pasienten benytter eller har benyttet noen av de ovennevnte medikamentene, og dersom pigmentforandringen oppstod etter oppstart på det aktuelle preparatet, er pigmenteringen sannsynligvis medikamentindusert.



Figur 41: Diffus pigmentering av den harde gane etter bruk av Plaquenil (anti-malaria-medikament). (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)



Figur 42: Pigmentering av tungen etter bruk av HIV-medikament. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

3.2.3. Metallpigmentering

Enkelte tungmetaller (arsen, vismut, platina, bly, kvikksølv, gull, sølv) kan deponeres i hud og munnslimhinne, og forårsake misfarging. Oralt sees dette typisk som en mørk, lineær stripe langs gingivalranden [14]. Ved blyforgiftning er for eksempel et grått, lineært område av misfarging like under marginale gingiva et karakteristisk trekk (se figur 43). Linjen kalles "blyøm" [29]. Arbeidstakere som ofte eksponeres for damp fra slike tungmetaller er særlig utsatte [14]. I vår del av verden er dette imidlertid en mindre aktuell problemstilling ettersom det er utarbeidet strenge retningslinjer for arbeidstakere som jobber med slike metaller.

Diagnosen "metallpigmentering" stilles hovedsakelig på bakgrunn av anamnesen. For eksempel kan det være aktuelt å spørre om pasienten har vært mye eksponert for damp fra tungmetaller i forbindelse med jobb.



Figur 43: Oral manifestasjon av blyforgiftning ("blyøm"). (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

3.2.4. Blodrelatert pigmentering

Nedbrytningsprodukter fra ekstravasert blod kan gi en midlertidig misfarging av oral mucosa. Nedbrytningsproduktene danner et intraoralt "blåmerke", på samme måte som ellers på huden. Når blodfargestoffene er fullstendig nedbrutt, vil pigmenteringen forsvinne. Blødning i munnslimhinnen

med påfølgende pigmentering kan for eksempel skyldes traume fra biting, spising eller iatrogene prosedyrer. Misfargingen sees da som et resultat av akkumulering og degradering av hemoglobin til bilirubin og biliverdin. Fargen på lesjonene avhenger av tid siden traume og kan rangere fra rød til svart [29].

Meleti et al påpeker også at oral pigmentering er et vanlig funn ved blodsykdommene hemokromatose og beta-talassemi [29]. Hos pasienter med hemokromatose sees ofte blålig-grålig pigmentering i den harde gane, gingiva og buccal mucosa, mens beta-talassemi assosieres med en svart-brun lesjon i overgangen mellom harde og bløte gane [29].

Også i dette tilfellet er anamnesen sentral for å kunne stille diagnosen, og for å skille tilstanden fra andre pigmenterte lesjoner.

3.2.5. Pigmentering som følge av andre fremmede partikler

Graffiti fra blyanter, tatoveringsblekk og kronisk kontakt med kulltannkrem kan også nevnes som mulige faktorer som forårsaker oral pigmentering [29].



Figur 44 og 45: Tatovering av munnslimhinnen
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

4: FORSTØRRET UTFØRSELGANG FRA GLANDULA PAROTIS

Som tidligere nevnt ligger gl. parotis lokalisert i subcutis, like anteriort for øret [8]. Utførselsgangen, ductus parotideus, frakter serøst sekret ut til kinnslimhinnen like ved 2. molar i overkjeven [11]. Munningen av utførselsgangen sees som en liten åpning i slimhinnen, men store individuelle anatomiske variasjoner forekommer. Enkelte har for eksempel ekstra store utførselsganger fra gl.parotis, og disse kan mistolkes som patologi.

Differensialdiagnoser:

- * Fibroepitelial polypp
- * Lipom



Figur 46: Til høyre i bildet sees munningen av ductus parotideus, like ved 2.molar i kinnslimhinnen høyre side. Til venstre sees et hemangiom. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

5: TUNGEFORANDRINGER

5.1. Geografisk tunge

Geografisk tunge, også kalt erythema migrans eller benign migrerende glossitt, er en tilstand hvor tungen får et "flekkeete" utseende på grunn av atrofi av filiforme papiller i enkelte områder. De atrofiske områdene fremstår erytematøse og glatte, og de er avgrenset av hvitlige/gulaktige og iblant eleverte linjer (se figur 47) [14]. Lesjonene varierer i størrelse fra noen mm til flere cm [19]. Ofte vil de fungiforme papillene fremstå tydelig i lesjonen (se figur 48) [34]. Det geografiske mønsteret skifter gjerne utbredelse og lokalisasjon i løpet av noen dager/uker, og lesjonene kan også forsvinne periodevis før de igjen dukker opp [14]. Tungerygg og laterale deler av tungen er oftest affisert. En sjelden gang kan lesjonene også forekomme på andre steder i munnslimhinnen, for eksempel i munngulvet, i kinnslimhinnen eller i gingiva. Da benyttes gjerne betegnelsen "ektopisk geografisk tunge" [34].

En studie av 3600 studenter mellom 7-18 år i Iran i 2014, estimerte en prevalens av geografisk tunge på 7,86 % [35]. Forekomsten var signifikant høyere hos gutter enn hos jenter [35]. I følge andre studier har derimot kvinner vært noe mer utsatt enn menn. Kjønnfordelingen kan dermed sies å være usikker. Tilstanden er videre vanligst blant unge, ikke-røykere [14].

Etiologien bak geografisk tunge er fremdeles noe uklar, men flere studier tyder på at arv og genetik spiller en avgjørende rolle. En har også sett en sammenheng mellom geografisk tunge og psoriasis, og mellom geografisk tunge og fissurert tunge [19]. Næringsmangel, særlig mangel på vitamin B12 og albumin, er en annen mulig årsaksfaktor. Det finnes også en rekke faktorer som kan forsterke tilstanden, blant annet stress, sterk eller sur mat, hormonelle endringer og i noen tilfeller astmamedisiner [36].

Tilstanden er benign, ikke smittsom og selvbegrensende. Det vil si at den ofte opphører av seg selv, og behandling er derfor vanligvis ikke nødvendig. Men iblant kan de atrofiske lesjonene utløse en brennende følelse og ømhet. Dette oppleves oftest i forbindelse med inntak av sterk mat eller alkohol [36]. I slike tilfeller kan smertelindring forsøkes ved hjelp av salver eller munnskyll med anestesi, antihistaminer og/eller kortikosteroider [19]. Også kosttilskudd som multivitaminer og sink har blitt brukt til behandling [36]. Å forsikre pasienten om at tilstanden er ufarlig kan også sees på som en form for behandling, da det vil bidra til å redusere bekymring som i seg selv kan forsterke ubehag. Dersom lesjonene er soppinfiserte, kan antifungal behandling forsøkes. Å eliminere en eventuell sekundær soppinfeksjon er gunstig blant annet fordi det vil gjøre det enklere å stille riktig diagnose [14]. Samlet finnes ingen unik, pålitelig behandling for geografisk tunge, ettersom tilstanden kan skyldes en rekke ulike faktorer og sykdommer. Eventuell behandling bør tilpasses den enkeltes bakenforliggende årsaker [36].

Differensialdiagnoser:

- * Tilstanden har oftest et typisk utseende som gjør den forholdsvis grei å diagnostisere, men den kan i enkelte tilfeller likne candidose, leukoplaki, median rhomboid glossitt, lichen planus eller lupus erythematosus. Ved tvilstilfeller er biopsi indisert [14].



Figur 47: Geografisk tunge: Det røde, atrofiske området omgitt av hvitlige hyperkeratotiske kanter, gir et kartliknende utseende. (Foto: Bjarte Grung. Gjengitt med tillatelse fra Anne Christine Johannesen)



Figur 48: Geografisk tunge. De fungiforme papillene framstår tydelig i den sentrale atrofiske lesjonen. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge).

5.2. Hårete tunge

Pasienter med hårete tunge har en overvekst av filiforme papiller på tungeryggen, det vil si hyperplasi og forlengelse av de filiforme papillene. Dette medfører en tykk, matt og hårlignende overflate hvor sopp, bakterier, cellerester og fremmed materiale lett fester seg (se figur 49) [14]. De filiforme papillene er normalt ca. 1 mm lange, men hos pasienter med hårete tunge har de blitt observert å være opptil 12 mm [19]. Fargen på de hyperplastiske papillene kan rangere fra hvit til brun/svart, avhengig av diett, oral hygiene og medikamentbruk. Tilstanden er oftest asymptomatisk, med mindre lesjonene er sekundærinfiserte. Ved sekundær soppinfeksjon kan antifungal behandling bli aktuelt [14]

Ettersom kliniske manifestasjoner er karakteristiske, vil det som regel ikke være nødvendig med biopsi for å stille diagnosen. En histologisk undersøkelse av biopsimateriale kan eventuelt påvise forlengede filiforme papiller med klynger av mikroorganismer og sopp i overflaten. I underliggende lamina propria sees typisk mild inflammasjon [14].

