

Bacheloroppgave

Oral helse og sarkoidose

En litteraturstudie

Natalya Elstad og Xuejun Gong

Bachelor i tannpleie, kull 2013 - 2016



Hovedveileder: Torbjørn Pedersen

Det medisinsk-odontologiske fakultet

Bergen, 2016

“What the mind does not know, the eyes cannot see”

—*Johann Wolfgang von Goethe*

TAKK

En bacheloroppgave er for hver student en av de største og viktigste milepæler gjennom studieforløpet. Vårt arbeid med denne oppgaven er gjennomført med ett godt samarbeid med gode veiledere. Vi vil først og fremst takke vår hovedveileder Torbjørn Pedersen ved det medisinsk- odontologiske fakultet, som gjennom sin interesse og engasjement har bidradd til vår oppgave. Samarbeidet med oppgaven gjennom møter og kommunikasjon på e-post har vært til stor inspirasjon i arbeidet.

Samtidig vil vi også rette en stor takk til Kristin Klock. På samme måte har hennes bidrag vært unnværlig for resultatet.

Tusen takk for deres interesse, tålmodighet og inspirasjon for oppgaven i en travel hverdag gjennom hele prosessen.

Vi vil også rette en stor takk til Norsk Sarkoidose Forening (NSF) for god hjelp, informasjon og samarbeid.

Natalya Elstad og Xuejun, Gong

Bergen, den 25.4.2016

Innhold

TAKK	3
FORKORTELSER	6
SAMMENDRAG	7
Bakgrunn	7
Materiale og metode	7
Resultat	7
Diskusjon og konklusjon	7
English summary	8
Background.....	8
Matarials and methods.....	8
Results	8
Discussion and conclusion	8
Del I. Bakgrunn og systemisk sarkoidose	9
Definisjon	10
Epidemiologi	13
Etiologi og Patogenese	14
Systemiske symptomer.....	16
Klassifisering og diagnostisering av sarkoidose.....	18
Lungesarkoidose.....	19
Behandling.....	20
Sarkoidose hos barn.....	20
DEL II. Orale manifestasjoner av sarkoidose.....	21
Hevelse av store spyttkjertler	21
Facialisparese.....	22
Slimhinneforandringer.....	23
Strawberry gums.....	23
Tunge.....	25

Gane.....	26
Gingivale manifestasjoner ved sarkoidose.	27
Gingivitt.....	27
Gingivale retraksjoner og marginalt beintap	28
Gingival overvekst.....	29
Resorpsjon av kjevebein.....	29
Del III. Diskusjon og konklusjon	32
Litteraturliste	34

FORKORTELSER

ACE = Angiotensin-konverterende enzym

ATC = American Thoracic Society

ERS = European Respiratory Society

EBV = Epstein-Barr virus

HHV-8 = Human Herpes virus-8

HLA-A1 = Human Leukocyte Antigen serotype 1

HLA-B8 = Human Leukocyte Antigen serotype B

HLA-DR3 = Human Leukocyte Antigen serotype DR3

HLA-DRB1 = Human Leukocyte Antigen serotype DRB1

HW body = Hamazaki-Wesenberg organer

P. acnes = Propionibacterium acnes

PDL= Periodontal ligament

CT = Computertomografi bilder

OPG = Panoramarøntgenbilder

Th1 = T-hjelpecelle type-1

NSAID = Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

NSF = Norsk Sarkoidoseforening

UV lys = Ultrafiolett stråling/ lys

WASOG = The World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Sarkoidose er en betennelsessykdom som kan ramme ulike organer i kroppen, kjennetegnet av dannelse av knutelignende forandringer (granulomatøs betennelse). Årsak til sykdom er ikke fullstendig klarlagt. Sarkoidose rammer oftest lungene og lymfeknutene, men også hud, skjelettmuskulatur, hjerte, milt og nyrer. Det er også rapportert at orale manifestasjoner av sarkoidose, som kan gi ulike kliniske symptom og forandringer. Hensikten med denne oppgaven er å sammenfatte systemiske og orale symptom på sarkoidose for å gi tannhelsepersonell bedre forutsetninger for å ivareta pasienter med denne grunn diagnosen.

Materiale og metode

Litteratursøket startet vi elektronisk på Pubmed og Universitetsbiblioteket (Oria.no) med søkerordene "Sarcoidosis AND tooth", "Sarcoidosis AND history", "Oral sarcoidosis", "sarcoidosis AND dental health", "sarcoidosis AND propionibacterium acnes". Dette ga oss totalt 70 kasusrapporter til dels dokumentert gjennom 40 vitenskapelige artikler, 3 fagbøker og atlas om sykdommen. Noen artikler ble ekskludert på grunn av språk.

Resultat

Det finnes rundt 70 dokumenterte kasus rapporter som knytter sarkoidose til oral sarkoidose i engelskspråklig litteratur. Forskjellige kasus har vist at sarkoide granulomer ikke bare oppstår i indre organer, men kan også oppstå i lepper, gane, munnslimhinne, tunge, munn-gulv, kjevebein eller spyttkjertler. Knutedannelser, ulcerasjoner eller andre forandringer i munnen, kan i sjeldne tilfeller være kliniske tegn på sarkoidose.

Diskusjon og konklusjon

Det foreligger ingen kliniske studier med ett visst pasientantall som har sett på orale manifestasjoner av sarkoidose, og dagens kunnskap er nesten utelukkende basert på kasusrapporter. Økt kunnskap blant tannhelsepersonell er viktig for at denne pasientgruppen skal opprettholde god munnhelse, og vi trenger mer forskning rundt dette. Denne oppgaven beskriver systemiske- og orale manifestasjoner av sykdommen for å gi tannhelsepersonell bedre forutsetninger for å ivareta denne pasientgruppen på en adekvat måte, slik at man kan forebygge utviklingen av ytterligere sykdom i munnhulen.

English summary

Background

Sarcoidosis is an inflammatory disease that can affect various organs of the body, and the typical clinical manifestations are knot-like lesions (granulomatous inflammation).

The cause of disease is not completely known. Sarcoidosis most commonly affects the lungs and lymph nodes, but also skin, skeletal muscle, heart, spleen and kidneys. An oral manifestation of sarcoidosis has been reported, and can lead to various clinical symptoms and lesions. The purpose of this work was to summarize systemic and oral manifestations of sarcoidosis, in order for improved clinical management of these patients by dental health professionals.

Materials and methods

The literature-search was performed on PubMed and the University Library Database (Orio.no) with key words "Sarcoidosis AND tooth", "Sarcoidosis AND history", "Oral sarcoidosis", "sarcoidosis AND dental health", "sarcoidosis AND propionibacterium acnes". This resulted in a total of 70 case reports, partially documented in 40 scientific papers, 3 textbooks and atlases of the disease. Some articles were excluded because of language.

Results

There are 70 documented cases of oral sarcoidosis English literature. Various case reports have shown that sarcoid granulomas not only present in internal organs, but may also be found in lips, palate, mucous membranes, tongue, floor of mouth, jawbone or salivary glands. Knot-like lesions, ulcerations or other lesions can in rare cases be clinical signs of the disease.

Discussion and conclusion

There are no clinical studies with a certain sample size investigating oral manifestations of sarcoidosis, and present knowledge is based almost exclusively on case reports. Increased knowledge among dental health professionals is important to facilitate oral health, and more studies are warranted. This work describes systemic- and oral manifestations of sarcoidosis to aid in proper management of these patients and prevent further development of oral disease.

Del I. Bakgrunn og systemisk sarkoidose

Sarkoidose er en betennelsessykdom som danner knutelignende granulomer i ulike organer og vev. Sykdommen rammer oftest lungene og lymfeknuter i hode og hals-regionen (ca. 90%), men den kan også involvere andre organer som for eksempel hjerte, nyrer, lever, hud, øyne, muskler, ledd og nervesystemet (1, 2). Gjennombruddet i diagnostiseringen av sykdommen kom rundt 1870-tallet ((3), tabell.1) men samtlige årsakssammenhenger er fremdeles ikke fullstendig kartlagt.

	Event
1869	J. Hutchinson: first account of skin lesions
1888	E. Besnier: coined term lupus pernio
1892	M. Tenneson: defined histology
1897	C. Boeck: described a policeman with skin lesions
1902	R. Kienbock/K. Kreibich/O. Jungling: described bone changes
1906	Darier-Roussy syndrome: subcutaneous nodules described
1909–1910	H. Schumacher/Christian Heerfordt/F. Bering: recognised uveitis
1915	J. Schaumann: emphasised multisystemic disorder
1915	E. Kuznitsky: classified skin lesions
1915	A. Bittorf: described lung lesions
1937	W. Bruins-Slot/L-M. Pautrier/W.T. Longcope/J. Pierson/ J. Costa Waldenstrom: uveoparotid fever
1941	A. Kveim: introduced Kveim test S. Löfgren: described Löfgren's syndrome
1958	K. Wurm: first proposal for radiographic staging
1958	1st International Conference on Sarcoidosis: London, UK
1961	1st USA conference: Washington, DC, USA
1967–1981	H. Reynolds, G. Hunninghake, R Crystal: bronchoalveolar lavage
1976	Commemorative publication dedicated to L. Siltzbach: <i>Mount Sinai Journal of Medicine, New York</i> [1]
1984	G. Rizzato: starts journal <i>Sarcoidosis</i> (now called <i>Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases</i>)
1987	G. Rizzato: founds World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG); D.G. James elected the first president
1987	Commemorative publication dedicated to D.G. James: <i>Sarcoidosis</i> [2]

Eur Respir Mon, 2005, 32, 1–12. Printed in UK - all rights reserved. Copyright ERS Journals Ltd 2005; European Respiratory Monograph; ISSN 1025-448x. ISBN 1-904097-22-7.

Tabell 1: Milepæler i sarkoidosens historie (3).

Definisjon

Definisjonen av sykdommen er basert på det histologiske utseende. Navnet er satt sammen av de greske ordene *sarco* som betyr *kjøtt*, *eidos* som betyr *lignende*, og *osis* som betyr *tilstand* (4), og kan direkte oversettes til det noe uelegante begrepet ”kjøtt-lignende tilstand”.

Sarkoidose er også i litteraturen kjent som ”Boeck´saroid”, ”Mortimers sykdom”, ”The Sarcoidosis of Boeck” eller ”Schaumanns sykdom”(5, 6).

