

AGNIESZKA SULKA<sup>1</sup>, KRZYSZTOF SIMON<sup>2</sup>, MICHAŁ JELEN<sup>3</sup>, PAWEŁ PISZKO<sup>2</sup>

## Stan czynnościowy i obraz morfologiczny drobnych gruczołów ślinowych u chorych przewlekle zakażonych HCV\*

### Functional State and Morphology of Minor Salivary Glands in Patients with Chronic HCV Infection

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Choroby ślinianek objawiające się jako zespół suchości jamy ustnej mogą towarzyszyć niektórym schorzeniom ogólnym, w tym chorobom związanym z przewlekłym zakażeniem HCV.

**Cel pracy.** Określenie wpływu terapii immunomodulującej i przeciwwirusowej na stopień zwyrodnienia drobnych gruczołów ślinowych według klasyfikacji Chisholma i Masona.

**Materiał i metody.** Badaniami objęto 37 chorych z potwierdzonym przewlekłym zapaleniem wątroby z powodu zakażenia HCV. Pacjentów podzielono na dwie grupy badane: grupa I (20 osób) – chorzy oczekujący na leczenie i grupa II (17 osób) – chorzy po terapii kombinowanej IFN- $\alpha$  i ribawiryną. Badano subiektywną ocenę suchości błony śluzowej jamy ustnej, ilość wydzielanej śliny (sialometria) oraz stopień zwyrodnienia drobnych gruczołów ślinowych wargi dolnej według klasyfikacji Chisholma i Masona. Uzyskane wyniki poddano ocenie statystycznej testem  $\chi^2$  z poprawką Yatesa i metodą analizy wariancji ANOVA.

**Wyniki.** Subiektywna ocena odczucia suchości błony śluzowej jamy ustnej, ilość wydzielanej śliny oraz ocena histopatologiczna morfologii drobnych gruczołów ślinowych nie różniła się istotnie w porównywanych grupach badanych.

**Wnioski.** W grupie chorych leczonych IFN- $\alpha$  + RBV częściej obserwowano zwyrodnienie drobnych gruczołów ślinowych, ale nie była to różnica istotna statystycznie w porównaniu z chorymi oczekującymi na leczenie; problem ten wymaga dalszych badań. Obserwacje własne potwierdziły związek między stopniem odczuwania suchości a stopniem uszkodzenia gruczołów ślinowych w klasyfikacji Chisholma i Masona (**Dent. Med. Probl.** 2005, 42, 1, 49–53).

**Słowa kluczowe:** drobne gruczoły ślinowe, HCV, terapia IFN- $\alpha$ , skala Chisholma i Masona.

#### Abstract

**Background.** Diseases of salivary glands manifested as xerostomia can be accompanied with generalized diseases connected with chronic HCV infection.

**Objectives.** The goal of the study was to determine the influence of antiviral therapy to degeneration changes of minor salivary glands according to Chisholm and Mason scale.

**Material and Methods.** The study group consisted of 37 patients with confirmed diagnosis of chronic hepatitis C. Study group was divided into two subgroups. Group I (20 patients) naive to antiviral therapy and group II (17 patients) treated with IFN- $\alpha$  and ribavirin. The authors evaluated three parameters in both groups: subjective sensation of xerostomia, volume of secreted saliva (sialometry), grade of degeneration changes (confirmed histopathologically) in minor labial salivary glands according to Chisholm and Mason scale. In statistical analysis  $\chi^2$  test was used with Yates's correction and ANOVA method.

**Results.** There was no statistically significant difference in both groups in subjective sensation of xerostomia, volume of secreted saliva and histopathological changes in minor salivary glands.

\* Praca finansowana w ramach badań własnych Uczelni z Komitetu Badań Naukowych – nr projektu 521.

**Conclusions.** In group treated with IFN- $\alpha$  and ribavirin, the authors observed more often the occurrence of degeneration changes of minor salivary glands but the difference was not statistically significant. The observation confirmed connection between subjective sensation of xerostomia and degeneration of minor salivary glands according to Chisholm and Mason scale (*Dent. Med. Probl.* 2005, 42, 11, 49–53).

**Key words:** minor salivary glands, HCV, IFN- $\alpha$  therapy, Chisholm and Mason scale.

Choroby ślinianek objawiające się jako zespół suchości jamy ustnej występują w przebiegu niektórych schorzeń ogólnych, np. u 16% chorych na stwardnienie rozsiane obserwuje się zaburzenia wydzielania śliny o obrazie klinicznym zbliżonym do zespołu Sjögrena [1], oraz u 25% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów [2]. Wśród dowiedzionych przyczyn zespołu Sjögrena, który obserwuje się u 0,04–4,8% populacji ludzkiej [3, 4], wymienia się między innymi zaburzenia immunologiczne, predyspozycje genetyczne, zakażenia wirusowe [1, 2, 5].