Etiologien bak hårete tunge er ikke fullstendig kjent, men tilstanden har trolig sammenheng med forandring i den mikrobielle flora [14]. En rekke predisponerende faktorer er identifisert:

- * Bruk av bredspektrede antibiotika, for eksempel metronidazol [19]
- * Bruk av oksiderende midler, for eksempel hydrogenperoksid [19]
- * Uttalt røyking [19]
- * Strålebehandling mot hode/hals i forbindelse med kreftbehandling [14]
- * Dårlig oral hygiene [19]
- * Infeksjon med candida albicans [19]
- * Personer som har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (med påfølgende bruk av immunsuppressiva) [14]
- * Bruk av systemiske kortikosteroider [14]

Tilstanden er benign og selvbegrensende. Dersom utløsende faktor identifiseres og elimineres, kan bedring sees innen noen få uker [14]. Ifølge en artikkel av Pinna et al. kan også børsting av tungen redusere lengden av de filiforme papillene. I mer uttalte tilfeller med svært elongerte papiller foreslår artikkelen applikasjon av salisylsyre i alkohol, da en slik blanding hevdes å destruere de forlengede

papillene [19]. Pasienter som har fått hårete tunge etter gjennomgått strålebehandling mot hode/hals er særlig krevende å behandle, men også her har daglig børsting av tungen og optimalisering av oral hygiene vist å kunne gi effekt hos enkelte [14].

Differensialdiagnoser:

- * Oral hårete leukoplaki



Figur 49: Hårete tunge: akkumulering av bakterier, mat etc. resulterer i misfarging av de elongerte filiforme papillene. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge).

5.3. Fissurert tunge

Personer med fissurert tunge (også kalt lingua plicata) har furer/fissurer lokalisert på tungeryggen (se figur 50). Antall og dybde på furene kan variere [37]. I en studie av Halperin et al. er prevalensen av fissurert tunge 5 % [38]. Studien viser videre at insidensen øker med økende alder [38]. Kronisk traume og vitaminmangel er foreslått som mulige årsaker til at tilstanden er vanligere blant eldre [37]. Dessuten kan også munntørrehet bidra til en fissurert overflate. Det er videre funnet en sterk assosiasjon mellom geografisk og fissurert tunge [14].

Tilstanden er vanligvis asymptomatisk, men ved akkumulering av matrester i furene kan irritasjon og en brennende/sviende følelse oppstå [37]. Også ulike mikroorganismer vil lett kunne feste i furene, og disse er ofte vanskelig å eliminere ettersom fissurene vanskeliggjør tilgang for hygiene. Særlig vil sopp kunne trives godt i det varme, fuktige miljøet i fissurene. Sekundær soppinfeksjon er dermed et vanlig funn hos personer med fissurert tunge, og i slike tilfeller er symptomer mer vanlig [14].

I tilfeller med ubehag knyttet til fissureringen er behandling indisert. Da bør først og fremst eventuell soppinfeksjon elimineres ved hjelp av antimykotika. Videre er god oral hygiene essensielt, og en jevnlig rengjøring av tungeryggen vil kunne bidra til å hindre overvekst av bakterier og sopp i furene. Ifølge Chakraborty bør også kostholdsending utgjøre en del av behandlingen [37]. Ettersom vitaminmangel er foreslått som årsaksfaktor til fissurert tunge, vil tilskudd av vitamin B2, B12 og folsyre ifølge forfatteren effektivt kunne lindre symptomene. I artikkelen hevdes det også at et økt inntak av grønne bladgrønnsaker kan bidra til å bedre tungens farge og tekstur, i tillegg til å redusere fissurenes dybde [37]. Hos pasienter uten symptomer kreves ingen behandling, men de bør gjøres oppmerksom på økt risiko for akkumulering av mikroorganismer, og motiveres til etablering eller opprettholdelse av gode orale hygienerutiner.

Differensialdiagnoser:

- * Melkersson-Rosenthals syndrom



Figur 50: Fissurert tunge karakterisert av furer med varierende dybde dorsalt og lateralt på tungeryggen (Bildet er gjengitt med tillatelse fra Prof. Dr. Guglielmo Campus, Universität Bern)

5.4. Prominente papilla vallatae

Som nevnt innledningsvis ligger papilla vallatae posteriort på tungeryggen, langs sulcus terminalis. Disse runde strukturene er de største av papilletypene, men størrelsen kan variere mye fra individ til individ. Hos enkelte kan papillene være så prominente at de forveksles med patologi.

Differensialdiagnoser:

- * Papillær hypertrofi/papillitt [12]



Figur 51: Normal størrelse av papilla vallatae langs sulcus terminalis. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

6: FORANDRINGER RELATERT TIL LYMFROID VEV

6.1. Ektopisk lymfoid vev

Oralt lymfoid vev er særlig uttalt rundt oropharynx, hvor Waldeyers lymfatiske svelgring beskytter åpningen inn til farynx mot infeksjoner. Hos enkelte forekommer også lymfoid vev på lokalisasjoner utenom det vanlige. Dette skyldes oftest normalanatomisk variasjon, og er helt ufarlig. For eksempel har en sett lymfoid vev beliggende ved papilla foliatae (se figur 52), rundt lingual frenulum anteriort i munnulvet, i fremre ganebue og i bakre del av bløte gane. Normalt lymfatisk vev med unormal lokalisasjon kalles ektopisk lymfoid vev [14].

Klinisk sees lymfoid vev typisk som gule/gulhvite kuppelformede forhøyninger som er asymptomatiske. Ved virus- eller bakterieinfeksjoner vil det være økt aktivitet i det lymfoide vevet, og følgelig vil det kunne svulle noe (se figur 52). Slik svelling vil typisk avta så snart infeksjonen er bekjempet av immunsystemet [11]. Ved inflammasjon vil pasienten kunne oppleve symptomer [14]. Siden ektopisk lymfoid vev er en normalanatomisk variant, er ingen behandling nødvendig. Det kan imidlertid være vanskelig å skille mellom ektopisk lymfoid vev og neoplasmer, og i tilfeller hvor en er usikker på diagnosen er derfor biopsi indisert.

Differensialdiagnoser:

- * Neoplasi; bløtvevstumor, for eksempel spyttkjerteltumor



Figur 52: Hevelse (på grunn av inflammasjon) i ektopisk lymfoid vev beliggende ved papilla foliate. (Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

6.2. Store ganetonsiller

Som nevnt innledningsvis bidrar ganetonsillene til å hindre invasjon av uønskede mikroorganismer til farynx via munnhulen. Når det lymfatiske vevet arbeider med å forhindre en infeksjon, vil det oppstå hevelse som følge av den økte aktiviteten. Hevelsen er altså en del av kroppens naturlige forsvarsmekanisme. Hovne ganetonsiller er særlig vanlig hos barn i førskolealder [11].

Størrelsen på ganetonsillene vil også variere noe fra individ til individ. Store ganetonsiller kan altså være et naturlig funn som skyldes normalanatomisk variasjon.

Differensialdiagnoser:

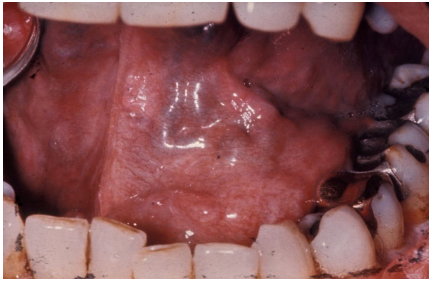
- * Neoplasi i lymfoide organer
- * Infeksjon

7: ORALE VARICER

Orale varicer er vener som er abnormalt dilaterte eller slyngete med ukjent etiologi. Linguale varicer går over den ventrolaterale overflaten av tungen, og sees som slyngete, røde, blå og lilla utposninger (se figur 53). Denne forandringen er sjelden hos barn, så en tenker seg at tilstanden representerer et fysisk tegn på aldringsprosessen [17]. En naturlig del av det å bli eldre er at vevet bli løsere, og dette predisponerer for varicer [39]. I en studie utført av Hedström et al. ble det funnet en assosiasjon mellom hypertensjon og sublinguale varicer [40]. Ifølge Rogers et al. er varicene vanligvis uten symptomer, og 10 % av populasjonen over 40 år har slike [41]. En varix er en fokal dilatasjon av en vene eller gruppe av venuler, og i oral sammenheng så er forandringen primært lokalisert på underleppen. Forandringen sees klinisk som en hevet blå, lilla eller rød nodule [17]. Det er vanlig med slike varicer på underleppen hos eldre personer, og de representerer en svakhet i karveggen forårsaket av kronisk soleksponering med påfølgende dilatasjon [14]. Med mindre de blir kalsifiserte eller utgjør et estetisk problem for pasienten, krever orale varicer ingen behandling [17]. Biopsi kan være indisert dersom en er usikker på diagnosen.

