

<sup>1</sup>Agnieszka Sulka, <sup>2</sup>Krzysztof Simon, <sup>3</sup>Michał Jeleń, <sup>2</sup>Paweł Piszko

## WPLYW ZAKAŻENIA HCV I LECZENIA IMMUNOMODULACYJNEGO INTERFERONEM – ALFA I RIBAVIRYNĄ NA STAN DROBNYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH I BŁONY ŚLUZOWEJ JAMY USTNEJ

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej AM we Wrocławiu  
p.o. Kierownika: Adam Zawada

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu  
Kierownik: Andrzej Gładysz

<sup>3</sup>Katedra Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu  
Kierownik: Jerzy Rabczyński

*W pracy przedstawiono wpływ 12-miesięcznej terapii kombinowanej na pojawianie się zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej oraz na zmiany czynnościowe i morfologiczne w drobnych gruczołach ślinowych u pacjentów przewlekle zakażonych HCV. Wykazano, że terapia kombinowana wpływa na zwiększenie się zmian patologicznych na błonie śluzowej oraz na zwiększone odczucie suchości w jamie ustnej. Występowanie liszaja płaskiego na błonie śluzowej jamy ustnej może mieć związek z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, jak również z prowadzoną terapią interferonem-alfa i lekami przeciwwirusowymi.*

*Słowa kluczowe: HCV, choroby błony śluzowej jamy ustnej, terapia immunomodulująca, drobne gruczoły ślinowe*

*Key words: HCV, oral mucosa diseases, immunotherapy, minor salivary glands*

### WSTĘP

Oceni się, że na świecie zakażonych wirusem C zapalenia wątroby (HCV) jest od 170 do 300 milionów ludzi. U większości zakażonych HCV (70-80%) doszło lub dojdzie, z powodu nieadekwatnej lub nieprawidłowej reakcji immunologicznej na zakażenie, do rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby, z możliwością przebudowy marskiej i rozwoju pierwotnego raka wątroby (1-3).

Poza pierwotnym i dominującym w obrazie klinicznym uszkodzeniem wątroby, szereg badaczy wiąże w sposób bezpośredni lub pośredni, występowanie schorzeń pozawątrobowych w przebiegu zakażeń HCV, w tym: endokrynologicznych, hematologicznych, dermatologicznych, chorób nerek, stawów, ślinianek, gałki ocznej czy chorób o etiologii autoimmunologicznej co prawdopodobnie ma związek z uruchomieniem nieswoistych mechanizmów immunologicznych (4-7). Wśród objawów pozawątrobowych zakażenia HCV coraz

większa liczba badaczy wyróżnia zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej o charakterze liszaja płaskiego (OLP).

Aktualnie standardem terapeutycznym w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby związanego z zakażeniem HCV jest leczenie skojarzone różnymi typami interferonów (interferon alfa-IFN-alfa, interferon consensus, interferon pegylowany) w połączeniu z wirostatykiem (ribawiryna). Do chwili obecnej brak jest szerszych obserwacji dotyczących stanu, jak i wpływu prowadzonej terapii na stan błony śluzowej jamy ustnej i funkcję drobnych gruczołów ślinowych u zakażonych HCV. Dlatego celem pracy było poszukiwanie objawów klinicznych zakażenia HCV w jamie ustnej oraz ocena ewentualnego wpływu terapii kombinowanej na stan błony śluzowej jamy ustnej i drobnych gruczołów ślinowych w 12-miesięcznej obserwacji.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 38 pacjentów, w tym 12 kobiet (31,6%) i 26 mężczyzn (68,4%), w wieku od 7 do 63 lat (średnia  $35,7 \pm 17$ ), hospitalizowanych w latach 2000-2004 w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C, rozpoznanego na podstawie uznanych kryteriów klinicznych, biochemicznych i serologicznych (obecne w surowicy przeciwciała anty-HCV, potwierdzona obecność materiału genetycznego HCV RNA wykrywanego metodą PCR-Amplificor Roche Diagnostic System). Wszyscy chorzy, a w przypadku osób niepełnoletnich ich opiekunowie, podpisali protokół świadomej zgody na udział w badaniach. Na przeprowadzenie badań uzyskano akceptację Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej we Wrocławiu. Zaawansowanie kliniczne choroby oceniano na podstawie badania histologicznego punktatu wątroby pobranego drogą biopsji gruboigłowej wg Menghiniego. Oceny histopatologicznej dokonał prof. J. Stolarczyk (A.M. w Gdańsku). U wszystkich pacjentów wykluczono równocześnie inne znane przyczyny zakaźne, immunologiczne, toksyczne i metaboliczne chorób wątroby.

