

Etiologija heilitisa i najčešće utvrđeni etiološki čimbenici

Blagec, Tadeja

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:009413>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Tadeja Blagec

ETIOLOGIJA HEILITISA I NAJČEŠĆE UTVRĐENI ETIOLOŠKI ČIMBENICI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren na Katedri za dermatovenerologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: prof. dr. sc. Liborija Lugović-Mihić, Katedra za dermatovenerologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Dina Lulić, mag.educ.philol.angl. et mag.educ.philol.croat.

Lektor engleskog jezika: Dina Lulić, mag.educ.philol.angl. et mag.educ.philol.croat.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 31 stranicu

2 tablice

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem prof. dr. sc. Liboriji Lugović Mihić na savjetima i pomoći pri pisanju ovog rada, prošlih, i budućih radova.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i razumijevanju od prvih osnovnoškolskih dana do kraja studija.

Zahvaljujem svojim kolegicama i kolegi iz grupe na nezaboravnim trenucima koje ću zauvijek pamtiti.

ETIOLOGIJA HEILITISA I NAJČEŠĆE UTVRĐENI ETIOLOŠKI ČIMBENICI

Sažetak

Heilitis označavu upalu usnica razne etiologije. Prema nedavno predloženoj klasifikaciji, najčešću skupinu čine pretežno reverzibilni heilitisi u koje spadaju heilitis simpleks, ekfolijativni, angularni, kontaktni/ekcematozni i heilitis uzrokovan lijekovima. Ta skupina heilitisa ima reverzibilni karakter i obično se lako liječi ukoliko se otkrije i ukloni etiološki čimbenik. Heilitis simpleks i ekfolijativni heilitis najčešće su uzrokovani štetnim navikama i boravkom na hladnom zraku koji isušuje usnice. Nadalje, ekfolijativni heilitis također uzrokuju i kronična upalna stanja u organizmu. Angularni heilitis ima najširu etiologiju koja obuhvaća sve, od infektivnih uzročnika, obilježavanja kutova usnica, mehaničkih oštećenja, anatomskih varijacija do nutritivnih deficita. Kontaktni/ekcematozni heilitis uzrokovan je alergijskom reakcijom na neku tvar, a heilitis uzrokovan lijekovima nastaje zbog uzimanja lijekova (najčešće onih koji isušuju usnice, poput retinoida). Drugu skupinu čine pretežno ireverzibilni heilitisi koji su perzistentni i teže se liječe. Iako je etiologija glandularnog i granulomatoznog heilitisa nepoznata, u patofiziologiji spominje se prisutnost nekih drugih bolesti i bolesnikove navike, npr. boravak na suncu i pušenje. Aktinički heilitis uzrokovan je kumulativnim učinkom sunčeva zračenja, a osobito se javlja u osoba starije dobi i svijetle puti. Treću skupinu heilitisa čine oni koji se javljaju u sklopu ostalih dermatoza i sustavnih bolesti kao što su lihen, lupus, pemfigus itd. Etiologija heilitisa kompleksna je i često preklapajuća pa ponekad nije lako odrediti uzrok upale, a time ni odgovarajuće ni pravodobno liječiti bolesnika. Dakle, ponekada tretiranje upalnih promjena usnica zahtijeva interdisciplinarni pristup bolesniku. Posebnu pažnju treba usmjeriti na heilitise iz pretežno ireverzibilne skupine budući da u njih postoji mogućnost maligne alteracije.

Ključne riječi: usnice; heilitis; upala usnica; lezije na usnicama; etiologija

CHEILITIS ETIOLOGY AND THE MOST COMMON ETIOLOGIC FACTORS

Summary

Cheilitis refers to lip inflammations of various etiologies. According to a recently suggested classification, the largest group consists mostly of reversible cheilitides that include cheilitis simplex, exfoliative cheilitis, angular cheilitis, contact/eczematous cheilitis, and drug-induced cheilitis. That cheilitis group is of reversible character and can usually be treated easily if the etiologic factors are discovered and removed. Cheilitis simplex and exfoliative cheilitis are most commonly caused by bad habits and cold air which dries out the lips. Moreover, exfoliative cheilitis is also caused by chronic inflammations. Angular cheilitis has the widest etiology which includes infectious agents, licking the corners of the lips, mechanical damage, anatomical variations, and nutrient deficiencies. Contact/eczematous cheilitis is caused by an allergic reaction to a certain substance, while the drug-induced cheilitis occurs because of medications (usually the ones that dry out the lips, such as retinoid). According to the previously mentioned classification, the second group consists mostly of irreversible cheilitides which are persistent and difficult to cure. Although the etiology of cheilitis glandularis and granulomatous cheilitis is unknown, pathophysiology mentions the presence of other diseases and patients' habits such as smoking and sun exposure. Actinic cheilitis is caused by the cumulative effects of sunlight exposure and usually affects older and lighter-skinned people. The third group of cheilitides is made up of those cheilitides that appear as a part of other dermatoses and systemic diseases, such as lichen, lupus, pemphigus, etc. Because the cheilitis etiology is complex and often overlapping, determining the cause of the inflammation and consequently the accurate treatment can sometimes be difficult. Therefore, treating lip inflammations can occasionally require an interdisciplinary approach. Cheilitides that belong to the irreversible group should be given additional attention because there is a possibility of a malignant alteration.

Keywords: lips; cheilitis; lip inflammation; lip lesions; etiology

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. ETIOLOGIJA HEILITISA.....	3
2.1. Pretežno reverzibilni heilitisi	
2.1.1. Heilitis simpleks.....	4
2.1.2. Eksfolijativni heilitis.....	5
2.1.3. Angularni heilitis.....	6
2.1.4. Kontaktni/ekcematozni heilitis.....	7
2.1.5. Heilitis uzrokovan lijekovima.....	9
2.2. Pretežno ireverzibilni heilitisi	
2.2.1. Aktinički heilitis.....	11
2.2.2. Glandularni heilitis.....	12
2.2.3. Granulomatozni heilitis.....	14
2.2.4. Plazmastanični heilitis.....	15
2.3. Heilitisi povezani s dermatozama i sustavnim bolestima	
2.3.1. Eritematozni lupus.....	16
2.3.2. Lihen planus.....	17
2.3.3. Pemfigus i pemfigoid.....	18
2.3.4. Angioedem.....	18
3. RASPRAVA.....	19
4. ZAKLJUČAK.....	23
5. LITERATURA.....	25
6. ŽIVOTOPIS.....	30

Popis skraćenica

m.	mišić (lat. <i>musculus</i>)
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
MHC	glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. <i>Major Histocompatibility Complex</i>)
IgE	imunoglobulin E (engl. <i>Immunoglobulin E</i>)
UV	ultraljubičasto (engl. <i>Ultraviolet</i>)
n.	živac (lat. <i>nervus</i>)
TNF	faktor tumorske nekroze (engl. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)

Gornja usnica proteže se superiorno od baze nosa (*columella*), lateralno do nazolabijalnih brazda i inferiorno do slobodnog ruba vermilion. Donja usnica proteže se superiorno od slobodnog ruba vermilion, lateralno do komisura i inferiorno do labiamentalne brazde (1, 2). Uzduž gornje granice vermilion i kože nalaze se dva paramedijalna uzdignuća vermilion koji formiraju Cupidov luk. Dio gornje usnice je i filtrum koji je smješten između Cupidova luka inferiorno i nosne kolumele superiorno. Labiamentalna brazda dio je donje usnice i proteže se horizontalno u obliku obrnutog slova U, a intraoralno označava labiogingivalni sulkus (1). Oralne komisure kutovi su usnica gdje se sastaju gornja i donja usnica (3). Cirkumferentno uzduž granice vermilion nalazi se linija blijede kože koja naglašava razliku u boji između usnica i normalne kože (1). Glavni je mišić usnica *m. orbicularis oris*, a ostali su *m. depressor anguli oris*, *depressor labii inferioris*, *mentalis*, *levator labii superioris*, *levator labii superioris alaeque nasi*, *levator anguli oris* i *m. risorius* (1). S vanjske strane usnice su prekrivene kožom, a s unutarnje sluznicom (3). Vermilion označava prijelaznu zonu između kože i sluznice te se nalazi samo u ljudi. Vermilion nema dlaka ni znojnih žlijezda koje se inače nalaze u koži, ali ovdje se mogu naći lojne žlijezde (Fordyce granule) (3). Palpacijom usnica osjete se pomične multiple papule veličine od 2 do 4 mm koje predstavljaju male žlijezde slinovnice koje luče mješovitu slinu (2). Epitel vermilion karakterističan je, s vrlo tankim kornealnim slojem i naglašenim svijetlim slojem (3). Usnice su vrlo bogato prokrvljene i zato su u bijelaca roze do crvene boje, dok je u osoba crne rase bazalni sloj bogat melanocitima koji im daju tamniju boju (3).