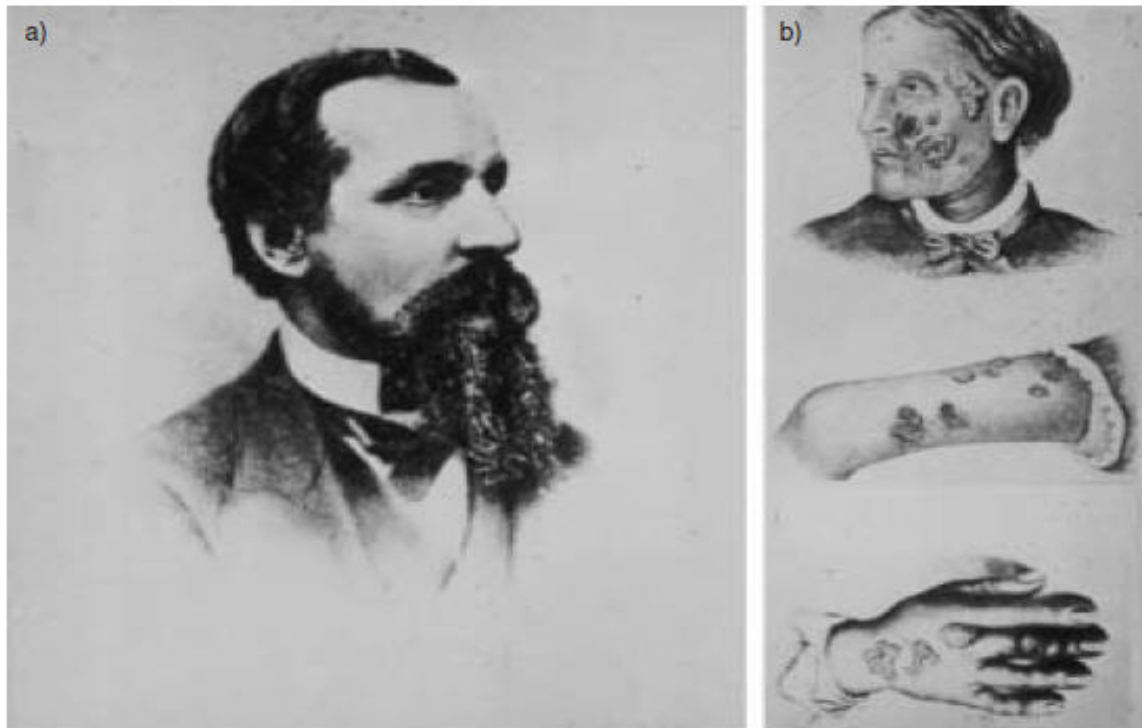
Sarkoidose er en lidelse av ukjent årsak som rammer multiple organer, eksempelvis lunger, øyne, hud, lever, milt, lymfeknuter, spyttkjertler, hjerte, nervesystem, muskler og bein.

Det er en autoimmun sykdom med akkumulering av lymfocytter og mononukleære fagocytter som danner epiteloide granulomer i ulike vev og organer. Diagnostisering av sykdommen er primært basert på kliniske og røntgenologiske funn, i kombinasjon med histologisk påvist granulomatøs betennelse (3).

Historikk

Sarkoidose er en relativt sjelden diagnose (i Norge er det 27 per 100 000) som er blitt beskrevet fra 1860-tallet, da tre dermatologer gjorde ulike observasjoner av sykdommen uavhengig av hverandre. Det ble senere kjent at disse forskjellige symptomene var uttrykk for samme grunnlidelse (1, 3). Den første kliniske beskrivelsen av sarkoidose dateres tilbake til 1869 av kirurg og dermatolog Jonathan Hutchinson (figur.1a) som arbeidet ved Blackfriars Hospital for hudsykdommer i London. Han beskrev følgende:

«En 58-årig arbeider ved kull-brygga oppsøkte klinikken, og klaget over symmetriske flekker på hud og ben som utviklet seg raskt. Hudforandringene var ømme og smertefulle».



Figur 1: a) J. Hutchinson

b) Pasient med kroniske sarkoidoselesjoner (1,3).

Hutchinson beskrev dette som hudlesjoner som lignet psoriasis og han betraktet dem som ”en form for hudsykdom knyttet til pasientens gikt, som hittil har unngått spesiell annerkjennelse” (7).

En annen av Hutchinson pasienter var en 64 år gammel dame, Mrs. Mortimer, og hennes sykdomsbilde presenteres som hevede, røde hudlesjoner i ansiktet og på underarmer som økte i størrelse og omfang i løpet av en 6 måneders periode (figur.1b). Hudlesjonene avvek fra både tuberkulose og lupus. På bakgrunn av dette bestemte Hutchinson seg for å merke tilstanden B. Mortimers sykdom, oppkalt etter pasienten (3, 6).

Den andre beskrivelsen er fra 1888, som vi finner hos den franske dermatologen Ernest Besnier som jobbet ved det dermatologiske senteret til St. Louis Hospital i Paris. ”Hos hans pasient, var det symmetriske flekker blå-grå farge i ansikt og armer (6). Han foreslo terminologien ”*lupus pernio*” (frostknutelupus)” (3).

Sommeren 1869 besøkte Hutchinson Christiania Universitet (nå Universitetet i Oslo), hvor en kollega viste ham en samling av patologiske tegninger på universitetsmuseet.

Blant disse tegningene var hudlesjoner som ligner på Hutchisons første pasient. Det var en av Carl Wilhelm Boecks pasienter. Han hadde tegnet hudforandringer av armene på en norsk sjømann. Disse illustrasjonene ble aldri publisert. C.W. Boeck var onkel til Caesar Boeck som senere ble knyttet til studiet av sarkoidose ((6), figur 2). Han foreslo terminen "sarkoid" fordi lesjonene lignet på sarkom, men var godartet (engelsk terminologi; sarcoid og sarcoidosis). Boeck publiserte 24 kasus med histologiske undersøkelser som Hutchinson aldri gjorde. De rammet ulike organer som lunge, bein og lymfeknuter i hode og hals.

Boeck presenterte dette på den tredje internasjonale dermatologiske kongress i London i 1899, hvor han senere kommenterte i sine publikasjoner at "flere medlemmer av kongressen aldri hadde sett sykdommen og eller visste noe å si om dets karakter" (6).



Figur 2: *a) Pasient med sarkoidose, beskrevet av Boeck i 1889 (6).
b) Samme pasient 80 år gammel (6).*

Fra starten på 1900-tallet ble det økt interesse rundt sykdommen. Den svenske dermatologen Jørgen Schaumann publiserte studier som viste sykdommens karakter. Fra 1914 til 1953 gjennomførte han et stort forskningsarbeid og bekreftet sine kliniske funn med histopatologi. Han publiserte artikler der han brukte terminologien "lymfogranulomatøse benigne lesjoner", og trakk paralleller til tuberkuløse lesjoner. Han støttet seg også etter hvert til Boecks karakterisering av det histologiske bildet som *granulomatøst* (3, 6).

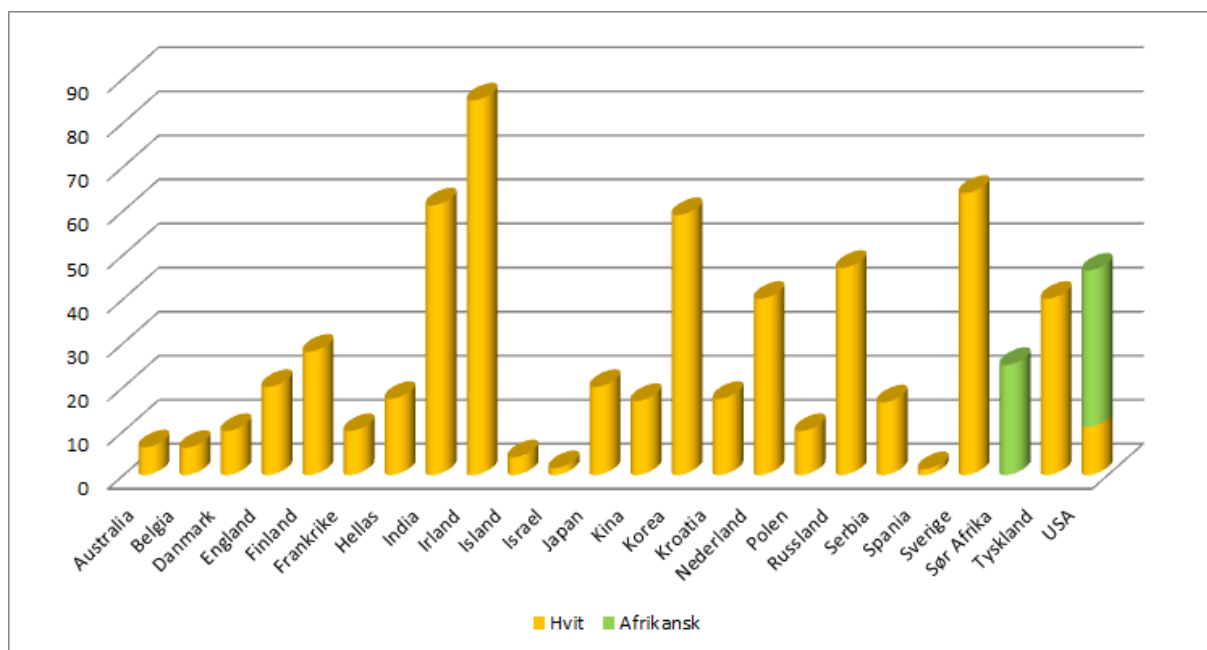
I 1934 ble sarkoidose akseptert som en sykdom av den første internasjonale konferanse om sarkoidose. Med tiden har det også blitt klart at sarkoidose forekommer over hele verden, og rammer enkeltpersoner av begge kjønn og alle etnisiteter, selv om dens utbredelse varierer mye på tvers av etniske grupper. I senere år har fremgangen innenfor ulike disipliner, spesielt biokjemi, genetikk, immunologi og molekylærbiologi, betydelig bedret vår forståelse av sykdommen.

Epidemiologi

Geografiske forskjeller av sykdommen forekommer over hele verden, og den rammer uavhengig av etnisitet, kjønn og alder. Enkelte typer av sykdommen er mer utbredt i noen områder enn andre. Jo lengere nord mot det arktiske beltet en kommer, jo høyere er prevalensen. Kvinner har høyere prevalens enn menn, og med afrikanske kvinner på topp. Sykdommen finnes i alle aldre, men er vanligst fra 20 til 40 års-alderen. Den rammer sjeldent barn eller eldre, og er vanligere hos personer med afrikansk etnisitet sammenlignet med personer med europeisk etnisitet, i forholdet 8:1 (8, 9). Prevalens er 40 tilfeller per 100 000 i den amerikanske befolkningen, og det er vist i USA at sykdommen er mer alvorlig, kronisk og invalidiserende hos afro-amerikanere sammenlignet med personer av europeisk avstamning (9).