Differensialdiagnoser:

- * Hemangiom
- * Kaposi's sarkom [42, referert i 43]
- * Malignt melanom [42, referert i 43]
- * "Osler-Weber-Rendu syndrome" [41]
- * "The blue rubber bleb nevussyndrome" [41]
- * "The superior vena cava syndrome" [41]
- * Andre ervervede vaskulære malformasjoner



Figur 53: Sublinguale varicer
(Gjengitt med tillatelse fra Trond Inge Berge)

8: LINEA ALBA

Linea alba sees i kinnslimhinnen som en hvit, elevert, horisontal linje på nivå med okklusalplanet, og strekker seg vanligvis fra munnviken til de mest posteriore tennene som er i okklusjon (se figur 54). Det hvite utseendet skyldes hyperkeratose, og er assosiert med gjentakende trykk, friksjonsrelatert traume, eller annen parafunksjon fra tennenes bukkalflater [17]. Traume i form av en sugeeffekt fra tennenes bukkalflater kan også være en assosierende faktor. Forandringen er vanlig, og forekommer typisk bilateralt, og med bølgete utseende. Histologisk sees normalt epitel med overliggende hyperortokeratose. Det kan, i perioder, være intracellulært ødem i epitelet og mild kronisk inflammasjon i underliggende bindevev [22]. Linea alba går inn under kategorien friksjonsrelatert (traumatisk) keratose. Det har aldri blitt rapportert at traumatiske keratoser har blitt maligne [44]. Det kliniske utseendet av linea alba er karakteristisk. Linea alba er ikke behandlingskrevende [1].

Differensialdiagnoser:

- * Leukoplaki [44]
- * Lichen planus (retikulær)

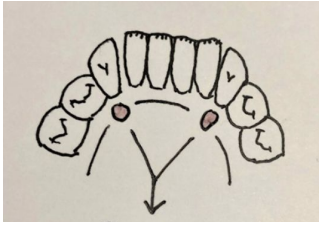


Figur 54: Linea alba i kinnslimhinnen høyre side.
(Gjengitt med tillatelse fra Assoc. Prof. Meltem Koray. Bildet er fra boken *Trauma in dentistry* (S. Gözler), fra kapittelet *Oral Mucosal Trauma and Injuries* (M. Koray, T. Tosun) [45])

9: RETROCUSPIDAL PAPILL

I festet gingiva lingualt for hjørnetennene i underkjeven kan det hos noen pasienter observeres en fibroepitelial papula kalt retrocuspidal papill (se figur 55). Dette er en variant av det normale, og den forekommer vanligvis bilateralt. Retrocuspidal papill er til stede hos de fleste barn, og går tilbake med alderen [22]. Papillene er dekket av en normal, rosa slimhinne [46], og de måler vanligvis 1-4 mm i diameter [22]. I sjeldne tilfeller kan forandringen være stilet [22]. Histologisk består den retrocuspidale papill hovedsakelig av løsmasket fibrøst bindevev med sporadiske områder tett pakket med kollagen, og papillene kan deles i to ulike typer avhengig av forekomst eller fravær av stjerneformede og av og til flerkjernede fibroblaster [19, 47]. I en artikkel av Buchner et al. står det at

en histologisk analyse av 30 tilfeller med retrocuspidal papill viste at i 80 % av tilfellene besto forandringen av løsmasket delikat fibrøst bindevev med stjerneformede og flerkjernede fibroblaster [47]. I en signifikant del av tilfellene kunne det også observeres forlengede retelister og/eller økt vaskularisering.



Figur 55: Illustrasjon av retrocuspidal papill bilateralt, lingvalt for hjørnetenner i underkjeven

Noen forfattere rapporterer at denne forandringen representerer en variant av perifert fibrom [48, referert i 22]. I boken *Oral Pathology - Clinical Pathologic Correlations* står det at en variant av kjempecellefibrom, som igjen er en subtype av perifert fibrom, er kjent som retrocuspidal papill i mandibelen [14].

I en studie av et utvalg pasienter fra Saudi Arabia ble forekomst av retrocuspidal papill undersøkt [49]. Studien viste at 21,78 % av det totale utvalget hadde retrocuspidal papill; 35,7 % av disse var menn og 64,3 % var kvinner. I aldersgruppen 0-20 år var forekomsten 49,24 %, mens forekomsten blant de som var 21 år og eldre kun var 7,45 %. I aldersgruppen 0-10 år var forekomsten hele 74,41 % [49]. Resultatene i denne studien samsvarer med påstanden over om at retrocuspidal papill forekommer hos de fleste barn, og går tilbake med alderen. Basert på funnene i denne studien kan det se ut til at retrocuspidal papill er vanligere hos kvinner enn hos menn.

Det kreves ingen behandling av denne tilstanden [19].

Differensialdiagnoser:

- * Perifert fibrom
- * Perifert ossifiserende fibrom
- * Perifert odontogent fibrom
- * Kjempecellefibrom
- * Fibroepitelial polypp (fokal fibrøs hyperplasi)
- * Pyogent granulom [49]
- * Perifert kjempecellegranulom [49]
- * Nevrofibrom
- * Irritasjonshyperplasi
- * Gingivalcyste [49]
- * Tumor metastase til gingiva [49]
- * Lokalisert periodontal abscess [49]

OVERSIKTSTABELL

Normalanatomiske forandringer i munnslimhinnen og relevante differensialdiagnoser, samt hjelp til hvordan en kan skille disse. NB: i tvilstilfeller bør det alltid tas biopsi!

Normalvariant	Differensialdiagnoser	Hvordan skille normalvariant og differensialdiagnose?
LEUKOØDEM	“White sponge nevus” [14] (WSN)	WSN forsvinner ikke ved strekk, i motsetning til leukoødem [14].
	Lichen planus [19]	Leukoødem: forandringen vil forsvinne/vedvare ved strekk. Lichen planus: forandringen vil bli mer tydelig [19]. Lichen planus kan også ramme huden [14].
	Arvelig benign intraepitelial dyskeratosis [14] (ABID)	ABID forsvinner ikke ved strekk, i motsetning til leukoødem; ABID kan også ramme konjunktiva [14].
	Friksjonskeratose [17]	Eliminere friksjonsfaktor og observere om forandringen forsvinner.
	Pseudomembranøs candidiasis	Leukoødem lar seg ikke skrape av slimhinnen, i motsetning til pseudomembranøs candidiasis. Se etter predisponerende faktorer for candidiasis. Candidiasis responderer på antifungal terapi [14].
	Leukoplaki	Studere grad av fleksibilitet i mucosa; ved leukoødem er det ikke tap av fleksibilitet i slimhinnen, noe som er tilfellet ved leukoplaki [19].
	Lichenoide medikamentreaksjoner	Lichenoide medikamentreaksjoner; vurder pasientens medikamenthistorie - har forandringene kommet i forbindelse med at pasienten har begynt å ta noen nye medisiner? [14].
Kjemiske brannså	Leukoødem forekommer ofte symmetrisk bilateralt i kinnslimhinnen, mens kjemiske brannså forekommer alene; undersøk mulige etiologiske faktorer (kjemikalier; som aspirin eller etsende stoffer) [14].	
FORDYCE'S SPOTS	Talgkjertelhyperplasi [24]	Størrelse kan i noen tilfeller være en mulig faktor for å skille disse tilstandene. Ellers histologisk analyse. Fordyce's spots har gjerne et karakteristisk utseende: de har en diameter på 1-2 mm [17]. De er asymptomatiske, multiple og forekommer ofte i sammensmeltet form eller i aggregater. Predileksjonssteder er kinnslimhinnen og lepperød på overleppen, og distribusjonen er generelt symmetrisk [14].

	Talgkjerteladenom	Histologisk analyse må til. Likevel; Fordyce's spots har gjerne et karakteristisk utseende: de har en diameter på 1-2 mm [17]. De er asymptomatiske, multiple og forekommer ofte i sammensmeltet form eller i aggregater. Predileksjonssteder er kinnslimhinnen og lepperød på overleppen, og distribusjonen er generelt symmetrisk [14].
	Pseudomembranøs candidiasis [17]	Pseudomembranøs candidiasis kan forekomme som hvitlige eller lysegule små flekker i munnslimhinnen, og kan dermed likne Fordyce's spots. Disse lyse flekkene kan skrapes av slimhinnen, i motsetning til Fordyce's spots.
	Små spyttkjertler som er litt forstørret	Det er ikke enkelt å skille Fordyce's spots fra små spyttkjertler (som er litt forstørret) klinisk. Det har heller ingen betydning å skille disse, da både små spyttkjertler og Fordyce's spots er normalanatomy.
FYSIOLOGISK PIGMENTERING	Post-inflammatorisk pigmentering	Post-inflammatorisk pigmentering relateres til nåværende eller tidligere kronisk inflammasjon (for eksempel oral lichen planus, pemfigus etc.) [32], i motsetning til fysiologisk pigmentering som oftest oppstår tidlig i livet og uten kjent årsak [28]. Dette kan ofte avdekkes under anamnesen.
	Røyker-assosiert melanose	Typisk utseende for fysiologisk pigmentering er et bilateralt mørkebrunt "bånd" i festet gingiva [28], mens røyker-assosiert melanose oftest forekommer i anteriore labiale gingiva, og reflekterer hvor pasienten plasserer sigaretten ved røyking. Hos piperøykere kan pigmentering også forekomme i ganen og buccale mucosa [14]. Det er vesentlig å spørre pasienten om lesjonene har vært tilstede siden oppveksten, hvilket indikerer fysiologisk pigmentering, eller om de har kommet i senere tid, for eksempel etter oppstart med tobakk.
	Peutz-Jeghers syndrom	Dersom pasienten plages av magesmerter, rektal blødning og/eller diaré i tillegg til pigmentlesjoner på/rundt lepper og intraoralt, bør Peutz-Jeghers syndrom mistenkes [14]. Grundig anamnese og helhetlig vurdering av pasienten er altså vesentlig.
	Addisons sykdom	Hyperpigmentering av hud (særlig i soleksponerte områder), svakhet, vekttap, kvalme, oppkast og/eller hypertensjon i tillegg til orale fregner- og macula gir mistanke om Addisons sykdom [14]. Grundig anamnese og en helhetlig vurdering av pasienten er dermed viktig.

