

## Najčešće crvene lezije usne šupljine

Aleksandra Kovačević<sup>1</sup>, Daniela Medojević<sup>1</sup>  
doc.dr.sc.Vlaho Brailo<sup>2</sup>

[1] studentice 5. godine

[2] Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Tijekom stomatološkog pregleda osim dentalnog statusa važno je napraviti i pregled sluznice usne šupljine kako bi se na vrijeme uočile patološke promjene. Crvene lezije oralne sluznice mogu biti uzrokovane velikim brojem različitih faktora. Prognoistički, crvene lezije mogu biti vrlo raznolike: od potpuno bezopasnih do po život opasnih promjena. Stoga je njihovo prepoznavanje i pravovremeno liječenje izrazito važno. Najčešće crvene lezije oralne sluznice mogu se podijeliti u sljedeće skupine:

### 1. Lezije izazvane krvarenjem

#### Hematom

Hematom je nakupina krvi izvan krvnih žila. Klinički je vidljiva nepravilna lezija čija boja varira od crvene do smeđe, tijekom perioda cijeljenja koji traje 1-2 tjedna (1). Uobičajena mjesta nastanka hematoma u usnoj šupljini su jezik i usne, a najčešće su uzrokovani ugrizima u sluznicu (2).

Hematomi mogu nastati i spontano ukoliko postoji poremećaj koagulacije te kao nuspojava uzimanja antikoagulantnih preparata. Neposredna komplikacija aplikacije lokalnog anestetika može biti hematom, ukoliko dođe do ozljede veće krvne žile iglom.

Hematom se u većini slučajeva spontano resorbira unutar dva tjedna. Ako pacijent ima česte, recidivirajuće hematome ili je anamnestički isključena trauma potrebno ga je uputiti na pretrage koagulacije (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, APTV).

#### Petehije

Sitna krvarenja u koži, sluznicama ili se-

roznim membranama poznata su kao petehije (3). Klinički je vidljiva manja makulozna diskoloracija koja ne blijedi na pritisak (1).

Najčešći uzroci petehija su trauma i krvne diskrazije (1). Petehije koje su ograničene samo na usnu šupljinu obično se javljaju na mekom nepcu i posljedica su traume (4). Petehije koje se, osim na sluznici usne šupljine istovremeno javljaju i na koži, najčešće su posljedica nedostatka trombocita bilo zbog autoimune trombocitopenijske purpore ili neke druge krvne diskrazije (4).

Petehije mekog nepca uzrokovane traumom trebale bi nestati u roku od dva tjedna. Pacijenta treba upozoriti na prekid bilo kakvih aktivnosti koje mogu rezultirati traumom mekog nepca (4). U slučaju recidiva ili perzistiranja petehija dulje od dva tjedna potrebno je napraviti krvne pretrage.

#### Ekhimoze

Ekhimoze se opisuju kao široka i mrljasta krvarenja koja se obično nalaze u koži, sluznicama i seroznim membranama. Najčešće su uzrokovane traumom (5). Ekhimoze klinički izgledaju kao svijetlocrvene makule i/ili otekline, koje nakon nekoliko dana poprime smeđu boju (4).

Ekhimoze uzrokovane traumom nisu česte na sluznici usne šupljine. U pravilu se povlače kroz dva tjedna.

Kontrolni pregledi suspektnih ekhimoza obavljaju se za 5 – 8 dana uz kontrolu mehanizama koagulacije (1).

### 2. Vaskularne lezije

#### Hemangiomi

Hemangiomi su benigne proliferacije

endotelnih stanica krvnih žila učestale u području glave i vrata, te rjeđe u području usne šupljine (6). To nije prava novotvorina, nego se radi o razvojnoj anomaliji (2). Dijelimo ih u dvije osnovne skupine:

1. kapilarni hemangiomi – sastavljeni su od žila promjera kapilara. Klinički se očituju kao plosnate crvene makule (2).
2. kavernozi hemangiomi – sastavljeni od velikih, kavernozi, vaskularnih kanala. Klinički se pojavljuju kao uzdignute lezije crvene ili ljubičaste boje (slika 1) (2).

Većina hemangioma usne šupljine smještena je na usnicama, jeziku ili gingivi. Bitna klinička karakteristika hemangioma je da na pritisak pobijeli a nakon dekompresije dolazi do povrata boje (test vitropresije) (1).

