

Owrzodzenie w obrębie jamy ustnej u chorego z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna

Oral ulceration in patient with active Crohn's disease

Tomasz Mach¹, Katarzyna Szczeklik², Magdalena Garlicka¹, Danuta Owczarek¹

¹Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Pracownia Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją Instytutu Stomatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (4): 210–213

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, owrzodzenie, jama ustna.

Key words: Crohn's disease, ulceration, oral cavity.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Tomasz Mach, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 5, 31-531 Kraków, tel. +48 12 424 73 40, faks +48 12 424 73 80, e-mail: tmach@su.krakow.pl

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) jest przewlekłym procesem zapalnym, który może umiejscawiać się w każdym odcinku przewodu pokarmowego. Wbrew wcześniejszym opiniom uważa się, że zmiany patologiczne w obrębie jamy ustnej występują dość często, lecz rzadko są rozpoznawane. Przedstawiono 30-letniego chorego, u którego w czasie zaostżenia objawów ChLC wystąpiło owrzodzenie jamy ustnej. Za pomocą badania histologicznego błony śluzowej z otoczenia wrzodu zdiagnozowano zapalenie ziarniniakowe. Zmiany typowe dla ChLC obejmowały dystalny odcinek jelita cienkiego z przetoką między pętlami jelita cienkiego oraz esicę i prostnicę, a potwierdzone były badaniem kolonoskopowym i histologicznym wycinków błony śluzowej oraz badaniem radiologicznym jelita cienkiego. Autorzy zwracają uwagę na przydatność badania stomatologicznego u chorego z zaostżeniem ChLC. Umożliwia ono rozpoznanie zmian patologicznych błony śluzowej i potwierdzenie w ocenie histopatologicznej nieswoistego zapalenia ziarniniakowego. U chorych na ChLC owrzodzenia w jamie ustnej są przewlekłe i trudno poddają się leczeniu miejscowemu. Podstawowe znaczenie w tych przypadkach ma standardowe leczenie aktywnej ChLC.

W 1969 r. Dudeney i Todd po raz pierwszy opisali zmiany patologiczne w obrębie jamy ustnej u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) [1, 2]. Wbrew wcześniejszym opiniom, uważa się, że zmiany te występują dość często w przebiegu ChLC [3]. Początkowo sądzono, że owrzodzenia lub zapalenia aftowe jamy ustnej występują rzadko, u 4–9% chorych z ChLC zlokalizowaną w jelicie cienkim lub grubym [2]. Późniejsze badania

Abstract

Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory process with pathological changes which can involve any part of the gastrointestinal tract. Contrary to previous opinions, involvement of the oral cavity is frequent, but is rarely diagnosed. A thirty-years-old patient with deep ulceration of the oral mucosa which appeared during exacerbation of CD is presented. Granulomatous inflammation of the oral mucosa was confirmed by histopathology. Inflammatory changes typical for CD were present in the distal small bowel with ileo-ileal fistula and in the distal colon, and were confirmed by colonoscopy, histopathological examination of mucosal biopsies and double-contrast radiographic examination of the small bowel. Dental examination of a patient with active CD is helpful in the diagnosis of oral manifestations of the disease and mucosal biopsies can easily be taken for histopathological confirmation of granulomatous inflammation. In patients with CD the oral ulcerations are chronic and difficult to treat. The standard treatment of active CD plays the main role in the approach to these patients.

wykazały, że zmiany te rozpoznaje się u 42–80% dzieci i u ok. 0,5–20% dorosłych, nieco częściej u chorych z powikłaniami okołodbytnicznymi [3–5]. Mimo iż są one łatwo dostępne podczas badania, wielu autorów uważa, że w praktyce są często pomijane podczas badania przedmiotowego chorego [4]. Zmiany zapalne w jamie ustnej mogą wyprzedzać pojawienie się objawów ChLC w jej typowym umiejscowieniu jelitowym, mogą być

obecne od początku tej choroby lub wystąpić po wielu latach jej trwania, zwykle podczas zaostrzenia ChLC [2, 5, 6].