	Oral melanotisk makula	Fysiologisk pigmentering virker å involvere et større område av munnslimhinnen enn makula som typisk utgjør lesjoner på under 1 cm i diameter [29]. Mens oral melanotisk makula har lepperødt på underleppen og gingiva anteriort i maxilla som predileksjonssteder [29], sees fysiologisk pigmentering typisk som et bilateralt, mørkebrunt bånd langs festet gingiva [28]. Lokalisasjon er likevel ingen sikker faktor for å skille de to diagnosene, ettersom de begge er observert i mange ulike områder.
	Oral melanocytisk nevus	Fysiologisk pigmentering virker å involvere et større område av munnslimhinnen enn nevi som typisk er < 0,5 cm i diameter [14]. Mens orale nevi vanligvis har distinkt rund eller oval form, er fysiologisk pigmentering oftest mer diffust avgrenset [29]. Histologisk vil en ved orale nevi se en lokal akkumulering av nevusceller [29], i motsetning til fysiologisk pigmentering som skyldes økt produksjon av melanin uten at antall melanocytter er økt [28].
	Oralt malignt melanom (OMM)	Kjennetegn OMM (se s. 18-19) [15]: A: asymmetri B: irregulær avgrensning (border irregularities) C: en blanding av farger (color variation) D: diameter > 6 mm + E: endring over tid (evolving) - (størrelse, form, symptomer, overflate, fargenyanser) [16]; gjelder for hud, men vi tenker det også kan være relevant for OMM. Heterogen overflate, lokalisasjon i ganen eller gingiva og satelittlesjoner kan også være kliniske kjennetegn på OMM [14]. Ulcerasjon, smerte og forstørrede lymfeknuter kan også være tegn på malignitet [1]. Pigmenterte lesjoner som vokser raskt bør også vekke mistanke.
RØYKER-ASSOSIERT MELANOSE	Fysiologisk pigmentering [14]	Røyker-assosiert melanoose sees vanligvis i anteriore labiale gingiva, og reflekterer hvor pasienten plasserer sigaretten ved røyking [14], mens fysiologisk pigmentering hyppigst forekommer i festet gingiva, som et bilateralt mørkebrunt "bånd" [28]. Lokalisasjon er imidlertid en usikker faktor for å skille de to diagnosene, ettersom særlig fysiologisk pigmentering har blitt observert i mange ulike lokalisasjoner [29]. Det er vesentlig å spørre pasienten om lesjonen(e) har

		vært tilstede siden oppveksten, hvilket indikerer fysiologisk pigmentering, eller om de(n) har kommet i senere tid, for eksempel etter røykestart.
	Diffust melanoakantom [14]	Melanoakantomer er sjeldne, reaktive lesjoner som utvikles raskt og har stor tendens til å residivere. De forekommer nesten utelukkende hos mørkhudede, affiserer hovedsakelig yngre [29], og kan medføre smerter [50]. Disse kjennetegnene kan brukes til å skille tilstanden fra røyker-assosiert melanose, som fremstår som en mindre "aggressiv" lesjon.
	Peutz-Jeghers syndrom [14]	Dersom pasienten plages av magesmerter, rektal blødning og/eller diaré i tillegg til pigmentlesjoner på/rundt lepper og intraoralt, bør Peutz-Jeghers syndrom mistenkes [14]. Grundig anamnese og helhetlig vurdering av pasienten er altså vesentlig.
	Addisons sykdom [14]	Hyperpigmentering av hud (særlig i soleksponerte områder), svakhet, vekttap, kvalme, oppkast og/eller hypertensjon i tillegg til orale fregner- og macula gir mistanke om Addisons sykdom [14]. Grundig anamnese og en helhetlig vurdering av pasienten er dermed viktig.
	Oralt malignt melanom [14] (OMM)	Kjennetegn OMM (se s. 18-19) [15]: A: asymmetri B: irregulær avgrensning (border irregularities) C: en blanding av farger (color variation) D: diameter > 6 mm + E: endring over tid (evolving) - (størrelse, form, symptomer, overflate, fargenyanser) [16]; gjelder for hud, men vi tenker det også kan være relevant for OMM. Heterogen overflate, lokalisasjon i ganen eller gingiva og satelittlesjoner kan også være kliniske kjennetegn på OMM [14]. Ulcerasjon, smerte og forstørrede lymfeknuter kan også være tegn på malignitet [1]. Pigmenterte lesjoner som vokser raskt bør også vekke mistanke.
ORAL MELANOTISK MACULA	Tidlig overfladisk malignt melanom	Maligne melanomer kan tidlig i utviklingen ha et relativt uskyldig utseende, og derfor bør det tas biopsi av alle pigmenterte forandringer en er usikker på [14].
	Oral melanocytisk nevus	Hovedforskjellen mellom de to er akkumulering av nevusceller ved orale nevi [14], i motsetning til økt melaninproduksjon ved orale macula [29]. Dette er

		<p>ikke mulig å skille klinisk, men kan avdekkes ved histologisk undersøkelse.</p> <p>Mens de fleste orale nevi forekommer som eleverte papler [14], er orale macula flate lesjoner [29]. En må imidlertid være oppmerksom på at nevi også kan forekomme som flate lesjoner.</p>
	Amalgamtatovering	<p>Blålige-gråsvarte pigmentforandringer med nær relasjon til en tidligere eller nåværende amalgamfylling, indikerer amalgamtatovering [14]. En amalgamtatovering med tilstrekkelig størrelse kan også sees på røntgenbilder som lokaliserte radiopaciteter, i motsetning til en oral melanotisk macula [14].</p> <p>Amalgamtatovering er et hyppigere funn enn oral melanotisk macula [14].</p>
	Peutz-Jeghers syndrom	<p>Dersom pasienten plages av magesmerter, rektal blødning og/eller diaré i tillegg til pigmentlesjoner på/rundt lepper og intraoralt, bør Peutz-Jeghers syndrom mistenkes [14]. Grundig anamnese og helhetlig vurdering av pasienten er altså vesentlig</p>
	Bandlers syndrom	<p>Hemangiomer i tynntarmen i tillegg til melanotiske macula i munnslimhinnen og perioralt, gir mistanke om den sjeldne lidelsen Bandlers syndrom [14].</p>
	Cushings syndrom	<p>Symptombildet ved Cushings syndrom varierer mye fra individ til individ, men dersom pasienten opplever muskelsvakhet, striae, menstruasjonsforstyrrelser, osteoporose og/eller depresjon i tillegg til den orale pigmenteringen, kan tilstanden mistenkes. Ubehandlet er tilstanden alvorlig, og henvisning til fastlege er derfor vesentlig ved mistanke [51].</p>
	Laugier-Hunziker syndrom	<p>Macula på lepper, fingre og/eller intraoralt, samt pigmentering av conjunctiva og penis, er typiske symptomer ved Laugier-Hunziker syndrom. Ved forekomst av macula på ovennevnte lokalisasjoner, kan en altså mistenke dette syndromet som årsak til den intraorale pigmenteringen [14]</p>
	Addisons sykdom	<p>Hyperpigmentering av hud (særlig i soleksponerte områder), svakhet, vekttap, kvalme, oppkast og/eller hypertensjon i tillegg til orale fregner- og macula gir mistanke om Addisons sykdom [14]. Grundig anamnese og en helhetlig vurdering av pasienten er dermed viktig.</p>

ORAL MELANOCYTTISK NEVUS	Oral melanotisk macula	Hovedforskjellen mellom de to er akkumulering av nevusceller ved orale nevi [14], i motsetning til økt melaninproduksjon ved orale macula [29]. Dette er ikke mulig å skille klinisk, men kan avdekkes ved histologisk undersøkelse. Mens de fleste orale nevi forekommer som eleverte papler [14], er orale macula flate lesjoner [29]. En må imidlertid være oppmerksom på at nevi også kan forekomme som flate lesjoner.
	Amalgamtatovering	Blålige-gråsvarte pigmentforandringer med nær relasjon til en tidligere eller nåværende amalgamfylling, indikerer amalgamtatovering [14]. En amalgamtatovering med tilstrekkelig størrelse kan også sees på røntgenbilder som lokaliserte radiopaciteter, i motsetning til en oral melanotisk macula [14]. Amalgamtatovering er et hyppigere funn enn oral melanotisk macula [14].
	Oralt malignt melanom (OMM)	Kjennetegn OMM (se s. 18-19) [15]: A: asymmetri B: irregulær avgrensning (border irregularities) C: en blanding av farger (color variation) D: diameter > 6 mm + E: endring over tid (evolving) - (størrelse, form, symptomer, overflate, fargenyanser) [16]; gjelder for hud, men vi tenker det også kan være relevant for OMM. Heterogen overflate, lokalisasjon i ganen eller gingiva og satelittlesjoner kan også være kliniske kjennetegn på OMM [14]. Ulcerasjon, smerte og forstørrede lymfeknuter kan også være tegn på malignitet [1]. Pigmenterte lesjoner som vokser raskt bør også vekke mistanke.
POST INFLAMMATORISK PIGMENTERING	Fysiologisk pigmentering	Post-inflammatorisk pigmentering relateres til nåværende eller tidligere kronisk inflammasjon (for eksempel oral lichen planus, pemfigus etc.) [32], i motsetning til fysiologisk pigmentering som oftest oppstår tidlig i livet og uten kjent årsak [28]. Dette kan ofte avdekkes under anamnesen.
AMALGAMTATOVERING	Oral melanocytisk nevus	Blålige-gråsvarte pigmentforandringer med nær relasjon til en tidligere eller nåværende amalgamfylling, indikerer amalgamtatovering [14]. En amalgamtatovering med tilstrekkelig størrelse kan også sees på røntgenbilder som lokaliserte radiopaciteter, i motsetning til en oral melanocytisk nevus [14].