Najveći dio hemangioma spontano regresira. Terapija ostalih uključuje kirurško uklanjanje lezije u ranom djetinjstvu kod lezija koje predstavljaju estetski problem ili postoje komplikacije u vidu ulceracija, boli, krvarenja ili infekcije (6). Ostale mogućnosti su primjena laserske kirurgije i kriokirurgije (4). Danas se također primjenjuje intravaskularna embolizacija plastičnim kuglicama (4).

#### Hereditarna hemoragijska teleangiektazija

Hereditarna hemoragijska teleangiektazija (HHT) je autosomno dominantna genetska bolest koju karakterizira pojava višestrukih crvenih do ljubičastih papula manjih od 0,5 cm (slika 2). Radi se o genetskom defektu stijenke krvnih žila koji rezultira njihovim proširenjem i nastankom teleangi-ektazija. Klinički je vidljiva pojava velikog



Slika 1. Kavernozi hemangiom gingive. Preuzeto iz 2.



Slika 2. Hereditarna hemoragijska teleangiektazija. Preuzeto iz 7.



Slika 3. Sturge Weberov sindrom, hemangiomi na licu (Naevus flammeus). Preuzeto iz 2.

broja papula na vermilionu usana i sluznici obraza, kao i na jeziku. Može biti zahvaćena i koža lica i vrata (4). Pacijent anamnestički navodi ranije pojave epistakse.

Etiološka terapija ne postoji, no u slučaju da pacijent teleangiektatična područja želi ukloniti iz estetskih razloga, papule se mogu elektrokauterizirati (4).

#### Kaposijev sarkom

Kaposijev sarkom je tumor krvožilnog podrijetla, te jedna od najčešćih popratnih manifestacija HIV bolesti (4). Kaposijev sarkom se javlja na koži i sluznicama. U usnoj šupljini pokazuje tendenciju javljanja na stražnjem dijelu tvrdog nepca, a može biti zahvaćena i vestibularna gingiva (4). Klinički su vidljive plosnate crvene makule koje kasnije postaju nodularne.

Terapija uključuje uklanjanje nodularnih lezija, dok su lezije oblika makule i plaka u ranoj fazi bezbolne i ne treba ih liječiti (4). U terapiji se također upotrebljavaju intralezijske injekcije sklerozirajućih sredstava (natrij tetradecil sulfat) ili kemoterapeutika (vinblastin) (4). Uvođenjem antiretrovirsne terapije (HAART) znatno je smanjena učestalost Kaposijeva sarkoma u HIV pozitivnih pacijenata što je posljedica oporavka imunskog statusa, ali i prevencije oportunističkih infekcija (osobito humanim herpesvirusom 8 koji se dovodi u vezu s nastankom Kaposijeva sarkoma).

#### Sturge – Weberov sindrom

Sturge-Weberov sindrom (encefalofacijalna ili encefalotrigeminalna angiomatosa) je razvojna vaskularna anomalija koja zahvaća SŽS i mukokutane strukture lica (slika 3,4) (8). Promjene su najčešće unilateralno lokalizirane. U SŽS se javlja angiomatosa mekih moždanih ovojnica s pridruženim kalcifikacijama kore mozga. Pacijenti mogu razviti epileptične napadaje. Za sindrom je karakterističan nalaz hemangioma kože lica (naevus flammeus) koji se javlja u 98% pacijenata, najčešće u području

prve grane trigeminalnog živca (9). Boja naevus flammeus varira od ružičaste do jarkocrvene, te se smatra se da je zahvaćenost oralnih struktura veća što je naevus flammeus tamnije boje (9).

Promjene u usnoj šupljini nastaju kada je zahvaćena druga i/ili treća grana trigeminalnog živca, te su prisutne u 40% pacijenata (4). Promjene uključuju oralnu angiomatozu koja zahvaća bukalnu sluznicu i usne, nepce, jezik i gingivu. Zahvaćena oralna sluznica je crvenija nego normalna sluznica, te obično u istoj razini kao normalna zdrava sluznica. Česte su i hemihipertrofija jezika, te vaskularna hiperplazija gingive. Za zahvaćenu stranu je također karakteristično prerano nicanje zuba, makrodoncija, te posljedično malokluzija (9).

Minimalni dijagnostički kriterij za utvrđivanje sindroma je nalaz angiomatoze leptomeninga. (9). Radiološki se nakon 2. godine života mogu prikazati kalcifikacije moždane kore.