Den høyeste prevalensen i verden finner vi i Irland, hvor det er 85 tilfeller per 100 000 innbyggere. Antall nye tilfeller årlig antas å ligge mellom 15 og 20 per 100 000. Tallene er imidlertid usikre, både fordi en betydelig andel av sykdomstilfellene er asymptomatiske, og fordi de diagnostiske kriterier varierer fra land til land (1). Sykdommen kan gå over av seg selv i løpet av 2-3 år, eller kan gå over i en kronisk fase. Totalt antall dødsfall ligger fra 1 til 5%, hvor respirasjonssvikt er den primære dødsårsak. Unntaket fra dette er i Japan, der primær dødsårsak er hjertestans (1, 10).

Prevalens per 100 000 i ulike land (WASOG):



Figur 3: Prevalens av sarkoidose (WASOG).

Etiologi og Patogenese

En sykdom har som regel en primær årsak, som påvirkes i større eller mindre grad av livstil eller behandling. Sarkoidose er karakterisert ved dannelse av epiteloide granulomer (tubercules) som forekommer i mange organer og vev (4, 11-15). Etiologien er multifaktoriell og påvirket av blant annet genetikk, smittestoffer/mikroorganismer, miljøfaktorer og levevilkår. Dannelsen av granulomer er trolig forårsaket av en kombinasjon mellom infeksjon og tilhørende immunrespons, samt varierende grad av immunhypersensitivitet.

Genetiske faktorer: Noen amerikanske studier har rapportert at amerikanske sarkoidose pasienter hadde familiemedlemmer med sykdommen i ca 10% av tilfellene, og foreslo derfor at sarkoidose kan være en polygenetisk sykdom. Det er påvist positive blodprøver med antigenene HLA-A1, HLA-B8, HLA-DR3 som er nært knyttet til patogenesen av sykdommen (4, 12, 16).

Miljøfaktorer som trestøv, pollen, leire, mugg, silikon og yrkesmessig eksponering som blant annet bønder, brannmenn, militære og kjemi-industriarbeidere utsettes for, har blitt foreslått som etiologiske faktorer ((11, 15) tabell 2). Hvilke roller disse faktorene spiller hos denne pasientgruppen er uklart, men foreløpige resultater fra ulike studier har vist en positiv

korrelasjon mellom sarkoidose og miljøeksponering (4, 12, 13).

Infeksjonsfaktorer kan være virus-, sopp- eller bakterieinfeksjoner som for eksempel mycobacterium tuberculosis eller Epstein-Barr virus ((11), tabell 2). Mikroorganismer fungerer både som fremmedlegemer og antigener som starter immunologiske reaksjoner i kroppen vår.

Infections	Bacteria, chlamydia, fungi, metazoa, mycobacteria (<i>M. tuberculosis</i> and atypical mycobacteria), protozoa, rickettsia, spirochaetes, viruses
Vasculitis	Bronchocentric granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis), necrotizing sarcoid granulomatosis
Organic agents (hypersensitivity pneumonitis)	Farmers' lung, bird fanciers' lung
Inorganic agents (pneumoconiosis)	Aluminium, beryllium, silica, talc, titanium, zirconium
Immunological disorders	Blau's syndrome, Crohn's disease, hypogammaglobulinaemia, Langerhans cell histiocytosis, primary biliary cirrhosis
Malignancy	Carcinoma, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma
Drug reactions	
Aspiration of foreign materials	
Miscellaneous	Granulomatous histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease), granulomatous lesions of unknown significance (GLUS syndrome)

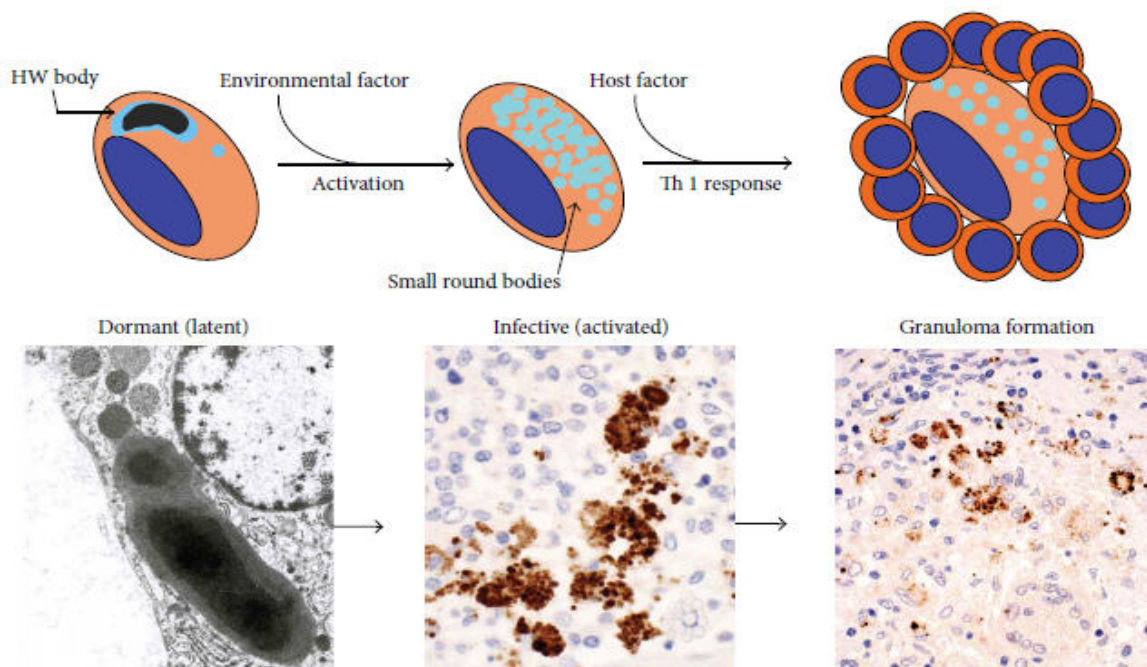
Tabell 2: Etiologiske faktorer og differensial diagnose (11).

Lungene og lymfeknutene er de organer som oftest påvirkes av sarkoidose. På slutten av 1970- tallet ble det gjennomført et stort japansk forskningsprosjekt for å finne mekanismen for dannelsen av sarkoid. Japanske forskere var de første som kom til konklusjonen om at *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) er til stede etter å ha isolert bakterien fra sarkoidose lesjoner i lunger og lymfeknuter. De undersøkte vevsprøver fra japanske og europeiske pasienter gjennom kvantitativ PCR og *in situ* hybridisering (4, 17). Histopatologiske undersøkelser ble gjentatt to ganger for å bekrefte resultatet. *P.acnes* er en gram-positiv og fakultativ anaerob bakterie, som finnes på deler av huden, tykktarmen, munn, øyeslimhinne og i lungene (17, 18). I lungene møter luftbårne stoffer, patogene bakterier først. Så *P.acnes* kommer i organismen som en latent infeksjon og kan ligge latent i lungene også senere. Denne sovende formen for *P. acnes* kan aktiveres under endogene miljøfaktorer og proliferere i celler der det er en latent infeksjon.

Kroppen bruker sine forsvarsmekanismer til å beskytte seg mot antigener. Makrofager fordøyer uønskede partikler eller bakterier, men kan på den måten også akkumulere smitteformer av *P. acnes* som kan infisere andre celler og organer via lymfe- og blodbanen. Pasienter med en hypersensitiv immunrespons mot *P. acnes* kan danne sarcoide granulomer ved hjelp av T-hjelper celler, som spiller en sentral rolle i denne prosessen. Disse kan også stimuleres under påvirkning av ulike miljøfaktorer.

Det er tre faser i utviklingen av sarkoidose som følge av *P. acnes* infeksjon:

- (1) latent infeksjon med *P. acnes* som mangler cellevegg.
- (2) aktivering av endogene sovende *P. acnes* utløst av visse miljøfaktorer.
- (3) en overfølsom Th1 immunrespons mot intracellulær spredning av *P. acnes* ((17), figur 4).



Figur 4: Mekanisme for dannelse av sarkoide granulom forårsaket av *P. acnes* bakterie. Intracellulær spredning av *P. acnes* i makrofager (17).

Målinger av Angiotensin-konverterende enzym (ACE) kan være til hjelp for å stille diagnosen, da mengden ofte er forhøyet i blod og urin. Dette er ofte også korrelert til forhøyede verdier av kalsiumkarbonat (CaCO_3) eller kalsiumoksalat ($\text{Ca}(\text{COO})_2$) i blodbanen, såkalt hyperkalsemi. Ved slike kalsium-verdier er det tilrådelig å begrense inntak av vitamin D samt begrense soleksponering, som begge spiller en viktig rolle i å regulere kroppens kalsiumomsetning.