Na usnicama se mogu manifestirati lokalna, ali i sustavna upalna, alergijska, iritativna i neoplastična stanja (2). Takve promjene nazivaju se heilitisom. Dakle, heilitis označava upalu usnica razne etiologije. U literaturi se navode razne podjele heilitisa (4, 5, 6, 7). Prema nedavno predloženoj klasifikaciji Lugović-Mihić i sur., heilitisi se mogu podijeliti u tri skupine: pretežno reverzibilni, pretežno ireverzibilni te heilitisi povezani s dermatozama i sustavnim bolestima (8).

Kako je etiologija heilitisa vrlo široka i preklapajuća, svrha ovog rada bila je prikazati etiološke čimbenike povezane s pojavom heilitisa temeljem uvida u aktualne literaturne podatke, s ciljem postizanja što kvalitetnijeg i odgovarajućeg liječenja bolesnika.

2. ETIOLOGIJA HEELITISA

2.1. Pretežno reverzibilni heilitisi

Pretežno reverzibilni heilitisi, u skladu sa svojim nazivom, prolaze uklaňanjem rizičnih čimbenika, a njihova je karakteristika da kraće traju i vrlo često se lako i učinkovito liječe (8, 9). U tu skupinu pripadaju: heilitis simpleks, ekfolijativni heilitis, angularni heilitis, kontaktni/ekcematozni i lijekovima induciran heilitis (8). Pretežno reverzibilni heilitisi češće se pojavljuju od ostalih skupina heilitisa (9).

2.1.1. Heilitis simpleks

Heilitis simpleks (*heilitis sicca, chapped lips*) jedan je od najčešćih oblika heilitisa (8, 10). Obično je povezan s promjenama lokalnog uzroka, dok sistavne bolesti mogu dodatno pojačati vulnerabilnost sluznice te povećati šansu da će se bolest razviti u kompliciranijem obliku (11). Najčešće je uzrokovan mehaničkom iritacijom u smislu ponavljalog grickanja i žvakanja usnica (*cheilophagia*), štetnim navikama koje mogu biti pokazatelji psihičkog stresa ili kompulzivnog poremećaja (10). Jedan je od vrlo čestih uzroka i oblizivanje pa se po nekim autorima spominje podtip *lip licking cheilitis* (8). Oblizivanje usnica uklanja uljni film na površini koji ih štiti od gubitka vlage, odnosno dehidracije, što dovodi do pucanja kože usnica (8). Slina pogoduje upali tako što njeni probavni enzimi mogu iritirati usnice uklaňanjem vlažnosti i uzrokoňanjem evaporacije (8). *Cheilitis sicca* također je nepoželjna posljedica sustavnog uzimanja retinoida (10). Bolesti pogoduje i dehidracija, a može se pojaviti i u osoba koje često dišu na usta (10, 11). Nadalje, osobe koje boluju od atopijskog dermatitisa mogu razviti ovu bolest (8, 10). Klima je također jedan od faktora koji pogoduje razvoju heilitisa simpleksa (9). Hladno, suho i vjetrovito vrijeme pogoduje razvitku bolesti jer su usnice tada sklone isušivanju, posebice ukoliko bolesnik ima naviku oblizivanja (8, 9).

Klinički, usnice su suhe i ljušte se, odnosno deskvamiraju, ponekad je vermilion edematozan, a moguće su i erozije i fisure i to obično na donjoj usnici (8, 10). Ukoliko promjene perzistiraju, može se pojaviti krvarenje i posljedično kruste (9). Bolesnik može osjećati pirozu, svrbež i bol (10). U djece ekstenzivno oblizivanje stvara karakterističnu kliničku sliku obostranih srpolikih eritematoznih promjena kao posljedicu kronične maceracije slinom (11).

Diferencijalno dijagnostički, potrebno je u obzir uzeti kontaktni, atopijski i iritativni heilitis, a u starijih osoba i aktinički heilitis, osobito ukoliko su u kliničkoj slici prisutne kruste, fisure i ulceracije (8, 9, 10). U takvim je slučajevima anamneza jako bitna (9). Ukoliko su promjene na

usnicama prisutne duže vrijeme i bolesnik provodi dosta vremena na otvorenom izložen sunčevu zračenju, indicirano je napraviti biopsiju kako bi se isključio aktinički heilitis (9).

U terapiji se bolesniku mogu ordinirati balzami, emolijensi, lokalni kortikosteroidi itd. te je bolesnika potrebno upozoriti na vremenske uvjete i skrenuti pažnju na izbjegavanje štetnih navika (8, 10, 11).

2.1.2. Eksfolijativni heilitis

Eksfolijativni heilitis može se razviti iz heilitisa simpleksa (11). Njegova pojava moguća je u sklopu inflamatornih dermatoza kao što su atopijski dermatitis, psorijaza te kronične iritativne i alergijske reakcije (2). Predisponirajući faktori mogu biti stres, kronično oralno disanje, manjak vitamina B12 i željeza, oralna kandidijaza te stafilokokna infekcija (2, 8). Vremenski uvjeti kao što su dulja izloženost suncu i vjetru mogu pogodovati razvitku eksfolijativnog heilitisa (11). U etiologiji se spominje i infekcija HIV-om, loša oralna higijena, nuspojava kemoterapije kod liječenja leukemije i uzimanje retinoida (12). Faktičijski heilitis smatra se podvrstom eksfolijativnog heilitisa, međutim on je uvijek rezultat štetnih navika, odnosno samoozljeđivanja kao što su konstantno oblizivanje, grizenje i sisanje usnica (13). Stres je okidač štetnih navika te je čest u osoba koje u anamnezi imaju psihijatrijske bolesti: anksioznost, depresiju, poremećaj pažnje, opsesivno-kompulzivni poremećaj, poremećaj ličnosti, disocijativni poremećaj, deluzijski poremećaj itd. Takav se oblik heilitisa najčešće javlja u mlađih žena (13).

U kliničkoj slici promjene na usnicama obično počinju u medijalnoj liniji donje usnice te se zatim šire i zahvaćaju cijelu donju, a moguće i gornju usnicu, iako je uglavnom češće zahvaćena donja usnica (2, 3, 8). Isprva su usnice crvene, a zatim se pojavljuje deskvamacija i ljuštenje kože koje često može biti cikličko (8). Uz to, mogu se pojaviti i hemoragične kruste te krvarenje (8). Bolesnik se može žaliti na suhoću, svrbež, trnjenje i edem usnica (2, 12).

Eksfolijativni heilitis treba razlikovati od kontaktnog heilitisa i heilitisa simpleksa (8). Kronični oblici često mogu biti kontaminirani kandidom i tada klinički ličiti na karcinom, lihen planus ili eritematozni lupus (3).

Terapija ovisi o etiologiji pa je tako moguća primjena lokalnih kortikosteroida i inhibitora kalcijneurina, a u nekim slučajevima i psihoterapija (2, 8). Osim toga, mogu se ordinirati i

vitaminski preparati za usnice (11). U literaturi se spominje regresija promjena tijekom uzimanja antidepresiva, ali i imunosupresiva takrolimusa te trankvilizatora (3, 12). Moguća je i spontana regresija ili regresija nakon poboljšanja oralne higijene (3, 8).

