

MAŁGORZATA MAZUREK-MOCHOL, MARLENA TRĄBSKA-ŚWISTELNICKA, JADWIGA BANACH

## Przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – przegląd piśmiennictwa

### Chronic Ulcerative Stomatitis – Review of Literature

Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii PAM w Szczecinie

#### Streszczenie

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (CUS – *chronic ulcerative stomatitis*) jest rzadko spotykaną chorobą błony śluzowej jamy ustnej, występującą głównie u kobiet po 40. roku życia. Jednostka ta została wyodrębniona po raz pierwszy przez Jaremko et al. w 1990 r. Etiopatogeneza przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej nie jest do końca poznana. Objawami klinicznymi CUS są zmiany nadżerkowe i wrzodziejące w obrębie błony śluzowej jamy ustnej (najczęściej umiejscowione na policzkach oraz języku), które nie mają jednak cech charakterystycznych. Występują dolegliwości bólowe, a pacjenci mają trudności ze spożywaniem posiłków i mówieniem. Stan ogólny chorych jest dobry. Choroba cechuje się wybitnie przewlekłym przebiegiem, okresami remisji i nawrotów. CUS należy różnicować ze złuszcającym zapaleniem dziąseł, pemfigoidem bliznowaciejącym, nadżerkową postacią liszaja płaskiego jamy ustnej, pęcherzycą oraz aftozami. O rozpoznaniu, oprócz badania klinicznego, decyduje przede wszystkim badanie immunopatologiczne. W badaniu immunofluorescencji bezpośredniej (DIF) zmiany błony śluzowej oraz immunofluorescencji pośredniej (IIF) surowicy chorych na CUS stwierdza się przeciwciała przeciwjądrowe w klasie IgG o nazwie SES-ANA (*squamous epithelium-specific antinuclear antibodies*). Są to swoiste markery immunologiczne. Leczeniem z wyboru są leki antymalaryczne skojarzone z kortykosteroidami (**Dent. Med. Probl. 2006, 43, 4, 581–584**).

**Słowa kluczowe:** przewlekłe wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, rozpoznanie, leczenie.

#### Abstract

Chronic ulcerative stomatitis (CUS) is a rare disease of oral mucosa and has been reported to occur mainly in older female over 40-years old. In 1990, Jaremko et al. were the first to describe a new disease entity, although CUS etiopathogenesis has not been cleared yet. The clinical symptoms of CUS are the erosive and ulcerative lesions of the oral mucosa (commonly located on cheek and tongue), however, with no specific features. Patients suffer and have problems with food consumption and speaking, but their general condition is good. The disease is characteristic for extremely chronic course, remission periods and relapses. One differentiates this chronic illness with desquamative gingivitis, pemphigoid cicatricial, erosivus lichen planus, pemphigus vulgaris and aphthosis. Immunopathological together with clinical examinations decide about diagnosis. Direct immunofluorescence (DIF) of mucosa lesion and indirect immunofluorescence (IIF) of the sera of CUS patients reveal presence of squamous epithelium-specific antinuclear antibodies (SES-ANA) of IgG. They are specific immunological markers. The optional treatment comprises antimalarial drug associated with corticosteroid (**Dent. Med. Probl. 2006, 43, 4, 581–584**).

**Key words:** chronic ulcerative stomatitis, diagnosis, treatment.

Przewlekłe wrzodziejące zapalenie jamy ustnej (CUS – *chronic ulcerative stomatitis*) jest stosunkowo rzadko spotykaną chorobą błony śluzowej jamy ustnej [1]. Jednostka ta została wyodrębniona po raz pierwszy przez Jaremko et al. w 1990 r. [cyt. wg 2, 3]. Choroba ta dotyczy przede wszystkim kobiet powyżej 40. roku życia [4]. W przebiegu obserwuje się przewlekłe zmiany w obrębie

błony śluzowej jamy ustnej. Obecnie podejrzewa się, że CUS jest odmianą liszaja płaskiego, a nie, jak sądzono, odrębną jednostką kliniczno-serologiczną [5]. O rozpoznaniu, oprócz badania klinicznego, decyduje przede wszystkim badanie immunopatologiczne, w którym wykrywa się swoiste przeciwciała przeciwjądrowe o nazwie SES-ANA [4, 6, 7].

