

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej – patogeneza, obraz kliniczny i leczenie

Chronic ulcerative stomatitis – pathogenesis, clinical manifestations and therapy

Magdalena Szymanek, Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 6: 518–521

Streszczenie

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej (*chronic ulcerative stomatitis* – CUS) jest rzadko spotykaną chorobą błony śluzowej jamy ustnej. Cechuje się obecnością bolesnych nadżerek lub owrzodzeń o wybitnie przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Zmiany najczęściej umiejscawiają się na języku, błonach śluzowych policzków i dziąseł. Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu immunofluorescencji bezpośredniej – obecność przeciwciał przeciwjądrowych SES-ANA w klasie IgG w jądrach keratynocytów komórek warstwy podstawnej i przypodstawnej. Badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest immunofluorescencja pośrednia na substratach przełyku małpy i świnki morskiej. W leczeniu CUS najlepsze efekty uzyskuje się, stosując hydroksychlorochinę samą lub w połączeniu z niewielkimi dawkami steroidów.

Słowa kluczowe: choroby jamy ustnej, przeciwciała przeciwjądrowe SES-ANA, immunofluorescencja bezpośrednia, immunofluorescencja pośrednia, hydroksychlorochina.

Abstract

Chronic ulcerative stomatitis (CUS) is a rare mucocutaneous disease. It is characterized by the presence of chronic painful oral erosive or ulcerative lesions with relapses. The most commonly affected areas are the tongue, buccal mucosa and the gingiva. A diagnosis of CUS is made based on the characteristic direct immunofluorescence findings – the presence of IgG antibodies bound to nuclei of keratinocytes of the basal and parabasal cell layers, with the unique stratified epithelial specific-antinuclear antibody (SES-ANA) pattern. Indirect immunofluorescence, with monkey and guinea pig oesophagus as substrates, is used to confirm the diagnosis. In the treatment of CUS, hydroxychloroquine alone or with small doses of corticosteroids is found to be the drug of choice in limiting the disease.

Key words: oral diseases, stratified epithelial-specific antinuclear antibodies, direct immunofluorescence, indirect immunofluorescence, hydroxychloroquine.

Wprowadzenie

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej (*chronic ulcerative stomatitis* – CUS) jest rzadko spotykaną chorobą błony śluzowej jamy ustnej. Cechuje się wybitnie przewlekłym i nawrotowym przebiegiem. Po raz pierwszy jednostkę wyodrębnił Jaremko i wsp. w 1990 r. [1]. Dotychczas w piśmiennictwie opisano 39 przypadków choroby – u 35 kobiet i 4 mężczyzn. Dziewięćdziesiąt procent wszystkich opisanych przypadków stanowiły białe kobiety ze średnią wieku 59 lat (w przedziale wiekowym 22–84 lat) [2].

Choroba charakteryzuje się obecnością bolesnych nadżerek, owrzodzeń, zmian rumieniowych najczęściej na ję-

zyku, błonach śluzowych policzków i dziąseł. Znacznie rzadziej zmiany lokalizują się na podniebieniu twardym lub dolnej wardze. Sporadycznie obserwuje się zajęcie skóry i błon śluzowych w innych okolicach. Obecność zmian na błonach śluzowych jamy ustnej i skórze opisano w 5,1% przypadków [2, 3]. Współistnienie wykwitów na błonach śluzowych narządów płciowych i spojówek, chociaż rzadko spotykane, wskazuje na ciężki przebieg choroby [4]. Zmianom błon śluzowych jamy ustnej towarzyszą dolegliwości bólowe utrudniające mówienie, przyjmowanie posiłków, w szczególności stódkich i stonych pokarmów, oraz gorących i zimnych napojów, często kserostomia. Ra-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Dorota Krasowska, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 13, 20-080 Lublin, tel./faks +48 81 532 36 47, e-mail: dorota.krasowska@am.lublin.pl

zem z wykwitami mogą występować nerwowość, niepokój, apatia oraz stany depresyjne. Znane są przypadki utraty masy ciała i zaburzeń snu w przebiegu CUS. Stan ogólny chorych jest dobry [2].

