

Przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej indukowane przez lek antyretrowirusowy – opis przypadku

Hyperpigmentation of the oral mucosa induced by an antiretroviral drug – a case report

Wkład autorów:

A – projekt badań

B – wykonanie badań

C – analiza statystyczna

D – interpretacja danych

E – przygotowanie manuskryptu

F – przegląd piśmiennictwa

Laura Grein Cavalcanti^{EF}, Rafael Boscheti de Souza^{BE}, Claudyane de Almeida^{EF}, Antonio Adilson Soares de Lima^{ED}

Department of Stomatology, Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba/PR, Brazil

Article history: Received: 25.03.2015 Accepted: 21.04.2015 Published: 30.09.2015

STRESZCZENIE:

Zmiany barwnikowe spotyka się w jamie ustnej stosunkowo często. Mogą być objawem zarówno chorób ogólnoustrojowych, jak i stanowić zmiany miejscowe. Nadmierna pigmentacja jest skutkiem akumulacji barwnika w obrębie tkanek.

Przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej mogą być spowodowane nagromadzeniem melaniny lub soli srebra. Celem niniejszej pracy jest opis przypadku zmian barwnikowych w jamie ustnej u pacjenta z HIV leczonego azydotymidyną. Pacjent był osobą palącą, HIV-pozytywną (usuną), nieregularnie stosującą leki antyretrowirusowe. W badaniu fizykalnym zaobserwowano u niego liczne brązowe plamy w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Przeprowadzono biopsję, a w badaniu histopatologicznym potwierdzono przebarwienie błony śluzowej jamy ustnej spowodowane nagromadzeniem melaniny. Niniejszy przypadek ukazuje istotność prawidłowej diagnozy i planowania leczenia w obliczu zmian barwnikowych jamy ustnej.

SŁOWA KLUCZOWE: pigmentacja, przebarwienie, błona śluzowa jamy ustnej

ABSTRACT:

Pigmented lesions of the oral cavity are relatively common. They represent a group of clinical entities ranging from physiological changes to manifestations of local or systemic disease. Hyperpigmentation is the result of accumulation of pigment within the tissue. In general, pigmentation of oral tissues may occur due to accumulation of melanin or silver salts. The objective of this paper is to report a case of pigmented oral lesions in a HIV-positive patient treated with zidovudine. The patient is a HIV positive, smoked and took antiretroviral drugs irregularly. Physical examination revealed multiple brown macules in the oral cavity. Biopsy was performed and histopathological examination confirmed the diagnosis of oral melanin hyperpigmentation. This case demonstrates the importance of proper diagnosis and planning for oral pigmented lesions.

KEYWORDS:

pigmentation; hyperpigmentation; oral mucosa

WSTĘP

Zespół nabytego upośledzenia odporności powodowany jest przez zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności i charakteryzuje się znaczną immunosupresją. Skutkuje pojawie-

niem się infekcji oportunistycznych, objawów neurologicznych, wtórnych nowotworów i może prowadzić do śmierci [1].

Zmiany w obrębie jamy ustnej są często obserwowane u pacjentów z HIV, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby

[1], choć częstość ich występowania zmniejszyła się po wprowadzeniu terapii antyretrowirusowej [2]. W przebiegu HIV oprócz zmian w obrębie jamy ustnej mogą pojawiać się również przebarwienia skóry i paznokci. Często stanowią one skutek uboczny stosowania wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART) i wyglądają podobnie do przebarwień powodowanych przez niewydolność nerek i chorobę Addisona [3–5]. Oprócz zaburzeń pigmentacyjnych, już podczas pierwszych tygodni stosowania terapii antyretrowirusowej, mogą pojawić się: wysypka, jak również reakcje lichenoidalne i plamy [6].

Obecnie standardem leczenia pacjentów zakażonych HIV jest terapia HAART [7]. Zaobserwowano zmniejszenie zachorowalności i umieralności tych pacjentów w porównaniu z osobami leczonymi z wykorzystaniem różnych grup leków zawierających nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, nie-nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy oraz inhibitory proteazy [2].