2.1.3. Angularni heilitis

Angularni heilitis (*perleche*, *heiloza*) akutna je ili kronična upala kože i usnica u području usnih kutova (3, 8). Taj je oblik heilitisa čest i ima veću prevalenciju u starijoj životnoj dobi te je multifaktorijalne etiologije (2, 3). Uzročni su čimbenici: infektivni (najčešće se radi o infekciji kandidom), stafilokokne i streptokokne infekcije, imunološke deficijencije (dijabetes, HIV), mehanički čimbenici, nutritivne deficijencije, osobito riboflavina (B2), niacina (B3), piridoksina (B6), biotina (B7), folne kiseline (B9), cijanokobalamina (B12), deficijencija cinka i željeza, ali i hipervitaminoza A te manjak proteina (2, 3, 8, 11). Pojavljuje se u osoba s anatomskim abnormalnostima poput dubokog zagriža i preniske vertikalne dimnezije, u nositelja proteza ili u bezubih bolesnika (koji ne nose proteze) jer su to predisponirajući čimbenici za curenje sline u usne kutove (2, 3, 14). Anatomske varijacije kao što su duboke bore u usnim kutovima i u starijih osoba izražene tzv. marionetske linije predstavljaju dodatni čimbenik rizika (2, 8). Bolesnikove navike kao što su sisanje palca, grickanje usnica, nepropisno korištenje zubnog konca i oblizivanje usnih kutova također mogu biti uzročni čimbenici (2, 8). Smatra se da je do 22% angularnih heilitisa uzrokovano alergijskom kontaktnom reakcijom i to najčešće materijalima iz kojih se izrađuju ortodontske naprave (2, 14). Uz to, povećana proizvodnja sline (ptijalizam) i slinjenje pridonose bolesti (8). Međutim, stanja hiposalivacije, zbog kojih se usnice suše i deskvamiraju, pogoduju naseljavanju *Candida albicans* i superinfekciji stafilokokima i streptokokima (8). Nadalje, angularni heilitis može se pojaviti i u stanjima upalnih crijevnih bolesti kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis (8). U osoba starijih od 35 godina angularni heilitis može biti manifestacija oralne psorijaze ili se pojavljuje kao popratna pojava kod seboroičnog dermatitisa (2, 11). Bolest se češće pojavljuje u dijabetičara i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima (trauma usnica kod bulimije i anoreksije) (8). Nadalje, angularni heilitis katkad je jedan od simptoma Plummer Vinsonova sindroma, a moguć je i u sklopu Downova sindroma (8). Angularni je heilitis često prisutan u imunosuprimiranih bolesnika (npr. HIV) u obliku primarne kandidijaze (11). Lijekovi rijetko uzrokuju angularni heilitis te se često radi o onima koji uzrokuju kserostomiju poput izotretionina i indinavira (2). Dugotrajna terapija antibioticima ili kortikosteroidima pogođuje

kandidijazi, a time i angularnom heilitisu (11). Osim toga, pušenje se također smatra rizičnim čimbenikom za angularni heilitis (14).

Klinička slika karakterizirana je bolnim fisurama/ragadama u području oralnih komisura, uz pojavu maceracije, eritema, edema, ljuštenja i krusta (2, 3). Ragade mogu biti manje i lokalizirane (samo unutar kuta usana), ali i izrazite kada se šire na okolnu kožu (15). Angularni se heilitis može pojaviti u unilateralnom i bilateralnom obliku (15).

U diferencijalnoj dijagnozi u obzir treba uzeti recidivirajući *herpes labialis*, sekundarni sifilis, impetigo, aktinički heilitis, alergijski kontaktni heilitis te perioralni dermatitis (2, 8).

U terapiji bitno je ukloniti predisponirajuće faktore te se preporučuje liječenje bolesti sukladno etiologiji: korekcija dentalne malokluzije, izbjegavanje štetnih navika, korekcija hiposalivacije, kserostomije, evaluacija oralne higijene te korištenje antimikotika, antiseptika, antibiotika i ponekad kortikosteroida (2, 8).

2.1.4. Kontaktni/ekcematozni heilitis

Kontaktni/ekcematozni heilitis (*cheilitis venenata*) upalna je reakcija usnica uzrokovana iritativnom ili alergijskom reakcijom na različite proizvode koje bolesnik koristi (8). Od alergijskog kontaktnog heilitisa češće oboljevaju žene jer one općenito koriste veći broj kozmetičkih proizvoda, više obraćaju pažnju na svoj izgled i sklonije su tražiti pomoć liječnika nego muškarci (16). Prevalencija alergijskog kontaktnog heilitisa raste s godinama što se povezuje s povećanjem korištenja higijenskih i kozmetičkih proizvoda (17).

Najčešće se radi o iritativnom kontaktnom heilitisu (nije posredovan imunosnim mehanizmima) koji je uzrokovan tvarima koje djeluju iritativno na usnice, kroničnim oblizivanjem usnica te osobito u djece različitim okolišnim čimbenicima (9, 18). Ukoliko se radi o alergiji, onda je riječ o odgođenom (kasnom) tipu alergijske reakcije, tipu IV. Kada se hapteni (tvari male molekuleske mase koje su bile u kontaktu s kožom) vežu za endogene proteine u koži, nastaju pravi antigeni koje prepoznaju antigen-prezentirajuće stanice (Langerhansove i dendritičke stanice) (10, 19). Nakon toga, one reagiraju s T-limfocitima putem MHC sustava te potom dolazi do lučenja različitih citokina i interleukina koji potiču alergijsku reakciju (19). Kod primarnog susreta s alergenom, senzibilizacijska faza traje barem 5 dana. Kod sljedećih susreta s alergenom, alergijska se reakcija može pojaviti mnogo brže, od nekoliko sati do nekoliko dana (10). Takav oblik alergijske reakcije znatno je učestaliji na koži nego na sluznici što proizlazi

iz podataka da su usnice keratinizirane pa alergen može dublje perzistirati u kornealnom sloju koji je bolje opskrbljen proteinima za koje se vežu hapteni. S druge strane, na sluznici se nalazi manji broj Langerhansovih stanica nego u koži, a bitna je i uloga sline koja razrjeđuje postojeću količinu antigena i razgrađuje ih enzimima. Zbog svega navedenog, sluznicu je teže senzibilizirati nego kožu, odnosno usnice (11).

Većina je slučajeva tog oblika heilitisa uzrokovana reakcijom na balzame i ruževe za usnice zbog čega se u literaturi može naći naziv i *lipstick cheilitis* (3, 20). Njihovi sastojci (kao što su bojila, ricinusovo ulje, lanolin, mirisi, konzervansi poput propil-galata, sezamovo ulje, stearati, šelak, kolofonij te cinamaladehid kao sastojak balzama sa zaštitnim faktorima) mogu biti snažni alergeni (3). Nadalje, mogući su uzročnici i sredstava za oralnu higijenu kao što su paste za zube i antiseptičke otopine za ispiranje usta: pepermint, spearmint, ulje klinčića, alkohol te propolis. Uzrok može biti i alergen iz hrane: jabuka, banana, peršin, agrumi, materijal muzičkih puhačkih instrumenata te razni predmeti koji dolaze u kontakt s usnicama (ukosnice, igle, olovke, lakovi za nokte) (3, 8). Osim toga, mogući su uzročnici i dentalni materijali poput koferdama, eugenola, otisnih materijala te posebice metali poput nikla, žive, kobalta i kroma (2, 21).

U literaturi se također spominje i atopijski heilitis koji se pojavljuje u osoba koje boluju od atopijskog dermatitisa pri čemu je značajno da je heilitis ujedno i dijagnostički kriterij za njegovu dijagnozu (2, 9, 22). Kao što i sam naziv kaže, bolesnici u anamnezi obično imaju atopijsku dijatezu koja uključuje astmu, alergijski rinitis i dermatitis. U serumu bolesnika često se uočava eozinofilija i povišen IgE (2).

U kliničkoj slici tog oblika heilitisa moguće je vidjeti suhoću, ljuštenje te fisure uz pojavu eritema, češće na perioralnoj koži gdje se može pojaviti i cirkumoralni edem (2, 8). Nadalje, katkad je moguća pojava površinskih vezikula koje ostavljaju erozije, a kasnije i stvaranje krasta (11). U kroničnoj fazi pojavljuju se lihenifikacija i fisure (18). Proširenost lezija ovisi o uzroku; ukoliko se radi o heilitisu uzrokovanom balzalom ili ružem za usta, ponekad je upala ograničena na vermilion, dok se lezija mnogo češće se širi izvan granica vermilion. Kod heilitisa uzrokovanog hranom, upala se vrlo često širi na kožu oko usnica. Ukoliko je uzrok heilitisa alergijska reakcija na mali objekt koji dolazi u kontakt s njima (npr. ukosnice, igle, olovke), lezija je onda ograničena samo na taj dio usnica (3). Hiperpigmentacija česta je komplikacija koja podrazumijeva simptome kao što su svrbež, pečenje i otvrdnuće usnica (3, 9).