Choroby ślinianek, których objawem jest zespół suchości jamy ustnej, są opisywane u 14–57% osób przewlekle zakażonych HCV. Są to zmiany o charakterze zapalenia limfocytarnego, prowadzącego niekiedy do objawów zespołu Sjögrena [6–9]. Choć badania w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych (SSA) typowych dla tego zespołu wypadają ujemnie, to histologicznie w wycinkach z błony śluzowej jamy ustnej obserwuje się w drobnych gruczołach ślinowych zmiany o charakterze nacieków limfoidalnych [8]. Zmiany te są podobne do nacieków występujących w zespole Sjögrena, ale lokalizują się raczej okołowołoczkowo niż okołoprzewodowo i nie powodują niszczenia przewodu wyprowadzającego gruczołu [8].

Nie jest do końca określona rola HCV w patogenie uszkodzenia ślinianek. Sprawą otwartą pozostaje bezpośredni wpływ cytotatyczny wirusa na komórki nabłonka gruczołowego ślinianek. Niejednoznaczne są też wyniki badań określających obecność materiału genetycznego HCV (HCV-RNA) w ślinie, co może wskazywać na możliwość transmisji zakażenia HCV tą drogą. W materiale amerykańskim potwierdzono obecność HCV-RNA w 2 na 4 przeprowadzone próby [10], a w japońskim w 2 na 6 [11]. Bez odpowiedzi pozostaje pytanie, czy dokonujące się w gruczołach ślinowych zmiany są skutkiem zakażenia wirusowego, czy też wynikiem odpowiedzi immunologicznej na zakażenie HCV.

Dotychczas nie jest określony związek między stopniem zwyrodnienia drobnych gruczołów ślinowych u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C a wpływem terapii kombinowanej immunomodulującej interferonem- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) i przeciwwirusowej ribawiryną (RBV) na czynnościowe i morfologiczne zmiany w drobnych gruczołach ślinowych.

Celem pracy była: ocena czynności gruczołów ślinowych i morfologii drobnych gruczołów ślinowych u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C oczekujących na leczenie IFN- $\alpha$  + RBV oraz ocena czynności gruczołów ślinowych i morfologii drobnych gruczołów ślinowych u chorych na przewlekłe zapalenie wątroby typu C leczonych IFN- $\alpha$  + RBV po 12-miesięcznej terapii.

## Material i metody

Badaniami objęto 37 pacjentów Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu z potwierdzonym klinicznie, biochemicznie i serologicznie zakażeniem HCV (tab. 1). Stopień zaawansowania zmian w wątrobie oceniono na podstawie badania histologicznego punktu wątroby pobranego drogą biopsji gruboigłowej według Menghiniego. Aby ocenić czynność gruczołów ślinowych, przeprowadzono badanie sialometryczne oraz ocenę subiektywną odczucia suchości błony śluzowej jamy ustnej przez pacjenta. Do oceny morfologii drobnych gruczołów ślinowych wykonano badanie histologiczne według skali Chisholma i Masona [12] ( $\geq 1$  guzek limfoidalny na 4 mm<sup>2</sup> w co najmniej jednym badanym gruczole ślinowym). Dokonano oceny histopatologicznej preparatów błony śluzowej jamy ustnej zawierających drobne gruczoły ślinowe, pobranych z wargi dolnej. Materiał do badania histopatologicznego pobierano w znieczuleniu miejscowym. Wszystkie badane osoby wyraziły zgodę na prowadzone badania. Pacjentów podzielono na 2 grupy: grupa I – chorzy na przewlekłe zapalenie wątroby typu C, dotąd nie leczeni IFN- $\alpha$  + RBV, grupa II – chorzy

**Tabela 1.** Charakterystyka badanych grup

**Table 1.** Demographic data of the study groups

	HCV n = 37	
	Grupa I (Group I)	Grupa II (Group II) IFN- $\alpha$ + RBV
Liczba (Number)	20	17
Wiek (Age)	44,5 $\pm$ 13,2	42,8 $\pm$ 11,0
Płeć – M/K (Gender M/F)	12/8	11/6

na przewlekłe zapalenie wątroby typu C leczenia IFN- $\alpha$  + RBV (po 12 miesiącach terapii).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej. Częstość występowania zmiennych kategorizowanych w badanych grupach oceniano, wykorzystując test  $\chi^2$  z poprawką Yatesa. Weryfikację hipotezy o równości średnich ilości wydzielanej śliny między grupami badanymi przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA. Za znaczące statystycznie w testach uznawano  $p \leq 0,05$ . Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu EPIINFO.