U terapiji naevus flammeus najbolje rezultate dala je primjena lasera. U terapiji konvulzija koriste se antiepileptici (fenitoin, karbamazepin) (4, 10).

Hipertrofiju gingive uzrokovanu fenitoinom potrebno je razlučiti od angiomatoznih promjena, posebice ako se planira gingivektomija (4). Kirurške intervencije u ustima preporučljivo je obavljati u bolničkim uvjetima zbog opasnosti od krvarenja i nemogućnosti uspostavljanja hemostaze u ambulantnim uvjetima.

### 3. Infekcije

#### Eritematozna kandidijaza

Kandidijaza je najčešća gljivična infekcija usne šupljine. U najvećem broju slučajeva uzrokuje ju *Candida albicans*, gljiva koja je dio normalne flore usne šupljine. Da bi došlo do razvoja kandidijaze mora postojati uzročni faktor koji narušava imunski odgovor domaćina i omogućuje prijelaz iz kolonizacije u infekciju kandidom. Čimbenici koji pridonose razvoju kandidi-

jaze usne šupljine dijele se na lokalne (kserostomija, loša oralna higijena, pušenje) sistemske (šećerna bolest, sideropenična anemija) i jatrogene (primjena antibiotika, kortikosteroida, imunosupresiva te zračenje glave i vrata). Kronične lokalne iritacije i malnutricija pogoduju nastanku infekcije. Eritematozna kandidijaza karakterizirana je izrazito crvenim, stanjenim, ali neulceriranim epitelom (slika 5,6). Vrlo često prate ju pečenje, bol i promjena okusne osjetljivosti. Na kutovima usana može se vidjeti angularni heilitis.

Dijagnoza kandidijaze postavlja se na osnovi kliničkog nalaza i potvrđuje nalazom mikološkog brisa (1).

U terapiji eritematozne kandidijaze koriste se lokalni i sistemski antimikotici. Prilikom liječenja nije dovoljno samo liječiti infekciju nego je potrebno i ustanoviti faktor koji je doveo do razvoja kandidijaze jer će se jedino eliminacijom tog faktora pacijenta djelotvorno izliječiti i spriječiti recidiv bolesti.

### 4. Hematološki deficiti

#### Manjak vitamina B<sub>12</sub>, folne kiseline i željeza

Nedostatak vitamina B<sub>12</sub> ili nedostatak folne kiseline dva su glavna uzroka nastanka megaloblastične anemije (4). Najčešći oblik megaloblastične anemije je perniciozna anemija. Nedostatak vitamina B<sub>12</sub> razvija se veoma sporo, najčešće zbog smanjene apsorpcije, a glavne manifestacije manjka su anemija, gastrointestinalni poremećaji i neurološke komplikacije (4). Nedostatak folne kiseline u organizmu najčešće je posljedica nedostatnog unosa, posebice pri povećanoj potrebi (trudnoća, hipertireoza), a zatim smanjene apsorpcije zbog prekomjernog uživanja alkohola ili crijevne bolesti (11). Anemija koja se razvija kao posljedica nedostatka željeza (sideropenična anemija) najčešća je od svih anemija i zahvaća približno 30% svjetske populacije (4). Najčešće je rezultat kroničnog gubitka krvi



Slika 4. Sturge Weberov sindrom, hemangiomi u usnoj šupljini. Preuzeto iz 2.



Slika 5. Eritematozna kandidijaza. Slika iz arhiva Zavoda za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta.



Slika 6. Stomatitis uzrokovan kandidom. Preuzeto iz 2.

(menstrualno krvarenje, ulkusna bolest, tumor), ali može nastati i zbog smanjene apsorpcije željeza, te u stanjima povećanih potreba za željezom.

Osim općih simptoma i znakova koji su karakteristični za većinu anemija (pospanost, umor, bljedoća kože) javljaju se i promjene u usnoj šupljini. Glavni pokazatelj anemije u usnoj šupljini jest bljedoća sluznice, koja je ujedno i osjetljivija na traume te pokazuje veću sklonost razvoju infekcija. Zabilježeno je da 50 – 60% pacijenata s megaloblastičnom anemijom ima prisutne promjene na sluznici usne šupljine (12). Prvi znak perniciozne anemije na oralnoj sluznici je Moeller – Hunterov glositis: jezik je gladak, bez papila i izrazito crven (8). Osjet okusa se gubi a pacijenti se često žale na pečenje. Povećana je sklonost za razvoj infekcije kandidom i rekurentnih aftoznih ulceracija (8). Kod anemije uzrokovane manjkom željeza također može doći do atrofije papila (slika 7) i pečenja jezika (4).