Ukoliko su na usnicama prisutne ekcematozne promjene, dijagnoza ne predstavlja veliki problem (3). Nadalje, ukoliko u kliničkoj slici dominira suhoća i ljuštenje, trebalo bi u obzir uzeti heilitis simpleks i ekfolijativni heilitis koji se moraju isključiti (3, 8). Za dijagnozu je neophodan *patch test* (epikutano testiranje) koji se obično počinje ispitivanjem reakcija na Europsku seriju alergena (*European Baseline Series*), a često se uključuju i alergeni bolesnikovih vlastitih proizvoda (8). Na temelju rezultata epikutanog testiranja razlikuje se iritativni kontaktni od alergijskog kontaktnog heilitisa (18). Ukoliko se radi o heilitisu uzrokovanom hranom, u dijagnozu je potrebno uključiti i *prick test* na hranu (21).

U terapiji se bolesniku preporučuju lokalni kortikosteroidi niske ili srednje potencije ili imunomodulatori (npr. pimekrolimus) uz obavezno izbjegavanje uzročnog alergena (3, 8, 10). Lokalni kortikosteroidi smiju se koristiti do 10 dana budući da inače mogu uzrokovati steroidni perioralni dermatitis, a s lokalnim se kortikosteroidima mogu kombinirati emolijensi (8, 11).

2.1.5. Heilitis uzrokovan lijekovima

Heilitis uzrokovan lijekovima označuje promjene na usnicama koje se javljaju kao posljedica uzimanja lijekova, većinom retinoida (izotretionin, acitretin, etretinat), a moguće i nakon korištenja lokalnih antibiotika, virostatika, dezinficijensa, antimikotika (npr. vorikonazol), lokalnih anestetika, krema sa zaštitnim faktorom, antikolinergika, antihistaminika, antidepresiva, diuretika te antihipertenziva jer je nuspojava tih lijekova kserostomija (2, 3, 8). Također, na antikonvulzive, antineoplastike, antipsihotike i narkotike moguća je pojava promjena usnica u obliku lihenoidne reakcije, *eruptio fixa*, *erythema multiforme* te Stevens-Johnsonovog sindroma (2, 8).

U kliničkoj slici najčešće se uočavaju usnice koje su suhe i popucale pa se takav oblik heilitisa liječi emolijensima te, ako je moguće, prekida se i uzimanje lijeka (3, 8).

Tablica 1. Etiologija pretežno reverzibilnih heilitisa

OBLIK HEILITISA	ETIOLOGIJA
HEILITIS SIMPLEKS	<p><u>Štetne navike</u>: oblizivanje, grickanje usnica</p> <p><u>Popratna stanja</u>: dehidracija</p> <p><u>Vremenski uvjeti</u>: suh i hladan zrak</p>
EKSFOLIJATIVNI HEILITIS	<p><u>Štetne navike</u>: oblizivanje, grickanje, oralno disanje</p> <p><u>Nutritivne deficijencije</u>: vitamin B i željezo</p> <p><u>Infekcije</u>: oralna kandidijaza, stafilokokna infekcija</p> <p><u>Popratna stanja i bolesti</u>: psihički stres, anksioznost, alergija</p> <p><u>Vremenski uvjeti</u>: suh i hladan zrak</p>
ANGULARNI HEILITIS	<p><u>Štetne navike</u>: oblizivanje usnih kutova, curenje sline u usne kutove, sisanje palca</p> <p><u>Nutritivne deficijencije</u>: vitamin B, željezo, cink</p> <p><u>Infekcije</u>: oralna kandidijaza, streptokokna i stafilokokna infekcija</p> <p><u>Popratna stanja i bolesti</u>: imunosupresije, dijabetes, Crohnova bolest, kontaktna alergijska reakcija, Plummer-Vinsonov sindrom, starija dob</p> <p><u>Ostalo</u>: mehanički čimbenici (npr. rastezanje prilikom stomatološkog zahvata), bezubost, preniska vertikalna dimenzija u osoba s protezama</p>
KOTAKTNI/ EKCEMATOZNI HEILITIS	<p><u>Iritacija ili alergijska reakcija</u> na ruževe i balzame za usnice, proizvode za oralnu higijenu (paste za zube, zubni konac, otopine za ispiranje), stomatološke materijale, hranu, lakove za nokte, kreme, puhačke instrumente itd.</p>

HEILITIS UZROKOVAN LIJEKOVIMA	<u>Nuspojava lijekova koji uzrokuju kserostomiju i suhoću usnica: retinoidi, lokalni antibiotici, virostatici i antimikotici, dezinficijensi, antikolinergici, antihistaminici, antidepresivi itd.</u>
-------------------------------	--

2.2. Pretežno ireverzibilni heilitisi

Pretežno ireverzibilni heilitisi pojavljuju se rijede, teže se liječe, a potvrđuju se biopsijom (8, 9). U tu skupinu pripadaju aktinički, granulomatozni, glandularni i plazmastični heilitis (8, 9).

2.2.1. Aktinički heilitis

Aktinički heilitis (solarna keratoza usnica, aktinička keratoza) prekanceroza je koja može progredirati u planocelularni karcinom (20). Uzrokovana je dugotrajnim izlaganjem suncu te se najčešće pojavljuje u osoba svjetlije puti (8, 9, 11, 20). To je bolest koja progredira sporo, tijekom duljeg perioda. Rizični su faktori brojni: starija dob (osobito iznad 60. godine života), tipovi kože I i II po Fitzpatricku, genetski poremećaji pigmentacije kože (npr. albinizam), rad na otvorenom duži od 25 godina i prisutnost karcinoma kože (*nonmelanoma skin cancer*) u anamnezi (23). Bolest se češće pojavljuje u muškaraca budući da oni više vremena provode na otvorenom i manje su skloni koristiti sredstva s visokim zaštitnim faktorom (23). Osobe blijede puti imaju manje melanina koji štiti stanice kože od ultraljubičastog zračenja koje pak inaktivira tumor supresor gen p53 te tako omogućava nekontroliranu replikaciju mutiranih stanica (23). Iako se aktinički heilitis može pojaviti na obje usnice, donja usnica sklonija je pojavi bolesti (23). Tijekom podnevnog sunca, donja se usnica nalazi pod pravim kutem u odnosu na smjer ultraljubičastih zraka pa prima najveću količinu sunčeva zračenja (20). Osim sunčevog zračenja, u literaturi se također spominje utjecaj karcinogena iz duhanskog dima i njihovo sinergističko djelovanje s ultraljubičastim zračenjem. Relevantno je da se većina planocelularnih karcinoma usnica pojavljuje na desnoj strani donje usnice gdje se najčešće drži cigareta (24). Nadalje, opažena je češća pojava bolesti u osoba koje boluju od atopijskog dermatitisa, aktiničkog pruriga i eritematoznog lupusa (4, 9).

Patogenetski, u lamini propriji pod utjecajem sunčeva zračenja dolazi do degeneracije kolagena s pojačanim nakupljanjem elastinskih vlakana što se naziva solarnom elastozom (11). Prema Savageu i sur., u histološkoj slici u 100% slučajeva bolesti prisutna je solarna elastoza, displazija epitela, upala i vazodilatacija, u 86% slučajeva hiperplazija, u 59% hiperkeratoza, a u 55% slučajeva atrofija epitela (24). Zlatni je standard u dijagnozi biopsija koja je značajna kako bi se isključio planocelularni karcinom, a literatura navodi kako 6-10% lezija maligno alterira (11, 23).

Poitevin i sur. predlažu klasifikaciju aktiničkog heilitisa na temelju kliničke slike u četiri stupnja (25). Stupanj I označuje suhoću i deskvamaciju vermilion, stupanj II pojavu atrofije na granici vermilion gdje granica između kože i vermilion blijedi ili se pak na toj granici pojavljuje tamna linija koju treba razlikovati od ostalih pigmentiranih lezija, stupanj III označuje pojavu hrapave i hiperkeratotične lezije koja se širi na granicu mukoze i semimukoze, a stupanj IV prisutnost leukoplakije ili ulceracije koje mogu označavati prijelaz u malignitet, osobito kod palpatorno prisutnih otvrdnuća lezije (25). Obično je lezija asimptomatska, međutim moguća je pojava žarenja i boli (23).

