

Kontaktallergi i munnhulen

Sammendrag

Kontaktallergiske reaksjoner i munnslimhinne er relativt sjeldent, men kan være årsak til sykdom i munnslimhinnen. Orale lichenoid reaksjoner etter kontakt med tannrestaureringer, særlig amalgamfyllinger, er blant de vanligste kliniske reaksjoner. Subjektive symptomer, slik som brennende munn-syndrom, kan ha en kontaktallergisk komponent, men etiologien er uklar og kompleks. Tilsetningsstoffer i matvarer og orale hygieneprodukter kan forårsake munnslimhinnereaksjoner av kontaktallergisk natur. Epikutantest er et diagnostisk standardverktøy og brukes av hudleger. Testen har begrenset verdi alene. Riktig tolking av testresultatets kliniske relevans er avgjørende.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Tore Morken

tmorke@online.no
Bergen hudlegeklinik
Valkendorfs gate 9
5012 Bergen

Nils Roar Gjerdet

Odontologisk institutt
Universitetet i Bergen

Kontaktallergi oppstår når det utvikles en hypersensitivitetsreaksjon mot en småmolekylær substans som penetrerer hud eller slimhinne. Den småmolekylære substansen (haptenet) danner et kompleks med autologt HLA-protein. Dette haptene-protein-komplekset blir så av antigenpresenterende celler (langerhansceller) i hud eller slimhinne presentert for T-lymfocytter, som sensibiliseres. De prolifererer, og i løpet av 7–10 dager er det et tilstrekkelig antall slike sensibiliserte T-lymfocytter til at de kan sette i gang en kontaktallergisk reaksjon (type IV-reaksjon) ved ny eksponering for antigenet.

For europeere er nikkel og parfymekomponenter de vanligste kontaktallergenene, bedømt ut fra resultater av epikutantester (1). Flere av disse substansene brukes også i

odontologisk virksomhet, f.eks. eugenol, som inngår i parfymemiks i europeisk standard epikutanserie.

Kontaktallergiske reaksjoner i munnslimhinnen er likevel relativt sjeldent forekommende, og munnslimhinnen synes generelt å være mer resistent mot slike reaksjoner enn huden (2). Dette kan delvis skyldes forskjeller mellom hud og slimhinne når det gjelder anatomi og lokalt miljø. I munnslimhinnen er det ikke noe hornlag med barrierefunksjon og lagringskapasitet (unntatt i tannkjøtt og den harde gane). Der er ingen lipidsekresjon, men i stedet en kontinuerlig salivaflo som vasker bort fremmede substanser. Det er ukjent om disse forskjellene er relevante som forklaring på den lave forekomsten av kontaktallergiske reaksjoner på slimhinner. De cellulære komponentene som er nødvendige for en type IV-reaksjon, er til stede også i munnslimhinnen. Det er ikke fastslått om man kan sensibiliseres for stoffer ved eksponering gjennom munnslimhinne alene eller om det kun skjer en utløsning av eksisterende sensibilitet. Induksjon av toleranse (hos ikke-sensibiliserte) kan muligens skje via munnslimhinnen (3).

Intraoral kontaktallergi kan inndeles i tre kategorier: allergi forårsaket av odontologiske biomaterialer, allergi forårsaket av matvarer og allergi forårsaket av orale hygieneprodukter (4). Kliniske tegn på kontaktallergi kan være lichenoid kontaktlesjoner, generalisert stomatitt, systemisk kontaktdermatitt eller kun subjektive manifestasjoner som hypersialoré og brennende munn-syndrom (burning mouth syndrome) (4, 5).

Kontaktallergi av odontologiske biomaterialer

Munnslimhinneaffeksjon i form av allergisk kontaktstomatitt eller allergiske lichenoid kontaktlesjoner er beskrevet for ulike metaller: kvikksølv i amalgamfyllinger (6, 7), nikkel eller krom i apparatur for tannregulering eller kroner/broer, kobolt i partielle proteser med metallskjelett, palladium i kroner/broer (8) og gull (9–11). Også andre restaureringsmaterialer, f.eks. plast, kan være årsak til slike reaksjoner (12, 13). Subjektive plager av typen brennende munn-syndrom kan ha en allergisk komponent, men generelt er det komplekse, uklare og usikre årsaksforhold ved slike plager (14).