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym procesem zapalnym przewodu pokarmowego ze zmianami patologicznymi, które mogą się umiejscowić w każdym jego odcinku, od jamy ustnej aż po odbył. Proces zapalny obejmuje ścianę przewodu pokarmowego i prowadzi do jej uszkodzenia z takimi następstwami, jak głębokie owrzodzenia, zwężenia, przetoki i ropnie [7]. W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie zapadalności na ChLC. Etiopatogeneza tej choroby nie została wyjaśniona. Proces zapalny rozpoczyna się od zwiększonej przepuszczalności uszkodzonej błony śluzowej, reakcji komórek nabłonka na antygeny obecne w świetle jelita i zaburzonej odpowiedzi układu immunologicznego. Uwzględnia się 3 współdziałające czynniki patogenetyczne – genetyczny, środowiskowy i immunologiczny [7]. Poznano kilka genów zwiększających podatność na zachorowanie, przede wszystkim gen NOD2/CARD15. Za środowiskowym czynnikiem etiopatogenetycznym przemawiają zróżnicowana zachorowalność w różnych regionach świata, palenie tytoniu, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub doustnych środków antykoncepcyjnych i obecność bakterii chorobotwórczych w świetle jelita. Reakcja zapalna w ChLC jest bardzo złożona, polega na wzmożonej aktywacji limfocytów Th1 i produkcji wielu cytokin prozapalnych oraz wydzielaniu zależnych od limfocytów Th2 cytokin przeciwzapalnych [7].

Charakterystyczne dla zaostrzenia przebiegu ChLC są takie objawy kliniczne, jak bóle brzucha, gorączka, osłabienie, zmniejszenie masy ciała, biegunka. Zmiany zapalne umiejscawiają się najczęściej w końcowym odcinku jelita krętego (40–50%), jelita cienkiego i grubego (30–40%) lub tylko jelita grubego (20% przypadków) [7]. Natomiast rzadko (ok. 2–3% przypadków) zmiany są obecne w przełyku, żołądka lub dwunastnicy. Charakterystyczne dla ChLC i częste (50–80% przypadków) są trudno gojące się zmiany w okolicy odbytu w postaci owrzodzeń, szczelin, ropni lub przetok okołoodbytniczych [7].

W pracy przedstawiono chorego z aktywną ChLC, któremu w czasie zaostrzenia objawów jelitowych towarzyszyło owrzodzenie jamy ustnej.

Opis przypadku

Chory 30-letni zgłosił się w maju 2007 r. do Poradni Gastroenterologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, z powodu zaostrzenia objawów ChLC (rozlane bóle brzucha i biegunka z oddawaniem 3–4 stolców na dobę z domieszką krwi) oraz niegojącego się owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej. Z powodu zapalenia zatok czołowych nosa 2 mies. wcześniej leczony był antybio-

kami (klarytromycyną przez 2 dni i klindamycyną przez 10 dni). Następnie wystąpiła grzybica jamy ustnej wywołana przez *Candida albicans* i w tym czasie pojawiło się niezbyt bolesne owrzodzenie w przedsionku jamy ustnej.

Dotychczasowy przebieg ChLC był średnio ciężki, z kilkoma zaostrzeniami w 2006 i na początku 2007 r. Zmiany zapalne typowe dla ChLC były rozległe i obejmowały dystalny odcinek jelita cienkiego z przetoką między pętlami jelita cienkiego oraz esicę i prostnicę. Obecność tych zmian potwierdzono po raz pierwszy za pomocą badania kolonoskopowego (w 2005 r.) i histologicznego wycinków błony śluzowej oraz badaniem radiologicznym jelita cienkiego (w 2006 r.). Chory, poza przewlekłym uczuleniem na pyłki traw, nie miał innych przewlekłych schorzeń, nie palił papierosów, nie nadużywał alkoholu, w rodzinie nikt nie chorował na ChLC. W chwili rozpoznania owrzodzenia w jamie ustnej choroba ta była w okresie zaostrzenia i wskaźnik jej aktywności (ang. *Crohn's disease activity index* – CDAI) wyniósł 250 pkt. Chory od 2005 r. był leczony przewlekle mesalazyną w dawce 3 g/dobę i azatiopryną w dawce 100 mg/dobę, a w okresach zaostrzeń okresowo antybiotykami (ciprofloksacyną lub metronidazolem).

W chwili zgłoszenia się do poradni z aktywną ChLC i owrzodzeniem jamy ustnej (maj 2007 r.) stwierdzono rozlaną bolesność powłok jamy brzusznej, a wskaźnik masy ciała (BMI) wyniósł 19,2 kg/m². Badania morfologiczne i biochemiczne krwi wykazały – leukocytoza 3800/μl, erytrocyty 4,19×10¹²/μl, Hb 12,9 g%, INR 1,1, białko C-reaktywne (CRP) 27,30 mg/l, glukoza 5,2 mmol/l, mocznik 4,5 mmol/l, żelazo 8,70 μmol/l, albumina 42 g/l, ALT 16 U/l, AST 17 U/l. Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej nie wykazało zmian patologicznych, za wyjątkiem naczyniaka o średnicy 9 mm w prawym płacie wątroby. Badania kału – bakteriologiczne, parazytologiczne i toksyn A i B bakterii *Clostridium difficile* (metoda ELISA) – wypadły ujemnie; w stolcu obecny był obfity wzrost grzybów *Candida albicans*. Z powodu owrzodzenia w jamie ustnej chorego badano stomatologicznie w Uniwersyteckiej Klinice Stomatologicznej w Krakowie. Stwierdzono rozległe, głębokie owrzodzenie błony śluzowej wyrostka zębodołowego żuchwy po prawej stronie rozciągające się między zębami 45.–47. zarówno od strony policzkowej, jak i językowej (ryc. 1a i 1b).