		Amalgamtatovering er et hyppigere funn enn oral melanocytisk nevus [14].
	Oral melanotisk macula	Blålige-gråsvarte pigmentforandringer med nær relasjon til en tidligere eller nåværende amalgamfylling, indikerer amalgamtatovering [14]. En amalgamtatovering med tilstrekkelig størrelse kan også sees på røntgenbilder som lokaliserte radiopaciteter, i motsetning til en oral melanotisk macula [14]. Amalgamtatovering er et hyppigere funn enn oral melanotisk macula [14].
	Tidlig malignt melanom	Maligne melanomer kan tidlig i utviklingen ha et relativt uskyldig utseende, og derfor bør det tas biopsi av alle pigmenterte forandringer en er usikker på [14]. Pigmentforandringer som er blålige-gråsvarte i fargen, og som finnes nær en tidligere eller nåværende amalgamfylling, kan sannsynligvis være en amalgamtatovering. En amalgamtatovering med tilstrekkelig størrelse vil også kunne sees på røntgenbilder som lokaliserte radiopaciteter [14].
MEDIKAMENTINDUSERT PIGMENTERING		Diagnosen "medikamentindusert pigmentering" stilles hovedsakelig på bakgrunn av anamnesen. Vi har derfor ikke listet opp differensialdiagnoser til denne tilstanden. Dersom pasienten benytter et eller flere av medikamentene assosiert med økt intraoral pigmentering (se avsnitt 3.2.2, s. 30), og pigmentforandringen oppstod etter oppstart på det aktuelle preparatet, kan pigmentforandringen sies å være medikamentindusert.
METALLPIGMENTERING		Diagnosen "metallpigmentering" stilles hovedsakelig på bakgrunn av anamnesen, og det er derfor ikke relevant å foreslå differensialdiagnoser til denne tilstanden. Diagnosen mistenkes dersom pasienten har vært mye eksponert for damp fra tungmetaller i forbindelse med jobb. Dette sees imidlertid sjeldent i vår del av verden, grunnet strenge retningslinjer for arbeidstakere som arbeider med slike metaller. Typisk utseende er en mørk, lineær stripe langs gingivalranden [14].
BLOD-RELATERT PIGMENTERING		Diagnosen stilles hovedsakelig på bakgrunn av anamnesen: → Har pasienten opplevd hendelser som kan ha medført ekstravasjon av blod (f.eks. traume i form

		<p>av bitt eller iatrogene prosedyrer)? Et karakteristisk kjennetegn er at fargen på lesjonen gradvis endres etterhvert som blodfargestoffene brytes ned. Etter en viss tid vil pigmenteringen forsvinne [29].</p> <p>→ Har pasienten hemokromatose? Et karakteristisk kjennetegn er en blålig-grålig pigmentering av harde gane, gingiva og/eller kinnslimhinnen [29].</p> <p>→ Har pasienten beta-talassemi? Et karakteristisk kjennetegn er en svart-brun lesjon i overgangen mellom harde og bløte gane [29].</p>
FORSTØRRET UTFØRSELGANG GL PAROTIS	Fibroepitelial polypp	Fibroepitelial polypp er en reaktiv lesjon som vanligvis forårsakes av kronisk irritasjon [14]. Se etter lokale irritasjonsmomenter i området.
	Lipom	Lipomer er sjeldne lesjoner med gulaktig farge og bløt konsistens. Overliggende slimhinne er intakt, i motsetning til utførselsgangen fra gl. parotis, som har en åpning i overflaten hvor saliva siver ut. En annen vesentlig forskjell er at lipomer ikke produserer sekret [14].
GEOGRAFISK TUNGE	Candidose [14]	<p>Grundig anamnese viktig for å avdekke om pasienten har predisponerende faktorer for candidiasis (f. eks. bruk av bredspektret antibiotika, kortikosteroider for inhalasjon, protesebruk, nedsatt immunforsvar (som f.eks. hos HIV-pasienter og organtransplanterte)). Candidiasis sees også hyppig hos spedbarn [14].</p> <p>Det kliniske bildet ved candidiasis kan ha stor variasjon, men den vanligste formen - akutt pseudomembranøs candidose - kjennetegnes av et hvitt, avskrapbart belegg. Avskraping etterlater en smertefull erytematøs, erodert eller ulcerert flate, i motsetning til geografisk tunge hvor lesjonene ikke lar seg skrape av slimhinnen [14].</p> <p>Mens pasienter med geografisk tunge ofte opplever en brennende følelse ved inntak av sterk mat eller alkohol [36], medfører candidiasis oftest lite symptomer dersom soppbelegget er intakt og uforstyrret [14].</p> <p>Oral candidose vil også respondere på antifungal terapi [14].</p>
	Leukoplaki [14]	En bør vurdere pasientens anamnese med tanke på risikofaktorer: tobakksbruk, alkoholmisbruk og/eller traume/irritasjon mot slimhinnen er foreslått som risikofaktorer for leukoplaki [14], mens geografisk tunge virker å ha sammenheng med genetikk, psoriasis og fissurert tunge [19].

		<p>Feilernæring/mangeltilstander utgjør risikofaktorer for begge tilstandene [14, 36].</p> <p>Leukoplaki er en eksklusjonsdiagnose som forekommer i mange ulike former og lokalisasjoner [14]. Diagnosen kan derfor være vanskelig å skille fra geografisk tunge klinisk, og i tvilstilfeller vil biopsi være indisert.</p>
	Median rhomboid glossitt [14] (MRG)	<p>MRG har et karakteristisk utseende med en oval eller "romboid" lesjon sentralt på tungeryggen. Tilstanden er en hyperplastisk form for oral candidose. MRG er ikke observert hos barn, i motsetning til geografisk tunge som er vanligst blant unge [14].</p>
	Lichen planus [14]	<p>Orale lesjoner ved lichen planus sees typisk som tynne, bilaterale, hvitlige linjer, men mange kliniske former forekommer [14].</p> <p>Mens geografisk tunge svært sjeldent forekommer på andre lokalisasjoner enn tungen, vil lichen planus ofte involvere flere deler av munnslimhinnen. Særlig kinnslimhinnen affiseres hyppig [14].</p> <p>Lichenoide lesjoner er persisterende, i motsetning til geografisk tunge hvor mønsteret gjerne skifter utbredelse og lokalisasjon i løpet av dager/uker [14].</p> <p>Lichen planus sees hyppigst blant kvinner mellom 30-60 år, mens geografisk tunge ikke har noen sikker kjønnsfordeling og er vanligst blant unge [14].</p>
	Lupus erythematosus [14]	<p>Lupus erythematosus diagnostiseres hovedsakelig på bakgrunn av et karakteristisk sommerfuglutslett over nesen, samt anamnesticke opplysninger. Generelle symptomer og/eller hudproblemer i tillegg til orale lesjoner gir grunn til mistanke. Det er også aktuelt å spørre pasienten om familiemedlemmer har opplevd liknende symptomer, ettersom lupus forbindes med en sterk arvelig komponent [14].</p> <p>Orale lesjoner ved lupus forekommer oftest på gingiva, buccale mucosa og/eller lepper - tungen er en mindre vanlig lokalisasjon [14].</p>
HÅRETE TUNGE	Oral hårete leukoplaki (OHL)	<p>OHL er en opportunistisk infeksjon som hovedsakelig forekommer hos HIV-pasienter. Grundig anamnese er dermed essensielt for å skille de to tilstandene [14].</p> <p>Ved hårete tunge vil tungeryggen ofte være misfarget samsvarende med diett, oral hygiene og medikamentbruk, mens OHL kjennetegnes av hvite</p>