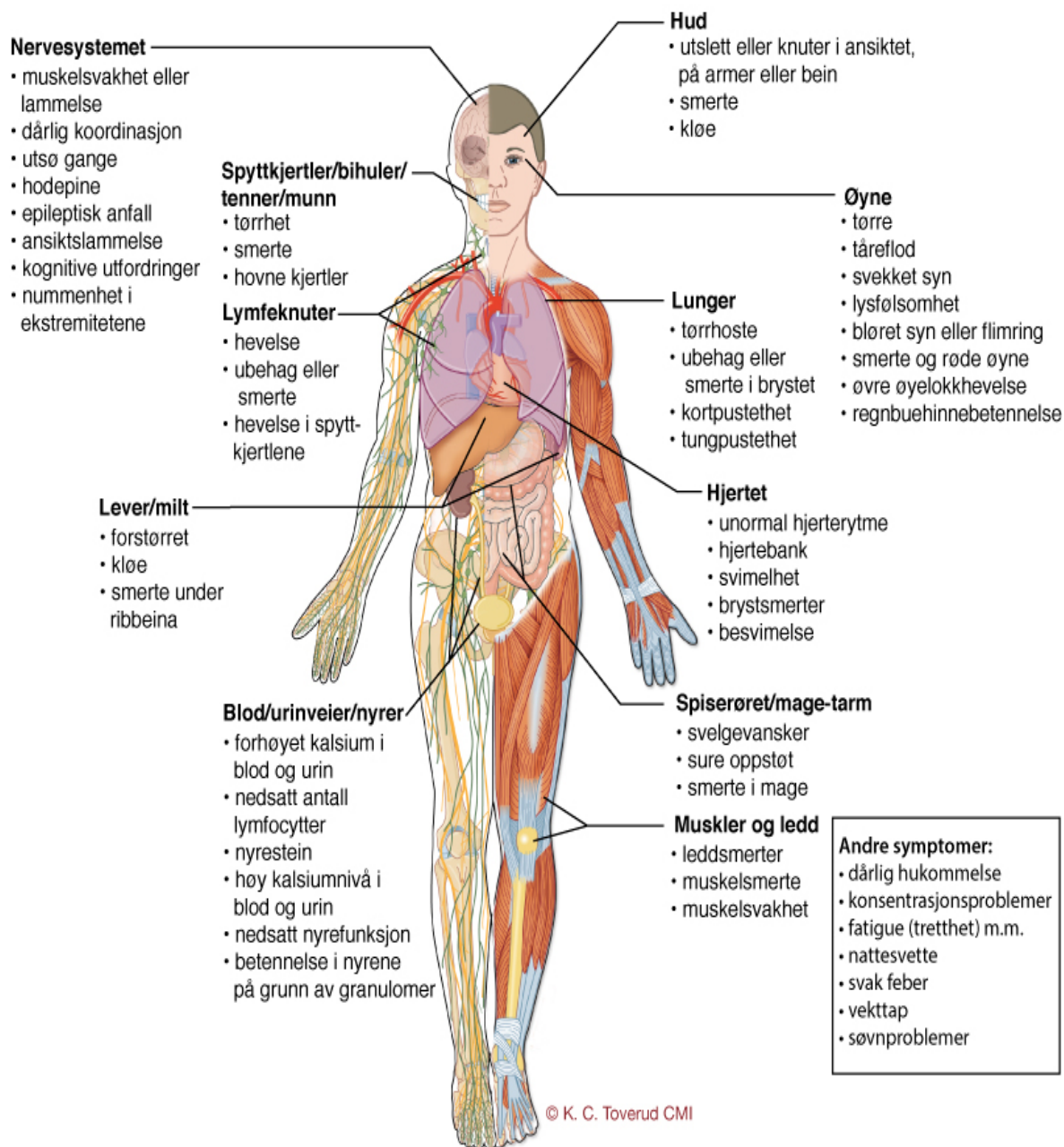
Systemiske symptomer

Sarkoidose utvikles over lang tid og sykdommen kan være asymptomatisk. Den kan oppdages tilfeldig, for eksempel på røntgenbilder av brystet som tas i forbindelse med andre undersøkelser.

Hovedplagen hos mange pasienter er kronisk trøtthet og slapphet som ofte fører til nedsatt livskvalitet (19). Pasienten kan også ha symptomer som nattesvette, tørr hoste, hodepine,

anoreksi, smerter i føtter og hender, følelse av unormal temperaturregulering, tørre øyne, forstoppelse, magesmerte, svimmelhet, fargeforandringer på huden, munntørrethet eller forandringer i munnen (19).

Symptomer ved sarkoidose



Figur 5: Figuren er gjengitt med tillatelse fra Kari C. Toverud MS CMI, sertifisert medisinsk illustratør, www.karitoverud.com.

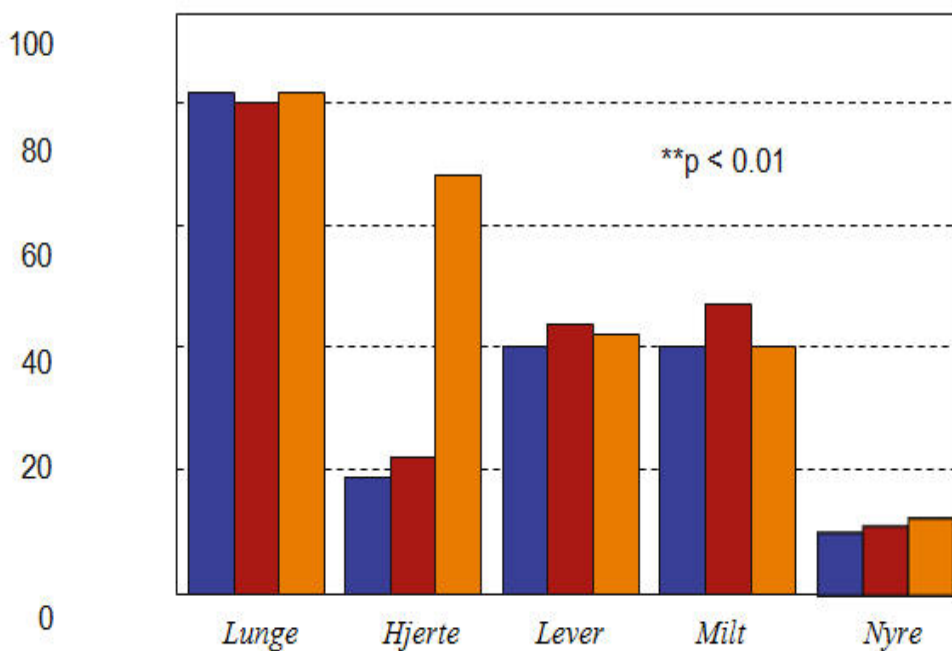
Klassifisering og diagnostisering av sarkoidose.

Sarkoidose kan være en akutt eller kronisk sykdom. Akuttfasen kommer spontant og ofte med feber og slapphet som lett kan forveksles med en vanlig infeksjon. Kronisk sarkoidose kan vare i over 2 år. Betennelse kan forekomme i mange deler av kroppen, for eksempel lunge, lymfeknuter, øyne, hud, i det sentrale og perifere nervesystemet, muskler, lever, milt, hjerte, nyre, og mage-tarm.

Hjertesarkoidose har høyest prevalens i den japanske befolkningen ((1), figur 6).

Sykdommer klassifiseres etter lokalisasjon av granulomer. Sykdommen kan opptre i ulike faser og former og ofte er det vanskelig å stille den korrekte diagnose i en tidlig fase av sykdommen.

Mer enn 90 % av sarkoidosepasientene har sykdommen i lunge og lymfeknuter, som kan forveksles med en rekke lungesykdommer fra bronkitt til lungecancer. Trolig reagerer pasientene på partikler som de puster inn gjennom luften.



Figur 6: Involvering av ulike organer hos personer med ulik etnisitet.

Blå er europeisk, rød er afrikansk og oransje er japansk etnisitet (1).

Lungesarkoidose

Lungeendringer blir vanligvis klassifisert etter forandringer på brystrøntgen:

Det finnes *IV faser* (1, 20):

- **Fase 0:** Normalbryst røntgenologisk.
- **Fase I:** Utvidelse av bronkopulmonale, tracheobronchiale og paratracheale lymfeknuter.
- **Fase II:** Bilateral økning av infiltrater i lungevevet.
- **Fase III:** Endringer i lungevev uten å øke intratorakale lymfeknuter.
- **Fase IV:** Irreversibel fibrotisering og arrdannelse.



Figur 7: Brystrøntgen. Lungesarkoidose fase I. Mistanken om tuberkulose med bronkoskopi viste sarkoide granulomer (1).

Diagnose stilles som regel etter mange røntgenundersøkelser av lunge og mage som viser flekker. Ved bronkoskopi gjøres det samtidig gjerne flere lungebiopsier, og man tar evt MR av hodet, CT av brysthulen (Thorax) og ultralyd av hjertet (ekkokardiografi). Andre diagnostiske verktøy kan være blodprøver, urinprøver, termotest, løpetest og pusteprøve (spirometri). Hvis pasient har involvering av lymfeknuter så kan det tas ACE prøver av blod. Nevrografi kan gjøres ved mistanke om nevrosarkoidose.

Behandling

Behandling er individuelt tilpasset den enkelte pasient. Enkelte kan observeres hos ulike spesialister ved sykehus. For pasienter i fase III eller IV kan cellegift brukes eller lungetransplantasjon være aktuelt. Mindre alvorlige tilfeller behandles med systemiske steroider og ikke-steroider betennelsesdempende medikamenter (NSAIDs). For andre kan behandlingen skje ved å bruke pustemaskin (C-PAP) om natten, og noen pasienter behandles ikke.

Sarkoidose hos barn

Sarkoidose er en sjelden sykdom hos barn, men noen tilfeller er beskrevet både hos spedbarn i 0-3 årsalder og barn i 9-15 årsalder (4, 9). Sykdommen har forskjeller i de kliniske funn sammenlignet med hos voksne pasienter. Hos barn er det hyppigere med hovne lymfeknuter, "røde prikker" på hud, men ikke vanlig med forandringer på lungene.

I tidlig alder kan sykdommen gå over av seg selv, og sykdommen rammer begge kjønn i likhet med hos voksne pasienter. Medikamentell behandling er gjerne steroider og/eller laserbehandling av hudforandringer (4, 9, 21).



Figur 8: Klinisk foto: en gutt 10 år. Erythematøs forandring på venstre side av ansikt ca 1,0 x 1,0 cm i størrelse (21).

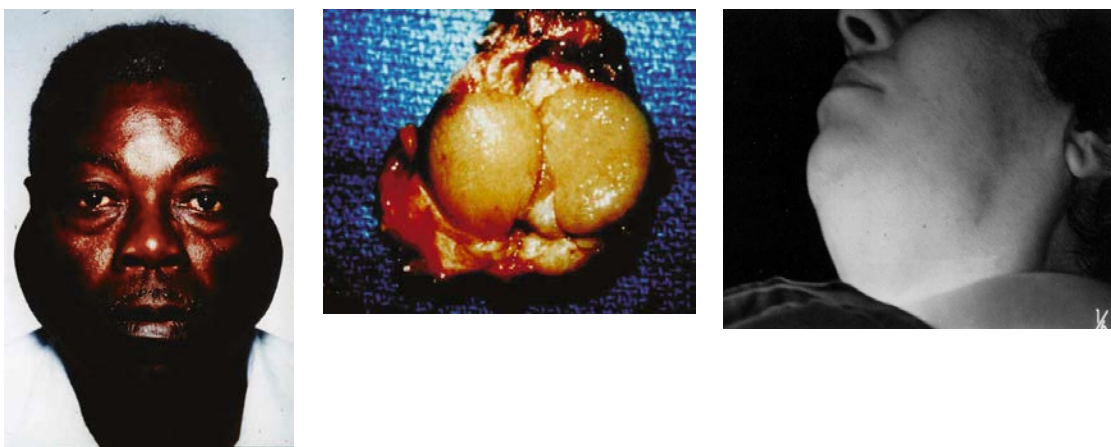
DEL II. Orale manifestasjoner av sarkoidose

Orale manifestasjoner av sarkoidose kan være vanskelige å diagnostisere. Den første mistanken om sarkoide granulomer i munnhulen ble rapportert av Schroff i 1942 (8, 22). Det finnes etter hvert rundt 70 dokumenterte kasusrapporter med orale manifestasjoner av sarkoidose i engelskspråklig litteratur (8, 12, 19, 22). Forskjellige kasusrapporter har vist at sarkoide granulomer kan oppstå i lepper, gane, munnslimhinne, tunge, munngulv, kjevebein eller spyttkjertler (8, 13, 19, 22), tabell 3). Sår eller andre små forandringer i munnslimhinner kan være første tegn til sykdommen sarkoidose (8).