Etiopatogeneza schorzenia nie do końca jest znana. Przyczyną zmian okazuje się reakcja autoimmunologiczna, za czym przemawia obecność krążących w surowicy oraz związanych *in vivo* w błonie śluzowej przeciwciał przeciwnądrowych SES-ANA (*stratified epithelial-specific antinuclear antibodies*) w klasie IgG. Są one swoistymi markerami immunologicznymi dla CUS, ale ich poziom nie wykazuje korelacji z aktywnością kliniczną choroby. Nie obserwuje się negatywizacji serologicznej, co oznacza, że SES-ANA (zazwyczaj w nieco niższych mianach niż w aktywnym okresie choroby) stwierdza się w surowicy pacjentów w okresach remisji oraz po całkowitym ustąpieniu zmian [5–7]. Przeciwciała SES-ANA skierowane są przeciwko antygenowi CUS (*chronic ulcerative stomatitis protein* – CUSP). Jest on izoformą genu *p63* o masie cząsteczkowej 70 kDa. Cechuje go podobieństwo sekwencji do genów *p40*, *p51A*, *p51B*, *p73*, a także *p53*, dzięki czemu może wchodzić w reakcje krzyżowe z tymi białkami. Wykazuje homologię z genami supresorowymi nowotworów *p53* i *p73* oraz *p53*-podobnym genem *KET*. Ekspresję genu *KET* stwierdza się w nabłonku, skórze i grasicy. Jego rola polega najprawdopodobniej na regulacji cyklu komórkowego keratynocytów, co wyjaśniałoby swoistość przeciwciał SES-ANA do tych komórek. Wykazano, że gen *CUSP* nie ma domeny transaktywacyjnej, co oznacza, że może wiązać DNA, natomiast nie może uczestniczyć w procesie aktywacji genów. Bez wątplenia autoantypen CUSP jest charakterystyczny dla CUS. Nie ma jednak badań stwierdzających jednoznacznie, że wszystkie osoby, u których występuje anty-CUSP, są chore lub w przyszłości zachorują na CUS [8–11]. Przeciwciała SES-ANA wykrywa się metodą immunofluorescencyjną na substratach tkankowych, takich jak błona śluzowa przełyku ludzkiego, świnki morskiej lub małpy. W immunofluorescencji bezpośredniej (*direct immunofluorescence* – DIF) błony śluzowej w zmianach chorobowych i otoczeniu zmian stwierdza się złoży IgG o typie świecenia ziarnistym lub plamistym, zlokalizowane w jądrach keratynocytów komórek warstwy podstawnej oraz dolnej 1/3 warstwy Malphigiego. W niektórych przypadkach obok przeciwciał SES-ANA w klasie IgG odnotowuje się obecność przeciwciał w klasie IgA. Nie stanowią one kryterium diagnostycznego choroby, nie ma również badań, które wskazywałyby na ich rolę patogenną. Dla porównania, współistnienie przeciwciał w klasie IgG i IgA w pemfigoidzie wskazuje na cięższy przebieg choroby [12]. Mając na uwadze fakt, że DIF jest badaniem *in situ*, gdy nabłonek jest atroficzny lub preparaty histopatologiczne uzyskane są z przekrojów stycznych, wykazanie obecności przeciwciał SES-ANA może być niezwykle trudne [3, 4]. Złoży IgG obserwowano w DIF u 54% chorych, a u 15% wykazano SES-ANA o typie świecenia ziarnistym lub plamistym z IgG umiejscowio-

