

Nuoren potilaan turvonnut huuli ja suun mukulakivimäinen tulehdusmuutos – syynä orofasiaalinen granulomatoosi

Suun ja huulialueen krooninen granulomatoottinen tulehdus on lisääntyvä ongelma, joka mahdollisesti liittyy Crohnin taudin yleistymiseen. Tyypillisimmillään nuoren potilaan suun limakalvon poimuiset muutokset, hetulat ja huulten turvotus on helppo tunnistaa. Suolistotulehduksen pois sulkemista ulostetestillä suositetaan, sillä lähes joka toiselle suun granulomatoottista tulehdusta potevalle kehittyvä krooninen suolistotulehdus. Hoidossa on käytetty takrolimuusivoidetta sekä glukokortikoideja pistoksina tai suun kautta, antibiootteja ja immunosuppressiivisia lääkkeitä. Oireilu on tyypillisesti vaihtelevaa, ja jonkinasteiset näkyvät muutokset säilyvät vuosikausia. Laukaisevaksi tekijäksi on epäilty ruokavaliota, ja muutamat potilaat ovat hyötäneet bentsoaatittomasta ja kanelittomasta dieetistä. Kosmeettinen haitta voi olla huomattava, mutta kirurgian suhteen tulee olla pidättyväinen. Oman kokemuksemme mukaan huuliturvotus on reagoinut hyvin glukokortikoidipistoksiin, mutta täysin oireettomiksi potilaamme eivät ole tulleet.

Huulten rohtuminen on tavallinen oire lapsella ja nuorella. Oireen taustalla voi olla krooninen tulehdus tai pitkäaikainen suolisto- tai systeemisairaus, jos tavanomaiseen rohtumiseen liittyy huomattavaa huulten turpeutta. Suun ja huulialueen granulomatoottinen tulehdus saa aikaan suuontelon limakalvon muuttumisen mukulaiseksi (KUVA 1). Ienalue voi olla joidenkin hampaiden kohdalta tai koko hampaiston alueelta voimakkaan punainen ja turvoksissa, limakalvoissa voi olla poimuja tai hetuloita ja

potilaalla saattaa olla toistuvia aftoja. Tulehdus saattaa jatkua huulialueelle, erityisesti suupieleen, ja oireena on joskus myös pitkäaikainen huuliturvotus tai suun haavaumat. Huulten tulehdus voi olla symmetrinen, punoittava turvotusreaktio, mutta tavallisimmin se esiintyy vain ylä- tai alahuulessa (KUVA 2). Huulten ympärillä ihoalue saattaa punoittaa tavanomaista enemmän.



KUVA 1. Suun granulomatoottinen tulehdus.



KUVA 2. Huuliturvotus ennen hoitoa.

2518

TAULUKKO 1. Orofasiaalisen granulomatoosin tavallisimmat ilmentymät nuorilla. Mukailtu Al Johenin ym. (2009 ja 2010) artikkeleista.

Suunsisäiset muutokset

- Aftamainen pyöreä haava
- Viivamainen limakalvohaava, jossa usein koholla olevat reunat
- Limakalvon mukulakivimäisyys
- Ikenien turvotus ja punoitus
- Limakalvohetulat
- Haavat kielessä
- Kielen turvotus

Suunulkoiset muutokset

- Huuliturvotus
- Halkeamat huulessa
- Suupielten tulehdus
- Silmänseudun krooninen punoitus