Hevelse av store spyttkjertler

Vi har tre store spyttkjertler og mange små som tømmer ut sitt sekret i munnhulen. Spytt (saliva) er blant annet en del av immunsystemet, men har også en rekke andre funksjoner. Disse store spyttkjertlene er *glandula parotis*, *glandula submandibularis* og *glandula sublingualis*. Hevelse ved *glandula parotis* (parotid hevelse) i forbindelse med sarkoidose kan oppstå enten uni- eller bilateralt (1, 14, 23-27). De øvrige store spyttkjertlene kan også være involvert, med påfølgende xerostomi og/eller hyposalivasjon. Hevelse i parotis kan føre til facialispårese på grunn av anatomiske forhold eller nevrosarkoidose.

I slike tilfeller kan det være aktuelt å ta biopsi for patologisk-anatomisk diagnose ((1),figur 9). Generelt vil hevelser i parotis forårsaket av sarkoidose vokse relativt sakte. Pasientene har ingen smerte, men kan beskrive en følelse av trykk i vevet. Ved ekstraoral undersøkelse vil man i de fleste tilfeller finne velavgrensede men forstørrede parotis-kjertler og eventuelle submandibulære lymfeknuter ved palpasjon (24).



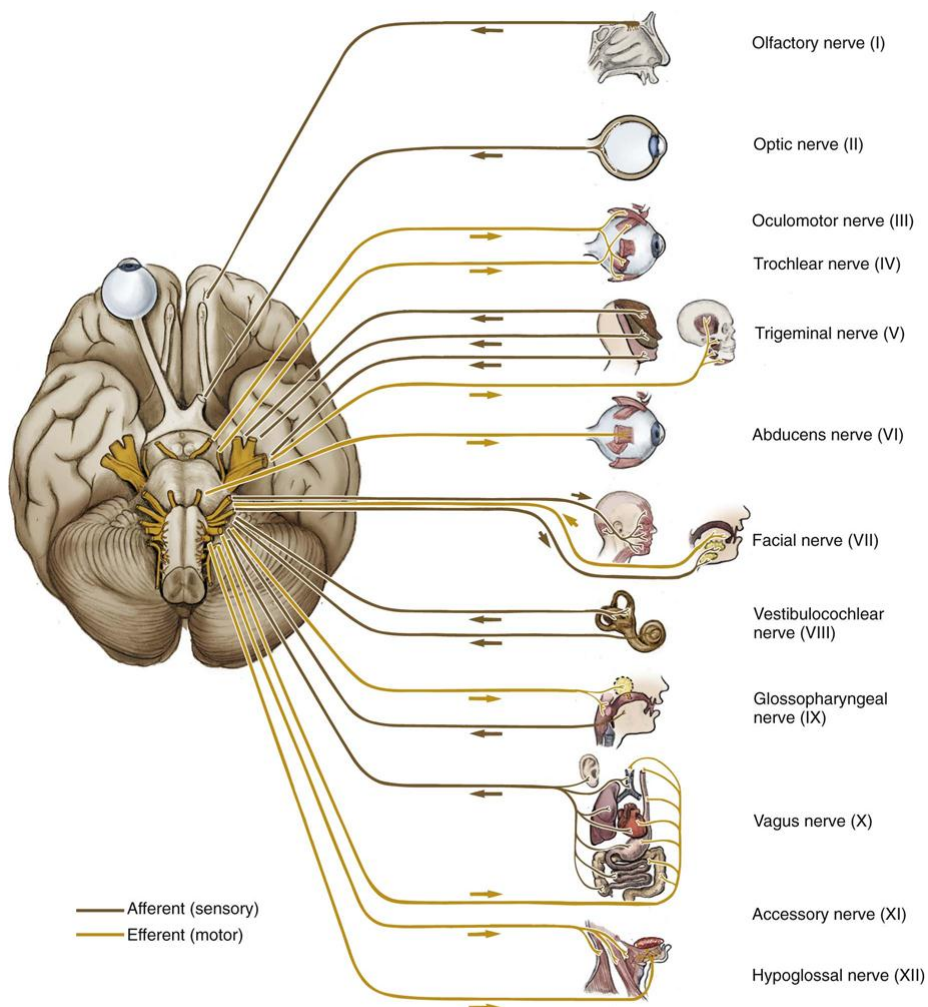
Figur 9: a) Bilateral hevelse i *gl. parotis* (1), b) Biopsi av granulomer fra *gl. parotis* (1), c) Unilateral hevelse i *gl. parotis* hos sarkoidosepasient (27).

Facialisparese

Nevrosarkoidose er en sjeldnere variant av sarkoidose, men også en alvorlig tilstand som kan ramme det sentrale og perifere nervesystemet. I Norge er det ca. 5% av sarkoidosepasientene som har nervosarkoidose (28). Nevrologiske symptomer kan påvirke en eller flere hjernenerver (28).

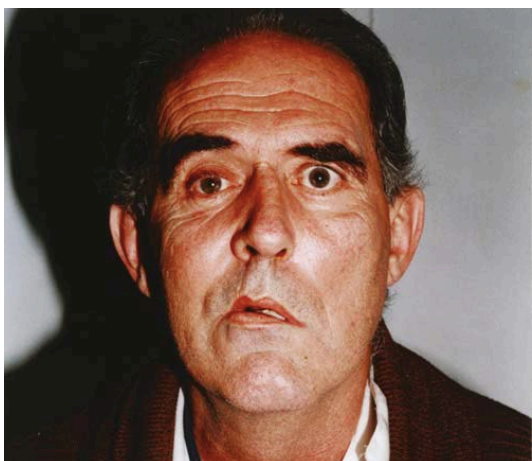
Grener som er hyppigst affisert (1, 27-29), figur 10:

- II. n.opticus (syn)
- III. n.oculomotorius (øyebevegelser)
- V. n.trigeminus (sensorikk, ansikt, motorikk tyggemuskler)
- VII. n.facialis (motorikk ansikt)
- IX. n.glossopharyngeus (bakre tunge og svelg)
- X. n.vagus (indre organer)



Figur 10: Nerveforsyning av ansikt og munnhule (29).

Facialisparese kan oppstå uni- eller bilateralt. Både hos unge og voksne, både kvinner og menn, utvikler sykdommen seg raskt. Pasientene kan plages med trykksmerter, nedsatt sensibilitet i ansikt eller nedsatt lukt/smaksans (1, 27). Facialisnerveparese er det vanligste neurologiske utfall hos pasienter med sarkoidose (27). Årsakssammenhengene er ikke fullstendig kartlagt, men trolig er neurologiske utfall forårsaket av granulomatøs infiltrasjon av nerven (27).



Figur 11: Klinisk bilde av fasialparese hos nevrosarkoidosepasient (1).



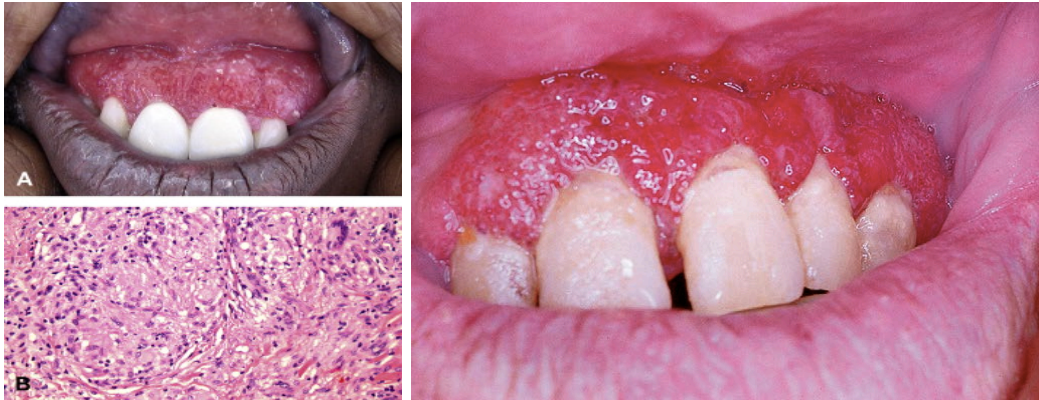
Figur 12: Klinisk bilde av neurologisk utfall i *n.oculomotorius* hos nevrosarkoidosepasient (1).

Slimhinneforandringer

Strawberry gums

Strawberry gums eller *Strawberry gingivitis* er en progressiv lesjon i tannkjøttet (gingiva). Pasienter plages med lettblødende gingiva ved tannpuss, forandringer i gingiva og lett smerte ved tannbørsting (25, 30).

Mulige kliniske funn: Hevede papiller, erythematøs gingiva i bukkal mucosa både øvre og nedre del og ulcerasjoner. Ved mye plakk kan det påvises mycobakterier, sopp, parasitter eller andre mikroorganismer. ACE prøve kan vise forhøyede verdier (opptil tre ganger høyere enn normalt) (25, 30).



Figur 13: *Strawberry gums/Strawberry gingivittis/Wegener's granulom hos pasient med oral sarkoidose. (Histologisk påvist granulomatøs betennelse) (25,30).*

Labial sarkoidose:

Lesjoner på leppene kan vokse frem relativt raskt (i løpet av uker) og er som regel symptomfrie. Pasient kan bli henvist fra hudlege på grunn av nodulære lesjoner rundt lepper, eller de kan selv oppsøke tannlege/tannpleier i forbindelse med slike forandringer.

Mulige kliniske funn: Huden rundt leppene kan være tørre. Lesjoner på utsiden av leppene er gjerne velavgrenset og smertefri ((31), figur 14 c).

Man kan finne granulomatøse knuter på nedre del av leppeslimhinnen. Knutene kan ha en gulaktig farge og/eller fremstå som "kornete" i overflaten ((1, 32, 33), figur 14 a, b). Etter lang tid kan leppene bli fremtredende og gi opphav til oppsprekking i midtlinjen og/eller i munnvikene.