Ze względu na stosowane leczenie chorych podzielono na 2 grupy badane:

grupa I – pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby HCV leczeni przez 12 miesięcy IFN+Ribawiryna – preparat Rebetron firmy Schering Plough (PZW HCV IFN);

grupa II – pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby HCV oczekujący na leczenie (PZW HCV).

Grupę kontrolną stanowiło 29 pacjentów Katedry i Zakładu Chirurgii Stomatologicznej AM we Wrocławiu bez patologii wątroby. Wszystkie osoby badane objęto 12-miesięczną obserwacją, na którą składały się 4 badania (0, 3, 6 i 12 miesięcy) zapisane na indywidualnej zintegrowanej karcie hepatologiczno-stomatologicznej. Oceniano stan błony śluzowej jamy ustnej, jej wilgotność (0 – prawidłowa, 1 – suchość), rejestrowano zmiany patologiczne błony śluzowej jamy ustnej występujące stale lub pojawiające się okresowo. W przypadku uzyskania zgody pacjenta, u którego stwierdzono zmianę patologiczną, wykonywano badanie histopatologiczne i/lub wykonywano jednorazowo biopsję drobnych gruczołów ślinowych wargi dolnej dla histopatologicznej oceny stopnia zwyrodnienia wg skali Chisholma i Masona. W grupie I biopsję drobnych gruczołów ślinowych wykonano u wszystkich pacjentów po zakończonej terapii kombinowanej (u 15 osób), natomiast w grupie II biopsję wykonywano na dowolnym etapie obserwacji (u 20 osób).

Wyniki uzyskanych badań poddano analizie statystycznej. Częstość występowania zmiennych kategoryzowanych w grupach badanych (0, 3, 6, 12 miesięcy) oraz pomiędzy grupami badanymi oceniano wykorzystując test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa,  $p \leq 0,05$  uznawano za znaczące statystycznie.

### WYNIKI

Nie wszyscy badani przeszli pełny cykl obserwacji, wyniki przedstawia tabela I.

Tabela I. Charakterystyka grup badanych i grupy kontrolnej

Table I. Demographic data of the study groups and control group

	HCV n=38		Grupa Kontrolna n=29
	Grupa I n=15	Grupa II n=23	
$n_1$	15 (100%)	17 (73,9%)	29 (100%)
Wiek	35,4±14,1	44,7±9,3	41,2±19,0
Płeć (M/K)	11/4	15/8	8/21

$n_1$  – liczba pacjentów, którzy ukończyli 12-miesięczną obserwację

Częstość występowania subiektywnego uczucia suchości błony śluzowej jamy ustnej dla wszystkich grup badanych i grupy kontrolnej w 4 kolejnych badaniach przedstawiono w tabeli II. Porównując grupy chorych z patologią wątroby związaną z zakażeniem HCV

Tabela II. Suchość błony śluzowej jamy ustnej

Table II. Dryness of the oral mucosa

Grupa		Grupa I HCV IFN	Grupa II HCV	Grupa kontrolna
bad. (m-c)	suchość*	liczba pacjentów		
0	0	15 (100%)	19 (82,6%)	25 (86,2%)
	1	0	4 (17,4%)	4 (13,8%)
3	0	12 (80,0%)	13 (72,2%)	26 (89,7%)
	1	3 (20,0%)	5 (27,8%)	3 (10,3%)
6	0	8 (53,3%)	12 (70,6%)	25 (86,2%)
	1	7 (46,7%)	5 (29,4%)	4 (13,8%)
12	0	10 (66,7%)	12 (70,6%)	26 (89,7%)
	1	5 (33,3%)	5 (29,4%)	3 (10,3%)