Suun granulomatoottiset tulehdukset

Suun ja kasvojen granulomatoottisella tulehduksella, orofasiaalisella tulehduksella (OFG), tarkoitetaan suun alueelle rajoittunutta pitkäaikaista tulehdusta, jonka taustalla voi piillä systeemisairaus mutta joka usein tulkitaan idiopaattiseksi, etiologialtaan epäselväksi oireyhtymäksi (Tilakaratne ym. 2008). Taudin tavallisimmat ilmentymät on esitetty **TAULUKOSSA 1** (Al Johani ym. 2009 ja 2010). Korvääläkärit tuntevat Melkersson–Rosenthalin oireyhtymän, jossa orofasiaaliseen turvotukseen

ja granulomatoottiseen tulehdukseen liittyy kasvohalvaus ja kielen poimuisuus (uurrekieli, *lingua plicata*) (Kanerva ym. 2008). Crohnin taudissa, sarkoidoosissa ja tuberkuloosissa histologinen tutkimus osoittaa granulomatoottista tulehdusreaktiota, ja mikrobiologista etiologiaa OFG:lle on etsitty erityisesti *Mycobacterium tuberculosis*sesta ja *paratuberculosis*sesta, *Saccharomyces cerevisiaesta* sekä spirokeetoista (Tilakaratne ym. 2008).

Suun granulomatoottista tulehdusta on myös epäilty viivästyneeksi allergiseksi reaktioksi ruoka-aineisiin, erityisesti natriumbentsoattiin ja kanelin sisältämään aldehydiin tai hammastahnan ainesosiin (White ym. 2006, Endo ja Rees 2007, Tilakaratne ym. 2008, Saalman ym. 2009). On kuitenkin epäselvää, onko näillä aineilla mitään merkitystä taudin puhkeamisessa vai onko kyseessä vain suuoireilu, jota voidaan yksittäistapauksissa lievittää eliminaatiodieetin avulla. Vaikka useimmilla OFG:stä kärsivillä on atooppinen tausta, ei viivästyneen yliherkkyyden kontrolloiduissa kaksoissokotesteissä ole todettu merkittäviä suuoireilua selittäviä reaktioita. Vastaavasti on mietitty, voiko hampaidenoikomiskojeiden aiheuttamalla ärsytyksellä olla merkitystä oireiden ilmaantumisessa, mutta merkittävää etiologista yhteyttä ei ole osoitettu. Nuoren potilaan suun granulomatoottisen tulehduksen erotusdiagnostiikka on esitetty **TAULUKOSSA 2**.

TAULUKKO 2. Nuorten potilaiden orofasiaalisen granulomatoosin erotusdiagnostiikka.

Tauti/tila	Testi/oireet	Taudin/tilan suhteellinen todennäköisyys
Akuutti infektio?	Ei spesifistä testiä	
Crohnin tauti	Ulosteen kalprotektiini	Yleinen
Ruoka-allergia	Altistustesti	Melko harvinainen
Sarkoidoosi	Thoraxkuva ACE	Harvinainen
Tuberkuloosi	Gammainterferonistimulaatiotesti	Harvinainen alle 30-vuotiaalla
Melkersson–Rosenthalin oireyhtymä	Kasvohalvaus Uurrekieli	Harvinainen?
Huulen hyvänlaatuiset kasvaimet (lipooma, hemangiooma, lymfangiooma)	Tunnustelu	Harvinainen
Paraneoplastinen ilmiö	Ei spesifistä testiä	Erittäin harvinainen
Krooninen granulomatoottinen tauti	Neutrofiilien oksidaatiokyky	Erittäin harvinainen

ACE = angiotensiinikonventaasi

YDINASIAI

- » Nuoren pitkittyvien suuoireiden takana voi olla suolisto- tai systeemisairaus.
- » Suun limakalvojen ja huulten pitkäaikainen granulomatoottinen tulehdus on vaikeasti hoidettavissa.
- » Paikallisella glukokortikoidihoidolla on saatu hyviä kosmeettisia tuloksia.