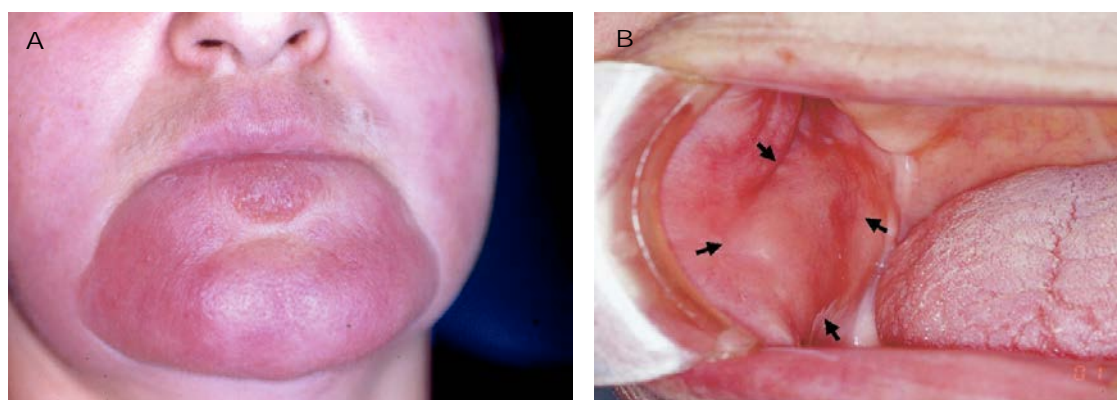


Figur 14: *a)Klinisk bilde av labial sarkoidose. Pasient la selv merke til hvite granulomer (1). b)Klinisk bilde av labial sarkoidose (32). c)Klinisk bilde av labial sarkoidose (30).*

I kinnslimhinnen kan man finne arrvev og relativt harde intakte masser hos denne pasientgruppen ((34), figur 15). Overliggende slimhinne har stort sett normal farge og

lesjonene er bevegelige mot underlaget. Det er som regel ingen smerte ved palpasjon. Slike knuter kan bli av en slik størrelse av de forårsaker ansiktsasymmetri ((34), figur 15). De er gjerne ikke assosiert med regional lymfadenopati eller hevelser i spyttkjertelvev. Lesjonene kan forsvinne spontant uten noen behandling og kan komme tilbake etter noen måneder.

I dette kasuset hadde pasienten ingen problemer med å spise, og OPG viste ingen dentale eller ossøse funn. Diagnosen oral sarkoidose ble gitt på bakgrunn av histologiske funn, lungelesjoner, samt negativ tuberkulinprøve, forhøyet ACE- prøve og lysozym nivåer.



Figur 15: a) Klinisk bilde av hudlesjoner på underleppe og hake. Pasienten er en kvinne (33). b) Klinisk bilde av ikke øm men hard masse (piler) i høyre kinn med intakt slimhinneoverflate (34).

Tunge

Det er bare rapportert syv kasus av sarkoidose på tungen i litteraturen, og det er noe høyere forekomst hos kvinner (35). Pasienter kan plages med økende hevelse, knute- eller sårddannelser som kan være indusert og kan forekomme i ulike deler av tungen. Forandringene er som regel saktevoksende. Generelt kan pasienter plages med tretthet og nattesvette, samt ha problemer å spise, hvilket resulterer i at de kan gå raskt ned i vekt (4, 11, 35-38).

Mulige intraorale funn: Hard hevelse på tungen med intakt overliggende mucosa.

Ved palpasjon er hevelsen i de fleste tilfeller fast og symptomfri for pasienten.

Mobilitet av tungen kan være redusert. Det kan foreligge afte-lignende ulcerasjoner, og hos noen pasienter kan både tunge og lepper være involvert samtidig (4, 11, 35-37).

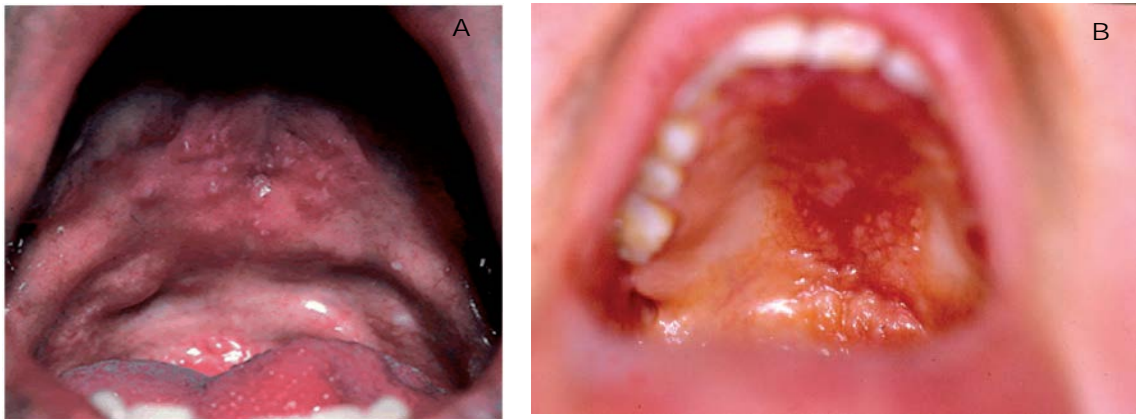


Figur 16: *Kliniske foto av oral sarkoidose i ulike deler av tungen (22,30,35).*

Gane

Mulige kliniske funn: Det kan forekomme forandringer kun i ganen, men disse vil som regel være ledsaget av forandringer også andre steder i munnhulen. Man kan finne relativt velavgrensede rød-fiolette masser/knuter i både den harde og bløte gane, gjerne av en viss størrelse. Knutene kan være forhøyet noen millimeter og har gjerne en fast konsistens. Slike forandringer kan gi ubehag ved spising eller drikking på grunn av mekanisk påvirkning, og vil lett kunne traumatiseres og bli sekundærinfisert (19, 33), figur 17).

Regional lymfadenopati eller hevelse i spyttkjertler behøver nødvendigvis ikke være tilstede.



Figur 17: a) *Klinisk bilde av intraoral asymptomatisk rød-fiolett masse sentralt i ganen (19).*

b) *Klinisk bilde av rød masse sentralt i ganen (33).*

Gingivale manifestasjoner ved sarkoidose.

Periodontale forandringer er funnet hos pasienter med lungesarkoidose (39). Periodontium er vevet som omgir og støtter tennene, og består av gingiva, periodontal ligament (PDL), sement og alveolarben. Gingivale forandringer ved sarkoidose ble beskrevet for første gang i 1968 som gingival hyperplasi, men også andre gingivale forandringer er beskrevet etter dette (40), tabell 5):

Summary of Literature Reports on Biopsy-Proven Sarcoidosis Involving the Gingiva

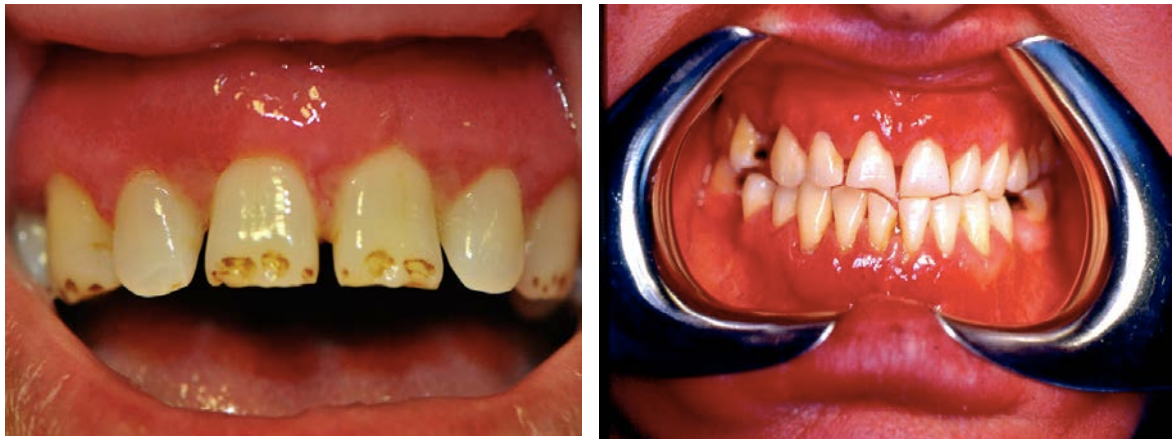
Investigators	Year	Gender	Age (years)	Clinical Presentation	Treatment	Gingival Lesions First?
Tilman ²³	1964	Male	66	Normal gingiva	None	No
Watts ²⁴	1968	Female	42	Gingival hyperplasia	Steroids	Yes
Hogan ²⁵	1983	Female	37	Gingival hyperplasia	None	Yes
Sloan et al. ²⁶	1983	Male	16	Gingival hyperplasia	Surgery + steroids + oral hygiene	Yes
Altman and Robinson ²⁷	1984	Male	36	Gingival hyperplasia	Steroids	Yes
Zakrzewska and Nally ²⁸	1985	Female	30	Gingivitis	Steroids	Yes
Zakrzewska and Nally ²⁸	1985	Male	33	Gingivitis	None	Yes
Hayter and Robertson ²⁹	1988	Male	34	Gingival ulcers	None	Yes
Ho and Blair ²⁰	2003	Female	58	Gingival redness	None	No
Armstrong et al. ¹	2004	Female	39	Gingival ulcers and nodule	Oral hygiene	Yes
Present case	2007	Female	57	Gingival erosion/ulcer	Steroids + oral hygiene	No

Tabell 5: Oppsummering av kasus med gingivale forandringer og sarkoidose (40).

Gingivitt

Gingivitt er en vanlig og reversibel inflammasjonstilstand i tannkjøttet som ikke gir nedbrytning av periodontalt vev. Selv om det er svært sjeldent, så kan gingivitt være tegn på underliggende systemisk sykdom, som for eksempel sarkoidose (10, 19, 22, 33, 41-43). Det finnes imidlertid ikke mange kasusrapporter på dette i litteraturen, men i de tilfeller dette er rapportert dreier det seg som regel om relativt langvarige plager med inflammet gingivalt vev.

Mulige kliniske funn: Det kan foreligge fargeforandringer i gingiva, med en mer rød-blå fargetone og erythematøst preg i både festet gingiva og løs mucosa. Overflaten har mistet sitt normale stiplede og blanke utseende og gingiva er mer lettblødende. Man kan se hovne interdental papiller, på tross av god munnhygiene og lite plakk.



