

HOVEDBUDSKAP

- Akutt nekrotiserende ulcerøs gingivitt (ANUG) er en opportunistisk infeksjon som kan oppstå hos immunsupprimerte pasienter.
- Akutt fall i antallet hvite blodceller (nøytropeni) kan inntreffe for pasienter som står på immunmodulerende medikamenter og dette kan inntreffe flere måneder etter medikamentet er administrert.
- ANUG kan være en manifestasjon av underliggende systemisk sykdom.

FORFATTERE

Andreas Skaale Sælen, overtannlege. Kjevekirurgisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus.

Torbjørn Østvik Pedersen, overtannlege. Kjevekirurgisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og førsteamanuensis ved Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen

Korresponderende forfatter: Torbjørn Ø. Pedersen, Kjevekirurgisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, Jonas Lies vei 65, 5021 Bergen. E-post: Torbjorn.Pedersen@uib.no

Akseptert for publisering 28.11.2024. Artikkelen er fagfellevurdert.

Artikkelen siteres som:
Sælen AS, Pedersen TØ. Akutt nekrotiserende gingivitt på immunsupprimert MS-pasient. Nor Tannlegeforen Tid. 2025; 135: 198-201.

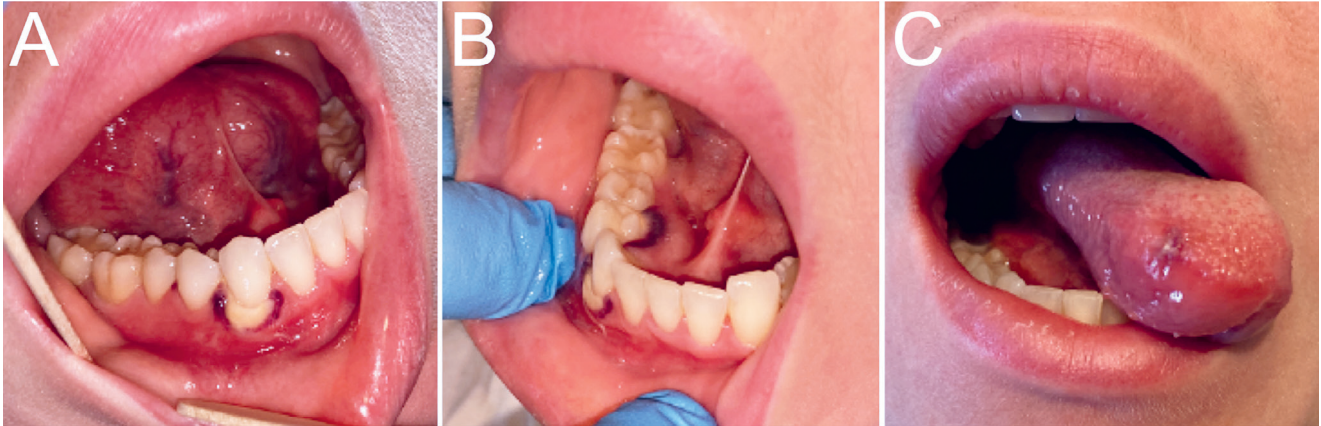
Akutt nekrotiserende gingivitt på immunsupprimert MS-pasient

Andreas Skaale Sælen og Torbjørn Ø. Pedersen

Akutt nekrotiserende ulcerøs gingivitt (ANUG) er en velkjent, men svært sjelden lokal opportunistisk infeksjon i munnhulen som ofte manifesterer seg som et symptom på en underliggende mer alvorlig tilstand. Dette kasuset beskriver forløpet til en 32 år gammel kvinne med multippel sklerose som fikk halvårslige infusjoner med det immundempende medikamentet Rituximab. Omtrent seks måneder etter forrige infusjon utviklet hun et akutt fall i antallet hvite blodceller som resulterte i ANUG og sterke lokale smerter. Hun ble behandlet med bredspekret antibiotika og kolonistimulerende faktor inntil blodverdiene ble normalisert. Lokalt munnstell var også viktig for tilheling av intraorale lesjoner.

Kasusbeskrivelse

Pasienten var en 32 år gammel kvinne med kjent multippel sklerose (MS) som meldte seg til Bergen Legevakt med sterke smerter i fra gingiva høyre underkjeve. Smertene hadde debutert plutselig et par dager i forveien og gradvis økt kraftig på. Hun hadde oppsøkt flere tannleger lokalt og fått ulike svar på hva som var årsak til plagene – både virusinfeksjon og akutt nekrotiserende ulcerøs gingivitt (ANUG) ble foreslått. Hun ble av en tannlege foreskrevet Apocillin 1g x 4 samt Flagyl 400mg x 3 tabletter. Smertene var imidlertid såpass sterke at hun senere samme dag oppsøkte legevakt, og pasienten ble innlagt på kjevekirurgisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus senere samme kveld.