Etiopatogeneza przewlekłego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej nie jest do końca poznana [8]. Jej głównym podłożem jest reakcja autoimmunologiczna. Wynika to z tego, że w badaniach wykonywanych metodą immunofluorescencji (IF) stwierdza się krążące w surowicy oraz związane *in vivo* w błonie śluzowej przeciwciała przeciwdro- we w klasie IgG o nazwie SES-ANA (*squamous epithelium-specific antinuclear antibodies*) [2, 3, 4, 9, 10].

Pierwszą cechą charakterystyczną SES-ANA jest to, iż są one wykrywane w metodzie immunofluorescencyjnej na substratach tkankowych, takich jak: błona śluzowa przełyku ludzkiego, świn- ki morskiej [4] lub małpy [2]. W immunofluo- rescencji pośredniej (IIF) przeciwciała ANA z surowicy pacjentów chorych na CUS reagują tyl- ko z jądrami komórek warstwy podstawnej przeły- ku świn-ki morskiej i małpy, dając tzw. typ fluo- rescencji ziarnistej (*speckled*). Miana przeciwciał na tych substratach są bardzo wysokie – zwykle po- wyżej 10.000 [2]. Przeciwciała te nie reagują z ko- mórkami Hep2 (linia hodowlanych komórek raka krtani) ani z powszechnie stosowanymi w labora- toriach substratami tkankowymi pochodzącymi z tkanek wątroby lub nerki szczura [2–4].

Drugą cechą charakterystyczną SES-ANA jest ich reakcja *in vivo*. Oznacza to, iż mogą być wy- kryte w bezpośrednim badaniu immunofluo- rescencyjnym (DIF) [2]. W wycinku z otoczenia zmian na błonie śluzowej jamy ustnej jest widocz- na charakterystyczna ziarnista fluorescencja w obrębie jąder komórkowych całego nabłonka, najbardziej nasiloną w warstwie podstawnej. To, że fluorescencja obejmuje wyższe warstwy na- błonka, jest związane z jego stałą proliferacją [4].

Kolejną cechą charakterystyczną dla SES- ANA jest ich występowanie w surowicy u wszyst- kich pacjentów w okresach wieloletnich remisji, a nawet po całkowitym ustąpieniu zmian (brak ne- gatywizacji serologicznej). Badania immunopatologiczne *in vivo* błony śluzowej jamy ustnej po- twierdzały rozpoznanie przewlekłego wrzodzieją- cego zapalenia jamy ustnej [4]. Przeciwciała przeciwdro- we są swoistymi markerami immu- nologicznymi dla CUS [8, 11] (w surowicy – SES- ANA, a w badaniu immunofluorescencji tkanko- wej *in vivo* związane przeciwciała ANA) [2]. Antygen CUS jest białkiem o nazwie CUSP (*chronic ulcerative stomatitis protein*) o masie cząsteczko- wej 70–72 kD [4]. Jest izoformą skórną p63 i wy- kazuje homologię z antyionkogenem p53, p73 oraz KET [12, 13]. CUSP jest głównym transkryptem białka KET w keratynocytach [4].

Objawami klinicznymi przewlekłego wrzo- dziejącego zapalenia jamy ustnej są zmiany nadżerkowe i wrzodziejące w obrębie błony śluzo-

wej jamy ustnej [4] o wybitnie przewlekłym prze- biegu. Najczęściej są umiejscowione w obrębie policzków, języka oraz dziąsła, a bardzo rzadko warg czy twardego podniebienia [1, 4]. Owrzodze- niom i nadżerkom zawsze towarzyszą dolegliwo- ści bólowe, a pacjenci mają trudności ze spożywa- niem posiłków i mówieniem. Ich stan ogólny jest dobry. Choroba trwa wyjątkowo długo, nawet do 20 lat [2], przy czym występują okresy remisji i nawrotów. Zmianom na błonach śluzowych mo- gą towarzyszyć zmiany liszajopodobne na skórze [4, 11]. Zmiany liszajowate w przebiegu CUS mo- gą występować również na błonie śluzowej jamy ustnej [6].

Należy podkreślić, że obraz kliniczny nie za- wsze pokrywa się z wysokimi mianami przeciwi- ciał SES-ANA u pacjenta. Nawet w czasie remisji stężenie przeciwciał jest duże, na błonie śluzowej jamy ustnej nie ma objawów zaostrzenia choroby, a nawet obserwuje się znaczną poprawę. U części chorych owrzodzenia na błonie śluzowej jamy us- tnej wykazują tendencję do gojenia z zanikiem bło- ny śluzowej [4]. Znamienną cechą jest to, że cho- roba atakuje głównie kobiety po 40. roku życia [6, 11]. W piśmiennictwie opisano również nietypowe przypadki CUS [4].