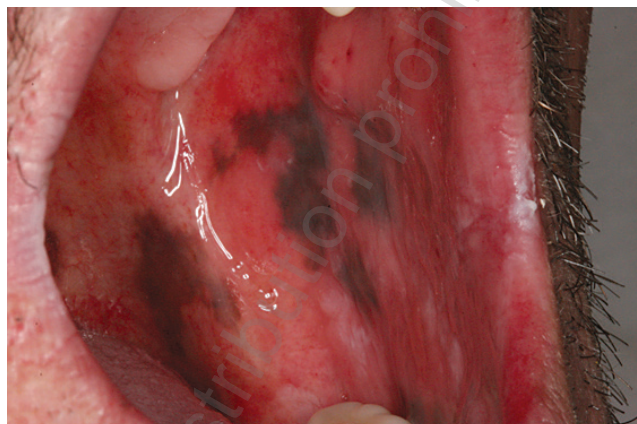
Celem niniejszej pracy jest opis przypadku pacjenta zakażonego HIV, u którego obserwowano liczne przebarwienia w obrębie jamy ustnej spowodowane leczeniem choroby podstawowej.

OPIS PRZYPADKU

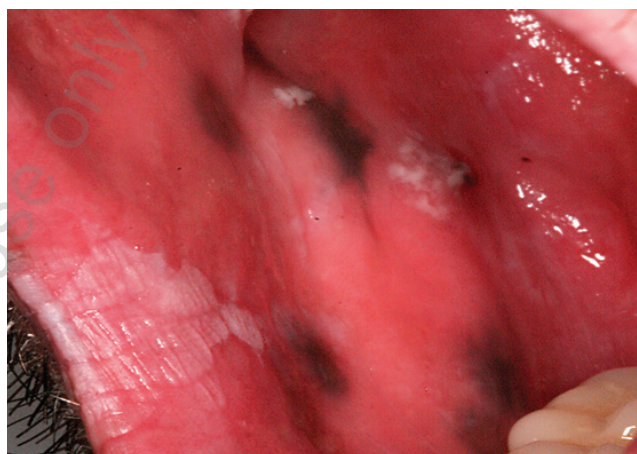
Mężczyzna rasy białej, lat 43, emerytowany pracownik branży metalurgicznej, zgłosił się do szpitala Oswaldo Cruz (HOC) w Curitiba z bólem w dolnych partiach pleców, bólem kończyn dolnych oraz krwawieniami z jamy ustnej. Pacjent był nosicielem wirusa HIV od 20 lat. W 2009 r. był hospitalizowany z powodu trombocytopenii.

W trakcie badania podmiotowego przekazał informacje, że od 9 miesięcy nie stosuje terapii antyretrowirusowej, pali 40 papierosów dziennie od 27 lat oraz codziennie spożywa alkohol wysokoprocentowy.

We wstępnym badaniu stomatologicznym lekarz stwierdził obecność ciemnych zmian w obrębie jamy ustnej, i podejrzewając mięsaka Kaposiego, skierował pacjenta na pełne badanie jamy ustnej. Badanie stomatologiczne wykazało próchnicę, ubytki w uzębieniu, zapalenie dziąseł oraz biały nalot na śluzówce policzka w pobliżu kącika ust. Obraz zmiany sugerował przewlekłą hiperplastyczną kandydozę lub leukoplakie. Zmiana ta została wyleczona preparatami przeciwgrzybiczymi. Ponadto badanie kliniczne wykazało obecność kilku brązowych plamek w jamie ustnej. Były one zlokalizowane na śluzówce policzka (ryciny 1 i 2), na podniebieniu miękkim i wardze dolnej (rycina 3). Plamki były płaskie, niebolesne i dobrze odgraniczone. Według pacjenta ich powstanie zbiegło się w czasie z początkiem terapii antyretrowirusowej.