Nikkel og krom

Disse er blant de vanligste kontaktallergenene (1). De inngår i materialer for tannregule-

ring (ortodonti). Hos eldre personer er det aktuelt å bruke kobolt-krom-legeringer i delproteser (partielle proteser). For fastsittende proteser, dvs. kroner og broer, har det ikke vært vanlig å bruke nikkelbaserte legeringer i Norge, men bruken av slike legeringer øker, blant annet i forbindelse med tannbehandling utført i utlandet (15).

Apparatur for tannregulering er ofte laget av rustfritt stål, dvs. nikkel, krom, molybden og jern. Det kan bli frigitt bl.a. nikkel, og det forekommer reaksjoner en sjelden gang, oftest der apparaturen er i kontakt med hud (16). Spørsmålet om utvikling av immunologisk toleranse er interessant. Det er forhold som tyder på at en forutgående oral eksponering for nikkel, f.eks. fra tannregulering, kan indusere en toleranse mot senere nikkelrelaterte reaksjoner, f.eks. i forbindelse med piercing og bruk av nikkelholdige smykker (16, 17).

Amalgam

Dette er et tannfyllingsmateriale som brukes stadig mindre, men amalgamfyllinger har lang varighet, og derfor er det mange slike fyllinger i befolkningen. Lokale reaksjoner ved amalgamfyllinger er blant de hyppigste materialrelaterte reaksjonene i munnslimhinnen. Begrepet orale lichenoid kontaktlesjoner brukes om lokaliserte lichen planus-liknende forandringer som utvikles i kontakt med tannrestaureringer (fig 1). Kliniske tegn og histopatologiske forandringer assosiert med slike lichenoid kontaktlesjoner og oral lichen planus er svært like (fig 2). Det finnes ingen sikker metode som kan skille disse tilstandene.

Amalgam kan utløse orale lichenoid kontaktlesjoner, og kvikksølv er den viktigste etiologiske faktor (18, 19). Utskiftning av amalgamrestaureringer gir resolusjon eller bedring av slike lesjoner i mange tilfeller. Den



Hovedbudskap

- Kontaktallergiske reaksjoner i munnslimhinne er sjeldent
- Lokale lichenoid reaksjoner etter kontakt med tannfyllinger, spesielt amalgamfyllinger, er de vanligste intraorale reaksjonene av allergisk natur
- Funn ved epikutantesting, som utføres av hudleger, må alltid sammenholdes med kliniske opplysninger for å vurdere funnets relevans

topografiske relasjon mellom orale lichenoid kontaktlesjoner og amalgamrestaurering er en nyttig prognostisk markør, men ikke en konklusiv indikator på utfall av amalgamfjerning (20). Resultater fra observasjonsstudier viser også at epikutantesting har begrenset verdi som indikator på om utskiftning av amalgamrestaureringer vil gi bedring. 90 % av dem med orale lichenoid kontaktlesjoner og positiv epikutantest blir bedre etter fjerning av amalgamrestaureringer, men det gjør også 68 % av dem som har negative epikutantester. Uavklarte lokale immunologiske effekter av annen karakter enn kontaktallergi kan være årsaken til orale lichenoid kontaktlesjoner utløst av amalgam hos personer med negativ epikutantest (20).

Legeringer av gull og andre edelmetaller

Gullallergi har fått mye oppmerksomhet i medisinsk og odontologisk litteratur i løpet av det siste tiåret. I noen undersøkelser er gull det hyppigste kontaktallergen nest etter nikkel (21). Studier tyder på at kontaktallergi overfor gull er korrelert til tilstedeværelse av dentalt gull (10, 11). Dentale legeringer kan ha et gullinnhold som varierer mellom 10 % og nesten 90 % i vekt. Det er holdepunkter for å tro at gull kan frigjøres i små mengder fra dentale gullegeringer i et biologisk miljø (22). Det viser seg imidlertid at den kliniske relevans av en påvist kontaktallergi overfor gull samlet sett er liten. Ved lokale inflammatoriske reaksjoner, derimot, har kontaktallergi overfor gull vist seg å kunne være klinisk relevant, vurdert ut fra kasuistiske rapporter. Aktuelle kliniske funn er orale lichenoid kontaktlesjoner eller lokal stomatitt topografisk relatert til gullholdige tannrestaureringer. Ved stomatitt uten klar topografisk relasjon eller ved subjektive symptomer alene, f.eks. brennende munn-syndrom, er sannsynligheten langt mindre for at en eventuell samtidig gullallergi er klinisk relevant (10). Det finnes dog kasuistiske meddelelser der man omtaler bedring av brennende munn-syndrom etter fjerning av dentalt gull der gullallergi er påvist (5).