Figur 18: Kliniske foto av pasienter med gingivitt (10,33).

Gingivale retraksjoner og marginalt beintap

Gingivitt kan også for denne pasientgruppen utvikle seg til periodontitt, uten at men kan påvise at grunntilstanden sarkoidose er den underliggende årsaken til dette. Pasienten vil i slike tilfeller gjerne ha mer uttalte symptom.

Mulige kliniske funn: Gingivale retraksjoner, erythematøst gingivalt vev, blødning og mobile tenner. Alle tenner er som regel vitale dersom det ikke foreligger annen tannsykdom(43).

Røntgenbilder viser generelt festetap med fravær av periodontal ligament og mangel på alveolarben rundt mobile tenner.

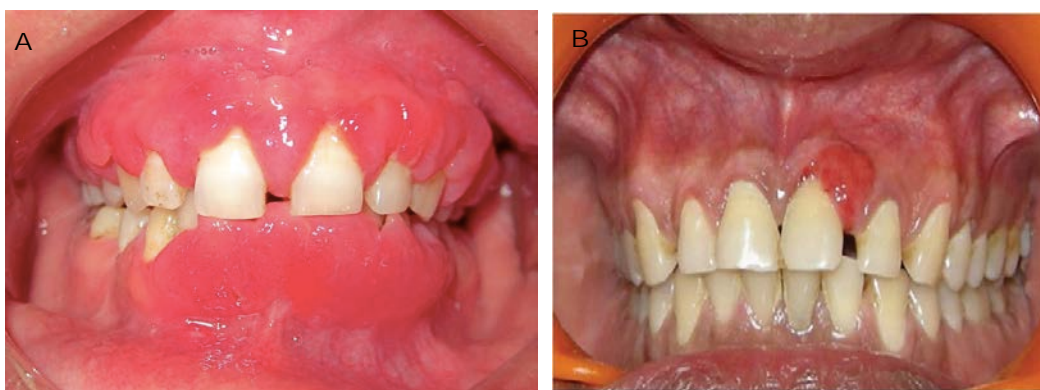


Figur 19: Kliniske foto gingivale retraksjoner både okj og ukj hos sarkoidosepasient. Røntgenbilder viser marginalt bentap (43).

Gingival overvekst

Pasienter med gingival overvekst kan ha en langvarig historikk eller forandringene kan ha tilkommet over en relativt kort periode. Differentialdiagnoser kan være systemiske forandringer, eksempelvis hormoner i forbindelse med graviditet, eller ved medikamentbruk med gingival overvekst som kjent bivirkning. For eksempel gjelder dette Ca-antagonister. Gingival overvekst kan også være forårsaket av lokale forhold. Disse pasientene kan ha problemer med å spise, lettblødende tannkjøtt eller smerter ved tannpuss som vanskeliggjør renhold og kan forverre problemet.

Mulige kliniske funn: Erythematøs overvekst av gingiva som er myk og gummiaktig ved palpasjon. Kan oppstå i hele munnen eller lokalisert ved en konkret tann (22, 42, 44).



Figur 20: a) Generalisert gingival overvekst (22).

b) Gingival overvekst ved tann 21, hovne papiller mellom tann 11 og 22 (42).

Resorpsjon av kjevebein

Det er totalt 21 kasus rapportert i perioden 1943-2002 som beskriver intraossøs sarkoidose i kjevebein (13), tabell 4). Det dreier seg da hovedsakelig om osteolytiske prosesser, som er relativt likt fordelt mellom over- og underkjeven.

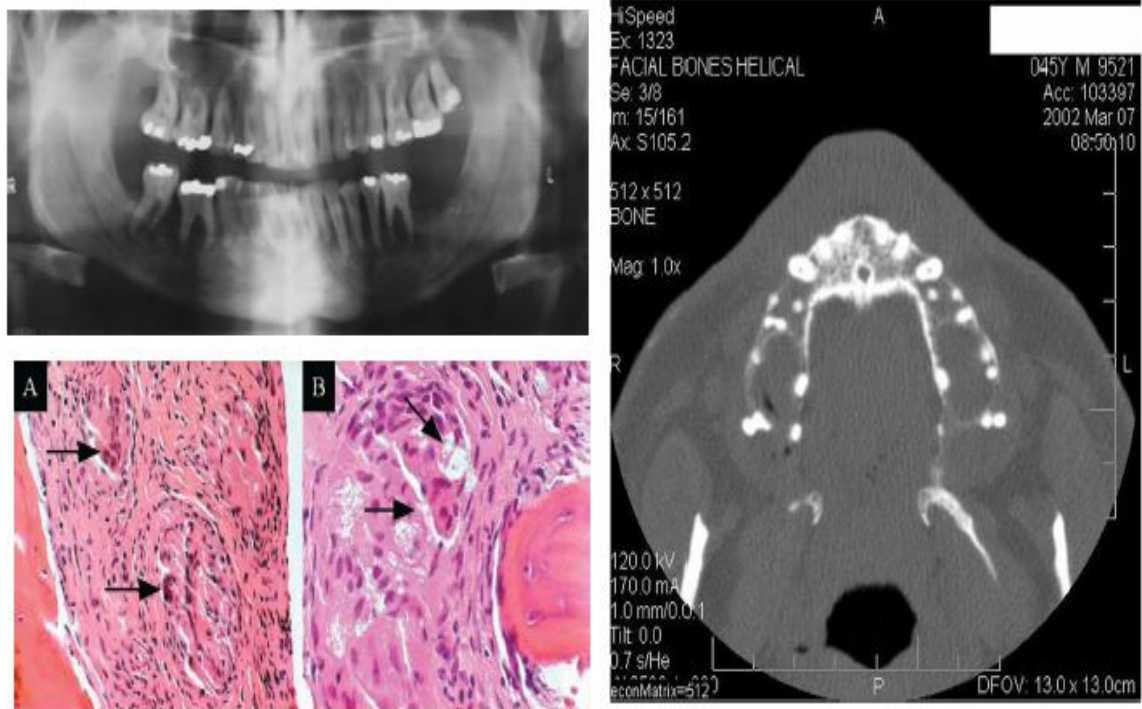
Intraosseous Jaw Sarcoidosis

Reference	Age	Race/Gender	Chief Complaint	Location	Management
Localized bone loss					
Poe, 1943 ¹¹	41	B/F	Pain left ear	Posterior mandible	NA
Kalman et al., 1954 ¹²	54	W/F	Pain/lump	Anterior maxilla	Curettage
MacDonald et al., 1985 ¹³	45	W/F	Dull pain	Anterior mandible	Exploration
Thomas et al., 1976 ¹⁴	30	B/M	Pain right TMJ	Right TMJ	Steroids
Hillerup., 1976 ¹⁵	22	NA	Mandibular lesion	Posterior mandible	Curettage
Betten et al., 1976 ¹⁶	49	W/M	None	Posterior mandible	Curettage
Schwartz, 1981 ¹⁷	29	W/F	TMJ pain	Mandible condyle	Condylectomy
Aragon et al., 1982 ¹⁸	25	B/F	Painful gums	Anterior maxilla	Extraction
Cohen et al., 1982 ¹⁹	59	W/F	Non-healing socket	Posterior mandible	Curettage
Verheijen-Breemhaar et al., 1987 ²⁰	28	NA/F	Loose teeth	Anterior maxilla	Extraction
Hildebrand et al., 1990 ²¹	41	B/M	Nasal obstruction	Anterior maxilla	Steroids
Rubin et al., 1991 ²²	25	B/F	None	Anterior maxilla	NA
Klesper et al., 1994 ²³	16	W/F	Loose teeth	Posterior maxilla	Steroids
Clayman et al., 1998 ²⁴	35	B/F	Loose teeth	Anterior maxilla	NA
Hong et al., 2000 ²⁵	40	B/M	Loose teeth	Anterior maxilla	Steroids
White et al., 2000 ²⁶	37	W/M	Maxillary bone loss	Posterior maxilla	Remission
Krajekian et al., 2002 ²⁷	31	W/M	Loose teeth	Posterior mandible	Surgery and steroids
Generalized bone loss					
Van Swol, 1973 ²⁸	22	B/F	Tooth mobility	Maxilla/mandible	NA
Cohen et al., 1981 ²⁹	35	W/F	Swollen mandible	Maxilla/mandible	Remission
Makris et al., 1983 ³⁰	27	B/F	None	Maxilla/mandible	NA

NA = not available; B = black; W = white; F = female; M = male; TMJ = temporomandibular joint.

Tabell 4: 21 kasus som beskriver intraosseous sarkoidose (13).

Mulige kliniske funn: I de tilfeller man har funnet intraosseous sarkoidose i kjevebein har dette i flere kasus vært akkompagnert av aggressiv periodontitt og løse tenner. Det er også funnet andre kliniske symptom, eksempelvis tetthet i nesen, smerter i kjever og kjeveledd, hovne lymfeknuter i hode/hals-regionen eller lokale hevelser (12, 13, 24, 40, 45). Man kan finne rødlige, harde knuter og flekker i ansiktet, spesielt på kinn og ved nese, og pasienten kan ha samme type lesjoner på armene. Lymfadenitt kan forekomme. Røntgenbilder kan vise strukturendringer i områder med mobile tenner. Det kan være diffuse oppklaringer med resorpsjon av bein.



Figur 21: OPG som viser beinresorpsjon i begge kjever, CT viser resorpsjon av bein i okj tunnelering av cortical bein i ukj, biopsi fra underkjeve som viser granulomatøs betennelse (13).

Del III. Diskusjon og konklusjon

Sarkoidose er en relativt sjelden diagnose i Norge. Det er en betennelsessykdom som danner knutelignende granulomer (granulomatøs betennelse) i ulike organer og vev.

Sykdomsetiologien er ikke fullstendig kartlagt, og flere teorier har blitt foreslått, inkludert ulike mikrobiologiske og immunologiske mekanismer. Det er imidlertid klart at patogenesen for utvikling av den granulomatøse betennelsen er multifaktoriell.

I de tidligere publiserte data av orale lesjoner hos sarkoidosepasienter, vises det til variable steder i munnhulen. Hyppigst forekommer slike forandringer i kinn og slimhinner, og sjeldnere i kjevebein med resorpsjon av bein og mobilitet av tenner. Lepper, tunge og gane er de minst vanlige stedene for orale manifestasjoner.