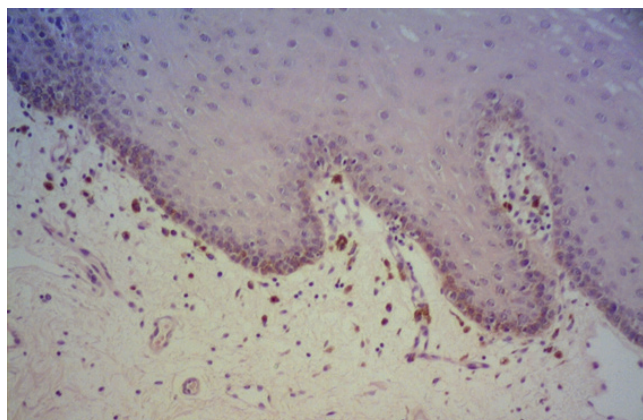
Ryc. 1. Przebarwienie błony śluzowej jamy ustnej po stronie lewej.



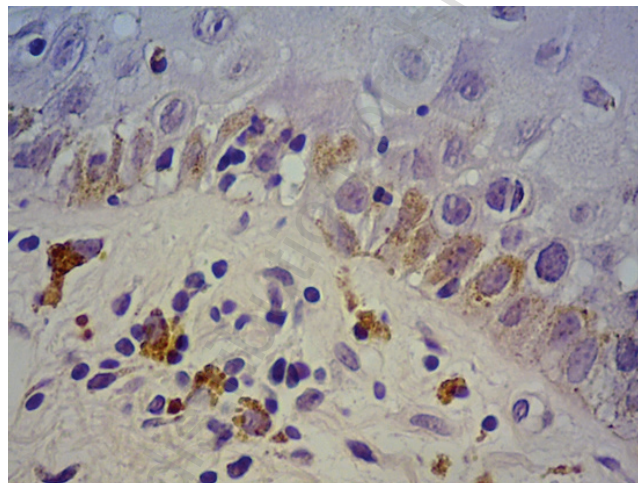
Ryc. 2. Przebarwienie i kandydoza błony śluzowej jamy ustnej po stronie prawej.



Ryc. 3. Przebarwienie w obrębie czerwieni wargi dolnej.



Ryc. 4. Pigmentacja warstwy podstawnej, szczególnie na wierzchołkach sopli naskórkowych (H&E, x100).



Ryc. 5. Melanina w warstwie podstawnej i blaszce właściwej (H&E, x400).

Wykonano badania laboratoryjne: morfologię, poziom płytek krwi, OB, wiremię, określono liczbę limfocytów CD4. Ujawniły one następujące odchylenia: trombocytopenię, liczbę limfocytów CD4 1189/ml i poziom wirerii rzędu 22 336/ml.

Pobrano wycinek ze zmiany w okolicy zatrzonowcowej i wysłano próbkę do badania histopatologicznego. Wynik biopsji wykazał fragment błony śluzowej jamy ustnej wyścielonej wielowarstwowym zrogowaciałym nabłonkiem złuszcującym z obszarami wykazującymi przerost, zwyrodnienie wodniczkowe i rogowacenie (rycina 4). Dużą ilość melaniny stwierdzono w warstwie podstawnej i leżącej głębiej tkance łącznej (rycina 5). Wynik badania histopatologicznego wskazywał na przebarwienie melaninowe.

Pouczono pacjenta o konieczności zaprzestania lub ograniczenia palenia. W związku z tym, że przebarwienie melaninowe nie wymaga leczenia i nie wywołuje następstw estetycznych, zalecono okresowe kontrole w Klinice.

OMÓWIENIE

Przebarwienia melaninowe uważane są za mniej istotny objaw zakażenia HIV [8], jednakże badania epidemiologiczne wykazały, że występują one u 19,5–38,8% pacjentów z HIV/AIDS [1, 9–16].