Crohnin tauti. Tulehdukselliset suolistosairaudet lisääntyvät länsimaissa nopeasti, myös Suomessa. Meillä haavainen paksusuolitulehdus on vielä Crohnin tautia yleisempi, mutta muualla Euroopassa Crohnin tauti on huomattavasti tavallisempi. Siihen liittyvät suumuutokset kuvattiin ensimmäisen kerran 1969, mutta edelleen on epäselvää, kuinka yleisiä nämä muutokset ovat (Sanderson ym. 2005). Crohnin tautia sairastavien suuoireita ei ole systemaattisesti tutkittu sairauden eri vaiheissa, ja julkaistuissa kuvauksissa yleisyys on vaihdellut 0,5–32 %:sta aina 91 %:iin (Rowland ym. 2010). Irlantilaisessa tutkimuksessa seurattiin Crohnin tautia sairastavia lapsia etenevästi kolmen vuoden ajan, ja heistä 42 %:lla todettiin suuoireita taudin varhaisvaiheessa (Rowland ym. 2010). Suuoireiden toteaminen vaatii harjaantumista, ja tulehdusmuutoksia löytyy enemmän, jos tutkija on perehtynyt hyvin asiaan. On arveltu, että erityisesti kelttiläinen sukutausta lisää riskiä suumuutosten kehittymiseen, mutta altistavia perintötekijöitä ei tunneta. Meta-analyysissä on osoitettu, että Crohnin tautia sairastavilla HLA-A2 on merkitsevässä yhteydessä suumuutoksiin (Tilakarantne ym. 2008).

OFG:n ja Crohnin taudin yhteyttä ei täysin tunneta, mutta on arveltu, että noin 40–50 %:lle suuoireisiin sairastuneista nuorista ilmaantuu oireileva Crohnin tauti. Aikuispotilaiden osalta arviot vaihtelevat välillä 10–40 %. Yksittäisen potilaan tapauksessa ei ole keinoa ennustaa, onko hän vaarassa sairastua Crohnin tautiin lähivuosien aikana.

Kirjallisuuden mukaan suurin todennäköisyys suolisto-oireiden ilmaantumiseen on noin kuusi kuukautta suuoireiden ilmaantumisen jälkeen, mutta Crohnin tauti voi ilmaantua myös useamman vuoden jälkeen (Rowland ym. 2010). On huomattava, että ileumissa voi olla tulehdusreaktio, vaikka potilaalla ei olisi subjektiivisia suolisto-oireita lainkaan. Suolistotulehduksen olemassaoloa voidaan seuloa luotettavasti neutrofiilien merkkiaineilla, joista ulosteen kalprotektiinimääritys on tällä hetkellä yleisimmin käytössä. Testi ei ole spesifinen, vaan monenlaiset tekijät, kuten tulehduskipulääkkeiden käyttö tai tuore infektio, voivat suurentaa kalprotektiinipitoisuutta. Jos pitoisuus on pieni, on aktiivinen suolitulehdus erittäin epätodennäköinen.

Melkersson–Rosenthalin oireyhtymä (MRS) on harvinainen kolmen oireen yhdistelmä, jonka syytä ei tunneta. Tyypillisesti siihen kuuluvat suun tai kasvojen tai molempien toistuvat turvotukset, kasvohalvaukset ja uurrekieli. Läheskään aina kaikki kolme oiretta tai löydöstä eivät esiinny samanaikaisesti (Kanerva ym. 2008). Suun tai kasvojen turvotus on oireista tavallisin. MRS:ään ei ole olemassa spesifistä hoitoa.

Muut systeemisairaudet. OFG:tä ja etenkin granulomatoottista huulitulehdusta on esitetty myös sarkoidoosin paikalliseksi ilmentymäksi, mutta yhteys on harvinainen. Sarkoidoosiin liittyy todennäköisemmin paikallisia, nodulaarisia muutoksia, joten tyypillisessä granulomatoottisessa huulitulehduksessa ja OFG:ssä sarkoidoosin todennäköisyys on hyvin pieni. Suun alueen tuberkuloosissa muutokset ovat ilmeisimmin vaikeita (Ramesh 2009). Krooninen granulomatoottinen tauti on harvinainen puolustusjärjestelmän sairaus, jossa neutrofiilien oksidaatiokyvyn vajuus altistaa infektioille. Tauti on harvinainen, emmekä ole löytäneet kirjallisuudesta yhtään tapaus-ta, jossa taudin ensimmäinen ilmentymä olisi ollut suun alueen granulomatoottinen tulehdus. Wegenerin granulomatoosi on harvinainen systeemisairaus, ja taudin ensioireet suun alueella on kuvattu vain yksittäistapauksina. Sen sijaan potilailla voi olla samanaikaisesti jokin autoimmuunisairaus, kuten keliakia tai