n – liczba pacjentów w grupie zmienna w czasie

\* 0 – brak suchości; 1 – suchość

z grupą kontrolną wykazano różnice świadczące o nasileniu dolegliwości związanych z odczuwaniem suchości w jamie ustnej u przewlekle zakażonych HCV. Natomiast w toku przeprowadzonych obserwacji w grupie I zaobserwowano znacząco statystycznie większą liczbę pacjentów zgłaszających suchość błony śluzowej po 6 i 12 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego ( $p \leq 0,05$ ). W grupie II nie stwierdzono różnic statystycznych w subiektywnym odczuciu suchości na kolejnych wizytach. Analizując porównawczo pacjentów z grup I vs II, nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie osób zgłaszających subiektywne odczucie suchości w 4 badaniach.

Analizując wpływ terapii kombinowanej (IFN-alfa + RBV) na stopień zwyrodnienia drobnych gruczołów ślinowych oceniany w 4-stopniowej skali Chisholma i Masona okazało się, że terapia nie ma statystycznie istotnego wpływu na zwyrodnienie gruczołów ślinowych ( $p=0,0715$ ; test  $\chi^2_2$ , tabela III). Należy zwrócić jednak uwagę, że tylko u 4 z 20 pacjentów z grupy oczekującej na terapię stwierdzono histopatologiczne cechy uszkodzenia gruczołów ślinowych (1° wg skali Chisholma i Masona), a w grupie leczonej u 9 na 15 pacjentów (1° u 7/15 oraz 2° u 2/15 wg skali Chisholma i Masona). Porównanie stopnia zwyrodnienia drobnych gruczołów ślinowych wg skali Chisholma i Masona do określonego anamnestycznie odczucia suchości błony śluzowej jamy ustnej łącznie w obu grupach badanych było istotne statystycznie ( $p=0,0002$ ; test  $\chi^2_2=17,4$ ; tabela IV).

Tabela III. Wyniki oceny morfologii drobnych gruczołów ślinowych w grupach badanych  
Table III. Morphological assessment of minor salivary glands in study groups.

Skala Chisholma i Masona	0°	1°	2°
Grupa I	6/15	7/15	2/15
Grupa II	16/20	4/20	0/20

I vs. II  $p=0,0715$ ; test  $\chi^2_2$  dwa stopnie swobody

Tabela IV. Skala Chisholma i Masona a anamnestyczne odczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej w obu grupach badanych łącznie

Table IV. Chisholm et Mason scale and anamnestic dryness of the oral mucosa in study groups

Skala Chisholma i Masona	0°	1°	2°
Brak odczucia suchości n=15	15	0	0
Odczuwana suchość n=20	7	11	2

$p=0,0002$ ; test  $\chi^2_2=17,04$

W grupach badanych oraz w grupie kontrolnej częstość pojawiania się patologicznych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej nie różniła się istotnie w czasie prowadzonych obserwacji (tabela V).

W porównaniu do grupy kontrolnej, w grupie I po 3 i 6 miesiącach obserwowano wzrost liczby zmian ( $p \leq 0,005$ ), po 12 miesiącach liczba pacjentów z patologią błony śluzowej jamy ustnej w grupie I była mniejsza, ale nadal istotnie statystycznie wyższa ( $p \leq 0,05$ ) niż w grupie kontrolnej (tabela VI). Wynik oceny rozkładu tych zmian w porównywanych grupach był istotny po 3 miesiącach ( $p \leq 0,005$ ) oraz po 6 i 12 miesiącach ( $p \leq 0,05$ ).