Według Bartolossiego i wsp. (2008) zmiany barwnikowe w obrębie jamy ustnej diagnozowane są w trzeciej i piątej dekadzie życia, szczególnie u kobiet (71,8%). Jednak w niniejszym artykule przypadek mnogich przebarwień barwnikowych dotyczył pacjenta płci męskiej, w piątej dekadzie życia.

W skład diagnostyki różnicowej przebarwień melaninowych w jamie ustnej wchodzi:

- fizjologiczne przebarwienia melaninowe,
- przebarwienia związane z używaniem tytoniu,
- przebarwienia związane z przyjmowaniem leków,
- znamiona, nerwiakowłókniakowatość typu 1,
- zespół McCune'a-Albrighta,
- zespół Peutza-Jeghersa [5].

Historia choroby pacjenta, oraz morfologia przebarwień, pozwoliły na wykluczenie większości wyżej wspomnianych patologii. Pojawienie się przebarwień melaninowych u pacjenta z HIV/AIDS może być spowodowane: zwiększonym uwalnianiem melanotropiny wywołanym deregulacją cytokin w zakażeniu HIV; stosowaniem leków stymulujących melanocyty, pewnymi lekami antyretrowirusowymi, lekami przeciwgrzybiczymi i chorobą Addisona [13].

Objawy choroby Addisona w jamie ustnej mają postać rozlanych przebarwień melaninowych oraz kandydozy (u pacjentów z autoimmunologicznym zespołem niedoczynności wielogruźcowej typu 1). Wraz z postępem immunosupresji pojawia się wysokie prawdopodobieństwo zajęcia nadnerczy przez różne mikroorganizmy, co skutkuje niedoczynnością nadnerczy o podobnych objawach do choroby Addisona [5].

U pacjenta w przywołanym opisie przypadku zaobserwowano kilka brązowych plam na błonie śluzowej policzków, podniebieniu miękkim, wardze oraz w okolicy zatrzonowcowej. Jednak pomimo kandydozy jamy ustnej i zgłaszania bólu głowy, mięśni oraz stawów kończyn dolnych, nie stwierdzono zmian na skórze charakterystycznych dla choroby Addisona. Ponadto

– u pacjentów cierpiących na chorobę Addisona obserwuje się niskie poziomy hormonów nadnerczy i wysoki poziom ACTH. W omawianym przypadku wartości te znajdowały się w granicach normy i wykluczyły możliwość wystąpienia tego schorzenia.

W czasie zbierania wywiadu pacjent stwierdził, że zmiany barwnikowe w jamie ustnej pojawiły się po przyjęciu leków antyretrowirusowych. W literaturze można znaleźć opisy przypadków przebarwień paznokci i błony śluzowej jamy ustnej związanych ze stosowaniem leków antyretrowirusowych, szczególnie azidotymidyny [3, 4, 18–20]. Zaburzenia pigmentacji paznokci u pacjentów zakażonych HIV po raz pierwszy opisali w 1987 r. Furth i Kazakis [21]. Od tej pory obserwowano je u pacjentów z AIDS, głównie leczonych azidotymidyną. W opisanym powyżej przypadku nie zaobserwowano przebarwień paznokci, pomimo to zdiagnozowano u pacjenta przebarwienia melaninowe związane z przyjmowaniem powyższego leku.

Melanina jest barwnikiem endogennym odpowiedzialnym za zabarwienie ludzkich tkanek, w szczególności skóry, błony śluzowej, włosów, oczu i pewnych części mózgu. W skórze pełni funkcję ochronną przed szkodliwymi skutkami promieniowania UV. Rola melaniny w tkankach jamy ustnej nie została jeszcze ustalona. U niektórych pacjentów przebarwienia w obrębie jamy ustnej mogą stanowić problem estetyczny, szczególnie jeżeli umiejscowione są na wargowej powierzchni dziąseł w przednim odcinku u osób o wysokiej linii uśmiechu [22].