Edelmetallet palladium benyttes i enkelte dentale legeringer. Det er en tendens til at nikkel og palladium begge gir reaksjoner i samme epikutantest (23, 24), noe som begrunner fraråding av bruk av palladiumholdige legeringer hos nikkelallergikere.

Plaststoffer

Plaststoffer, som ofte inneholder metakrylater, brukes i økende grad i tannfyllingsmaterialer og tilhørende materialer som skal binde fyllingene til tannsubstansen («bonding»). I ureagert form har mange av disse stoffene potente allergene egenskaper (25). Herdede metakrylater, derimot, har ikke sterke allergene egenskaper som gir intraorale kontaktallergiske reaksjoner, selv om det er rapportert enkelttilfeller (26–28). Det er antydnet at brennende munn-syndrom i

forbindelse med plastmaterialer i avtakbare proteser kan skyldes en kontaktallergi (29), men etiologien er uavklart (14).

Det er foreløpig ingen alarmerende økning av rapporter om pasientreaksjoner på plastbaserte tannfyllingsmaterialer, men man ønsker å overvåke utviklingen (30). Uherdede plaststoffers allergene egenskaper innebærer derimot en risiko for tannhelsepersonell. I Finland er tannlegene den yrkesgruppen som har høyest risiko for å utvikle en yrkesrelatert allergisk kontaktdermatitt (31). Allergisk kontaktdermatitt overfor metakrylater presenterer seg oftest som et fingertuppeksem som kan påvirke den yrkesmessige funksjon i betydelig grad.

Matvarer og orale hygieneprodukter

Av hyppig forekommende kontaktallergener blant parfymestoffer er kanelalkohol og kanelaldehyd. Kanel er mye brukt som krydder i matvarer, sukkertøy, tyggegummi, tannpasta og munnskyllemidler. Det er vanligvis smaksstoffer som er involvert i reaksjoner mot for eksempel tannpasta (32, 33).

Det er rapportert intraorale kontaktallergiske reaksjoner hos personer med parfymeallergi. Det kliniske bildet er heterogent og kan omfatte erytem, deskvamasjon, urtikariell hevelse og brennende smerte (4). Lesjonene har gjerne et fokalt preg, med aksentuasjon der eksponeringen mot allergenet er størst. Labial og bukkal slimhinne og lateralsider av tungen er hyppigst affisert, men munn-gulv og gingiva kan også være involvert. Sjeldnere forekommer en mer generalisert stomatitt (4).

Systemisk kontaktdermatitt

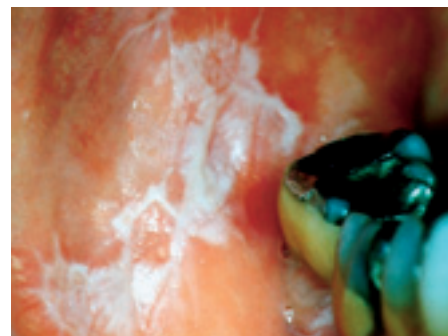
Det er antatt at metaller fra tannrestaureringer i sjeldne tilfeller kan gi systemisk kontaktdermatitt, med eller uten samtidig intraoral affeksjon (11, 34). Noen få enkelttilfeller er publisert, og det dreier seg da om nikkel eller gull. I en dobbeltblind, placebo-kontrollert klinisk studie er det vist at oral nikkeleksponering kan utløse hudreaksjoner hos nikkel-sensitive personer (35).

Å diagnostisere en slik eventuell systemisk kontaktdermatitt og skille den fra andre former for generalisert dermatitt utgjør i seg selv en betydelig klinisk utfordring. En positiv epikutantest i en slik situasjon har lav positiv prediktiv verdi. Systemisk kontaktdermatitt blir i praksis å betrakte som en eksklusjonsdiagnose.