Pozostała błona śluzowa jamy ustnej była gładka, nieznacznie blade na podniebieniu. Wykonano badanie radiologiczne (zdjęcie pantomograficzne), które ujawniło obecność potencjalnych ognisk zakażenia (zęby nieprawidłowo leczone endodontycznie, pozostawione korzenie i liczne zęby objęte chorobą próchnicową). Owrzodzenie jamy ustnej utrzymywało się od ok. tygo-



Ryc. 1. Owrzodzenie błony śluzowej wyrostka żędogołowego żuchwy: a – widok od strony policzkowej, b – powierzchnia zgryzowa i językowa

Fig. 1. Mucosal ulceration of the mandibular alveolar process: a – view of buccal side, b – occlusal and lingual surface

dnia, początkowo leczono je miejscowymi glikokortykosteroidami (deksapolkortem). Ponieważ w wymazie stwierdzono grzyby *Candida albicans*, leczono chorego także zgodnie z antymikogramem flukonazolem doustnie, z płukaniem jamy ustnej wodnym roztworem wodorowęglanu sodu. Po tygodniu w znieczuleniu miejscowym pobrano wycinek z owrzodzenia do badania histopatologicznego (Katedra Patomorfologii CMUJ w Krakowie). Obraz histopatologiczny wycinka wykazał proces zapalny złożony z nacieków limfocytarnych. Dalsze leczenie miejscowe polegało na pędzlowaniu błony śluzowej mieszaniną hydrokortyzonu z nystatyną i kwasem borowym. Po 2 tyg. uzyskano wyraźną poprawę, polegającą na gojeniu owrzodzenia z wytworzeniem ziarniny, a następnie prawidłowej błony śluzowej. Przez cały czas diagnozowania i leczenia stomatologicznego kontynuowano leczenie ChLC mesalazyną i azatiopryną.

Dyskusja

Zmiany zapalne w zakresie jamy ustnej w przebiegu ChLC opisano zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Wielu autorów uważa, że rzadkie ich rozpoznawanie u dorosłych (0,5–20% przypadków) jest spowodowane pominięciem jamy ustnej podczas badania przedmiotowego [3]. Zmiany w obrębie jamy ustnej u chorych na ChLC są podobne makroskopowo do zmian stwierdzanych w jelitach podczas badania endoskopowego i mogą obejmować przewlekłe owrzodzenia, *brukowaną* błonę śluzową lub jej obrzęk oraz *pseudopolipy* [2–5]. Zmiany te pod względem klinicznym i histopatologicznym są podobne do ziarniniakowości jamy ustnej (ang. *orofacial granulomatosis* – OFG), niekiedy obserwowanej u chorych bez objawów ze strony przewodu pokarmowego [8, 9]. Rozpoznanie przez stomatologa OFG z takimi objawami, jak przewlekły obrzęk tkanek jamy ustnej,

obrzęk warg, dziąseł lub błony śluzowej policzków, spowodowanych zapaleniem ziarniniakowym potwierdzonym badaniem histopatologicznym, zwłaszcza u chorych w młodym wieku, wymaga pogłębienia diagnostyki przewodu pokarmowego w poszukiwaniu zmian zapalnych typowych dla ChLC. Sanderson i wsp. stwierdzili u 64% chorych z OFG równocześnie zapalenie ziarniniakowe w zakresie jelit [9]. Zmiany patologiczne w jamie ustnej z obecnymi nieserowaciejącymi ziarniniakami w badaniu histopatologicznym dawniej nazywano zespołem Melkerssona-Rosenthala lub *cheilitis granulomatosa* (*Miescher cheilitis* – zapalenie czerwieni wargowej) [8]. Różnicowanie zmian w jamie ustnej w różnych jednostkach chorobowych było na tyle trudne, że wprowadzono wspomniane pojęcie OFG dla wyodrębnienia zmian podobnych pod względem klinicznym i histopatologicznym do tych, jakie występują w ChLC u chorych bez innych objawów ze strony przewodu pokarmowego [9]. Obecnie uważa się, że rozpoznanie OFG wymaga przeprowadzenia dalszej szczegółowej diagnostyki przewodu pokarmowego w poszukiwaniu patologii typowych dla ChLC [8, 9].