Rozpoznanie CUS ustala się na podstawie kryteriów głównych i drugorzędnych [6]. Do kry- teriów głównych zalicza się: stwierdzenie nadże- rek lub owrzodzeń na błonie śluzowej jamy ustnej oraz badanie immunofluorescencji pośredniej IIF oraz bezpośredniej DIF.

Podstawowe badania diagnostyczne wykazują obecność następujących swoistych markerów im- munologicznych, decydujących o rozpoznaniu CUS: w surowicy SES-ANA o mianie powyżej 10 000, ANA związane *in vivo* w badaniu tkanko- wym (w wycinku błony śluzowej jamy ustnej).

Do kryteriów drugorzędnych zalicza się: prze- wlekły przebieg choroby i jej nawroty, występowanie głównie u kobiet po 40. roku życia, ustępowanie zmian po zastosowaniu samej chlorochiny lub w połączeniu z małą dawką kortykosteroidu [6].

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględ- nić inne jednostki chorobowe, ponieważ objawy CUS mogą przypominać złuszczające zapalenie dziąsła (*desquamative gingivitis*), pemfigoid bli- znowaciejący (*pemphigoid cicatricial*), nadżerko- wą postać liszaja płaskiego jamy ustnej (*lichen planus erosivus mucosae oris*) [6, 14], pęcherzycę (*pemphigus vulgaris*) czy aftozy (*aphthosis*). O roz- poznaniu choroby zawsze będzie decydowało ba- danie immunopatologiczne. Jeśli będą obecne przeciwciała przeciwdro- we SES-ANA wykryte metodą immunofluorescencji pośredniej, oznacza to, że występuje wrzodziejące zapalenie błony ślu- zowej jamy ustnej [4].

Pierwszymi próbami leczenia CUS było miejscowo i ogólnie stosowanie kortykosteroidów. Terapia ta była nieskuteczna, dawała szybkie nawroty choroby po zmniejszeniu dawki leku. Leczeniem z wyboru przewlekłego wrzodzącego zapalenia jamy ustnej okazały się leki przeciwmalaryczne [2, 4, 6, 7, 9, 10]. Do leków przeciwmalarycznych zalicza się m.in. chlorochinę (Arechin), która jest podawana w dawce 250–500 mg dziennie [2, 4]. Środki przeciwmalaryczne początkowo bardzo skuteczne, po kilku miesiącach stosowania dają najczęściej nawrót choroby. Wówczas bardzo korzystnym rozwiązaniem jest terapia skojarzona leków antymalarycznych z małymi dawkami kortykosteroidów (10–30 mg prednizonu dziennie). Jest to najskuteczniejszy sposób leczenia CUS. Zapewnia on kontrolowany przebieg choroby oraz istotną poprawę stanu chorego aż do całkowitego wyleczenia. Można także zastosować kortykosteroidy (10–20 mg prednizonu) z sulfonami (50–100 mg

disulonu), a u chorych ze zmianami opornymi na typowe leczenie stosuje się kortykosteroidy łącznie z azatiopryną [4]. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia objawów ubocznych podczas leczenia lekami przeciwmalarycznymi. W związku z tym wykonuje się okresowo morfologię krwi oraz badanie okulistyczne. W miejscowym leczeniu CUS można rozważyć podawanie takrolimusu i jego pochodnych (np. pimekrolimusu).

Wrzodzące zapalenie jamy ustnej (CUS) jest trudną do rozpoznania jednostką kliniczną, ponieważ zmiany nadżerkowe i wrzodzące na błonie śluzowej jamy ustnej, występujące w przebiegu tej choroby, nie mają cech charakterystycznych. Do 2000 r. w światowym piśmiennictwie opisano zaledwie 30 przypadków CUS [15]. Ze względu na umiejscowienie zmian w jamie ustnej w przebiegu CUS pierwszym lekarzem stykającym się z tymi objawami jest stomatolog, ale podstawowe leczenie należy do dermatologa.