For å bekrefte diagnosen sarkoidose i munnhulen kreves det en patologisk-anatomisk diagnose gjennom en representativ biopsi av forandringen, som sammenfattes med øvrige funn. For å sette riktig diagnose må en basere seg på kliniske og røntgenologiske funn som suppleres med biopsier som viser granulomatøs betennelse. Orale bløtvevslesjoner av sarkoidose er knuteaktige, og kan være svært vanskelig å skille klinisk fra andre slimhinneforandringer i munnhulen.

Differensialdiagnoser til oral sarkoidose kan være granulomatøse med polyangiitt (tidligere kjent som Wegeners granulomatose), orale manifestasjoner av Morbus Crohn, tuberkulose, Sjøgrens syndrom, syfilis, granulomatøs cheilit, parasittsykdommer og andre munninfeksjoner. Klinisk slimhinneundersøkelse bør kunne skille sykdommen fra mindre sannsynlige differensialdiagnoser som narkotikamisbruk og allergiske reaksjoner på medikamenter. Ved gingival overvekst er det viktig å skille fra legemiddelindusert gingival overvekst samt infeksjon.

Tannpleierens rolle i behandling av gingivale manifestasjoner gjennomføres gjennom hygiene fase etter lignende regime som for andre pasienter med periodontale problem. Depurasjon, scaling og profesjonell tannrengjøring er viktig for å forebygge ytterligere periodontale problem, og det er nødvendig med god kommunikasjon med pasienten for å oppnå forståelse og motivasjon til god munnhygiene. Hyppige innkallinger for kontroll på klinikken anbefales. Gingival overvekst kan også behandles med gingivektomi som kan sendes inn for histopatologisk undersøkelse. Lokal patologi som eksempelvis sekundærinfeksjon må naturligvis behandles.

Ved hevelse av spyttkjertlene opplever denne pasientgruppen munntørrehet (xerostomi eller hyposalivasjon). De trenger riktig motivasjon og informasjon om forebygging og behandling fra tannhelsetjeneste. Mulig årsakssammenheng mellom sykdommen og oral helse må

resultere i en individuell behandlingsplan. Best resultat ventes å oppnås ved god munnhygiene, faste måltider og rikelig drikking av vann, men også fluor produkter som virker stimulerende på spyttsekresjon kan være nødvendig. Samt hyppig innkalling til kontroll, veiledning og motivasjon hos tannpleier eller tannlege kan være avgjørende for resultatet. NSAIDs kan vurderes som behandling av smertefulle lesjoner, men pasientens fastlege bør styre medikamentell behandling av grunntilstanden. Tett samarbeid med pasientens fastlege vedrørende sykdommen er viktig for å legge til rette for god oral helse hos denne pasientgruppen. Orale manifestasjoner av sarkoidose er relativt sjeldent, men flere av kasusrapportene vi har gjennomgått i denne oppgaven beskriver forandringer i munnhulen som første tegn på sykdommen. Bevissthet og kunnskap blant tannhelsepersonell om sykdommen kan derfor være viktig for at pasienten får riktig behandling så tidlig som mulig.

Konklusjon

Ved klinisk mistanke om oral sarkoidose bør dette bekreftes med en biopsi, særlig dersom pasientens grunntilstand ikke er kjent, slik at vedkommende kan henvises til riktig instans for videre undersøkelser. Det er viktig at sarkoidosepasienter følges nøye opp av tannhelsepersonell og gis nødvendig informasjon om sykdommen, samt om viktigheten av god munnhygiene og hyppige kontroller for å forebygge utvikling av ytterligere patologiske prosesser i munnhulen.

Litteraturliste

1. Mihailovic-Vucinic V, Sharma OP, SpringerLink (Online service). Atlas of Sarcoidosis Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Features. London: Springer London; 2005.
2. Polychronopoulos VS, Prakash UB. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(5):1371-80.
3. Sharma OP. Sarcoidosis: a historical perspective. *Clin Dermatol*. 2007;25(3):232-41.
4. English JC, 3rd, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):725-43; quiz 44-6.
5. Drent MC, U. Sarcoidosis. *European Respiratory Society Journal Ltd* September 2005 September 2005. 1 p.
6. Fyrand O. [Caesar Boeck and Boeck's sarcoid]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2001;121(21):2520-1.
7. Behera D. Textbook of Pulmonary Medicine by Dr D.Behera. Second ed. Jaypee Brothers Medical Publishers(P) LTD 2010 2010. 1384-414 p.
8. Al-Azri AR, Logan RM, Goss AN. Oral Lesion as the first Clinical Presentation in Sarcoidosis: A Case Report. *Oman Med J*. 2012;27(3):243-5.
9. Pierce TB, Margolis M, Razzuk MA. Sarcoidosis: still a mystery? *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001;14(1):8-12.
10. Guzel A, Koksall N, Aydin D, Aslan K, Goren F, Karagoz F. A rare clinical presentation of sarcoidosis; gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(4):e280-2.
11. Spagnolo P. Sarcoidosis: a Critical Review of History and Milestones. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1):1-5.
12. Suresh L, Radfar L. Oral sarcoidosis: a review of literature. *Oral Dis*. 2005;11(3):138-45.
13. Suresh L, Aguirre A, Buhite RJ, Radfar L. Intraosseous sarcoidosis of the jaws mimicking aggressive periodontitis: a case report and literature review. *J Periodontol*. 2004;75(3):478-82.
14. Tarpley TM, Jr., Anderson L, Lightbody P, Sheagren JN. Minor salivary gland involvement in sarcoidosis. Report of 3 cases with positive lip biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972;33(5):755-62.
15. Chen ES, Moller DR. Etiologies of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1):6-18.
16. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am*. 2005;49(1):203-21, x.
17. Eishi Y. Etiologic aspect of sarcoidosis as an allergic endogenous infection caused by *Propionibacterium acnes*. *Biomed Res Int*. 2013;2013:935289.
18. Schupp JC, Tchaptchet S, Lutzen N, Engelhard P, Muller-Quernheim J, Freudenberg MA, et al. Immune response to *Propionibacterium acnes* in patients with sarcoidosis--in vivo and in vitro. *BMC Pulm Med*. 2015;15:75.
19. Bouaziz A, Le Scanff J, Chapelon-Abric C, Varron L, Khenifer S, Gleizal A, et al. Oral involvement in sarcoidosis: report of 12 cases. *QJM*. 2012;105(8):755-67.
20. Al-Tubaikh JA, SpringerLink (Online service). *Internal Medicine An Illustrated Radiological Guide*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
21. Holzmann RD, Astner S, Forschner T, Sterry G. Scar sarcoidosis in a child: case report of successful treatment with the pulsed dye laser. *Dermatol Surg*. 2008;34(3):393-6.

22. Kadiwala SA, Dixit MB. Gingival enlargement unveiling sarcoidosis: Report of a rare case. *Contemp Clin Dent*. 2013;4(4):551-5.
23. Chisholm DM, Lyell A, Haroon TS, Mason DK, Beeley JA. Salivary gland function in sarcoidosis. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1971;31(6):766-71.
24. Hillerup S. Diagnosis of sarcoidosis from oral manifestation. *Int J Oral Surg*. 1976;5(2):95-9.
25. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral pathology clinical pathologic correlations*. 6th ed ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders; 2012.
26. Rudralingam M, Nolan A, Macleod I, Greenwood M, Heath N. A case of sarcoidosis presenting with diffuse, bilateral swelling of the salivary glands. *Dent Update*. 2007;34(7):439-40, 42.
27. Vairaktaris E, Vassiliou S, Yapijakis C, Papakosta V, Kavantzias N, Martis C, et al. Salivary gland manifestations of sarcoidosis: report of three cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(7):1016-21.
28. Brean A, Bekkelund SI. [Neurosarcoidosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2003;123(5):645-7.
29. Margaret J. Fehrenbach SWH. *Illustrated Anatomy of the head and neck*. *australian dental journal*. 2012:318.
30. Kowalczyk JP, Ricotti CA, de Araujo T, Drosou A, Nousari CH. "Strawberry gums" in sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5 Suppl):S118-20.
31. Marcoval J, Mana J. Specific (granulomatous) oral lesions of sarcoidosis: report of two cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(3):e456-8.
32. Motswaledi MH, Khammissa RA, Jadwat Y, Lemmer J, Feller L. Oral sarcoidosis: a case report and review of the literature. *Aust Dent J*. 2014;59(3):389-94.
33. Kolokotronis AE, Belazi MA, Haidemenos G, Zaraboukas TK, Antoniadis DZ. Sarcoidosis: oral and perioral manifestations. *Hippokratia*. 2009;13(2):119-21.
34. Kasamatsu A, Kanazawa H, Watanabe T, Matsuzaki O. Oral sarcoidosis: report of a case and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(6):1256-9.
35. Marie I, Proux A, Levesque H, Bony-Rerolle S, Chenal P. Tongue involvement revealing sarcoidosis. *QJM*. 2008;101(11):909-11.
36. Serrat Soto A, Lobo Valentin P, Redondo Gonzalez LM, Sanz Santa Cruz C, Verrier Hernandez A. Oral sarcoidosis with tongue involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(6):668-71.
37. van Maarsseveen AC, van der Waal I, Stam J, Veldhuizen RW, van der Kwast WA. Oral involvement in sarcoidosis. *Int J Oral Surg*. 1982;11(1):21-9.
38. Koike K, Ide K, Shiratsuchi H, Nakashima T, Umezaki T, Komune S. Sarcoidosis of the tongue: a case report. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(1):131-3.
39. Moretti AJ, Fiocchi MF, Flaitz CM. Sarcoidosis affecting the periodontium: a long-term follow-up case. *J Periodontol*. 2007;78(11):2209-15.
40. Verheijen-Breemhaar L, de Man K, Zondervan PE, Hilvering C. Sarcoidosis with maxillary involvement. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987;16(1):104-7.
41. Antunes KB, Miranda AM, Carvalho SR, Azevedo AL, Tatakis DN, Pires FR. Sarcoidosis presenting as gingival erosion in a patient under long-term clinical control. *J Periodontol*. 2008;79(3):556-61.
42. Armstrong C, Napier S, Linden GJ. Sarcoidosis with gingival involvement: a case report. *J Periodontol*. 2004;75(4):608-12.
43. Watts KD. Sarcoid of the gingivae: a case report. *Br J Oral Surg*. 1968;6(2):108-13.
44. Tripathi P, Aggarwal J, Chopra D, Bagga S, Sethi K. Sarcoidosis presenting as isolated gingival enlargement: a rare case entity. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(11):ZD25-6.

45. Hong J, Farish SE. Intraosseous sarcoidosis of the maxilla: case report. J Oral Maxillofac Surg. 2000;58(4):435-9.