		forandringer på tungens siderender. Begge er ikke-avskrapbare [14]. OHL forbindes med Epstein-Barr-virus, mens hårete tunge virker å ha sammenheng med forandring i den mikrobielle flora [14]. Dette er mulig å skille histologisk. Andre histologiske karakteristika er hårlignende keratinprosjeksjoner ved OHL, og hyperplasi og forlengelse av filiforme papiller ved hårete tunge [14].
FISSURERT TUNGE	Melkersson-Rosenthals syndrom	Dersom pasienten opplever tilbakevendende facialispause og/eller kronisk hevelse i ansiktet i tillegg til folder og furer på tungen, er Melkersson-Rosenthals syndrom sannsynlig diagnose. Syndromet forekommer imidlertid sjeldent [52].
PROMINENTE PAPILLA VALLATAE	Papillitt/papillær hypertrofi [12].	Ved inflammasjon i øvre luftveier kan tungepapillene bli inflammete og svulle (=papillitt) [12]. Generelle inflammasjonssymptomer som for eksempel lymfadenitt, erytem, smerte og slapphet gir dermed mistanke om papillitt.
EKTOPISK LYMFOID VEV	Neoplasi	Biopsi er nødvendig.
STORE GANETONSILLER	Neoplasi	Biopsi er nødvendig.
	Infeksjon	Ved mistanke om infeksjon bør en se etter kardinaltegn på inflammasjon: rødhet, hevelse, varme, smerte, funksjonsnedsettelse. Sår hals og feber er typiske symptomer ved hovne ganetonsiller på grunn av infeksjon. Klinisk blir ganetonsillene røde og hovne, ofte med hvite flekker [53].
ORALE VARICER	Hemangiom	Kan være vanskelig å skille klinisk. Biopsi kan være indisert dersom en er usikker på diagnosen. Sublinguale varicer; kan gjerne være mer langstrakte i formen sammenliknet med et hemangiom, men ikke nødvendigvis.
	Kaposi's sarkom [42, referert i 43]	Kaposi's sarkom er en malign kreftform som utgår fra endotelceller. Humant herpesvirus 8 (HHV8)/Kaposi's sarkom herpesvirus (KSHV) er etiologisk faktor [14]. Vurder pasientens anamnese og andre kliniske opplysninger; som evt. lesjoner i andre deler av kroppen - er det sannsynlig at forandringen kan være en manifestasjon av Kaposi's sarkom? Det finnes ulike former av Kaposi's sarkom; en form er knyttet til pasienter med svekket immunsystem - som AIDS-pasienter eller organtransplanterte,

		mens en annen form er knyttet til eldre mennesker [14].
	Oralt malignt melanom [42, referert i 43] (OMM)	<p>OMM kan også forekomme på tungen og leppene [54]. I tvilstilfeller bør biopsi tas.</p> <p>Sublinguale varicer kan gjerne være mer langstrakte i formen sammenliknet med OMM, men ikke nødvendigvis.</p> <p>Kjennetegn OMM (se s. 18-19) [15]:</p> <p>A: asymmetri</p> <p>B: irregulær avgrensning (border irregularities)</p> <p>C: en blanding av farger (color variation)</p> <p>D: diameter > 6 mm</p> <p>+</p> <p>E: endring over tid (evolving) - (størrelse, form, symptomer, overflate, fargenyanser) [16]; gjelder for hud, men vi tenker det også kan være relevant for OMM.</p> <p>Heterogen overflate, lokalisasjon i ganen eller gingiva og satelittlesjoner kan også være kliniske kjennetegn på OMM [14]. Ulcerasjon, smerte og forstørrede lymfeknuter kan også være tegn på malignitet [1]. Pigmenterte lesjoner som vokser raskt bør også vekke mistanke.</p>
	“Osler-Weber-Rendu syndrome” (“Hereditary hemorrhagic telangiectasia” = HHT) [41]	<p>HHT er en sjelden tilstand som kjennetegnes av abnormale og skjøre vaskulære dilatasjoner av terminale kar i hud og slimhinner, samt arteriovenøse malformasjoner i indre organer. Klinisk sees røde makula eller papula, typisk i ansiktet, på brystet og munnslimhinnen, og neseblødning og blødning fra orale lesjoner er vanlig. Se også på familieanamnese [14].</p> <p>→ Vurder pasientens anamnese og andre kliniske opplysninger; er det sannsynlig at forandringen kan skyldes dette syndromet?</p>
	“The blue rubber bleb nevus syndrome” [41] (BRBNS)	<p>Ved BRBNS forekommer multiple små og store kavernøse hemangiomer på huden og i gastrointestinal-traktus (inkludert munnhulen). Viktig å oppdage dette syndromet, da det kan medføre livstruende gastrointestinal blødning eller stort blodtap med alvorlig anemi og jernmangel [14].</p> <p>→ Vurder pasientens anamnese og andre kliniske opplysninger; er det sannsynlig at forandringen kan skyldes dette syndromet?</p>
	“The superior vena cava syndrome” [41]	SVCS forårsakes vanligvis av neoplasmer som invaderer eller komprimerer øvre hulvene (superior

	(SVCS)	<p>vena cava); en slik obstruksjon fører til tydelig dilatasjon av vener i hode, hals og armer assosiert med cyanose; dette utgjør et karakteristisk klinisk kompleks. Pulmonære blodkar kan også bli komprimert - dette fører til respiratoriske vansker [55].</p> <p>→ Vurder pasientens anamnese og andre kliniske opplysninger; er det sannsynlig at forandringen kan skyldes dette syndromet?</p>
	Andre ervervede vaskulære malformasjoner	<p>Sammenliknet med enkle varicer, representerer disse et mer komplekst nettverk eller proliferasjon av tynnveggede blodkar; de er relativt vanlige og sees hos voksne. Uspesifikk årsak. Noen kan relateres til traume på blodkar med påfølgende unormal reparasjon [14]. Alder og anamnese kan være til hjelp.</p>
LINEA ALBA	Leukoplaki [44]	<p>Linea alba har et typisk utseende; den forekommer som en bølgete hvit linje i kinnslimhinnen i høyde med okklusalplanet [17]. Det typiske kliniske utseendet kan i mange tilfeller være tilstrekkelig til å definere forandringen. Vurder også faktorer assosiert med linea alba: gjentakende trykk, friksjonsrelatert traume, eller annen parafunksjon fra tenneses bukkalflater [17], og traume i form av en sugeeffekt fra tenneses bukkalflater [22]. Leukoplaki derimot kan forekomme i mange ulike former. Vurder pasientens anamnese med tanke på risikofaktorer for leukoplaki. I tvilstilfeller bør biopsi tas.</p>
	Lichen planus (retikulær)	<p>Linea alba har et typisk utseende; den forekommer som en bølgete hvit linje i kinnslimhinnen i høyde med okklusalplanet [17]. Det typiske kliniske utseendet kan i mange tilfeller være tilstrekkelig til å definere forandringen. Vurder også faktorer assosiert med linea alba: gjentakende trykk, friksjonsrelatert traume, eller annen parafunksjon fra tenneses bukkalflater [17], og traume i form av en sugeeffekt fra tenneses bukkalflater [22]. Retikulær lichen planus og linea alba, som begge forekommer bilateralt i kinnslimhinnen, kan i noen tilfeller likne hverandre, men som oftest skilles disse hvite forandringene ved at retikulær lichen planus forekommer som et hvittlig nettverk, mens linea alba forekommer mer som en hvit horisontal linje.</p>
RETROCUSPIDAL PAPILL	Perifert fibrom	<p>Vanskelig å skille disse forandringene uten histologisk analyse, men det typiske kliniske bildet av retrocuspidal papill kan i noen tilfeller i seg selv</p>

		være diagnostiserende (forekommer ofte bilateralt, lingualt for hjørnetenner i underkjeven [22]). Retrocuspidal papill er for øvrig mest vanlig hos barn [22, 49]. Vurder pasientens alder.
	Perifert ossifiserende fibrom	Perifert ossifiserende fibrom kan være mer hard i konsistensen enn retrocuspidal papill. Ulcerasjon på overflaten er et typisk trekk [14]. Kan være vanskelig å skille uten histologisk analyse, men det typiske kliniske bildet av retrocuspidal papill kan i noen tilfeller i seg selv være diagnostiserende (forekommer ofte bilateralt, lingualt for hjørnetenner i underkjeven [22]). Retrocuspidal papill er for øvrig mest vanlig hos barn [22, 49]. Vurder pasientens alder.
	Perifert odontogent fibrom	I et perifert odontogent fibrom kan det forekomme amorft hardt vev, som ligner tertiært dentin [14]. Kan være vanskelig å skille disse forandringene uten histologisk analyse, men det typiske kliniske bildet av retrocuspidal papill kan i noen tilfeller i seg selv være diagnostiserende (forekommer ofte bilateralt, lingualt for hjørnetenner i underkjeven [22]). Retrocuspidal papill er for øvrig mest vanlig hos barn [22, 49]. Vurder pasientens alder.
	Kjempecellefibrom	I følge boken <i>Oral Pathology - Clinical Pathologic Correlations</i> er retrocuspidal papill kjent som en variant av kjempecellefibrom [14].
	Fibroepitelial polypp (Fokal fibrøs hyperplasi)	Fibroepitelial polypp er en reaktiv lesjon som vanligvis forårsakes av kronisk irritasjon [14]. Se etter lokale irritasjonsmomenter i området.
	Pyogent granulom [49]	Pyogent granulom er en vaskulær lesjon, og er dermed mer rødlig i fargen, sammenliknet med retrocuspidal papill. Den er vanligvis blødende. Pyogent granulom er en reaksjon på ulike stimuli som lokal irritasjon, traume eller hormonelle faktorer [56]. Kan oppstå i forbindelse med graviditet.
	Perifert kjempecellegranulom [49]	Perifert kjempecellegranulom er typisk rød til blå i fargen [14], mens retrocuspidal papill har normal slimhinnefarge [46]. Perifert kjempecellegranulom er en reaksjon på skade av gingivalt vev, og er relativt uvanlig [14]. Det typiske kliniske bildet av retrocuspidal papill kan i noen tilfeller i seg selv være diagnostiserende (forekommer ofte bilateralt, lingualt for hjørnetenner i underkjeven [22]). Retrocuspidal papill er for øvrig mest vanlig hos barn [22, 49]. Vurder pasientens alder.