Tabela V. Występowanie zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w poszczególnych grupach pacjentów

Table V. The incidence of oral mucosa pathology in the study groups

Grupa		Grupa I HCV IFN n=15	Grupa II HCV n=17	Grupa kontrolna n=29
badanie (m-c)	zmiana*	liczba pacjentów		
0	0	10	7	23
	1	5	10	6
3	0	5	5	24
	1	10	13	5
6	0	6	3	24
	1	9	14	5
12	0	8	3	24
	1	7	14	5

n – liczba pacjentów w grupie, którzy przeszli wszystkie 4 badania

\* 0 – brak zmian; 1 – wystąpienie zmiany

W grupie II w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano znamienne wzrost liczby patologicznych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej po 3, 6 i 12 miesiącach ( $p \leq 0,001$ ) (tabela VII). Wynik rozkładu tych zmian również był istotny statystycznie po 3 ( $p \leq 0,05$ ), 6 ( $p \leq 0,01$ ) i 12 miesiącach ( $p \leq 0,005$ ).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w liczbie i rozkładzie zmian pojawiających się na błonie śluzowej jamy ustnej w porównaniu grup I vs II.

## OMÓWIENIE

Zakażenia wirusami hepatotropowymi, w tym HCV, stanowią w chwili obecnej ogólnoswiatowy problem kliniczny, epidemiologiczny i społeczny. Dlatego bardzo duże znaczenie diagnostyczne ma poszukiwanie objawów pozawątrobowych, które mogą doprowadzić klinicystę do rozpoznania zakażenia tym wirusem, zanim wystąpią objawy zaawansowanego uszkodzenia wątroby. Rozpoznanie kliniczne komplikuje też fakt, że na stany chorobowe, w tym objawy pozawątrobowe, mogą nakładać się zmiany będące konsekwencją działania ubocznego stosowanych leków.

Liczne doniesienia, zwłaszcza z Japonii i Włoch sugerują zależność między zakażeniem HCV a OLP (8-13). Patomechanizm powstawania OLP jest niejasny i wydaje się także wskazywać na rolę stanu immunogenetycznego gospodarza (14, 15), a nie bezpośrednio wirusa i jego genotypu (14, 16). Uzasadnione są więc poszukiwania związku między OLP a przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby. W badaniach *Rebory* i wsp. z 1991 roku, którzy jako jedni z pierwszych wskazywali na związek między LP a przewlekłymi

Tabela VI. Występowanie wykwitów patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w grupach I i kontrolnej

Table VI. The incidence of oral mucosa pathology in group I and the control group

Badanie (m-c)	Grupa	Grupa I HCV IFN n=15	Grupa kontrolna n=29	n	p
	zmiana*	liczba zmian			
0	Brak	10	23	15	ns
	Leukoplakia	2	3		
	Choroba Delbanco	2	1		
	Opryszczka wargowa	1	1		
	Wybroczyny		1		
3	Brak	5	24	15	≤0,005
	Leukoplakia	2	3		
	Choroba Delbanco	2	1		
	Opryszczka wargowa	4			
	Wybroczyny		1		
	Kątowe zapalenie warg	3			
6	Brak	6	24	15	≤0,05
	Leukoplakia	1	3		
	Liszaj płaski	1			
	Choroba Delbanco	2	1		
	Opryszczka wargowa	2			
	Wybroczyny	1	1		
	Kątowe zapalenie warg	2			
	Afta	1			
Zanik brodawek nitkowatych	1				
12	Brak	8	24	15	≤0,05
	Leukoplakia	1	3		
	Liszaj płaski	2			
	Choroba Delbanco	2	1		
	Opryszczka wargowa	3			
	Wybroczyny		1		

n – liczba pacjentów w grupie; ns – brak istotności statystycznej

Tabela VII. Występowanie innych zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w grupach II i kontrolnej

Table VII. The incidence of oral mucosa pathology in group II and the control group