U terapiji korisna je lokalna aplikacija 5-fluorouracila kojim se može postići klinički uredan nalaz usnice, ali s još uvijek zadržanom displazijom (11). Osim toga, u terapiji se koriste i imikvimod, trikloroctena kiselina, diklofenak te fototerapija. Nadalje, ostali postupci uključuju ekscizijsku vermilionektomiju, krioterapiju, elektrokauterizaciju i pulsni ili Co2 laser (23).

2.2.2. Glandularni heilitis

Glandularni heilitis rijetko je upalno stanje malih žlijezda slinovnica koje se obično pojavljuje na donjoj usnici (26). Takav je upalni poremećaj tri puta češći u muškaraca nego u žena, osobito nakon 40. godine života. (27). Također, češće se pojavljuje u osoba svijetle puti i albino bolesnika koji su osjetljivi na utjecaj sunčevih zraka te mu je etiologija nepoznata (11, 18, 28). Prema nekim autorima, bolest je reakcija na mehaničku ili aktiničku traumu i kroničnu iritaciju te nema veze sa žlijezdama slinovnicama koje su u bolesnika nepromijenjene, odnosno nije uočena nikakva patologija (29). Nico i sur. navode mogućnost da je za bolest odgovorna disfunkcija akvaporina- membranskih proteina zaduženih za transport vode i elektrolita tijekom sinteze sline (28). Disfunkcija proteina mogla bi biti endogenog ili egzogenog uzroka (UV zračenje), iako nije do kraja usvojeno da je to uzrok glandularnog heilitisa (28). Od ostalih mogućih uzroka spominje se nasljeđe (autosomno dominantno), a bolesti pridonose i loša oralna

higijena, pušenje, imunokompromitiranost, kronična izloženost suncu i vjetru te bakterijska infekcija (8, 11, 30). U patogenezi se spominje i mogućnost autoimune reakcije posredovane imunoglobulinom G4 (30). Osim toga, značajno je i da se glandularni heilitis može tijekom vremena razviti u planocelularni karcinom (9, 20, 26).

Reiter i sur. predlažu kliničke i histopatološke dijagnostičke kriterije od kojih oba klinička i barem dva (od četiri) histopatološka moraju biti zadovoljena kako bi se dijagnosticirao glandularni heilitis. Klinički kriteriji uključuju prisutnost multiplih lezija, tj. upalom mora biti zahvaćeno više od jedne žlijezde slinovnice te izlazak mukoidnog i/ili purulentnog sadržaja iz otvora male žlijezde. Histopatološki kriteriji uključuju sijalektaziju, kroničnu upalu, metaplaziju duktusa i acinusa te prisutnost mucina unutar duktusa (31). Također, može biti korisna i konfokalna mikroskopija (2, 9).

Diferencijalnodijagnostički treba isključiti heilitise druge etiologije, sarkoidozu, Crohnovu bolest, limfangiom i tuberkulozu (18). Uz to, ne smije se zamijeniti s granulomatoznim heilitisom, neoplazmama žlijezda slinovnica, aktiničkim heilitisom ili planocelularnim karcinomom (2).

U kliničkoj slici tipično je zahvaćena donja usnica koja je natečena i gdje se palpacijom osjete mali čvorići povećanih labijalnih žlijezda poput zrna prosa. U početku su te male izbočine svijetle, poput malih mjehurića, a kasnije se dilatiraju i pretvaraju u crvene točke. Stiskanjem tih čvorića izlazi mucin što je prema nekim autorima patognomoničan nalaz za glandularni heilitis (18). S vremenom se razvija hiperplazija malih žlijezda slinovnica koja dovodi do makroheilije (18). Napredovanjem upale usnice postaju suhe, atrofične, gubi se granica kože i vermilion te katkad nastaju ožiljci (11). Uz to, na usnicama se pojavljuju erozije, ulceracije, kruste te pokatkad i infekcija (26). Ukoliko progresijom i stafilokoknom superinfekcijom glandularnog heilitisa dolazi do stvaranja supurativnog oblika, a iz duktusa žlijezda se može istiskati gnojni sadržaj, takav se heilitis naziva *cheilitis glandularis apostemosa* (8, 11), odnosno Volkmannov heilitis kojeg, osim makroheilije, karakterizira i bol te otvrdnuće usnica (20). Nadalje, u kasnijim stadijima moguć je razvoj komplikacija u obliku apscesa i fistula (20).

U terapiji intralezijjski se mogu aplicirati steroidi, minociklin ili takrolimus, a lokalno se primjenjuju oblozi od 1-3 postotne otopine *acidi borici* (18, 26). Kod superinfekcije stafilokokom, odnosno purulentnog oblika glandularnog heilitisa, potrebno je sustavno primijeniti antibiotike (8, 18). Kirurška terapija uključuje vermilionektomiju koja se

primjenjuje u uznapredovalim slučajevima (20, 26). Osim toga, preporučuje se izbjegavati primjenu kaustičnih pastila za zube (18).

2.2.3. Granulomatozni heilitis

Granulomatozni heilitis odnosi se na kronično granulomatozno oticanje usnica koje se obično pojavljuje u mlađih osoba te se manifestira povremenim ili trajnim otokom usnica (8). Međutim, granulomatozni heilitis može se pojaviti u bilo kojoj dobi, podjednako je učestao u oba spola te se javlja u sklopu orofacijale granulomatoze (20, 32). Pojava može biti uzročno povezana s genetskom predispozicijom i atopijom, a može se pojaviti i u sklopu Melkersson-Rosenthalovog sindroma u kojem se uz heilitis pojavljuju i pareza *n. facialis* i *lingua plicata* (9, 20). Uz to, ostali mogući uzroci uključuju alergiju na cimet i benzoate (8, 32). Oticanje usnica također može biti i rana manifestacija Crohnove bolesti, infekcije mikobakterijama ili sarkoidoze (32, 33). Međutim, u granulomatozne se heilitise svrstavaju samo oni slučajevi čija je etiologija nepoznata (8, 11, 18).

U histološkoj slici tipično se vide granulomi bez kazeozne nekroze, s ili bez multinuklearnih gigantocita uz limfangiektaziju i perivaskularnu infiltraciju limfocitima (11, 33).

U diferencijalnoj dijagnozi glandularni heilitis treba razlikovati od različitih oblika recidivirajućeg erizipela i *herpesa simplex*, makroheilije, angioedema, tuberkuloze, glandularnog heilitisa, kontaktnog heilitisa, Ascherova sindroma, hematoma, sarkoidoze itd. (8, 32, 34).

Prva epizoda otoka usnica traje nekoliko sati ili dana, dok se učestalost pojave i trajanje bolesti povećavaju s vremenom, sve dok oteklina ne postane perzistentna. Može biti zahvaćena samo gornja, samo donja ili obje usnice, s oteklinom koja je bezbolna, asimetrična, difuzna, tvrda, čvrsta i elastična (10, 11, 32). Palpatorno se osjeti tvrđe granularno tkivo nego u angioedemu (11).

Taj je oblik heilitisa vrlo otporan na liječenje pa se u terapiji preporučuje intralezijska aplikacija kortikosteroida ili čak njihova sustavna primjena. Moguća je i primjena biomodulacijskog lasera te kirurška korekcija (koja ponekad može dovesti do recidiva) (11). Također, u literaturi se navodi uspješno liječenje antibioticima metronidazolom ili roxithromycinom, te se

može pokušati i sustavna primjena dapsona (18, 32, 35). Ukoliko se alergološkim testovima dokaže alergija na cimet i benzoate, potrebno ih je izbjegavati (32).

2.2.4. Plazmastanični heilitis

Plazmastanični heilitis veoma je rijedak oblik heilitisa kod kojeg se histološki vidi trakasti infiltrat plazma stanica u dermisu uz moguću dilataciju kapilara, ekstravazaciju eritrocita, depozite hemosiderina i umjerenu epidermalnu spongiozu (8). Etiologija je još uvijek nepoznata, no kako se bolest uspješno tretira lokalnim inhibitorima kalcijneurina, moguća je povezanost s oralnim lihenom planusom (36). Dijagnoza se potvrđuje dokazom infiltrata plazma stanica u histološkom preparatu (9).