## Wyniki

Porównując częstość występowania subiektywnego uczucia suchości błony śluzowej jamy ustnej w grupach I vs II, nie obserwowano znaczącej statystycznie różnicy liczby pacjentów zgłaszających suchość błony śluzowej ( $p = 0,837$ ,  $\chi^2 = 0,04$ ; tab. 2). Ilość wydzielanej śliny w badaniu sialometrycznym również nie różniła się istotnie między badanymi grupami ( $p = 0,300$ ; średnia ilość wydzielanej śliny: grupa I –  $6,36 \pm 3,18$  ml; grupa II –  $7,53 \pm 3,50$  ml).

**Tabela 2.** Wyniki oceny odczucia suchości w badanych grupach

**Table 2.** Assessment of dryness in study groups

Odczucie suchości (Dryness)	0	1
Grupa I (Group I) n = 20	10/20	10/20
Grupa II (Group II) n = 17	7/17	10/17

I vs II  $p = 0,837$ ;  $\chi^2 = 0,04$ .

Analizując wpływ terapii kombinowanej (IFN- $\alpha$  + RBV) na stopień zwyrodnienia drobnych gruczołów ślinowych oceniany w 4-stopniowej skali Chisholma i Masona, stwierdzono, że terapia nie ma statystycznie istotnego wpływu na zwyrodnienie gruczołów ślinowych ( $p = 0,0715$ ; test  $\chi^2$ , tab. 3). Należy zwrócić jednak uwagę, że tylko u 4 pacjentów z grupy oczekującej na terapię stwierdzono histopatologiczne cechy uszkodzenia gruczołów ślinowych (1° według skali Chisholma i Masona), a w grupie leczonej u – 9 pacjentów wśród 17 (1° u 7 osób oraz 2° u 2 wśród 17) (ryc. 1). Porównanie rozkładu zapalenia limfocytarnego drobnych gruczołów ślinowych według skali Chisholma i Masona u pacjentów podających anamne-

**Tabela 3.** Wyniki oceny morfologii drobnych gruczołów ślinowych w badanych grupach

**Table 3.** Morphological assessment of minor salivary glands in study groups

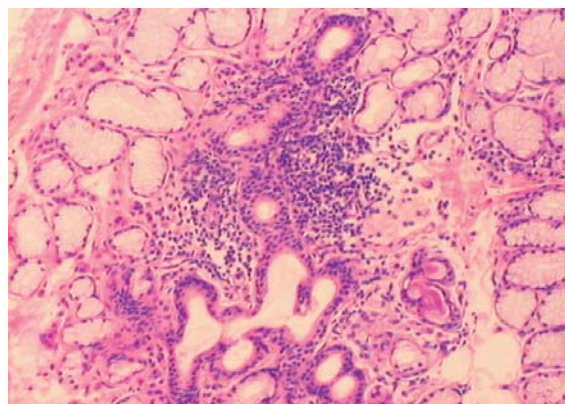
Skala Chisholma i Masona (Chisholm and Mason scale)	0°	1°	2°
Grupa I (Group I)	16/20	4/20	0/20
Grupa II (Group II)	8/17	7/17	2/17

I vs II  $p = 0,0715$ ;  $\chi^2$

stycznie odczucia suchości błony śluzowej jamy ustnej wykazało istotnie statystyczne różnice ( $p = 0,0002$ ; test  $\chi^2 = 17,4$ ; tab. 4).

## Omówienie

Badacze francuscy potwierdzili częstsze występowanie objawów zespołu Sjögrena wśród pacjentów przewlekle zakażonych HCV. Pawlowsky



**Ryc. 1.** 1° zapalenia limfocytarnego drobnego gruczołu ślinowego według Chisholma i Masona u pacjenta z grupy II

**Fig. 1.** 1° lymphocytic sialoadenitis minor salivary gland according Chisholm and Mason in group II patient

**Tabela 4.** Skala Chisholma i Masona a anamnestyczne odczucie suchości błony śluzowej jamy ustnej w obu badanych grupach

**Table 4.** Chisholm et Mason scale and anamnestic dryness of the oral mucosa in study groups

Skala Chisholma i Masona (Chisholm and Mason scale)	0°	1°	2°
Brak odczucia suchości (Without dryness) n = 17	17	0	0
Odczuwana suchość (Dryness) n = 20	7	11	2