	Nevrofibrom	Det typiske kliniske bildet av retrocuspidal papill kan i noen tilfeller i seg selv være diagnostiserende (forekommer ofte bilateralt, lingualt for hjørnetenner i underkjeven [22]). Retrocuspidal papill er for øvrig mest vanlig hos barn [22, 49]. Vurder pasientens alder. Ellers histologisk analyse.
	Irritasjonshyperplasi	Vurder mulige irritasjonsfaktorer nær forandringen. Kan forandringen være en reaksjon på irritamenter, som for eksempel fyllingskanter eller en dårlig tilpasset protese?
	Gingivalcyste [49]	Gingivalcyste forekommer sjelden, spesielt sjelden hos barn; omtales ofte som gingivalcyste hos voksne. Forandringene forekommer vanligvis som lokaliserte, faste lesjoner i den faciale gingiva anteriort på kjevekammen i underkjeven [57]. Retrocuspidal papill forekommer oftest hos barn, og lingualt for hjørnetennene i underkjeven, som beskrevet over.
	Tumor metastase til gingiva [49]	Vurder pasientens anamnese. Har pasienten en kreftdiagnose? Er det sannsynlig at dette er en metastase til gingiva? Vurder muligheten for udiagnostisert kreft; symptomer, kliniske tegn, predisponerende faktorer etc. Kontakt pasientens lege ved mistanke om kreft eller i tvilstilfeller. Retrocuspidal papill er for øvrig mest vanlig hos barn. Vurder pasientens alder [22, 49].
	Lokalisert periodontal abscess [49]	Vurder periodontale forhold i aktuelt område. Har pasienten periodontitt? Er det sannsynlig at dette er en periodontal abscess? Sondere periodontale lommer. Dersom en mistenker at dette er en periodontal abscess, kan en forsøke drenasje.

KONKLUSJON

Kunnskap om normalvarianter av munnslimhinnen er viktig for å kunne skille disse fra liknende patologiske tilstander. Av naturlige årsaker er ikke litteraturen om normal munnslimhinne omfattende, sammenliknet med litteraturen om patologiske tilstander. Vi har gjort en grundig gjennomgang av ulike normalvarianter og funnet relevante differensialdiagnoser. Avslutningsvis har vi laget en tabell som viser hvordan de normalanatomiske forandringene kan skilles fra aktuelle differensialdiagnoser. Vi håper oppgaven kan være til nytte for andre tannlegestudenter og også for tannleger i deres kliniske hverdag.

REFERANSER

- 1: Scully C. Oral and Maxillofacial Medicine: The Basis of Diagnosis and Treatment. 3. utg. Churchill Livingstone, Elsevier; 2013. 448 s.
- 2: Sølund TM, Skarstein K, Johannessen AC, Solheim T. Biopsier i odontologisk praksis - håndtering og innsendelse. Nor Tannlegeforen Tid [elektronisk artikkel]. 2014 [hentet 2019-08-20];124:734-8. Tilgjengelig fra: <https://www.tannlegetidende.no/i/2014/9/d2e2155>
- 3: Melrose RJ, Handlers JP, Kerpel S, Summerlin DJ, Tomich CJ. The use of biopsy in dental practice. The position of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. Gen Dent. 2007 Sep-Okt;55(5): 457-61.
- 4: Hassas M, Irlinas M, Berge TI. Klinisk diagnose versus biopsisvar. Gjennomgang og evaluering av et henvisningsmateriale ved en universitetsklinikk i Bergen. Nor Tannlegeforen Tid [elektronisk artikkel]. 2013 [hentet 2018-10-26];123:324-8. Tilgjengelig fra: <http://www.tannlegetidende.no/i/2013/5/dntt-516334>
- 5: Parakh MK, Reddy RCJ, Subramani P. Toluidine Blue Staining in Identification of a Biopsy Site in Potentially Malignant Lesions: A Case-control Study. Asia Pac J Oncol Nurs [elektronisk artikkel]. 2017 Oct-Dec [hentet 2020-01-18]; 4(4): 356–360. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559948/#ref7>
- 6: Simonato LE, Tomo S, Navarro RS, Guillermo A, Villaverde JB. Fluorescence visualization improves the detection of oral, potentially malignant, disorders in population screening. Photodiagnosis Photodyn Ther [elektronisk artikkel]. 2019 Sep [hentet 2020-01-18]; 27:74-78. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100019301280>
- 7: Johannessen AC. Om "pakkeforløp" og innsendelse av biopsier. Nor Tannlegeforen Tid [elektronisk artikkel]. 2019 Jun [hentet 2019-08-20];129:563. Tilgjengelig fra: <https://www.tannlegetidende.no/i/2019/6/d2e1713>
- 8: Berkovitz B, Holland G, Moxham B. Oral Anatomy, Histology and Embryology. 5. utg. Elsevier Science Ltd; 2017. 472 s.
- 9: Store medisinske leksikon [Internett]. Universitetet i Oslo: Holck P; Jun 2019 [hentet 2019-09-22]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/tungen>
- 10: The free dictionary [Internett]. [Hentet 2019-09-20]. Tilgjengelig fra: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Lingua+villosa>
- 11: Baker E, Schuenke M, Schulte E, Schumacher U, Zeberg H, Voll M, Wesker K. Anatomy for Dental Medicine: Latin Nomenclature. Thieme Medical Publishers; 2016. 539 s.
- 12: Standring S. Neck and upper aerodigestive tract. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice, 40 utg. Edinburg: Churchill Livingstone/Elsevier; 2008, kap 33.
- 13: Roald B. patologi [Internett] | Store medisinske leksikon; 2018-02-20 [hentet 2019-03-02]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/patologi>
- 14: Regezi J, Sciubba J, Jordan R. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 7. utg. Elsevier; 2017. 496 s.

- 15: Mohan M, Sukhadia VY, Pai D, Bhat S. Oral malignant melanoma: systematic review of literature and report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [elektronisk artikkel]. 2013 Okt [hentet 2020-01-13]; 116(4):e247-e254. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440312002209#bib5>
- 16: Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I et al. Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Revisiting the ABCD Criteria. *JAMA* [elektronisk artikkel]. 2004 Des [hentet 2020-01-15]; 292(22):2771-2776. Tilgjengelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/199929>
- 17: Madani FM, Kuperstein AS. Normal Variations of Oral Anatomy and Common Oral Soft Tissue Lesions: Evaluation and Management. *Med Clin N Am* [elektronisk artikkel]. 2014 Nov [hentet 2019-10-11]; 98(6):1281-1298. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712514001308?via%3Dihub>
- 18: Jones KB, Jordan R. White lesions in the oral cavity: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* [elektronisk artikkel]. 2015 Des [hentet 2019-10-15];34(4):161-70. Tilgjengelig fra: https://scmsjournal.com/article/buy_now?id=303
- 19: Pinna R, Cocco F, Campus G, Conti G, Milia E, Sardella A et al. Genetic and developmental disorders of the oral mucosa: Epidemiology; molecular mechanisms; diagnostic criteria; management. *Periodontol*. 2000 [elektronisk artikkel]. 2019 Jun [hentet 2019-10-30];80(1):12-27. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/prd.12261>
- 20: Macdonald JB, Tobin CA, Burkemper NM, Hurley MY. Oral Leukoedema with Mucosal Desquamation Caused by Toothpaste Containing Sodium Lauryl Sulfate. *Cutis* [elektronisk artikkel]. 2016 Jan [hentet 2019-10-30];97. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919363>
- 21: Herlofson BB, Barkvoll P. Oral mucosal desquamation caused by two toothpaste detergents in an experimental model. *Eur J Oral Sci* [elektronisk artikkel]. 1996 Feb [hentet 2020-01-08];104(1):21-6. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653493>
- 22: Canaan TJ, Meehan SC. Variations of structure and appearance of the oral mucosa. *Dent Clin N Am* [elektronisk artikkel]. 2005 Jan [hentet 2019-10];49(1):1-14. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011853204000874?via%3Dihub>
- 23: Dreher A, Grevers G. [Fordyce spots. A little regarded finding in the area of lip pigmentation and mouth mucosa]. *Laryngorhinootologie* [elektronisk artikkel]. 1995 Jun [hentet 2020-01-18];74(6):390-2. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662086>
- 24: Leung AKC, Barankin B. Fordyce Spots. *Clin Case Rep Rev* [elektronisk artikkel]. 2015 Jun [hentet 2019-07-10];1(6):121-122. Tilgjengelig fra: <https://www.oatext.com/pdf/CCRR-1-140.pdf>
- 25: Arun Babu T, Vijayadevagaran V, Carounanidy U. Congenital intraoral Fordyce spots. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [elektronisk artikkel]. 2016 Jan [hentet 2019-07-10];101:F252. Tilgjengelig fra: <https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/101/3/F252.full.pdf>
- 26: Nordstrom KM, McGinley KJ, Lessin SR, Leyden JJ. Neutral lipid composition of Fordyce's granules. *Br J Dermatol* [elektronisk artikkel]. 1989 Nov [hentet 2020-01-15];121(5):669-670. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2133.1989.tb08205.x>
- 27: Hecht, M. Understanding Fordyce Spots [Internett]. Healthline; 2019-05-08 [hentet 2019-07-10]. Tilgjengelig fra: <https://www.healthline.com/health/fordyce-spots>