Badanie (m-c)	Grupa	Grupa II HCV	Grupa kontrolna	n	p
	zmiana*	liczba zmian			
0	Brak	12	23	23	ns
	Leukoplakia	6	3		
	Melanoplakia	1			
	Liszaj płaski	1			
	Choroba Delbanco	2	1		
	Opryszczka wargowa		1		
	Wybroczyny	1	1		
3	Brak	5	24	18	≤0,05
	Leukoplakia	5	3		
	Melanoplakia	1			
	Liszaj płaski	1			
	Choroba Delbanco	2	1		
	Opryszczka wargowa	1			
	Petechie	2	1		
6	Brak	3	24	17	≤0,01
	Leukoplakia	4	3		
	Melanoplakia	1			
	Liszaj płaski	1			
	Choroba Delbanco	3	1		
	Opryszczka wargowa	1			
	Wybroczyny	2	1		
	Kątowe zapalenie warg	1			
12	Brak	3	24	17	≤0,005
	Leukoplakia	4	3		
	Melanoplakia	1			
	Liszaj płaski	1			
	Choroba Delbanco	4	1		
	Wybroczyny	2	1		
	Kątowe zapalenie warg	1			

n – liczba pacjentów w grupie; ns – brak istotności statystycznej

chorobami wątroby (*chronic liver diseases – CLD*), przeanalizowano grupę 50 pacjentów z LP, ale bez schorzeń wątroby w wywiadzie. Autorzy ci stwierdzili markery zakażenia HBV u 11 pacjentów (22%), a przeciwciała anti-HCV u 2 (4%). Natomiast w 43 osobowej grupie chorych na LP z przewlekłymi chorobami wątroby, markery zakażenia HBV stwierdzono u 15 chorych (35%), a HCV u 19 na 29 badanych chorych (65%), przy czym u 3 pacjentów stwierdzono równoczesne zakażenie HBV i HCV (17). *Bagan* i wsp. przeanalizowali 3 grupy pacjentów. W pierwszej liczącej 505 osób z potwierdzonym zakażeniem HCV-OLP stwierdzono u 3,36% pacjentów. W drugiej grupie liczącej 100 osób z potwierdzonym histologicznie OLP u 23% pacjentów potwierdzono testem ELISA 2 zakażenie HCV oraz w grupie kontrolnej – 100 zdrowych osób, materiał genetyczny HCV wykryto u 5% badanych, a OLP stwierdzono u 1% badanych (8).

W sprzeczności z wymienionymi wynikami pozostają jednak badania ze Szkocji, Niemiec i Polski (18-20). *Grote* i wsp. w grupie 127 pacjentów z zakażeniem HCV w 3 przypadkach rozpoznali OLP (2,4%), wśród 17 pacjentów z zakażeniem HBV u żadnego nie stwierdzili OLP, natomiast w grupie 21 pacjentów z potwierdzonym OLP stwierdzono w 1 przypadku zakażenie HCV, a ani jednego- HBV (19).

Nasze badania prowadzono przez 12 miesięcy, tak długoterminowych obserwacji nie prowadzili wyżej cytowani autorzy. W grupach pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (38 osób) OLP wystąpił w 3 przypadkach (7,89%), przy czym w jednym przypadku OLP stwierdzono u pacjenta z grupy chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C oczekującego na leczenie (grupa II) i zmiana ta według pacjenta pojawiła się wcześniej niż rozpoznanie zakażenia HCV. Dwie pozostałe zmiany o charakterze OLP wystąpiły w grupie chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C leczonych IFN i Ribawiryną w czasie prowadzonej terapii: w jednym przypadku po 6 miesiącach, a w drugim po zakończeniu terapii po 12 miesiącach. Zbliżone wyniki osiągnął *Pawlotsky* i wsp. na terenie Francji; wśród 61 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C w 3 przypadkach (5%) stwierdzono LP (21).

W chwili obecnej bez odpowiedzi pozostaje pytanie o bezpośrednią przyczynę pojawiania się zmian o charakterze LP u osób z przewlekłymi schorzeniami wątroby. Obserwacje własne i innych badaczy wydają się wskazywać, że OLP może towarzyszyć przewlekłym zakażeniom HCV. Zależność ta wykazuje zmienność geograficzną, co może być związane z różnymi dominującymi genotypami wirusa C na danym obszarze. Wpływa to na odmienność HCV w jego biologicznym zachowaniu i jest czynnikiem determinującym skuteczność odpowiedzi na leczenie przeciwwirusowe. Wyniki naszych obserwacji wskazują na konieczność monitorowania pacjentów leczonych IFN w kierunku LP.