nuoruustyypin diabetes. OFG:hen sopivia vaikeita muutoksia on kuvattu myös suun alueen MALT-lymfoomaan ja suun alueen mukopidermoidikarsinomaan liittyen yksittäistapauksina (Gerami 2007, de Souza Azevedo ym. 2008, Ryu ym. 2009).

Suun granulomatoottisen tulehduksen diagnostiikka

Tyypillisimmillään OFG on helppo tunnistaa (KUVAT 1 ja 2), ja kudoksen näytteen tarpeellisuutta voidaan harkita tapauskohtaisesti. Kenelläkään omista potilaistamme vastaus ei ole tuonut oleellista uutta tietoa potilaan diagnoosin tai hoidon kannalta. OFG:n diagnoosi sinänsä ei edellytä granulooman osoittamista, eikä kudoksen näytteissä aina todeta granulomia vaan diagnoosi tehdään kliinisen kokonaiskuvan mukaan. On hyvä muistaa, että granulomatoottinen tulehdus kehittyy vähitellen.

OFG:n hoito

OFG:n hoito ei ole helppoa. Hoitosuositukset perustuvat lähinnä muutaman potilaan

tapauksiin (van der Waal ym. 2002). Suun limakalvon mukulakivimäiset muutokset eivät ole kivuliaita eivätkä sellaisenaan ole aihe hoidolle. Huulen ja suupielen tulehduksessakin suurin ongelma on useimmiten kosmeettinen haitta tai paikallinen kirvely. Suutulehduksen hoidossa on käytetty systeemistä glukokortikoidia kuureina tai beklometasonihuuhteluita. Hoidossa on yritetty myös pitkäaikaista immunosuppressiota metotreksaatilla (Tonkovic-Capin ym. 2006) tai infliksimabilla (Peitsch ym. 2007). Paikallisesta takrolimuusivoiteen käytöstä on raportoitu olleen hyötyä muutamien potilaiden hoidossa (Casson ym. 2000) kuten myös paikallisista triamsinolonipistoksista (Mignogna ym. 2004), joiden jälkeen muutama potilas on ollut useita kuukausia oireeton tai hyvin vähäoireinen (TAULUKKO 3). Omista potilaistamme yksi kolmesta pistoksin hoidetusta on hyötynyt selvästi paikallishoidosta triamsinolonipistoksilla ja vaste on kestänyt useita kuukausia (KUVA 2 ja 3). Takrolimuusivoiteella oli saman potilaan tapauksessa alkuun hyvä teho, mutta vuoden hoidon jälkeen oireilu paheni ja suun ympärille tuli voimakas punoitusreaktio.

TAULUKKO 3. Orofasiaalisen granulomatoosin hoitovaihtoehtoja.