Figur 1. Bilder tatt noen timer etter innleggelse som viser nekrotisk gingivita i 4. kvadrant samt ulcerasjon på tungens høyre side.

Anamnestisk gjennomgang ga informasjon om at pasienten fikk halvårlige rituksimab-infusjoner (MabThera®) ved neurologisk avdeling for sin MS. Hun var også ufør grunnet sykdommen. Siste infusjon ble gitt omtrent 6 måneder tidligere. Blodprøver tatt før denne infusjonen viste neutrofile granulocytter innenfor normalverdier, men hun hadde lave IgG (3,9g/L), IgA (<0,3g/L), og IgM (0,2g/L) verdier. Hun hadde i tillegg arvelig høyt kolesterol og ble medisinerert med Alirokumab-injeksjoner annenhver uke (Praluent® inj, Oppl 150mg/penn). Det siste halvåret hadde hun vært plaget med hyppige infeksjoner i øvre luftveier og hatt flere langvarige antibiotika-kurer samt en kortvarig Prednisolon-kur (30mg i 5 dager) som ble avsluttet omtrent to uker før innleggelse.

Ved innkomst hadde pasienten sterke smerter i gingiva høyre underkjeve med refererende smerter til kjevevinkel og nedad på hals samme side. Hun hadde også smerter fra høyre side tunge. Hun hadde tatt ibuprofen og paracetamol i relativt høye doser samt tre paralgin forte-tabletter de siste timene uten nevneverdig effekt på smertene. Hun hadde høyt blodtrykk (184/124mmHg), høy puls (106 slag/min) og høy respirasjonsfrekvens (22/min). O₂-metningen var på 100 %.

Undersøkelsen avdekket nekrotiserende ulcerøs gingivitt lokalisert til regio tann 43-45. Gingiva bukkalt for tann 43 var åpenbar nekrotisk, mens det ble notert blåsvarte områder på festet gingiva lingualt for tann 44, interdentalpapille 44/45 og 43/44 samt i tilgrensende områder til nekrotisk gingiva bukkalt. Det ble også bemerket et relativt lite sår med sentral nekrose på laterale deler av tungens spiss høyre side. Tannsettet til pasienten var ellers generelt i meget god forfatning og dental hygiene var upåklagelig.

Blodprøver ved innkomst avdekket at pasienten var nøytropen med et nøytrofil-antall på $0,1 \times 10^9/L$ (referanseverdi $1,8-6,9 \times 10^9/L$). C-reaktivt protein (CRP) var på 51 (referanseverdi <5). På