Klinički se na usnici vidi erodirana lezija koja je lagano uzdignuta ili u razini kože/sluznice ili pak eritematozni, ulcerirani i asimptomatski plak koji se lagano širi te je češće lociran na donjoj usnici (8, 9).

Plazmastanični heilitis terapijski je refrakteran na razne lokalne preparate uključujući kortikosteroide, antibiotike, fusidinsku kiselinu (antibiotik) i antifungalne preparate (36). Prema Yamaguchiju i sur., bolest povoljno reagira na terapiju lokalnim inhibitorima kalcijneurina (36). Uz to, moguće su terapijske metode i destruktivni postupci primjenjeni u predjelu lezija te korištenje imunosupresiva (8).

Tablica 2. Etiologija pretežno ireverzibilnih heilitisa

OBLIK HEILITISA	ETIOLOGIJA
AKTINIČKI HEILITIS	<u>Sunčevo zračenje</u> , posebice u starijih muškaraca svijetle puti, pušenje
GLANDULARNI HEILITIS	<u>Nepoznata</u> , ali može biti povezana s kroničnom izloženošću sunčevu zračenju i vjetru, pušenjem, mehaničkom traumom, lošom oralnom higijenom, imunokompromitiranošću, bakterijskom infekcijom, nasljeđem
GRANULOMATOZNI HEILITIS	<u>Nepoznata</u> , ali može biti povezana s Melkersson Rosenthalovim sindromom, Crohnovom bolešću, infekcijom mikobakterijama, sarkoidozom, alergijom na cimet i benzoate
PLAZMASTANIČNI HEILITIS	<u>Nepoznata</u>

2.3. Heilitisi povezani s dermatozama i sustavnim bolestima

Heilitisi povezani s osnovnom bolesti označavaju promjene na usnicama koje postoje zbog kutane ili sustavne bolesti od koje bolesnik boluje. Ovdje se ubrajaju lezije na usnicama u sklopu sustavnog i diskoidnog lupusa, lihen planusa, pemfigusa i pemfigoida, angioedema, Sjogren sindroma, multififormnog eritema, Crohnove bolesti, sarkoidoze itd. (8). Međutim, bitno je napomenuti kako jedan od prvih kliničkih znakova sustavnih bolesti može biti pojava promjena na oralnoj mukozi i/ili usnicama (9).

2.3.1. Eritematozni lupus

Diskoidni eritematoni lupus najčešća je manifestacija lupusa. Obično se pojavljuje na koži, no može se pojaviti i u usnoj šupljini te na usnicama. Obično se pojavljuje oko pedesete godine života te češće zahvaća žene (8:1) (2). Sistemski se lupus također može manifestirati na usnicama (8).

Zbog povećane traume i izloženosti ultraljubičastom zračenju, donja je usnica zahvaćena u 71% slučajeva (2). Kod diskoidnog lupusa, klinički se mogu vidjeti bjelkaste lihenoidne papule ili crveno-bijeli plak te se katkada može uočiti forma difuznog heilitisa koji se širi izvan granica vermilion (2, 8). U formi sustavnog eritematoznog lupusa na usnicama se može vidjeti ograničeni ili difuzni eritem, purpurne makule, erozije ili ulceracije koje su jedan od dijagnostičkih kriterija sustavnog eritematoznog lupusa (8, 37). Uz promjene na usnici, bolesnici imaju i kožne i/ili oralne promjene (2). Kod akutnog oblika lupusa, proširene promjene kože mogu pokatkad zahvatiti i usnice (8).

S obzirom na to da lupus može biti agresivan, potrebno je napraviti biopsiju (2, 9). U literaturi se spominje povezanost diskoidnog lupusa s planocelularnim karcinomom tako da u takvih bolesnika treba biti oprezan. Međutim, nije pronađena povezanost diskoidnog lupusa na usnicama s pušenjem i konzumiranjem alkohola (2, 38). U praksi se može zamijeniti s promjenama koje se javljaju kod lihen planusa, aktiničkog heilitisa, kontaktnog dermatitisa, psorijaze, multifornog eritema, pemfigusa vulgarisa te planocelularnog karcinoma (2, 8).

Bolesnika je potrebno upozoriti na odgovarajuću zaštitu od sunca (2).

2.3.2. Lihen planus

Lihen planus kronična je autoimuna mukokutana bolest koja se na usnicama može pojaviti u retikularnom ili anularnom obliku Wickhamovih strija. Osim toga, moguća je i pojava eritema te erozija nepravilnog oblika. Lihen planus češće se pojavljuje na donjoj usnici (8, 39).

U dijagnozi trebalo bi obratiti pažnju na to da se lihen planus ne zamijeni s lihenoidnom reakcijom koju uzrokuju lijekovi kao što su antimalarici, nesteroidni protuupalni lijekovi i antihipertenzivi. Uz to, lihen planus može sličiti na lihenoidni kontaktni dermatitis koji može biti uzrokovan amalgamom i ostalim dentalnim materijalima. Nadalje, u diferencijalnoj dijagnozi potrebno je obratiti pozornost i na diskoidni eritematozni lupus (8).

2.3.3. Pemfigus i pemfigoid

Promjene na usnicama moguće su i kod vezikulobuloznih oralnokutanih bolesti i to češće kod skupine pemfigusa (npr. *pemphigus vulgaris*) nego kod pemfigoida. Promjene se pojavljuju u obliku erozija na usnicama i to najčešće na donjoj usnici gdje ponekad mogu perzistirati bez širenja u okolnu regiju (8, 40).

2.3.4. Angioedem

Angioedem jedan je od najčešćih uzroka prolaznih edema usnica (8). Postoje alergijski tip angioedema i angioedem povezan s nedostatkom inhibitora enzima C1 esteraze (3). Alergijski angioedem dominantno je manifestacija rane preosjetljivosti, odnosno alergijske reakcije tipa I, ali može biti i pokazatelj kasne hipersenzitivnosti (tip IV) kada se radi o kontaktnoj alergijskoj reakciji (npr. na lateks i dentalne materijale tijekom stomatološkog zahvata) (41). Osim dentalnih materijala, uzroci angioedema mogu biti aditivi, konzervansi, pojačivači okusa i ostali dodaci hrani, antibiotici, lokalni anestetici i inhibitori te angiotenzin konvertirajućeg enzima (3, 41). Prema Budimiru i sur., rizik za angioedem tri je puta češći u osoba kojima je potvrđena alergija i u muškaraca te također raste s godinama (41, 42). Kako se u kombinaciji s angioedemom može javiti obstrukcija dišnih puteva, angioedem potencijalno može biti fatalan (3).

Budući da usnice čine početak probavnog i dišnog sustava, logično je da okolišni čimbenici znatno utječu na njihovo zdravlje. Kod postojanja sustavnih bolesti koje dodatno pojačavaju vulnerabilnost sluznice veća je šansa da će upala usnica (odnosno heilitis) prijeći u kroničan oblik (11). Dakle, heilitis označava upalu usnica razne etiologije koja se relativno često pojavljuje. Upala usnica može biti samostalno, izolirano stanje, ali može biti i manifestacija raznih sustavnih bolesti i stanja (8).

U etiologiji heilitisa simpleksa i ekfolijativnog heilitisa bitno je uzeti u obzir bolesnikove navike (oblizivanje, grickanje), a u etiologiji aktiničkog heilitisa u anamnezi bitno je saznati vrijeme provedeno na otvorenom (izlaganje suncu). Girijala i sur. prikazali su slučaj 23-godišnje bolesnice s opsežnim promjenama na gornjoj i donjoj usnici s debelim žučkastim krustoznim plakovima, edemom i erozijama koje su perzistirale dva mjeseca te bolnom, suhom i deskvamiranom kožom. Mikrobiološkim testovima otkrila se stafilokokna superinfekcija donje usnice, a nalaz biopsije otkrio je kronični limfocitni mukozitis sa spongiozom. Uzrok njezinih promjena bilo je samoozlijeđivanje i konstantno oblizivanje usnica. Bolesnica je u anamnezi imala anksioznost, a stresni događaj samo je pogoršao simptome koji su posljedično u bolesnice izazvali potrebu za štetnim navikama koje su onda dovele do opsežnih promjena na usnicama. Daljnje liječenje bolesnice zahtijevalo je psihoterapiju i potpuni prestanak štetnih navika. Takav oblik heilitisa naziva se faktički heilitis (13).