Lääkitys	Annos	Huomioitavaa
Suuhuuhtelut beklometasonilla	0,5 mg veteen liuotettuna x 1–6	Systeemihaittavaikutukset mahdollisia
Glukokortikoidi suun kautta	Prednisolonia tai prednisonia 1–2 mg/kg	Systeemihaittavaikutukset huomioitava
Triamsinolonipistokset	4 mg/0,1 ml 1–4 pistosta paikallisesti kerran viikossa vasteen mukaan yhteensä kolmesti	Paikallinen atrofia
Takrolimuusivoide	0,5 mg/g x 2, jatkohoito 0,1 mg/g	Vaste osalla vasta 4–6 viikon kuluttua Systeemihaittavaikutukset? Hoidon kesto?
Dapsoni	50–100 mg x 1	Verenkuvan ja maksaentsyymien seuranta Ei raporteja tehosta
Metotreksaatti	Kuten Crohnin taudissa 15–25 mg kerran viikossa pistos tai tabletti	Verisolumuutokset mahdollisia Pahoinvointi ja väsymys Muistettava folaattilisiä hoitoannosta seuraavana päivänä
Antibiootit		Ei osoitettu tehoa
TNF- α :n salpaajat	Kuten Crohnin taudissa	Alttius infektioille
Kirurgia	Vain vaikeimmat tapaukset, joihin liittyy huomattavaa kosmeettista haittaa	Ei akuutissa vaiheessa. Todennäköisesti tarvitaan ainakin paikallishoitoa estämään välitön uusiutumisen



KUVA 3. Huulet kahden viikon kuluttua ensimmäisestä triamsinolonipistiksestä.

Yhteys ruoka-aineliherkkyyteen. Tyypillistä OFG:ää sairastavilla on usein atopiaa, mutta arviot atopian yleisyydestä vaihtelevat huomattavasti (12–60 %). Allergiatestein varmistetun ruoka-ainereaktion yhteys OFG:hen on harvinaista. Ruotsalaisessa etenevässä tutkimuksessa todettiin kolmen vuoden seurantajakson aikana yhteensä yhdeksän alle 16-vuotiaan OFG-tapausta, ja vain yhdellä näistä potilaista epäiltiin esitietojen perusteella ruoka-aineen välittämää suuoiretta (Saalman ym. 2009). Tutkijat totesivat välttämättömyysoikeudessa positiivisen reaktion kauraan, ja kauran välttämisen jälkeen suuoireet tuntuivat lievemmiltä. Tutkijat eivät kuitenkaan esittäneet, että kauran käyttö olisi ollut oireyhtymän laukaiseva tekijä. Englantilainen tutkimusryhmä on äskettäin kuvannut bentsoaattikanelialdehydittömän dieetin vaikuttavan suotuisasti suuoireisiin. Kahdeksan viikon dieetin jälkeen suurimmalla osalla kolmestakymmenestä potilaasta suun limakalvomuutokset olivat vähentyneet mutta huulimuutoksissa ei ollut yhtä merkittävää muutosta (White ym. 2006).

Hoidon seuranta. Valokuvaus on yksinkertainen tapa seurata oireen vaihtelua. Oman käsityksemme mukaan valokuvien katselu on myös auttanut potilaita ymmärtämään oireku-

van vaihtelua ja monimuotoisuutta. Potilaamme ovat olleet nuoria murrosikäisiä, joille kosmeettinen haitta on erityisen suuri ongelma. Nuoruusiässä ulkonäköön kiinnitetään paljon huomioita, ja ikätoverit kommentoivat hana-kasti näkyviä muutoksia. Nuoren mieltä kuormittaa myös oireen harvinaisuus ja se, että kohtalotoveria ei ole lähipiirissä. Potilaiden seuranta on tärkeää, sillä mahdolliset liitännäisoreet tai nuorten potilaiden Crohnin tautiin liittyvä kasvunhidastuma voivat ilmaantua vähitellen.