Basu i wsp. opisali u chorych na ChLC przerostowe zapalenie dziąseł, obraz *brukowanej* błony śluzowej policzków z pęknięciami, *pseudopolipy*, zapalenie kątów warg, zapalenie ziarniniakowe czerwieni wargowej [4, 10–12]. Pierwszą próbę klasyfikacji typowych dla ChLC zmian w jamie ustnej wprowadzili Malins i wsp. w 1991 r. [13]. Lista tych zmian obejmuje:

- 1) głębokie, przewlekłe owrzodzenia w jamie ustnej, czasem przewlekłe aftry otoczone hiperplastycznym brzegiem;
- 2) rozlany obrzęk warg, policzków lub dziąseł;
- 3) stwardniałe, polipowate zmiany przerostowe błony śluzowej w obrębie przedsionka jamy ustnej i trójkąta zatrzonowcowego;

- 4) ogniska hiperplastycznie zmienionej błony śluzowej jamy ustnej, ze szczelinami tworzącymi obraz *brukowanej* błony śluzowej;
- 5) ziarniniakowe zapalenie czerwieni wargowej;
- 6) pęknięcia warg w linii środkowej;
- 7) zapalenie kątów warg;
- 8) zapalenie języka, dziąseł, ropne, przerostowe/bujające zapalenie jamy ustnej;
- 9) przewlekła limfadenopatia;
- 10) rumień wokół ust [13].

Niektórzy autorzy uważają, że w klasyfikacji Malinsa ostatnich 5 zmian (pozycje 6–10) nie jest swoistych dla ChLC, a raczej są wywołane niedoborami pokarmowymi, w tym szczególnie żelaza [2, 12]. Ponadto stwierdzono, że bardzo charakterystyczny i najczęściej spotykany w aktywnej ChLC jest obrzęk błony śluzowej warg i wewnętrznej powierzchni policzków [2, 4].

U chorych na ChLC owrzodzenia w jamie ustnej są przewlekłe i trudno poddają się leczeniu miejscowemu. Podstawowe znaczenie w tych przypadkach ma leczenie ChLC, polegające na stosowaniu leków przeciwzapalnych (mesalazyny), glikokortykosteroidów, leków immunomodulujących za pomocą azatiopryny. W ostatnich latach, wraz z udowodnieniem skuteczności terapii biologicznej w ChLC, u chorych z owrzodzeniem jamy ustnej opornym na leczenie próbowano podawać przeciwciała przeciw TNF- α (infliksymab) Ocena skuteczności tego leczenia wymaga dalszych badań [14].

W podsumowaniu autorzy zwracają uwagę na przydatność badania stomatologicznego u chorego z aktywną ChLC. Badanie to umożliwia rozpoznanie zmian zapalnych, w tym owrzodzenia błony śluzowej i weryfikację diagnozy zapalenia nieswoistego za pomocą oceny histopatologicznej. Leczenie zaostrzenia ChLC powoduje wygojenie tego typu zmian.

Piśmiennictwo

1. Dudeney TP, Todd IP. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 1237-8.
2. Halme L, Meurman JH, Laine P i wsp. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 175-81.
3. Harty S, Fleming P, Rowland M i wsp. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 886-91.
4. Pittcock S, Drumm B, Fleming P i wsp. The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr* 2001; 138: 767-71.
5. Stricker T, Braegger CP. Images in clinical medicine. Oral manifestations of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1644-7.
6. Scully C, Cochran KM, Russell R i wsp. Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. *Gut* 1982; 23: 198-201.
7. Bartnik W. Choroby jelita grubego. W: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Konturek SJ (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006: 387-99.

8. Bogenrieder T, Rogier G, Vogt T i wsp. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology* 2003; 206: 273-8.
9. Sanderson J, Nunes C, Escudier M i wsp. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 840-6.
10. Basu MK, Asquith P, Thompson RA, Cooke WT. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut* 1975; 16: 1249-54.
11. Tyldesley WR. Oral Crohn's disease and related conditions. *Br J Oral Surg* 1979; 17: 1-9.
12. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J i wsp. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol* 1999; 135: 439-42.
13. Malins TJ, Wilson A, Ward-Booth RP. Recurrent buccal space abscesses: a complication of Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 19-21.
14. Mohadevan U, Sandborn WJ. Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 38-42.