Chociaż niektórzy badacze sugerują konieczność przerwania terapii IFN z powodu zaostrzenia OLP (22,23), w przypadku naszych pacjentów nie doszło do takiej sytuacji i wszyscy zakończyli leczenie zgodnie z protokołem. Dodać należy, że w przypadkach, w których zaostrzenie spowodowało przerwanie leczenia, u chorych rozpoznawano nadżerkową postać OLP. Postać ta nie wystąpiła wśród badanych pacjentów, u których rozpoznano w 3 przypadkach postać siateczkową OLP, zlokalizowaną na błonie śluzowej policzka.

W naszym materiale obserwowano również inne schorzenia błony śluzowej jamy ustnej zestawione w tabelach nr VI i VII. W grupie chorych poddanych IFN-terapii zaobserwowano zwiększenie liczby zachorowań na opryszczkę wargową: w grupie I (HCV IFN)



do 4/15 (26,67%) i było to częstsze niż u pacjentów z grupy oczekującej na leczenie. Wydaje się, że ma to związek z „niefizjologiczną” dawką IFN, leku standardowo działającego przeciwwirusowo. Duże dawki leku mogą blokować okresowo naturalną odpowiedź immunologiczną, co sprzyja reaktywacji zakażeń wirusami *Herpes*. Chociaż wyniki badań doświadczalnych, dowodzą, że IFN- alfa jest inhibitorem transmisji wirusa opryszczki wargowej (HSV- 1) z aksonów nerwowych do komórek epidermalnych, mimo to nie wykluczają możliwości indukowania zmian klinicznie odpowiadających typowej opryszczce w czasie IFN- terapii (24,25). W dostępnym piśmiennictwie brak jest szerszych opracowań dotyczących patologii błony śluzowej jamy ustnej, pojawiających się u chorych przewlekle zakażonych HCV. W badaniach epidemiologicznych z terenu Niemiec wśród 655 losowo wybranych osób w wieku 35-44 lat, zmiany patologiczne na błonie śluzowej jamy ustnej stwierdzono u 33,8%. Najczęściej obserwowano opryszczkę wargową (31% w wywiadzie; 1,3% w badaniu), po niej – ektopowe gruczoły łojowe (26,6%), zmiany aftowe (18,3%), leukoplakię (1,6%) oraz liszaj płaski (1%) (26). Zwraca uwagę fakt, że w badaniach własnych patologię błony śluzowej jamy ustnej stwierdzono w ostatnim badaniu kontrolnym u 21 z 38 (55,26%) pacjentów (tabela V).

U pacjentów przewlekle zakażonych HCV obserwuje się również zaburzenia wydzielania śliny o obrazie klinicznym zbliżonym do zespołu *Sjögrena* (6,21,27). Wśród przyczyn zespołu *Sjögrena* wymienia się między innymi zaburzenia immunologiczne, predyspozycje genetyczne czy infekcje wirusowe (28,29). Schorzenie to dotyka 0,04-4,8% populacji ludzkiej (30), ale w przebiegu niektórych chorób występuje znacznie częściej, na przykład u 16% chorych na stwardnienie rozsiane (29), a u 25% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (28). Badacze francuscy potwierdzili wśród pacjentów przewlekle zakażonych HCV częstsze występowanie objawów zespołu *Sjögrena*. Pawlotsky i wsp. u 14% (7 z 49 przypadków) pacjentów przewlekle zakażonych HCV, stwierdzili w wycinkach pobranych z klinicznie zdrowej błony śluzowej wargi dolnej limfocytarne zapalenie gruczołów ślinowych odpowiadające 3 i 4 stopniowi wg klasyfikacji *Chisholma* i *Masona* (31). W badanej przez nich grupie w 49% (24 z 49 przypadków) stwierdzano izolowane lub wieloogniskowe zapalenie limfocytarne (21). Jednak częstość występowania znaczników zakażenia HCV w grupie pacjentów z rozpoznaniem zespołem *Sjögrena* nie wykazała znaczących różnic w porównaniu do zdrowej populacji, a w grupie kontrolnej (HCV- negatywnej) zmiany o charakterze zespołu *Sjögrena* wykryto u 5% badanych (32).