- 28: Chandra S, Keluskar V, [...], Sah K. Extensive physiologic melanin pigmentation of the tongue: an unusual clinical presentation. *Contemp Clin Dent* [elektronisk artikkel]. 2010 Jul-Sep [hentet 2020-01-11]; 1(3): [204-206 s]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220114/>
- 29: Meleti M, Vescovi P, Mooi W, van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [elektronisk artikkel]. 2008 May [hentet 2019-10-17]; 105(5):[606-16 s.]. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210407006385?via%3Dihub>
- 30: World Health Organization [Internett]. Manila, Philippines; 7 July 2015 [hentet 2020-01-20]. Tilgjengelig fra: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178574/9789240694606_eng.pdf;jsessionid=CA663F711F30B543F5CFAB85CFE6B4E1?sequence=1
- 31: Frid P, Larsen T, Bjørnland T, Ragne A, Koppang H. Blå nevus i munnslimhinnen. *Nor Tannlegeforen Tid* [elektronisk artikkel]. 2006 Apr [hentet 2019-03-10];116;282-4. Tilgjengelig fra: <https://www.tannlegetidende.no/i/2006/5/dntt-191946>
- 32: Mergoni G, Ergun S, Vescovi P, Mete Ö, Tanyeri H, Meleti M. Oral postinflammatory pigmentation: An analysis of 7 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [elektronisk artikkel]. 2011 Jan [hentet 2020-01-15]; 16(1):[11-4 s.]. Tilgjengelig fra: http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv16_i1_p11.pdf
- 33: Murti PR, Bhonsle RB, Daftary DK, Mehta FS. Oral lichen planus associated with pigmentation. *J Oral Med.* 1979;34:23-4.
- 34: Ibsen O, Phelan J. *Oral Pathology for the Dental Hygienist*. 6. utg. Elsevier Saunders; 2013. 384 s.
- 35: Rezaei F, Safarzadeh M, Mozafari H, Tavakoli P. Prevalence of Geographic Tongue and Related Predisposing Factors in 7-18 Year-Old Students in Kermanshah, Iran 2014. *Glob J Health Sci* [elektronisk artikkel]. 2015 Sep [hentet 2019-10-14]; 7(5):[91-95s]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803890/>
- 36: Banakar M. What are the best treatments for benign migratory glossitis? *Evid Based Dent* [elektronisk artikkel]. 2019 Jun [hentet 2019-10-19]. Tilgjengelig fra: <https://www-nature-com.pva.uib.no/articles/s41432-019-0024-7>
- 37: Chakraborty S. Fissured and burning tongue. *Med J Armed Forces India* [elektronisk artikkel]. 2017 Jun [hentet 2020-01-16]; 56(1):[89 s.]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531982/>
- 38: Halperin V, Kolas S, Jefferis KR, Huddleston SO, Robinson HB. The occurrence of Fordyce spots, benign migratory glossitis, median rhomboid glossitis and fissured tongue in 2,478 dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* [elektronisk artikkel]. 1953 Sep [hentet 2020-01-16];6(9):1072-7. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13088005>
- 39: Cavalieri-Gomes C, Santiago-Gomez R, Vieira-do Carmo MA, Henriques-Castro W, Gala-García A, Alves-Mesquita R. Mucosal varicosities: case report treated with monoethanolamine oleate. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [elektronisk artikkel] 2006 [hentet 2020-01-18];11:E44-6. Tilgjengelig fra: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v11i1/medoralv11i1p44.pdf>

- 40: Hedström L, Albrektsson M, Bergh H. Is there a connection between sublingual varices and hypertension? BMC Oral Health [elektronisk artikkel]. 2015 Jul [hentet 2020-01-18];15:78. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499223/>
- 41: Rogers RS, Bruce AJ. The tongue in clinical diagnosis. JEADV [elektronisk artikkel]. 2004 Apr[hentet 2020-01-15];18: 254–259. Tilgjengelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-3083.2004.00769.x>
- 42: Roy S, Rogers II, Mehregan DA. Disorders of oral cavity. In: Moschella SL, Hurley HJ, editors. Moschella's Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1992. p. 2094.
- 43: Viswanath V, Nair S, Chavan N, Torsekar R. Caviar tongue. Indian J Dermatol Venereol Leprol [elektronisk artikkel]. 2011 [hentet 2020-01-16];77:78-9. Tilgjengelig fra: <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2011;volume=77;issue=1;spage=78;epage=79;aulast=Viswanath#ft4>
- 44: Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Jafari S, Anbari F, Rahmani S. Oral White Lesions: An Updated Clinical Diagnostic Decision Tree. Dent J (Basel) [elektronisk artikkel]. 2019 Mar [hentet 2019-10-14];7(1):15. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473409/>
- 45: Koray M, Tosun T. Oral Mucosal Trauma and Injuries (2019 Feb). I: Gözler S, redaktør. Trauma in Dentistry. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.81201. 2019. Tilgjengelig fra: <https://www.intechopen.com/books/trauma-in-dentistry/oral-mucosal-trauma-and-injuries>
- 46: Hedin CA, Gerner L, Larsson A. The retrocuspid papilla and factor XIIIa: an epidemiologic and histomorphologic study. Scand J Dent Res [elektronisk artikkel]. 1994 Okt [hentet 2020-01-19];102(5):290-4. Tilgjengelig fra: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7529425?fbclid=IwAR1dwFJcpzFliPvDzLU8QirMKQNP_LpRDyZrhRCrDWu6CS74n2INMX2Btw
- 47: Buchner A, Merrell PW, Hansen LS, Leider AS. The retrocuspid papilla of the mandibular lingual gingiva. J Periodontol [elektronisk artikkel]. 1990 Sep [hentet 2020-01-19];61(9):585-9. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2213469>
- 48: Langlais RP, Miller CS. Color atlas of common oral diseases. 2nd edition. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1998. p. 20-124.
- 49: Al-Shawaf M. Retrocuspid Papilla in a Sample of Saudi Dental Patients. PODJ [elektronisk artikkel]. 2008 Jun [hentet 2020-01-19];28(1):33-36. Tilgjengelig fra: <https://pdfs.semanticscholar.org/c9d7/e9a738993fbc0cd1cd5a0e00f4f23dc0beb7.pdf>
- 50: Sølund T, Kjølle G, Solheim T. Oral melanotisk flekk - en kasuistikk. Nor Tannlegeforen Tid [elektronisk artikkel]. 2016 Apr [hentet 2020-01-11]; 126: 294-6. Tilgjengelig fra: <https://www.tannlegetidende.no/i/2016/4/d2e1194>
- 51: Evang J, Carlsen S, Svartberg J, Aanderud S, Johannesen Ø, Schreiner T, Ramm-Pettersen J, Bakke S, Lund-Johansen M, Bollerslev J. Endogent Cushings syndrom. Tidsskr Nor Lægeforen [elektronisk artikkel]. 2006 Feb [hentet 2020-01-11]; 126: 599-602. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2006/02/oversiktsartikkel/endogent-cushings-syndrom>
- 52: Antoszczyk G, Obtulowicz A, Czarnobliska E, Wojas-Pelc' A. Melkersson-Rosenthal syndrome – diagnostic and therapeutic problems. Przegl Lek [elektronisk artikkel]. 2008 [hentet 2020-01-12]; 65(9): 390-2. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19140387>

- 53: NHI [Internett]. Trondheim: Norsk Helseinformatikk AS; 2014 [hentet 2019-08-29]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/animasjoner/orenesehals/fjerning-av-mandlene/>
- 54: Padhye A, D'souza J. Oral malignant melanoma: A silent killer? J Indian Soc Periodontol [elektronisk artikkel]. 2011 Okt-Des [hentet 2020-01-16];15(4):425-428. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283947/>
- 55: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 9. utg. Elsevier, Saunders; 2012. 928 s.
- 56: Gondivkar SM, Gadbail A, Chole R. Oral pregnancy tumor. Contemp Clin Dent [elektronisk artikkel]. 2010 Jul-Sep [hentet 2020-01-11];1(3):190-192. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3220110/>
- 57: Park JC, Cheung WS, Campbell KM. A Rare Case of Gingival Cyst in a Child. J Dent Child (Chic) [elektronisk artikkel]. 2017 Jan [hentet 2020-01-11];84(1):44-46. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387190>
- 58: NHI [Internett]. Trondheim: Norsk Helseinformatikk AS; 2018 [hentet 2019-03-02]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/orenesehals/spyttkjertlene/spyttkjertelstein-sialolithiasis/>