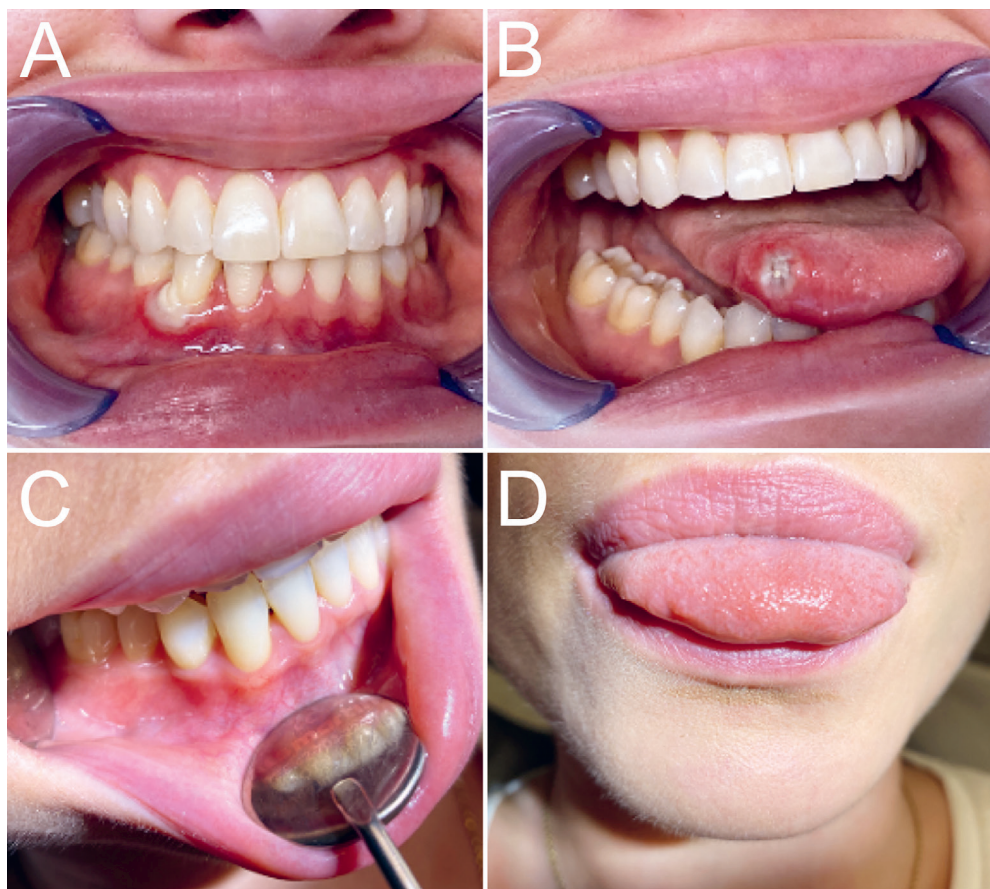
grunn av det svært lave antallet hvite blodceller ble pasienten lagt på isolat og det ble igangsatt antibiotikaregime i henhold til antibiotikaveilederen i sykehus for immunsupprimerte pasienter: Piperacillin og tazobaktam i.v. 4/0,5 g x 3. Vitalia ble overvåket og målt hver 2. time gjennom natten og påfølgende dag – hun lå jevnt stabilt og scoret aldri over 2 på National Early Warning Score 2 (NEWS-2), som er et verktøy for å overvåke klinisk forverring som kan tyde på sepsis (1). Blodkultur viste ingen oppvekst av levende bakterier fra blodbanen.

Etter konferering med infeksjonsmedisiner og hematolog ble det anbefalt infusjon med Filgrastim kolonistimulerende faktor (Accofil®) for å redusere varigheten av nøytropenien. Dette ble gitt på andre dag av innleggelsen. Det ble samtidig gitt en dose humant normalt immunoglobulin (Kiovig®). Tannpleier på avdelingen renset og stelte gingivale ulcer og nekrotiske områder med fortynt hydrogenperoksid, og pasienten skylte munnen med Andolex munnskyllevann (Benzzydamin 1,5mg/mL) flere ganger daglig.

Pasienten opplevde rask bedring av biokjemiske parametre og samtlige målte verdier var igjen innenfor referanseområdene 48 timer etter innleggelse. Klinisk var vitalia stabile gjennom hele forløpet. Lokalt intraoralt så man en rask bedring av de gingivale forholdene i takt med bedring av immunstatus. Ulcer på tunge økte noe i omfang før dette også stabiliserte seg og viste tegn til begynnende tilheling. Pasienten ble utskrevet på dag fem etter innleggelsen, da i velbefinnende.

Diskusjon

Sent inntreffende nøytropeni («late onset neutropenia») etter Rituksimab-infusjoner er veldokumentert, og innebærer at det har gått minst fire uker etter antistoffet er administrert før pasienten utvikler et svært lavt antall hvite blodceller (2). Dette kan inntreffe også flere



Figur 2, A–D. Økende ulcerasjoner i gingiva og særlig på tungen på dag 2 (A og B). Normalisering av gingivale forhold samt på tungen ved kontroll 4 uker etter innleggelse (C og D).

måneder etter siste infusjon (3). Det er anslått at mellom 1,3–27 % av pasienter som blir behandlet med Rituximab blir nøytropene. Rituximab brukes i både kreftbehandling (Non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi) og i behandling av ulike autoimmune sykdommer (eksempelvis revmatoid artritt, pemfigus vulgaris og multippel sklerose) (4), og den sprikende prevalensen av nøytropeni varierer etter hvilken grunntilstand pasientene medisineres for. Hos de fleste vil nøytropen fase være kortvarig og normalisere seg spontant uten utvikling av sekundærinfeksjoner. Oppsummert i en oversiktsartikkel er det beskrevet hypogammaglobulinemi ved infusjon av Rituximab og samtidig bruk av kortikosteroider (3). Hvorvidt dette kan korrelere til økt forekomst av infeksjon er imidlertid ikke grundig kartlagt i litteraturen. For denne pasienten ble Rituximab gitt omtrent 6 måneder tidligere, og hadde gjennomgått behandling med Predisolon to uker før symptomdebut. At hun også stod fast på Alirokumab kan ha påvirket sykdomsforløpet uten at det er funnet korrelasjoner mellom Alirokumab og nøytropeni i litteraturen. Det er beskrevet flere orale manifestasjoner etter bruk av Rituximab, inkludert oral lichenoid reaksjoner og osteonekrose (5, 6), men nekro-

tiserende gingivitt er så vidt oss bekjent ikke beskrevet tidligere. Det er imidlertid kjent at nøytropeni kan resultere i intraorale ulcerasjoner som kan inkludere nekrotiserende gingivitt (7, 8).