Przeprowadzona analiza własna w grupach badanych wydaje się potwierdzać wpływ przewlekłych zakażeń HCV na zaburzenia funkcji gruczołów ślinowych, co wtórnie jest przyczyną kserostomii (tabela II). Z drugiej strony w grupie pacjentów leczonych (grupa I HCV IFN), częstość podawanych dolegliwości z powodu zmniejszonego wydzielania śliny wzrastała w przebiegu leczenia. Wydaje się więc, że narastająca suchość może być też związana z leczeniem immunomodulującym i przeciwwirusowym.

W badaniach własnych u 13 z 35 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z zakażeniem HCV, stwierdzono zapalenie limfocytarne drobnych gruczołów ślinowych odpowiadające 1 i 2 stopniowi wg klasyfikacji *Chisholma* i *Masona*. W dostępnym piśmiennictwie brak jest doniesień, w których odnosi się zwyrodnienie gruczołów ślinowych do leczenia immunomodulacyjnego (IFN-alfa) i przeciwwirusowego (RBV). Mimo, że wyniki naszych badań nie wykazały różnic istotnych statystycznie w stopniu uszkodzenia histologicznego gruczołów ślinowych między pacjentami oczekującymi na leczenie

a pacjentami, którzy zakończyli terapię, to należy je traktować jako badania wstępne, zwłaszcza, że wcześniejsze badania własne przeprowadzone u chorych z powodu przewlekłego zakażenia HBV lub HCV z różnym stopniem zaawansowania choroby wątroby, wydają się potwierdzać wpływ przewlekłego zakażenia HCV na zaburzenia funkcji gruczołów ślinowych, co wtórnie jest przyczyną kserostomii (33). Uczucie suchości było zgłaszane przez 68,7-73,3% chorych na pozapalną marskość wątroby typu C w ciągu 12-miesięcznych obserwacji. Wyniki te wskazują, że nie tylko samo zakażenie HCV, ale również stopień nasilenia patologii narządowej może pośrednio wpływać na zaburzenia funkcji gruczołów ślinowych. Z drugiej strony w grupach pacjentów leczonych z powodu zakażenia HCV częstość podawanych dolegliwości z powodu zmniejszonego wydzielania śliny wzrastała w przebiegu 12-miesięcznej terapii. Stąd celowe wydają się dalsze obserwacje w tym kierunku.

### WNIOSKI

1. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C częściej obserwuje się zmiany patologiczne na błonie śluzowej jamy ustnej niż u pacjentów bez patologii wątroby.
2. Terapia kombinowana interferonem – alfa i ribawiryną wykazuje wpływ na wzrost liczby zmian patologicznych błony śluzowej jamy ustnej oraz zmiany morfologiczne drobnych gruczołów ślinowych u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.
3. Występowanie liszaja płaskiego na błonie śluzowej jamy ustnej może mieć związek z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, jak również z prowadzoną terapią interferonem – alfa i lekami przeciwwirusowymi.

*A Sulka, K Simon, M Jeleń, P Piszko*

### THE INFLUENCE OF HCV INFECTION AND IMMUNOMODULATING THERAPY (INTERFERON – ALPHA AND RIBAVIRIN) ON THE CONDITION ON MINOR SALIVARY GLANDS AND ORAL MUCOSA

#### SUMMARY

The aim of the study was to determine an influence of HCV infection and combination therapy with interferon – alpha and ribavirin on the condition of oral mucosa and minor salivary glands in patients with chronic hepatitis C in comparison to subjects without liver pathology on 12-month follow-up. Patients with chronic hepatitis C more commonly develop pathological changes on the oral mucosa than patients without liver pathology. Combination therapy affects the amount of pathological lesions in the oral cavity of patients suffering from chronic hepatitis C and B. The occurrence of oral lichen planus on the oral mucosa may be associated with chronic hepatitis C as well as with concomitant alpha-interferon and antiviral therapy.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31:17-24.
2. Marcellin P, Boyer N, Giostra E, i in. Recombinant human alfa interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology*, 1991;13:393-7.