W opisywanym przypadku nie można wykluczyć dodatkowego wpływu palenia papierosów na rozwinięcie się przebarwień melaninowych – pacjent palił dwie paczki dziennie przez po-

nad 27 lat. U pacjentów palących papierosy występuje około 7-krotnie większe prawdopodobieństwo pojawienia się przebarwień melaninowych w jamie ustnej w porównaniu z pacjentami niepalącymi. Co więcej, intensywność koloru przebarwień ma związek z liczbą wypalanych papierosów [23].

Leczenie przebarwień w jamie ustnej zależy od diagnozy. W pewnych warunkach pomocne okazują się badania histologiczne i laboratoryjne. Większość przypadków przebarwień stwierdzanych w jamie ustnej rozpoznaje się zmiany łagodne. W badaniu histopatologicznym stwierdza się zwiększoną pigmentację warstwy podstawnej, szczególnie na wierzchołkach sopli naskórkowych z umiarkowanym naciekiem okołonaczyniowym oraz brązowym barwnikiem w blaszce właściwej. Liczba melanocytów pozostaje w normie, brak też cech atypii [24]. Wszystkie powyższe cechy obserwowano w wycinkach pobranych od opisywanego pacjenta.

Większość pierwotnych zmian barwnikowych w jamie ustnej jest łagodna (za wyjątkiem przypadków czerniaka złośliwego), zwykle wymagają one leczenia jedynie wtedy, gdy są przyczyną dyskomfortu dla chorego [25]. Każdy przypadek należy rozważyć indywidualnie.

Zmiany barwnikowe, które są płaskie, nie dają dolegliwości i nie pojawiają się na podniebieniu lub dziąstach, powinny być okresowo kontrolowane pod kątem pojawienia się cech atypii w ich obrębie. Jak najszybsze wykonanie biopsji jest szczególnie istotne w przypadku zmian egzofitycznych lub wrzodzących na podniebieniu czy dziąśle, zwłaszcza gdy nie wiadomo od kiedy występują [26].

Piśmiennictwo

1. Bodhade A.S., Ganvir S.M., Hazarey V.K., Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *J Oral Sci* 2011; 53(2): 203–211.
2. Eyeson J.D., Tenant-Flowers M., Cooper D.J., Johnson N.W., Warnakulasuriya K.A., Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in South London. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(3): 169–174.
3. Merenich J.A., Hannen R.N., Gentry R.H., Harisson S.M., Azidothymidine-induced hyperpigmentation mimicking primary adrenal insufficiency. *Am J Med* 1989; 86(4): 469–470.
4. Greenberg R.G., Berger T.G., Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 327: 30.
5. Chi A.C., Neville B.W., Krayner J.W., Gonsalves W.C., Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician* 2010; 82(11): 1381–1388.
6. Kauzman A., Pavone M., Blanas N., Bradley G., Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. *J Can Dent Assoc* 2004; 70(10): 682–683.
7. Nittayananta W., Talungchit S., Jaruratanasirikul S., Silpapojakul K., Chayakul P., Nilmanat A. et al. Effects of long-term use of HAART on oral health status of HIV-infected subjects. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(5): 397–406.
8. Classification and Diagnostic Criteria for Oral Lesions in HIV Infection. EC-Clearinghouse on Oral Problems Related to HIV Infection and WHO Collaborating Centre on Oral Manifestations of the Immunodeficiency Virus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(7): 289–291.
9. Goldstein B., Berman B., Sukenik E., Frankel S.J., Correlation of skin disorders with CD4 lymphocyte counts in patients with HIV/AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(3): 262–264.
10. Cribier B., Mena M.L., Rey D., Partisani M., Fabien V., Lang J.M. et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus: a prospective controlled study. *Arch Dermatol* 1998; 134(10): 1216–1220.