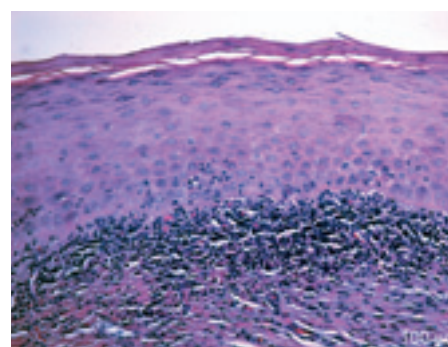
Epikutantesting

Dette er hudlegenes standardverktøy for å belyse kontaktallergi. Testen legges og avleses av hudlege i henhold til dermatologisk etablerte prosedyrer. Lappetester med de aktuelle standardiserte allergener festes på pasientens rygg og fjernes etter to døgn. Testen avleses tre, eventuelt også sju døgn etter at den ble anlagt.

Det er viktig å være klar over epikutantes tens begrensninger som diagnostisk hjelpe-



Figur 1 Uttalt lichenoid kontaktlesjon i kinnslimhinnen ved de innerste jekslene. Tennene har omfattende fyllinger med både amalgam og plast. Foto Arne Geir Grønningsæter, Odontologisk institutt, Universitetet i Bergen



Figur 2 Biopsi av en lichenoid reaksjon i munnslimhinnen i topografisk relasjon til en amalgamfylling. Bemerk keratose på overflaten av epitelet og kronisk betennelse i bindevevet like under epitelet. Foto Anne Chr. Johannesen, Gades Institutt, Haukeland Universitets-sjukehus

middel. En test alene vil kun avsløre om det foreligger en kontaktallergi, ikke om denne har sammenheng med pasientens symptomer. Således må en kontaktallergisk reaksjon påvist ved epikutantest alltid sammenholdes med en vurdering av klinisk relevans. Denne kliniske vurderingen bør gjøres forut for eventuell epikutantesting, gjerne i samråd mellom allmennlege, tannlege og hudlege.

Det finnes ulike testserier for ulike grupper av substanser. Standardserien inneholder de vanligste allergenene vi eksponeres for i dagliglivet. Denne inneholder blant annet nikkel og parfymestoffer. I tillegg finnes det mange spesialserier, f.eks. parfymeserie, kosmetikkserie og akrylatserie og en serie for dentalmaterialer – dentalserien. Denne er aktuell for å teste mot ulike substanser som kan finnes i en rekke odontologiske materialer. Norske hudleger har utarbeidet retningslinjer for indikasjoner for epikutantesting ved mistanke om kontaktallergi overfor odontologiske materialer (ramme 1) (36).

Bidrag fra folketrygden ved reaksjon på tannmateriale

Pasientens tannlege er den viktigste samarbeidspartneren i forbindelse med orale reaksjoner. Bivirkningsgruppen for odonto-

Ramme 1

Indikasjoner for epikutantest ved mistanke om kontaktallergi overfor odontologiske materialer (36)

- Objektive forandringer i munnslimhinne, klinisk forenlig med kontaktreaksjon eller lichenoid reaksjon og topografisk relatert til tannrestaureringer
- Utbrudd av eksem i forbindelse med tannbehandling der annen etiologi ikke er påvist
- Klinisk begrunnet mistanke om kontaktallergi (allergisk kontakteksem) mot en substans som planlegges brukt i tannbehandling

logiske biomaterialer (www.uib.no/bivirkningsgruppen) kan bistå i forbindelse med spørsmål om reaksjoner på materialer.

Personer som reagerer på tannmaterialer, kan under visse forutsetninger få bidrag til utskifting av materialer. Det er pasientens tannlege som er ansvarlig for slike søknader. I tilfelle av lokale lichenoid reaksjoner kreves det at en lege godtgjør at reaksjonene «mest sannsynlig» ikke skyldes en bakenforliggende sykdom. For legen er det i praksis gjerne et spørsmål om en vurdering ut fra kjente medisinske opplysninger og i samråd med pasientens tannlege (37). Når det gjelder trygdebidrag for «fjernreaksjoner», f.eks. systemisk kontaktdermatitt, må det foreligge erklæring fra spesialist i hudsykdommer. Det er ikke et krav at det er utført epikutantesting, men det er ofte naturlig.

Manuskriptet ble godkjent 15.9. 2005.