Dijagnoza anemije utvrđuje se određivanjem serumskog željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline (4). U liječenju nedostatka vitamina B<sub>12</sub> primjenjuje se doživotna nadomjesna terapija parenteralnim vitaminom B<sub>12</sub>. Nedostatak folne kiseline liječi se peroralnom primjenom folne kiseline (4). U terapiji anemije koja se javlja kao posljedica nedostatka željeza koristi se ferosulfat per os minimalno 4 – 6 mjeseci (13). Prilikom liječenja anemije važno je ustanoviti uzrok, budući da anemija često može biti posljedica dugotrajnog okultnog krvarenja zbog tumora.

Kod izražene anemije, kada je razina hemoglobina ispod 100 g/L, preporučuje se raditi samo hitne zahvate. Može se očekivati produljeno krvarenje i otežano cijeljenje rane (4).

## 5. Prekancerozne i maligne promjene

### Atrofični lihen

Oralni lihen planus (OLP) je kronična

mukokutana autoimuna bolest još uvijek nerazjašnjene etiologije. OLP dijelimo u 3 osnovna morfološka tipa: lihen ruber planus, erosivus i bulosus. (1). Lihen ruber planus je najčešći oblik, koji je polimorfan te se može javljati kao: retikularni, papularni, anularni, atrofični, plakozni i pigmentirani LRP (1, 4). Atrofični lihen planus manifestira se područjima upaljene sluznice prekrivene istanjenim eritematoznim epitelom, dok se periferno mogu vidjeti papule ili strije (2, 4). Najčešće se javlja na dorzumu jezika koji je gladak, bez papila (slika 8). Često je praćen bolovima ili pečenjem. Za taj oblik lihenoidna karakteristično je da nakon smirivanja akutne faze bolesti nema regeneracije papila jezika, nego on i dalje ostaje atrofičan (8). Kao komplikacija atrofičnog procesa mogu se razviti erozivne lezije. Atrofični ili erozivni lihen koji zahvaća gingivu dovodi do deskvamativnog gingivitisa – gingiva je izrazito crvene boje sa zonama ljuštenja (deskvamacije) epitela. Zahvaćena je čitava širina pričvrstne gingive (4).

Nastanku bolesti pogoduju genetska predispozicija i stres. Od ostalih etioloških faktora navode se hepatitis C, šećerna bolest i hipertenzija iako jasnih dokaza o povezanosti ovih stanja s lihenom još uvijek nema (1, 4, 8).

Dijagnoza atrofičnog lihenoida se potvrđuje na temelju anamnestičkih podataka, kliničke slike i patohistološke dijagnoze (PHD). PHD je jedinstven za sve oblike OLP-a (8). U dijagnostici OLP-a važno je utvrditi radi li se možda o lihenoidnoj reakciji. Lihenoidna reakcija definira se kao promjena koja je klinički i mikroskopski identična s lihenom i nastaje na poznati uzročni faktor. Faktori koji najčešće uzrokuju lihenoidnu reakciju su amalgamski ispuni i lijekovi (penicilamin, beta blokatori, ACE inhibitori, nesteroidni protuupalni lijekovi) (4, 15). Lihenoidna reakcija se povlači kada se ukloni provokirajući čimbenik. U prilog lihenoidnoj reakciji govori i jednostrana lokalizacija dok je OLP lociran simetrično. Danas se

smatra da lijekovi ne izazivaju pojavu oralnog lihenoida, nego samo lihenoidne reakcije. Terapija OLP-a se provodi kod simptomatskih oblika, dok se pacijenti sa asimptomatskim oblicima samo redovito kontroliraju. Liječenje OLP-a je simptomatsko a najučinkovitiji preparati su kortikosteroidi koji se primjenjuju lokalno ili perilezijski (16). Na opsežne lezije gingive (deskvamativni gingivitis) lijek se može nanijeti pomoću okluzivne udlage (4). Kod teških pogoršanja ili rezistentnih slučajeva mogu se ordinirati sistemski kortikosteroidi, sami ili u kombinaciji s imunosupresivima. Pacijenta je potrebno savjetovati da prestane pušiti i konzumirati alkohol. Ukoliko postoji sistemski bolest (dijabetes, hepatitis), potrebno ju je kontrolirati.