11. Munoz-Perez M.A., Rodriguez-Pichardo A., Camacho F., Colmenero M.A., Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br J Dermatol* 1998; 139: 33–39.
12. Zancanaro P.C., McGirt L.Y., Mamelak A.J., Nguyen R.H., Martins C.R., Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 581–588.
13. Umadevi K.M.R., Ranganathan K., Pavithra S., Hemalatha R., Saraswathi T.R., Kumarasamy N. et al. Oral lesions among persons with HIV disease with and without highly active antiretroviral therapy in southern India. *Oral Pathol Med* 2007; 36(3): 136–141.
14. Sud N., Shanker V., Sharma A., Sharma N.L., Gupta M., Mucocutaneous manifestations in 150 HIV-infected Indian patients and their relationship with CD4 lymphocyte counts. *Int J STD AIDS* 2009; 20(11): 771–774.
15. Sontakke S.A., Umarji H.R., Karjodkar F., Comparison of oral manifestations with CD4 count in HIV-infected patients. *Indian J Dent Res* 2011; 22(5): 732.
16. Nesti M., Carli E., Giaquinto C., Rampon O., Nastasio S., Giuca M.R., Correlation between viral load, plasma levels of CD4 - CD8 T lymphocytes and AIDS-related oral diseases: a multicentre study on 30 HIV+ children in the HAART era. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26(3): 527–537.
17. Bortolossi S., Silva P.C., Machado M.A.N., Azevedo-Alanis L.R., Grégio A.M.T., Lima A.A.S., Prevalência das lesões pigmentadas bucais e peribucais em laudos histopatológicos do laboratório de patologia experimental da PUCPR no período de 1999–2008. *Rev Fac Odontol Univ Fed Bahia* 2008; 37: 7–14.
18. Poizot-Martin I., Lafeuillade A., Dhiver C., Xeri L., Bouabdallah R., Gamby T. et al. Cutaneo-mucosal hyperpigmentation in AIDS. 4 cases. *Presse Med* 1991; 20(14): 632–636.
19. Prose N.S., Abson K.G., Scher R.K., Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992; 31(7): 453–457.
20. Kumar S.N., Sarswathi T.R., Ranganathan K., Intra-oral hypermelanosis in an HIV sero-positive patient – a case report. *Indian J Dent Res* 2003; 14(2): 131–134.
21. Furth P.A., Kazakis A.M., Nail pigmentation changes associated with azidothymidine (zidovudine). *Ann Intern Med* 1987; 107(3): 350.
22. Karydis A., Bland P., Shiloah J., Management of oral melanin pigmentation. *J Tenn Dent Assoc* 2012; 92(2): 10–15.
23. Axèll T., Hedin C.A., Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Eur J Oral Sci* 1982; 80(6): 434–482.
24. Vachiramon V., McMichael A.J., Approaches to the evaluation of lip hyperpigmentation. *Inter J Dermatol* 2012; 51(7): 761–770.
25. Meleti M., Vescovi P., Mooi W.J., Van der Waal I., Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(5): 606–616.
26. Kaugars G.E., Heise A.P., Riley W.T., Abbey L.M., Svirsky J.A., Oral melanotic macules. A review of 353 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(1): 59–61.

Word count: 1450 Tables: – Figures: 5 References: 26

Access the article online: DOI: 10.5604/20845308.1168537 Full-text PDF: www.otorhinology.pl/fulltxt.php?CID=1168537

Corresponding author: Antonio Adilson Soares de Lima, Curso de Odontologia - Departamento de Estomatologia da UFPR, Rua Prefeito Lothário Meissner 632, Jardim Botânico, 80170-210 Curitiba – PR Brazil, Tel.: + 55 41 33604050, E-mail: antollima@hotmail.com

Copyright © 2015 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Cavalcanti L.G., de Souza R. B., de Almeida C., Adilson Soares de Lima A.: Hyperpigmentation of the oral mucosa induced by an antiretroviral drug – a case report. *Pol Otorhino Rev* 2015; 4(3): 38-42

- This copy is for personal use only - distribution prohibited. - This copy is for personal use only - distribution prohibited. - This copy is for personal use only - distribution prohibited. -

This copy is for personal use only - distribution prohibited.