Litteratur

1. Schnuch A, Geier J, Uter W et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997; 37: 200–9.
2. Fisher AA. Allergic reactions due to metals used in dentistry. *Cutis* 1974; 14: 797–800.
3. Wilkinson JD, Shaw S. Contact dermatitis: Allergic. I: Champion RH, Burton JL, Burns DA et al, red. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwell, 1998: 802–12.
4. De Rossi SS, Greenberg MS. Intraoral contact allergy: a literature review and case reports. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 1435–41.
5. Dal Sacco D, Gibelli D, Gallo R. Contact allergy in the burning mouth syndrome: a retrospective study on 38 patients. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 63–4.
6. Kallus T, Mjör IA. Incidence of adverse effects of dental materials. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 236–40.
7. Axéll T. Hypersensitivity of the oral mucosa: clinics and pathology. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 315–9.
8. Hensten-Pettersen A. Casting alloys: side effects. *Adv Dent Res* 1992; 6: 38–43.
9. Räsänen L, Kalimo K, Laine J et al. Contact allergy to gold in dental patients. *Br J Dermatol* 1996; 134: 673–7.
10. Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 63–6.
11. Vamnes JS, Morken T, Helland S et al. Dental gold alloys and contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 128–33.
12. Blomgren J, Axell T, Sandahl O et al. Adverse reactions in the oral mucosa associated with anterior composite restorations. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 311–3.
13. Björkner B, Niklasson B. Contact allergy to the UV absorber Tinuvin P in a dental restorative material. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 6–7.
14. Pedersen AML, Smidt D, Nauntofte B et al. Burning mouth syndrome. Ætiopatogenetiske mekanismer, symptomatologi, diagnostik og behandling. *Tandlægebladet* 2004; 108: 418–31.
15. Eide R, Morken T, Gjerdet NR. Bivirkningsproblematikk etter tannbehandling i Tyrkia. *Nor Tannlegeforen Tid* 1998; 108: 712–4.
16. Schuster G, Reichle R, Bauer RR et al. Allergies induced by orthodontic alloys: incidence and impact on treatment. Results of a survey in private orthodontic offices in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac Orthop* 2004; 65: 48–59.
17. Van Hoogstraten IM, Andersen KE, Von Blomberg BM et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 441–5.
18. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R et al. Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 263–7.
19. Læijendecker R, Dekker SK, Burger PM et al. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1434–8.
20. Issa Y, Brunton PA, Glenn AM et al. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 553–65.
21. Björkner B, Bruze M, Möller H. High frequency of contact allergy to gold sodium thiosulfate. An indication of gold allergy? *Contact Dermatitis* 1994; 30: 144–51.
22. Begerow J, Neuendorf J, Turfeld M et al. Long-term urinary platinum, palladium, and gold excretion of patients after insertion of noble-metal dental alloys. *Biomarkers* 1999; 4: 27–36.
23. van Loon LA, van Elsas PW, van Joost T et al. Contact stomatitis and dermatitis to nickel and palladium. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 294–7.
24. Kielhorn J, Melber C, Keller D et al. Palladium – a review of exposure and effects to human health. *Int J Hyg Environ Health* 2002; 205: 417–32.
25. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol* 2000; 11: 333–55.
26. Holmstrup P, Axéll T, Björkner B. Allergisk reaktion i mundslimhinden som følge af dentale restaureringer. Hvad kan der gøres? *Tandlækartidningen* 1999; 91: 21–8.
27. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. *Acta Odontol Scand* 1988; 46: 63–5.
28. Hensten-Pettersen A. Skin and mucosal reactions associated with dental materials. *Eur J Oral Sci* 1998; 106: 707–12.
29. Dutree-Meulenberg RO, Kozel MM, van Joost T. Burning mouth syndrome: a possible etiologic role for local contact hypersensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 935–40.
30. van Noort R, Gjerdet NR, Schedle A et al. An overview of the current status of national reporting systems for adverse reactions to dental materials. *J Dent* 2004; 32: 351–8.
31. Kanerva L, Lahtinen A, Toikkanen J et al. Increase in occupational skin diseases of dental personnel. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 104–8.
32. Jones DH, Beltrani VS. Oral mucous membrane contact dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1997; 17: 471–85.
33. Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S et al. Multi-centre study of allergic contact cheilitis from toothpastes. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 216–22.
34. Pigatto PD, Guzzi G. Systemic contact dermatitis from nickel associated with orthodontic appliances. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 100–1.
35. Jensen CS, Menne T, Lisby S et al. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 124–32.
36. Morken T, Helland S, Gjerdet NR et al. Epikutantesting ved mistanke om bivirkninger av dentale materialer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1554–6.
37. Gjerdet NR, Morken T. Epikutantesting ved mistenkte pasientreaksjoner mot odontologiske materialer. *Nor Tannlegeforen Tid* 2002; 112: 380–3.