Akutt nekrotiserende ulcerøs gingivitt er en opportunistisk infeksjon og en sjelden tilstand. Mikroben som normalt dominerer er fusobakterier og spirocheter. Tilstanden er svært smertefull, og pasientene vil ofte ha generell sykdomsfølelse og feber i mer eller mindre grad. Intraoralt karakteriseres sykdommen av alvorlig inflammet gingivalt vev med karakteristisk nekrose av interdentalpapiller med ofte en «invertering» av interdentalpapiller som følge. Tilstanden begrenses til gingiva og vil ikke overskride den mukogingivale grensen. De underliggende mekanismene for utvikling av tilstanden er dårlig beskrevet, men det er en generell enighet om at det både er lokale og generelle predisponerende faktorer der den viktigste lokale faktoren er dårlig oral hygiene. Pasientens generelle helsetilstand, systemiske sykdommer og ernæringsstatus påvirker også sykdomsutviklingen (9). Denne pasienten hadde meget god oral hygiene, hvilket nok kan ha bidratt til begrenset omfang av intraorale lesjoner. Etter behandling av sin underliggende immunsvikt

i kombinasjon med munnstell, normaliserte infeksjonen seg og man oppnådde symptomfrihet og normale gingivale forhold.

Konklusjon

Dette kasuset beskriver forløpet til en pasient med utelukkende spesifikke, orale symptomer på en alvorlig underliggende systemisk tilstand. Akutt nekrotiserende ulcerøs gingivitt er svært sjeldent og oppstår normalt ikke på immunkompetente pasienter. Dersom det

er mistanke om immunsvikt bør man som allmennpraktiserende tannlege eller privat spesialist ikke kun behandle lokale symptom, men også påse at pasienten blir undersøkt nærmere for potensiell underliggende sykdom.

Takk

Takk til pasienten som har samtykket til publisering.

REFERANSER

1. Welch J, Dean J, Hartin J. Using NEWS2: an essential component of reliable clinical assessment. *Clin Med (Lond)*. 2022;22(6):509-13.
2. Dunleavy K, Hakim F, Kim HK, Janik JE, Grant N, Nakayama T, et al. B-cell recovery following rituximab-based therapy is associated with perturbations in stromal derived factor-1 and granulocyte homeostasis. *Blood*. 2005;106(3):795-802.
3. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(6):699-712.
4. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115-23.
5. Giudice A, Liborio F, Averta F, Barone S, Fortunato L. Oral Lichenoid Reaction: An Uncommon Side Effect of Rituximab. *Case Rep Dent*. 2019;2019:3154856.
6. Javelot MJ, Sergheraert J, Agbo-Godeau S, Levy-Weil F, Laurence S, Goudot P, et al. Rituximab as a trigger factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. A case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020;121(3):300-4.
7. Guneri P, Epstein JB, Bolukbasi G, Spielberger RT. Neutropenic ulcers in oncology: terminology, diagnosis, and management. *Support Care Cancer*. 2023;31(12):716.
8. Tiralì RE, Yalcinkaya Erdemci Z, Cehreli SB. Oral findings and clinical implications of patients with congenital neutropenia: a literature review. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):241-5.
9. Herrera D, Alonso B, de Arriba L, Santa Cruz I, Serrano C, Sanz M. Acute periodontal lesions. *Periodontol* 2000. 2014;65(1):149-77.

ENGLISH SUMMARY

Sælen AS, Pedersen TØ.

Acute necrotizing gingivitis in an immunosuppressed MS-patient

Nor Tannlegeforen Tid. 2025; 135: 198-201.

Acute necrotizing ulcerative gingivitis (ANUG) is a well-known but very rare local opportunistic infection of the oral cavity that often manifests as a symptom of an underlying serious condition. This case describes the course of treatment for a 32-year-old woman with multiple sclerosis who received six-monthly infusions of the immunosuppressive drug rituximab. Approximately six months af-

ter the previous infusion, she developed an acute drop in white blood cell count resulting in ANUG and severe local pain. She was treated with broad-spectrum antibiotics and colony-stimulating factor until the blood values normalized. Local oral care was also important for the healing of intraoral lesions.