nymi w obrębie komórek warstwy podstawnej i przypadkowej [2]. Tylko w jednym przypadku, opisanym przez Wörle i wsp., uzyskano fałszywie ujemny wynik DIF [13]. Przy wykonywaniu badania należy dodatkowo uwzględnić fakt, że przeciwciała IgA i składowa C3 dopełniacza mogą sporadycznie dawać podobny typ świecenia w obrębie komórek warstwy podstawnej i przypodstawnej [2]. Przeciwciała ANA w wielu chorobach ogólnoustrojowych, takich jak choroby tkanki łącznej, toczень rumieniowaty układowy, twardzina układowa czy mieszana choroba tkanki łącznej, mogą być również wykrywane *in vivo* metodą DIF. Wówczas jednak typ świecenia nie jest ograniczony tylko do warstwy podstawnej i przypodstawnej – obserwuje się go w całej grubości nabłonka. W takich przypadkach, w celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich, niezbędne jest dodatkowo wykonanie badania metodą immunofluorescencji pośredniej (*indirect immunofluorescence* – IIF) [3]. W metodzie tej przeciwciała SES-ANA reagują z jądrami komórek warstwy podstawnej i przypodstawnej przełyku małpy i świnki morskiej (ze względu na większą wrażliwość przełyku świnki morskiej przeciwciała zazwyczaj stwierdza się w mianie 1 : 1280 lub wyższym). Przeciwciała SES-ANA nie wchodzi w reakcje z komórkami Hep 2 (linia hodowlanych komórek raka krtani) oraz z substratami tkankowymi pochodzącymi z tkanek nerki myszy – IIF w tych przypadkach jest ujemna. Uzyskanie dodatniego wyniku badania metodą DIF przy negatywnej IIF świadczy o fałszywie dodatnim wyniku badania DIF w kierunku CUS. W dostępnym piśmiennictwie sporadycznie spotyka się wyniki fałszywie dodatnie. Dotychczas opisano tylko jeden przypadek uzyskania wyniku fałszywie ujemnego [1, 3, 5, 13].

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie obrazu klinicznego i badania dodatkowego. Chorzeński i wsp. wyodrębnili główne i drugorzędne kryteria diagnostyczne CUS. Do kryteriów głównych należy obecność nadzerek lub owrzodzeń na błonie śluzowej jamy ustnej, a także w wyniku badania metodą DIF stwierdzenie obecności przeciwciał SES-ANA. Uznaje się, że badaniem diagnostycznym w kierunku CUS jest charakterystyczny obraz DIF [4]. Immunofluorescencja pośrednia na substratach przełyku małpy i świnki morskiej jest badaniem potwierdzającym rozpoznanie [3]. Do kryteriów mniejszych zalicza się przewlekły przebieg choroby z tendencją do nawrotów, występowanie głównie u kobiet w starszym wieku, a także dobrą odpowiedź na leczenie hydroksychlorochiną i/lub w połączeniu z małą dawką preparatów steroidowych [4].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: nadzerekowy liszaj płaski (*erosive lichen planus*), liszajowate zapalenie jamy ustnej (*lichenoid stomatitis*), złuszczone zapalenie dziąseł (*desquamative gingivitis*), pemfigoid błon śluzowych (*mucous membrane pemphigoid*), opryszczkowe zapalenie skóry (*dermatitis herpetiformis*), liniową IgA dermatozę pęcherzową (*linear IgA disease*), pęcherzycę zwykłą (*pemphigus vulgaris*), rumień wie-

lopostaciowy (*erythema multiforme*), ropne przerostowe zapalenie jamy ustnej (*pyostomatitis vegetans*) oraz pęcherzowe nabyte oddzielenie się naskórka (*epidermolysis bullosa acquisita* – EBA) [2, 3, 13, 14]. Stosunkowo kontrolersyjny jest związek CUS z liszajem płaskim (*lichen planus* – LP). W ok. 14% przypadków obraz histologiczny CUS jest nie do odróżnienia od LP. W preparatach barwionych H + E stwierdza się nabłonek wielowarstwowy płaski, ogniska zwyrodnienia komórek warstwy podstawnej z jednonądrzastymi naciekami w okolicy błony podstawnej. Za rozpoznaniem CUS przemawia niezwykle przewlekły przebieg choroby oraz charakterystyczny obraz w DIF. Warto jednak wspomnieć, że w badaniach prowadzonych przez Parodi i wsp. wśród 138 chorych na LP u 15% z nich wykazano obecność przeciwciał SES-ANA (w mianie 1 : 160, 1 : 320), a u połowy z nich stwierdzono antygen 70 kD [12, 15–17]. Opisano także przypadki współistnienia CUS z LP skóry i błon śluzowych oraz ze zmianami liszajopodobnymi [4].