U etiologiji angularnog heilitisa posebice je bitno uzeti u obzir nutritivne deficijencije, manjak vitamina i minerala. Tako je u jednom prikazu slučaja bolesnica s manjkom vitamina B6 i cinka, između ostalih simptoma, imala i angularni heilitis čiji su se simptomi povukli nakon nadoknade nedostajućih tvari (43). Također, angularni heilitis spada među najčešće nespecifične čimbenike upalne crijevne bolesti (Crohnova bolest i ulcerozni kolitis) pa se pregled ostalih organa mora uzeti u obzir kod perzistiranja heilitisa (44, 45). Kod etiologije angularnog heilitisa ne smiju se zaboraviti infektivni čimbenici, odnosno bakterije i gljive, kao ni dob bolesnika. Prema jednom istraživanju najčešćih oralnih lezija u gerijatrijskih bolesnika sa zubnim mobilnim protezama, angularni heilitis bio je najčešća oralna nuspojava, povezana sa starijom dobi, potpunom bezubošću, prisutnošću kandidate, manjkom stabilnosti proteze i sniženom vertikalnom dimenzijom (46).

U etiologiji kontaktnog/ekcematoznog heilitisa važno je napraviti alergološke testove kako bi se ustanovio alergen te kako bi se posljedično njegovim izbjegavanjem potaknula regresija promjena. Na temelju provedenih istraživanja poznati su najčešći alergeni koji uzrokuju

alergijski heilitis. Prema istraživanju O' Gorman i sur., najčešći su relevantni kontaktni alergeni smjesa mirisa, peruvijanski balzam, konzervansi dodecil galat i oktil galat te benzojeva kiselina (16). Peruvijanski balzam i smjesa mirisa također se nalaze među najčešćim relevantnim kontaktnim alergenima prema istraživanju Zoli i sur., a osim njih u ovaj popis spadaju i nikal sulfat te konzervans Euxyl K400 (17). Prema rezultatima *patch testova* u istraživanju Budimira i sur., najčešći je alergen u oboljelih od heilitisa kobalt klorid, zatim nikal sulfat i živin precipitat. Osim kasne alergijske preosjetljivosti, istraživana je i rana alergijska preosjetljivost. U *prick testu* najčešći su nutritivni alergeni voće, najčešći aditivi su glutaraldehid i limunska kiselina, dok je najčešći inhalacijski alergen pelud trava (42). Prema tom istraživanju čak je 60% bolesnika s heilitisom imalo barem jednu pozitivnu alergijsku reakciju što ga svrstava na prvo mjesto u usporedbi s ostalim ispitivanim bolestima (sindrom pekućih usta, angiodem, oralni lihen planus, gingivostomatitis te perioralni dermatitis). U istraživanju Kima i sur., u kojem su najčešći alergeni u bolesnika s heilitisom kobalt klorid heksahidrat, živa i nikal sulfat, čak je 75% oboljelih od heilitisa imalo barem jednu pozitivnu reakciju na *patch test* (47). Dakle, ovi podaci upozoravaju na važnost alergološkog testiranja u dijagnozi i liječenju heilitisa. Također, treba obratiti pažnju da se među najčešćim alergenima odgovornima za kontaktni heilitis nalaze peruvijanski balzam i smjesa mirisa, tvari koje se dodaju kozmetičkim preparatima te metali kobalt i nikal koji se koriste u stomatologiji. Ne smiju se zaboraviti ni sredstva za oralnu higijenu što potvrđuje istraživanje Lavyja i sur. u kojem je u čak 45% bolesnika s heilitisom potvrđena alergijska reakcija na sastojke paste za zube što je znatno učestalije u usporedbi s kontrolnom grupom (5%) (48).

Također, etiologija glandularnog heilitisa nije uvijek točno poznata što potvrđuje slučaj Kumara i sur. u čijoj se ambulanti pojavio 13-godišnji dječak s perzistentnim, asimptomatskim i lagano progresivnim edemom donje usnice koja je bila suha, otečena, gumasta na palpaciju, a iz nje se mogla istisnuti prozirna tekućina. Osim spomenutog, dječak nije imao drugih zdravstvenih problema te je biopsijom potvrđena dijagnoza glandularnog heilitisa. Dječak je dobio upute o izbjegavanju izlaganja suncu i oblizivanja usana, a u terapiji je dobio emolijense, lokalni takrolimus i peroralni doksiciklin. Nakon dva mjeseca vidljivo je određeno poboljšanje na usnicama (49).

Često je u praksi teško razdvojiti pravi granulomatozni heilitis koji je nepoznate etiologije od granuloma koji se pojavljuju na usnicama u sklopu neke druge bolesti. Prikaz jednog slučaja govori o bolesnici kojoj je dijagnosticirana Crohnova bolest, a nedugo zatim pojavile su se lezije na usnicama u obliku edema i vezikula koje su kasnije progredirale u bolne infiltrirane

promjene s krasticama. Na labijalnoj mukozni kliničkim je pregledom otkrivena unilateralna kaldrnasta sluznica s pustulama, dok je ostatak oralne sluznice bio bez osobitosti. Uzeta je biopsija promjene i na histopatološkom preparatu vidio se gigantocelularni granulom bez kazeozne nekroze. Uzeta je i kultura tkiva gdje je otkrivena *Mycobacterium tuberculosis* koja je primarno zahvatila pluća zbog terapije TNF alfa kojom se liječila Crohnova bolest. Konačna dijagnoza bila je *tuberculosis cutis orificialis* koja se očitovala pojavom granulomatoznog heilitisa, iako se u početku sumnjalo na metastatsku Crohnovu bolest koja je zahvatila usnice (50).

To potvrđuje da je dijagnoza heilitisa, posebice ireverzibilnih oblika, veoma zahtjevna i obuhvaća angažiranost ostalih specijalizacija u medicini. Širok raspon upalnih promjena usnica ukazuje na potrebu za uzimanjem u obzir niza etioloških čimbenika što je osobito važno u radu s bolesnicima.

Brojni literaturni podaci upućuju da je etiologija heilitisa vrlo široka i preklapajuća pa pravodobna dijagnoza odgovarajućeg oblika, a posljedično i liječenja shodno etiologiji nije lak zadatak. U obzir se moraju uzeti bolesnikova dob (npr. angularni heilitis), navike kao što je boravak na suncu i pušenje (aktinički, glandularni heilitis), boravak na suhom, hladnom i vjetrovitom zraku (heilitis simpleks, ekfolijativni heilitis), štetne navike u smislu oblizivanja i grickanja usana (heilitis simpleks, ekfolijativni heilitis), uzimanje lijekova kao što su retinoidi (heilitis uzrokovan lijekovima), nutritivne deficijencije i hipervitaminoze (angularni heilitis), alergija (kontaktni/ekcematozni heilitis) te prisutnost ostalih dermatoloških i sustavnih bolesti (lihen planus, lupus, pemfigus, Crohnova bolest, anksioznost, anemija itd). Pristup heilitisima trebao bi biti interdisciplinaran pa osim specijalista oralne medicine i dermatovenerologije ključnu ulogu imaju i otorinolaringolozi, internisti, psihijatri itd. Upala usnica može biti izolirano stanje, ali i simptom neke sistavne bolesti. Posebice je ključan pristup ireverzibilnim i perzistentnim oblicima heilitisa budući da postoji mogućnost maligne transformacije (aktinički i glandularni heilitis). Ključnu ulogu imaju i bolesnici koji se moraju pridržavati uputa liječnika kako bi promjene što prije regredirale što uključuje izbjegavanje etioloških čimbenika, uzimanje terapije i održavanje pravilne oralne higijene. Budući da su usnice lako i brzo uočljive zbog pojave na licu, bolesnicima njihove promjene često mogu biti estetski problematične, što se osobito odnosi na mlade ljude pa je utvrđivanje etioloških faktora i shodno tomu planiranje terapije važan zadatak stomatologa i ostalih medicinskih stručnjaka.