Lopuksi

Olemme hoitaneet omia potilaitamme korvalääkärin, lasten gastroenterologin sekä ihotautilääkärin yhteistyönä ja pyrkinet yhtenäistämään hoito- ja tutkimuskäytäntöjämme. Hammaslääkärit tapaavat todennäköisesti myös OFG-potilaita, ja yhteistyö heidän kanssaan on tärkeää, jos potilaalla on hampaiden oikomiskoje tai ienalueen oireilua. Osa diagnosointimattomista potilaista käy oletettavasti toistuvasti yleislääkärin vastaanotolla huomattavan rohtuneiden, turpeiden huulien takia. Oman kokemuksemme mukaan suositamme sopimaan paikallisesti potilaiden keskittämistä ja muodostamaan hoitotiimin, jotta hoidon tehosta ja mahdollisista liitännäissairauksista kertyy riittävästi tietoa. ■

KAIJA-LEENA KOLHO, dosentti, erikoislääkäri

Lasten ja nuorten sairaala
PL 281, 00029 HUS
ja Helsingin yliopisto, kliininen laitos

ANNE PITKÄRANTA, professori, ylilääkäri

Korva-, nenä- ja kurkkutautien klinikka
PL 220, 00029 HUS
ja Helsingin yliopisto, kliininen laitos

KIRJALLISUUTTA

- Al Johani K, Moles DR, Hodgson T, Porter SR, Fedele S. Onset and progression of clinical manifestations of orofacial granulomatosis. *Oral Dis* 2009;15:214–9.
- Al Johani KA, Moles DR, Hodgson TA, Porter SR, Fedele S. Orofacial granulomatosis: clinical features and long-term outcome of therapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:611–20.
- Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000;47:436–40.
- Endo H, Rees TD. Cinnamon products as a possible etiologic factor in orofacial granulomatosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E440–4.
- Gerami P. Oral mucosal MALT lymphoma clinically simulating oral facial granulomatosis. *Int J Dermatol* 2007;46:868–71.
- Kanerva M, Moilanen K, Virolainen S, Vaheri A, Pitkäranta A. Melkersson-Rosenthal syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:246–51.
- Migogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Adamo D, Satriano RA. Effectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:265–8.
- Peitsch WK, Kemmler N, Goerdts S, Goebler M. Infliximab: a novel treatment option for refractory orofacial granulomatosis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:265–6.
- Ramesh V. Orofacial granulomatosis due to tuberculosis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:108–9.
- Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:332–7.
- Ryu M, Han SH, Che ZM, ym. Pediatric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of lip: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:393–7.
- Saalman R, Mattsson U, Jontell M. Orofacial granulomatosis in childhood – a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy. *Acta Paediatr* 2009;98:1162–7.
- Sanderson J, Nunes C, Escudier M, ym. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:840–6.
- de Souza Azevedo R, Abrahão AC, de Albuquerque BE. Synchronous orofacial granulomatosis and mucoepidermoid carcinoma: paraneoplastic syndrome or coincidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:e40–5.
- Tilakaratne WM, Freysdottir J, Fortune F. Orofacial granulomatosis: review on etiology and pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2008;37:191–5.
- Tonkovic-Capin V, Galbraith SS, Rogers RS, Binion DG, Yancey KB. Cutaneous Crohn's disease mimicking Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:449–52.
- van der Waal RI, Schulten EA, van der Meij EH, van der Scheur MR, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with long-term follow-up results of management. *Int J Dermatol* 2002;41:225–9.
- White A, Nunes C, Escudier M, ym. Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-free diet. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:508–14.

Summary

Swollen lip and cobblestone-like stomatitis in a young person – due to orofacial granulomatosis

Chronic granulomatous inflammation of the mouth and the lip region is an increasing problem. Almost every second person with the disease will develop chronic bowel inflammation, thus exclusion of bowel inflammation by fecal testing is recommended. Topical tacrolimus or orally administered glucocorticoids, antibiotics and immunosuppressive drugs have been used in the treatment. The symptoms are typically variable, and visible changes to same extent persist for years. Diet has been suspected as the triggering factor, and some patients have benefited from benzoate and cinnamon-free diet.

SIDONNAISUDET

KAIJA-LEENA KOLHO: on toiminut luennoitsijana Schering-Plough:n järjestämässä koulutustilaisuuksissa.

ANNE PITKÄRANTA: tekee tutkijalähtöistä tutkimusta ilman taloudellista korvausta Valion kanssa.