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1978. godine oralni lihen ruber se smatra prekanceroznom lezijom (8). Učestalost maligne transformacije se kreće oko 0,5%, s time da se češće maligno transformiraju atrofični i erozivni oblici, te lezije smještene na ventralnoj strani jezika i sublingvalno (2, 4). Pacijente je potrebno redovito kontrolirati te po potrebi rebiotirati leziju.

### Eritroplakija

Termin oralna eritroplakija klinički je deskriptivan pojam, a označuje crvenu i nespecifičnu leziju oralne sluznice koja se ne može pripisati nijednoj drugoj poznatoj bolesti (slika 9).

Klinički razlikujemo dvije forme:

1. homogena eritroplakija: asimptomatski, plosnati ili blago uzdignuti crveni plak, oštro ograničen od okoline
2. nehomogena (mrljasta) eritroplakija: lezija baršunaste površine, uz crvenu boju sluznice javljaju se i brojne bijele mrlje i plakovi.

Najčešće zahvaćena područja su dno usne šupljine, lateralni dio jezika, retromolarno područje te meko nepce (17). Eritroplakija je najčešće asimptomatska iako se neki



Slika 7. Sideropenična anemija, atrofični glositis. Preuzeto iz 14.



Slika 8. Atrofični lihen. Preuzeto iz 2.



Slika 9. Eritroplakija. Preuzeto iz 1.

pacijenti mogu žaliti na osjećaj pečenja (17). Glavni etiološki faktori za razvoj eritroplakije jesu pušenje i uživanje alkohola.

Promjena nikako ne smije biti zanemarena budući da u trenutku postavljanja dijagnoze više od 90% slučajeva eritroplakije histološki pokazuje tešku epitelnu displaziju, karcinom *in situ* ili invazivni planocelularni karcinom (2). Zbog toga se svaka crvena lezija s baršunastom površinom na sluznici usne šupljine treba smatrati karcinomom dok se ne dokaže suprotno. Ukoliko postoji sumnja na mehaničku iritaciju potrebno je odstraniti suspektan uzrok, te nakon 10-14 dana napraviti kontrolni pregled (1). U slučaju da nije došlo do poboljšanja obavezno treba napraviti biopsiju. Terapija eritroplakije je isključivo kirurška, i to ekscizija *in toto*.

### Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak može se podijeliti u nekoliko koraka:

Prvi korak je anamneza koja je ponekad dovoljna za postavljanje dijagnoze. Anamneza treba sadržavati podatke o početku, intenzitetu, trajanju i progresiji simptoma, kao i podatke o općem zdravstvenom stanju pacijenta i navikama kao što su pušenje i konzumacija alkohola. Anamnezom se mogu isključiti trauma i kongenitalne malformacije. Nadalje, anamnezom se mogu dobiti podaci o lijekovima koje pacijent uzima što može pomoći dijagnoze npr. hemantoma i petehija (antikoagulantni preparati), eritematozne kandidijaze (antibiotici, kortikosteroidi) i lichenoidne reakcije. Informacije o rizičnom ponašanju također se mogu dobiti anamnezom ali to nije uvijek slučaj.

Klinički pregled slijedeći je korak u dijagnostičkom postupku. Kod pregleda treba obratiti pažnju na lokalizaciju prom-

jene, odnos s okolnim strukturama i izgled površine. Eritematozna kandidijaza i promjene uslijed hematoloških deficita lokalizirane su generalizirano u usnoj šupljini. Atrofični lihen ima bilateralnu lokalizaciju, najčešće na jeziku i obraznoj sluznici a vaskularne promjene lokalizirane su najčešće asimetrično. Također valja provjeriti odnos lezije i okolnih struktura. Ukoliko se u neposrednoj blizini lezije nalazi neadaptirana proteza, kvačica, nesanirani zub ili nadomjestak s oštrim rubom, valja razmišljati o mehaničkoj iritaciji. Promjena u neposrednom kontaktu sa stomatološkim materijalima (ponajprije amalgamom) upućuju na lichenoidnu reakciju. Dijagnoza se u oba navedena slučaja potvrđuje *ex iuvantibus* – povlačenjem lezija nakon uklanjanja iritacije odnosno zamjene amalgamskog ispuna. Crvenilo ograničeno na sluznicu ispod protezne baze nedvojbeno ukazuje na protetski palatitis. Kao što je ranije istaknuto, kod crvenih lezija s baršunastom površinom treba biti posebno oprezan i trebalo bi ih smatrati karcinomom dok se ne dokaže suprotno.