3. Pagliaro L, Peri V, Linea C, i in. Natural history of hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:28-44.
4. Couser W. Glomerulonephritis. *Lancet* 1999;353:1509-15.
5. Durand JM, Kaplanski G, Soubeyrand J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1996;125:345-6.
6. Hadziyannis SJ. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 1997;4: 9-28.
7. Pawlotsky JM, Rudot-Thoraval F, Simmonds P, i in. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.
8. Bagan JV, Ramon C, Gonzalez L, i in. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 85: 532-6.
9. Bellman B, Reddy KR, Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis C. *The Lancet* 1995; 346(4):1234.
10. Carrozzo M, Gandolfo S, Carbone M, i in. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med* 1996; 25:527-33.
11. Cottoni F, Solinas A, Piga MR, i in. Lichen planus, chronic liver diseases, and immunologic involvement. *Arch Dermatol Res* 1998;280:55-60.
12. Nagao Y, Sata M, Abe K, i in. Immunological evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 1997;32:324-9.
13. Rebora A, Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis. A retrospective survey. *Acta Dermatol Venerol* 1984;64:52-6.
14. Nagao Y, Sata M, Itoh K, i in. Quantitative analysis of HCV RNA and genotype in patients with chronic hepatitis C accompanied by oral lichen planus. *Eur J Clin Invest* 1996;26:495-8.
15. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, i in. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med* 2000;28:259-66.
16. Imhof M, Popal H, Lee JH, i in. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997;195:1-5.
17. Rebora A, Robert E, Rongioletti F. Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Scien* 1992;4:38-41.
18. Białynicki-Birula R, Wąsik F. Czy liszaj płaski wskazuje na obecność przewlekłego schorzenia wątroby? *Post Dermatol* 1999;15:43-9.
19. Grote M, Reichart PA, Berg T, i in. Hepatitis C virus (HCV) – infection and oral lichen planus. *J Hepatol* 1998;29:1034-5.
20. Scully C, Potts AJC, Hamburger J, i in. Lichen planus and liver disease: how strong is the association? *J Oral Pathol* 1985;14:224-6.
21. Pawlotsky JM, Yahia MB, Chantal A, i in. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-48.
22. Nagao Y, Sata M, Ide T, i in. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Euro J of Clin Invest* 1996;26:1171-4.
23. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, i in. Exacerbation of oral lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993;104: 903-5.
24. Harle P, Lauret E, Pitha PM, i in. Expression of human and macaque type I IFN transgenes interferens with HSV- 1 replication at the transcriptional and translational levels: IFN-beta is more potent than IFN-alfa 2. *Virology* 2001;25,290(2):237-48.
25. Mikloska Z, Cunningham AL. Alfa and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission. *J Virol* 2001;75(23):11821-6.
26. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:390-8.

27. Manns MP, Rambusch EG. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J Hepatology* 1999;31:39-42.
28. Chisholm DM, Beeley JA, Mason DK. Salivary proteins in Sjögren's syndrome: separation by isoelectric focusing in acrylamide gels. *Oral Surg* 1973;35(5):620-30.
29. De Seze J, Devos D, Castelnovo G, i in. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57:1359-63.
30. Manthorpe R, Jacobsson LT, Kirtava Z. Epidemiology of Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne* 1998;149:7-11.
31. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21:656-60.
32. Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol* 1995; 131:1185-93.
33. Sulka A. Stan przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby związanymi z zakażeniami HCV i HBV. Rozprawa doktorska Wrocław 2002.

**Adres autora:**

dr n. med. Agnieszka Sulka  
Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej  
ul. Krakowska 26, 50-425 Wrocław  
tel. (0-71) 784 02 51, fax (0-71) 784 02 53  
e-mail [katedra@chirstom.am.wroc.pl](mailto:katedra@chirstom.am.wroc.pl)