Choroba wykazuje znaczną oporność na leczenie. Preparatami pierwszego rzutu są leki przeciwmalaryczne, w szczególności hydroksychlorochina [2, 14]. Mechanizm ich działania nie jest w pełni poznany. Sugeruje się, że hydroksychlorochina, oddziałując na makrofagi prezentujące antygen, wpływa na obniżenie odpowiedzi immunologicznej przeciw autoantygenom i innym komórkom prezentującym antygen. Konsekwencją procesu jest opóźnienie odpowiedzi immunologicznej przeciw peptydowym autoantygenom. Inną z hipotez uwzględnia oddziaływanie hydroksychlorochiny na patomechanizm chorób autoimmunologicznych oraz procesy apoptozy. Wywierając działanie antyangiogenne, hydroksychlorochina doprowadza do apoptozy komórek śródbłonna, a także zapobiega rozwojowi choroby przeszczep przeciw gospodarzowi [18–21]. Wykazano, że leki przeciwmalaryczne powodowały znaczącą poprawę stanu miejscowego (42% pacjentów), a w wielu przypadkach prowadziły do całkowitego ustąpienia wykwitów (23% pacjentów). U ok. 70% chorych, mimo przerwania terapii, uzyskuje się okresy remisji lub całkowite ustąpienie zmian chorobowych. Dawka preparatów zależy od masy ciała, ciężkości i rozległości wykwitów – 200 mg/dobę uważa się za dawkę skuteczną w leczeniu CUS, najczęściej stosuje się hydroksychlorochinę w dawkach podzielonych 200–800 mg/dobę [2–4].

W trakcie terapii lekami przeciwmalarycznymi należy uwzględnić ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w postaci retinopatii, psychozy toksycznej, neuromiopatii, agranulocytozy, anemii aplastycznej czy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które w istotny sposób ograniczają możliwość przewlekłego stosowania tych leków. Powikłania nerwowo-mięśniowe i hematologiczne mają najczęściej charakter przemijający, jednak zmiany oczne z reguły są nieodwracalne. Sprawia to, że preparaty przeciwmalaryczne powinny być stosowane z dużą ostrożnością, a pacjenci powinni być pod kontrolą okulisty. Wykazano także, że leki przeciwmalaryczne skutecz-

ne w początkowym stadium terapii, bardzo często przy długotrwałym stosowaniu (o ile są dobrze tolerowane) stają się niewystarczające, dając po kilku miesiącach leczenia nawrót choroby [2, 3]. Chorzelski i wsp. opisali pacjentkę z 20-letnim wywiadem CUS, u której nawrót choroby obserwowano po odstawieniu hydroksychlorochiny z powodu całkowitego ustąpienia zmian. Wznowienie terapii doprowadziło do zupełnej remisji choroby, jednak – ze względu na poważne działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych – leczenie nie mogło być prowadzone przewlekłe [4]. Lewis i wsp. donoszą natomiast o chorej z 31-letnim wywiadem chorobowym, u której w następstwie leczenia hydroksychlorochiną uzyskano znaczną poprawę stanu miejscowego, chociaż zredukowanie dawki leku spowodowało nawrót zmian chorobowych. Korzystne działanie hydroksychlorochiny obserwowano nawet po 2,5 roku trwania terapii [6].

Gdy stosowanie leków przeciwmalarycznych nie daje zadowalających efektów, bardzo korzystnym rozwiązaniem jest terapia połączona z małymi dawkami preparatów steroidowych (10–30 mg prednizonu na dobę). Wydaje się, że obecnie jest to najskuteczniejsza metoda leczenia CUS [2–4]. Islam i wsp. przedstawili 75-letnią kobietę, u której znamienne poprawę stanu miejscowego oraz ustąpienie dolegliwości subiektywnych obserwowano po 3 mies. leczenia hydroksychlorochiną w dawce 200 mg/dobę i prednizonem w dawce 25 mg/dobę [2]. Alternatywą może być terapia łączona z zastosowaniem steroidów ogólnoustrojowych (10–20 mg/dobę prednizonu) i sulfonów (50–100 mg/dobę dapsonu). Niemniej jednak przy podawaniu tego ostatniego należy uwzględnić ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych [2, 7, 13]. U chorych ze zmianami opornymi na standardowe leczenie stosuje się kortykosteroidy w połączeniu z azatiopryną. W terapii miejscowej można stosować preparaty steroidowe (fluocinonid, betametazon, klobetazol, deksametazon), a także inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus) [3, 4]. Z reguły jednak większość przypadków CUS jest opornych na izolowaną terapię miejscowymi steroidami, co różni ją tę chorobę od innych jednostek przebiegających z przewlekłym owrzodzeniem jamy ustnej. Beutner i wsp. obserwowali znaczną poprawę stanu klinicznego u pacjentki z 24-letnim wywiadem w następstwie stosowania dipropionianu betametazonu w maści. Przerwanie terapii wiązało się jednak z nawrotem zmian chorobowych [5]. Z kolei Lorenzana i wsp. opisali 54-letnią kobietę z 3-letnim wywiadem chorobowym, u której ustąpienie zmian chorobowych uzyskano w następstwie leczenia miejscowymi preparatami steroidowymi [22].