## Piśmiennictwo

- [1] SOLOMON L. W., AGUIRRE A., NEIDERS M., COSTALES-SPINDLER A., JIVIDEN G. J. Jr, ZWICK M. G., KUMAR V.: Chronic ulcerative stomatitis: clinical, histopathologic, and immunopathologic findings. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2003, 96, 718–726.
- [2] CHORZELSKI T. P.: Chronic ulcerative stomatitis (CUS): nowa jednostka chorobowa ze swoistym markerem immunologicznym (SES-ANA). *Przegl. Dermatol.* 1990, 77, 229–232.
- [3] PARODI A., COZZANI E., CHORZELSKI T. P., BEUTNER E. H., REBORA A.: A molecule of about 70 kd is the immunologic marker of chronic ulcerative stomatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998, 38, 1005–1006.
- [4] OLSZEWSKA M., JARZĄBEK-CHORZELSKA M., KOŁACIŃSKA-STRASZ Z., BŁASZCZYK M., JABŁOŃSKA S.: Przewlekłe wrzodzące zapalenie jamy ustnej (*chronic ulcerative stomatitis* – CUS). Obserwacje kliniczne i immunologiczne u 20 pacjentów. *Przegl. Dermatol.* 1999, 86, 475–480.
- [5] CACCIAPUOTI M., DI MARCO E., COZZANI E., ZEREGA B., DESCALZI CANCELEDDA F., PARODI A.: The antibody to the 70-kd antigen in chronic ulcerative stomatitis and lichen planus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 50, 486.
- [6] CHORZELSKI T.P., OLSZEWSKA M., JARZĄBEK-CHORZELSKA M., JABŁOŃSKA S.: Is chronic ulcerative stomatitis an entity? Clinical and immunological findings in 18 cases. *Eur. J. Dermatol.* 1998, 8, 261–265.
- [7] WÖRLE B., WOLLENBERG A., SCHALLER M., KUNZELMANN K.-H., PLEWIG G., MEURER M.: Chronic ulcerative stomatitis. *Br. J. Dermatol.* 1997, 137, 262–265.
- [8] LORENZANA E. R., REES T. D., GLASS M., DETWEILER J. G.: Chronic ulcerative stomatitis: a case report. *J. Periodontol.* 2000, 71, 104–111.
- [9] BEUTNER E.H., CHORZELSKI T.P., PARODI A., SCHOSSER R., GUIN J., CARDO P.P., MACIEJOWSKA E., VALESKI J.E., KUMAR V.: Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibody. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991, 24, 781–782.
- [10] CHURCH L.F.JR, SCHOSSER R.H.: 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, 579–582.
- [11] LEWIS J.E., BEUTNER E.H., ROSTAMI R., CHORZELSKI T.P.: Chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibodies. *Int. J. Dermatol.* 1996, 35, 272–275.
- [12] DELLAVALLE R. P., WALSH P., MARCHBANK A., GRAYSON T. E., SU L.-J., PARKER E. R., DEGREGORI J., PENHEITER K., ASZTERBAUM M., EPSTEIN E. H. Jr., LEE L. A.: CUSP/p63 expression in basal cell carcinoma. *Exp. Dermatol.* 2002, 11, 203–208.
- [13] LEE L. A., WALSH P., PRATER C. A., SU L.-J., MARCHBANK A., EGBERT T. B., DELLAVALLE R. P., TARGOFF I. N., KAUFFMAN K. M., CHORZELSKI T. P., JABŁOŃSKA S.: Characterization of an autoantigen associated with chronic ulcerative stomatitis: the CUSP autoantigen is a member of the p53 family. *J. Invest. Dermatol.* 1999, 113, 146–151.
- [14] SCULLY C., PORTER S. R.: The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1997, 16, 308–313.
- [15] PARODI A., COZZANI E., CACCIAPUOTI M., REBORA A.: Chronic ulcerative stomatitis: antibodies reacting with the 70-kDa molecule react with epithelial nuclei. *Br. J. Dermatol.* 2000, 143, 671–672.

**Adres do korespondencji:**

Małgorzata Mazurek-Mochol  
Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii PAM  
al. Powstańców Wlkp. 72  
71-111 Szczecin  
tel./fax: + 48 91 466 174

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.08.2006 r.  
Po recenzji: 1.12.2006 r.  
Zaakceptowano do druku: 1.12.2006 r.

Received: 30.08.2006  
Revised: 1.12.2006  
Accepted: 1.12.2006