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

et al. [13] u 14% (7 na 49 przypadków) pacjentów przewlekle zakażonych HCV w wycinkach pobranych z klinicznie zdrowej błony śluzowej wargi dolnej stwierdzili limfocytarne zapalenie gruczołów ślinowych odpowiadające 3. i 4. stopniowi według klasyfikacji Chisholma i Masona. W całej badanej przez cytowanych wyżej autorów grupie w 49% (24 na 49 przypadków) rozpoznano izolowane lub wieloogniskowe zapalenie limfocytarne. Równocześnie częstość występowania znaczników zakażenia HCV w grupie pacjentów z rozpoznaniem zespołu Sjögrena nie wykazała znaczących różnic w porównaniu ze zdrową populacją, a w grupie kontrolnej (HCV-ujemnej) zmiany o charakterze zespołu Sjögrena wykryto u 5% badanych [14]. W badaniach własnych u 13 na 37 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby związanym z zakażeniem HCV stwierdzono zapalenie limfocytarne drobnych gruczołów ślinowych odpowiadające 1. i 2. stopniowi według klasyfikacji Chisholma i Masona. W dostępnym piśmiennictwie brak jest doniesień, w których odnosi się zwyrodnienie gruczołów ślinowych do leczenia immunomodulacyjnego (IFN- $\alpha$ ) i przeciwwirusowego (RBV). Mimo

że wyniki badań własnych nie wykazały istotnych statystycznie różnic 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 przewlekłych zakażeń HCV na zaburzenia funkcji gruczołów ślinowych, co wtórnie jest przyczyną kserostomii [15]. 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. W grupach pacjentów leczonych zarówno na skutek zakażenia HBV, jak i HCV częstość podawanych dolegliwości z powodu zmniejszonego wydzielania śliny wzrastała podczas 12-miesięcznej terapii, stąd celowe wydają się dalsze obserwacje w tym kierunku.

## Piśmiennictwo

- [1] DE SEZE J., DEVOS D., CASTELNOVO G., LABAUGE P., DUBUCQUOI S., STOJKOVIC T., FERRIBY D., VERMERSCH P.: The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2001, 57, 1359–1363.
- [2] CHISHOLM D. M., BEELEY J. A., MASON D. K.: Salivary proteins in Sjögren's syndrome: separation by isoelectric focusing in acrylamide gels. *Oral Surg.* 1973, 35, 620–630.
- [3] DAFNI U. G., TZIOUFAS A. G., STAIKOS P.: Prevalance of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann. Rheum. Dis.* 1997, 56, 521–527.
- [4] MANTHORPE R., JACOBSSON L. T., KIRTAVA Z.: Epidemiology of Sjögren's syndrome. *Ann. Med. Intern.* 1998, 149, 7–11.
- [5] HADDAD J., DENY P., MUNZ-GOTEIL C.: Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992, 339, 321–323.
- [6] HADZIYANNIS S. J.: The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J. Viral Hepatitis.* 1997, 4, 9–28.
- [7] MANNS M. P., RAMBUSCH E. G.: Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 1999, 31, 39–42.
- [8] PAWLITSKY J. M., YAHIA M. B., CHANTAL A., VOISIN M.-C., INTRATOR L., ROUDOT-THORAVAL F., DEFORGES L., DUVOUX C., ZAFRANI E.-S., DUVAL J., DHUMEAUX D.: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994, 19, 841–848.
- [9] WILSON R. A.: Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997, 92, 4–17.
- [10] ABE K., INCHAUSPE G.: Transmission of hepatitis C by saliva. *Lancet* 1991, 337, 248.
- [11] KOMIYAMA K., MORO I., MASTUDA Y., MORSHED S. A., NISHIOKA M., HAYASHI N., SHIKARA T.: HCV in saliva of hepatitis patients having dental treatment. *Lancet*, 1991, 338, 572.
- [12] CHISHOLM D. M., MASON D. K.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J. Clin. Pathol.* 1968, 21, 656–660.
- [13] PAWLITSKY J. M., YAHIA M. B., CHANTAL A., VOISIN M.-C., INTRATOR L., ROUDOT-THORAVAL F., DEFORGES L., DUVOUX C., ZAFRANI E.-S., DUVAL J., DHUMEAUX D.: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994, 19, 841–848.
- [14] PAWLITSKY J. M., DHUMEAUX D., BAGOT M.: Hepatitis C virus in dermatology. *Arch. Dermatol.* 1995, 131, 1185–1193.
- [15] SULKA A.: Stan przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby związanym z zakażeniami HCV i HBV. Rozprawa doktorska, Wrocław 2002.

**Adres do korespondencji:**

Agnieszka Sulka  
Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej AM  
ul. Krakowska 26  
50-425 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.07.2004 r.

Po recenzji: 23.08.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 23.08.2004 r.

Received: 26.07.2004

Revised: 23.08.2004

Accepted: 23.08.2004