Test vitropresije jednostavan je klinički test kojim se vrlo lako mogu isključiti vaskularne lezije (hemangiomi, hereditarna hemoragijska teleangiectazija) od crvenih lezija druge etiologije.

Slijedeći dio dijagnostičkog postupka predstavljaju laboratorijski testovi. U slučaju sumnje na deficijenciju vitamina i/ili željeza pacijenta treba uputiti na izradu kompletne krvne slike i pretrage serumskog željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline. Klinička slika eritematozne kandidijaze slična je kliničkoj slici ovih stanja. Dijagnoza se potvrđuje mikološkim brisom ili kulturom kandidate. U slučaju sumnje na poremećaj koagulacije (npr. ukoliko pacijent ima hematoma a iz anamneze se ne dobije podatak o traumi ili

korištenju antikoagulantnih preparata) pacijenta treba uputiti na koagulogram. Ukoliko klinički izgled lezije upućuje na leziju indikativnu za HIV (Kaposijev sarkom ili eritematozna kandidijaza) potrebno je napraviti serološki test na HIV. Ako se dijagnoza ne može postaviti na temelju kliničke slike i ostalih metoda ili lezija perzistira i nakon uklanjanja potencijalnih uzročnih faktora (mehaničke iritacije, amalgamskog ispuna, suspektnog lijeka) svakako je potrebno napraviti biopsiju. Biopsija će u većini slučajeva potvrditi konačnu dijagnozu. Što je još važnije, biopsija će pružiti dragocjenu informaciju o prisutnosti displastičnih promjena ili karcinoma što će utjecati na daljnje liječenje i dinamiku praćenja pacijenta.

Poznavanje osnovnih principa diferencijalne dijagnostike crvenih lezija bitno je za stomatologa iz dvaju razloga. Kao prvo, ispravno postavljenom dijagnozom identificirati će se bezopasne lezije, izbjeći zabrinutost pacijenta te nepotrebni i često skupi zahvati. Drugi, još važniji razlog je što će se na vrijeme identificirati lezije koje predstavljaju stvarnu opasnost te omogućiti adekvatno liječenje i praćenje pacijenata. **fi**

### LITERATURA

1. Topić B. Diferencijalna dijagnoza i terapija bolesti oralnih sluznica. Stomatološki fakultet Sarajevo, 2004.
2. Laskaris G. Atlas oralnih bolesti. 1st ed, Jastrebarsko: Slap; 2005.
3. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Osnove patologije, 5th ed. Zagreb: Školska knjiga; 1994.
4. Greenberg MS, Glick M, Burketova oralna medicina. Dijagnoza i liječenje. 10th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
5. Robbins SL. Patološke osnove bolesti. 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 1979.
6. Bonet-Coloma C, Minguez-Martinez I, Palma-Carrio C, Galan-Gil S, Penarrocha-Diogo M, Minguez-Sanz JM. Clinical characteristics treatment and outcome of 28 oral haemangiomas in paediatric patients, *Med Oral Patol*

Oral Cir Bucal, 2011 Jan 1;16(1):e19-22.

7. Lee, S-T, Kim, J-A, Jang, S-Y. Clinical Features and Mutations in the ENG, ACVRL1, and SMAD4 genes in Korean Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Korean Med Sci.* 2009 February; 24(1): 69-76.
8. Cekić – Arambašin A. Oralna medicina. 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
9. Škrinjarčić I. Orofacijalna genetika. 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2006.
10. Govori V, Gjikolli B, Ajvazi H, Morina N. Management of patient with Strurge-Weber syndrome: a case report. *Cases J* 2009; 2:9394.
11. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija. 6th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2005.
12. Pontes HAR, Conte Neto N, Ferreira, KB, Fonseca FP, Vallinoto GM, et al. Oral Manifestations of Vitamin B12 Deficiency: A Case Report, *JCDA* 2009;75(7):537-41.

13. Petrač D. Interna medicina. 1th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
14. Daley, T, Armstrong J. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol.* 2007 April; 21(4): 241-244.
15. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Science* 2007; 49(2):89-106.
16. Jimenez Y, Gavalda C, Carbonell E, Margaix M, Sarrion G. Lichen sclerosus of the oral mucosa: A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 1; 13(7):E403-6.
17. Brad W. Neville, DDS;Terry A. Day, MD, FACS. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002; 52:195-215.