1. Kar M, Muluk NB, Bafaqeeh SA, Cingi C. Is it possible to define the ideal lips? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(1):67-72.
2. Greenberg SA, Schlosser BJ, Mirowski GW. Diseases of the lips. *Clin Dermatol* 2017;35(5):1-14.
3. Scully C. Dermatoses of the oral cavity and lips. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Vol. 3. 9th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2016. p. 110.1-110.94.
4. Bork K. Diseases of the lips and mouth. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolf HH, Landthaler M, editors. *Braun-Falco's dermatology*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 1081-107.
5. Cohen DE, de Souza A. Irritant contact dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. Vol. 1. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 249-59.
6. Oakley A. Cheilitis. Cheilitis | DermNet [Internet]. 2010 [cited 2020 Apr 3]. [about 1 p.]. Available from: <https://www.dermnetnz.org/topics/cheilitis/>.
7. Scully C. The oral cavity and lips. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Vol. 4. 7th ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 66.1-66.121.
8. Lugović-Mihić L, Pilipović K, Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential diagnosis of cheilitis- how to classify cheilitis? *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):342-51.
9. Lugović-Mihić L, Blagec T, Japundžić I, Skroza N, Delaš Adžajić M, Mravak-Stipetić M. Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020;29(2):67-72.
10. Hitz Lindenmüller I, Itin PH, Fistarol SK. Dermatology of the lips: inflammatory diseases. *Quintessence Int.* 2014;45(10):875-83.
11. Alajbeg I. Oralne bolesti prema topografskoj klasifikaciji. In: Cekić- Arambašin A, editor. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 300-28.
12. Kai S, Liu L, Chen X, Jiang W. Treatment of exfoliative cheilitis with traditional chinese medicine: a systematic review. *J Tradit Chin Med.* 2017;37(2):147-58.
13. Girijala RL, Falkner L, Dalton SR, Martin BD. Exfoliative cheilitis as a manifestation of factitial cheilitis. *Cureus.* 2018;10(5):2565.
14. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 [modified 2020 May 9; cited 2020 Jul 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536929/>.

15. Oza N, Doshi JJ. Angular cheilitis: a clinical and microbial study. *Indian J Dent Res.* 2017;28(6):661-5.
16. O' Gorman SM, Torgerson RR. Contact allergy in cheilitis. *Int J Dermatol.* 2016;55(7):386-91.
17. Zoli V, Silvani S, Vincenzi C, Tosti A. Allergic contact cheilitis. *Contact Dermatitis.* 2006;54(5):296-7.
18. Šitum M, Bulat V. Bolesti usnica, jezika i sluznice usne šupljine. In: Šitum M, editor. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 292-306.
19. Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):879-88.
20. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 [modified 2020 Feb 12; cited 2020 Aug 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470592/>.
21. Collet E, Jeudy G, Dalac S. Cheilitis, perioral dermatitis and contact allergy. *Eur J Dermatol.* 2013;23(3):303-7.
22. Lugović-Mihić L. Atopija. In: Šitum M, editor. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018. p. 117-22.
23. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020 [modified 2020 Aug 8; cited 2020 Aug 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551553/>.
24. Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J.* 2010;55 Suppl 1:78-84.
25. Poitevin NA, Rodrigues MS, Weigert KL, Macedo CLR, Dos Santos RB. Actinic cheilitis: proposition and reproducibility of a clinical criterion. *BDJ Open* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 17];3:[about 4 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5842833/>.
26. Mohanty S, Das A, Ghosh A. Cheilitis glandularis simplex. *Indian Pediatr.* 2014;51(5):421.
27. Sugaya N, Migliari D. Cheilitis glandularis of both lips: successful treatment with a combination of an intralesional steroid injection and tacrolimus ointment. *Case Rep Dent* [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 17];2018:[about 3 p.]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crid/2018/9169208/>.
28. Nico MMS, Melo JN, Lourenço SV. Cheilitis glandularis: immunohistochemical expression of protein water channels (aquaporins) in minor labial salivary glands. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):382-7.

29. Swerlick RA, Cooper PH. Cheilitis glandularis: a re-evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):466-72.
30. Friedrich RE, Löning T. Cheilitis glandularis: case report with respect to immunohistochemical findings. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 22];5: [about 4 p.]. Available from: <https://www.egms.de/static/en/journals/iprs/2016-5/iprs000083.shtml>.
31. Reiter S, Vered M, Yarom N, Goldsmith C, Gorsky M. Cheilitis glandularis: clinical-histopathological diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2011;17(3):335-9.
32. Critchlow WA, Chang D. Cheilitis granulomatosa: a review. *Head Neck Pathol.* 2014;8(2):209-13.
33. McCartan B, Healy C, McCreary C, Flint S, Rogers S, Toner M. Reply to letter to the editor: orofacial granulomatosis- a diagnostic enigma. *Oral Dis.* 2013;19(2):217-8.
34. Sarkar S, Ghosh S, Sengupta D. Clinically granulomatous cheilitis with plasma cells. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(2):96–8.
35. Ishiguro E, Hatamochi A, Hamasaki Y, Ishikawa S, Yamazaki S. Successful treatment of granulomatous cheilitis with roxithromycin. *J Dermatol.* 2008;35(9):598-600.
36. Yamaguchi Y, Nishie W, Ito T, Shimizu H. Plasma cell cheilitis successfully treated with topical calcineurin inhibitors. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):609-10.
37. Chan WMM, Pang SM, Ng SK. Severely crusted cheilitis as an initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Indian J Dermatol.* 2017;62(4):440.
38. Liu W, Shen ZY, Wang LJ, Hu YH, Shen XM, Zhou ZT et al. Malignant potential of oral and labial chronic discoid lupus erythematosus: a clinicopathological study of 87 cases. *Histopathology.* 2011;59(2):292-8.
39. Peršić S, Lugović-Mihić L, Budimir J, Šitum M, Bulat V, Krolo I. Oral lesions in patients with lichen planus. *Acta Clin Croat.* 2008;47(2):91–6.
40. Budimir J, Lugović-Mihić L, Šitum M, Bulat V, Peršić S, Tomljanović-Veselski M. Oral lesions in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Acta Clin Croat.* 2008;47(1):13–8.
41. Lugović-Mihić L, Ilić I, Budimir J, Pondeljak N, Mravak Stipetić M. Common allergies and allergens in oral and perioral diseases. *Acta Clin Croat.* 2020;59:318-28.
42. Budimir J, Mravak-Stipetić M, Bulat V, Ferček I, Jaundžić I, Lugović-Mihić L. Allergic reactions in oral and perioral diseases- what do allergy skin test results show? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(1):40-8.

43. Freitas J, Bliven P, Case R. Combined zinc and vitamin B6 deficiency in a patient with diffuse red rash and angular cheilitis 6 years after Roux-en-Y gastric bypass. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2019 [cited: 2020 Aug 19];12(8):[about 4 p.]. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/12/8/e230605.long>.
44. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655-67.
45. Pereira MS, Munerato MC. Oral manifestations of inflammatory bowel diseases: two case reports. *Clin Med Res*. 2016;14(1):46-52.
46. Martori E, Ayuso-Montero R, Martinez-Gomis J, Viñas M, Peraire M. Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *J Prosthet Dent*. 2014;111(4):273-9.
47. Kim TW, Kim WI, Mun JH, Song M, Kim HS, Kim BS, et al. Patch testing with dental screening series in oral disease. *Ann Dermatol*. 2015;27(4):389-93.
48. Lavy Y, Slodownik D, Trattner A, Ingber A. Toothpaste allergy as a cause of cheilitis in Israeli patients. *Dermatitis*. 2009;20(2):95-8.
49. Kumar P, Mandal RK. Cheilitis glandularis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(4):430.
50. Charpentier C, Kottler D, Fite C, Pelletier AL, Deschamps L, Descamps V. A surprising granulomatous cheilitis. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1239-40.

Tadeja Blagec rođena je 5. kolovoza 1995. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završila je u Osnovnoj školi Ivana Gorana Kovačića, a srednjoškolsko u Nadbiskupskoj klasičnoj gimnaziji s pravom javnosti 2014. godine u Zagrebu. Iste godine upisala je Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija aktivno je sudjelovala u radu Studentskih sekcija i na kongresima studenata dentalne medicine te na 9. Hrvatskom kongresu farmakologije s međunarodnim sudjelovanjem. Dvije godine bila je demonstrator na Zavodu za restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju. Dvije godine zaredom dobitnica je stipendije za izvrsnost Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija asistirala je u privatnoj poliklinici u Zagrebu. Aktivno govori engleski i francuski jezik.