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej jest rzadko spotykaną, przewlekłą chorobą jamy ustnej, z tendencją do nawrotów. Niecharakterystyczny obraz zmian nadżerkowych i wrzodziejących sprawia, że rozpoznanie tego schorzenia niejednokrotnie następuje z poważnymi trudnościami. Dodatkowo, kliniczne i histopatologiczne podobień-

stwo do LP jamy ustnej sugeruje, że w przypadkach nie-poddających się standardowej terapii nieocenionym badaniem diagnostycznym jest DIF potwierdzona badaniem metodą IIF.

Piśmiennictwo

- Jaremko WM, Beutner EH, Kumar V, et al. Chronic ulcerative stomatitis associated with a specific immunologic marker. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 215-20.
- Islam MN, Cohen DM, Ojha J, et al. Chronic ulcerative stomatitis: diagnostic and management challenges – four new cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 194-203.
- Solomon LW, Aguirre A, Neiders M, et al. Chronic ulcerative stomatitis: clinical, histopathologic and immunopathologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 718-26.
- Chorzelski TP, Olszewska M, Jarzabek-Chorzelska M, Jablonska S. Is chronic ulcerative an entity? Clinical and immunological findings in 18 cases. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 261-5.
- Beutner EH, Chorzelski TP, Parodi A, et al. Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibody. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 781-2.
- Lewis JE, Beutner EH, Rostami R, Chorzelski TP. Chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibodies. *Int J Dermatol* 1996; 35: 272-5.
- Church LF Jr, Schosser RH. Chronic ulcerative stomatitis associated with stratified epithelial specific antinuclear antibodies. A case report of a newly described disease entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 579-82.
- Lee LA, Walsh P, Prater CA, et al. Characterization of an autoantigen associated with chronic ulcerative stomatitis: the CUSP autoantigen is a member of the p53 family. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 146-51.
- Parodi A, Cozzani E, Chorzelski TP, et al. A molecule of about 70 kd is the immunologic marker of chronic ulcerative stomatitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1005-6.
- Dellavalle RP, Walsh P, Marchbank A, et al. CUSP/p63 expression in basal cell carcinoma. *Exp Dermatol* 2002; 11: 203-8.
- Cacciapuoti M, Di Marco E, Cozzani E, et al. The antibody 70-kd antigen in chronic ulcerative stomatitis and lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 486.
- Solomon LW. Chronic ulcerative stomatitis. *Oral Dis* 2008; 14: 383-9.
- Wörle B, Wollenberg A, Schaller M, et al. Chronic ulcerative stomatitis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 262-5.
- Position Paper: oral features of mucocutaneous disorders. *J Periodontol* 2003; 74: 1545-56.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, et al. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 164-78.
- Parodi A, Cardo PP. Patients with erosive lichen planus may have antibodies directed to a nuclear antigen of epithelial cells: a study on the antigen nature. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 689-93.
- Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.
- Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23 (2 suppl 1): 82-91.
- Schultz KR, Gilman AL. The lysosomotropic amines, chloroquine and hydroxychloroquine: a potentially novel therapy for graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 1997; 24: 201-10.
- Potvin F, Petitclerc E, Marceau F, Poubelle PE. Mechanism of action of antimalarials in inflammation: induction of apoptosis in human endothelial cells. *J Immunol* 1997; 158: 1872-9.
- Woźniacka A, Lesiak A, Smigielski J, Sysa-Jędrzejowska A. Wpływ leczenia fosforanem chlorochiny na parametry gospodarki lipidowej i wybrane wskaźniki laboratoryjne. *Przegl Lek* 2005; 62: 855-9.
- Lorenzana ER, Rees TD, Glass M, Detweiler IG. Chronic ulcerative stomatitis: a case report. *J Periodontol* 2000; 71: 104-11.