

## ОРАЛНИ ЛИХЕНОИДНИ ЛЕЗИИ НА БУКАЛНАТА ЛИГАВИЦА, ДЪЛЖАЩИ СЕ НА ПРИЕМ НА МЕТОТРЕКСАТ – ДОКЛАД НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Т. Сбиркова<sup>1</sup> и Г. Томов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Орална хирургия“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup>Отдел „Орална патология“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

## ORAL LICHENOID LESIONS ON THE BUCCAL MUCOSA DUE TO METHOTREXATE – A CASE REPORT

T. Sbirkova<sup>1</sup> and G. Tomov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

<sup>2</sup>Division of Oral Pathology, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Много групи лекарствени средства могат да бъдат асоциирани с появата на лихеноидни лезии по кожата и оралната лигавица. В тази статия докладваме случай на орални лихеноидни лезии по букалната лигавица двустранно, появили се вследствие на лечение с ниски дози метотрексат. Пациентът е 63-годишна жена и приема метотрексат по повод на ревматоиден артрит. Патогенетичният механизъм на развитие на оралните лихеноидни лезии, дължащи се на лекарствени средства, е неизяснен. Няма специфичен тест за поставяне на диагнозата орални лихеноидни лезии, дължащи се на лекарствени средства. Локалното лечение с кортикостероиди при повечето такива случаи е неефективно. Обикновено лезиите изчезват след спиране на приема на лекарственото средство.</p> <p>орални лихеноидни лезии, метотрексат, ревматоиден артрит</p> <p><i>Д-р Таня Сбиркова, Катедра „Орална хирургия“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет, бул. „Христо Ботев“ № 3, 4000 Пловдив, тел. 0888493145, e-mail: tanya_sbirkova@abv.bg</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Many drugs are associated with lichenoid lesions of the skin and oral mucosa. In this study, we report a case of bilateral oral lichenoid lesions on the buccal mucosa that appeared during low-dose methotrexate treatment. The patient is a 63-year-old woman on methotrexate for rheumatoid arthritis. The pathogenic mechanism underlying the development of oral lichenoid lesions due to drugs is unknown. There is no specific test for the diagnosis of oral lichenoid lesions induced by drugs. In most of these cases topical steroid treatment is ineffective. Usually the lesions disappear after discontinuation of the drug.</p> <p>oral lichenoid lesions, methotrexate, rheumatoid arthritis</p> <p><i>Tanya Sbirkova, M.D., Department of Oral Surgery, Faculty of Dental Medicine, Medical University, 3, "Hristo Botev" Blvd., Bg – 4000 Plovdiv, tel. +359 888493145, e-mail: tanya_sbirkova@abv.bg</i></p>

### Увод

Оралният лихен планус и оралните лихеноидни лезии са клинично сходни лезии, чието лечение и прогноза са доста различни. Клиничните проявления на оралните лихеноидни лезии са сходни с тези на оралния лихен планус и включват стрии, плаки, ерозии и улцерации [1]. Етиологичният спектър на оралните лихеноидни лезии е разнообразен и обикновено клиничният дебют на заболяването се свързва с прием на

медикаменти, наличие на амалгамени obturации и електропатогалванизъм, системни заболявания, хронична реакция на приемник срещу присадка [2]. Оралните лихеноидни реакции, подобно на оралния lichen planus, също се считат за потенциално малигнени лезии [3], като все още не е ясно доколко малигненият им потенциал се различава от този на оралния lichen planus [4]. Медикаментите, които притежават имуномодулиращ ефект, са обект на специално

внимание сред клиницистите именно поради техните непредвидими странични ефекти върху имунната система, в частност медикаментозно индуцираните лихеноидни реакции. Метотрексатът е антифолиев агент, който се прилага успешно като цитостатик при лечението на аутоимунни и злокачествени заболявания. Продължителната терапия с ниски дози метотрексат е най-често прилаганото лечение на ревматоидния артрит при възрастни пациенти [1]. Прилагането на метотрексат при лечение на ревматоиден артрит и страничните ефекти, които това лечение може да предизвика върху тъканите в устната кухина, са обект на проучване и дискусия сред медицинската общественост и в нашата страна [5, 6].

**Целта** на настоящото изложение е да представи клиничен случай на пациентка, която развива тежки орални лихеноидни лезии вследствие прием на ниски дози метотрексат, назначен за лечение на ревматоиден артрит.

#### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентката е жена на възраст 63 год., непущачка, насочена към ФДМ – Пловдив, от общо-практикуващ дентален лекар за консултация по повод съмнение за злокачествени образувания в устната кухина. От анамнезата се установи, че около месец и половина по-рано по букалната лигавица двустранно се появяват лезии, които първоначално са малки и слабо болезнени. Започват прогресивно да нарастват, болката се увеличава до степен, ограничаваща храненето на пациентката. В момента на прегледа тя приема основно вода и малко течна храна поради нетърпимата болка в устната кухина. Преди да потърси нашата помощ, пациентката е посетила няколко лекари по дентална медицина. Лекувана е за „афти и гъбички“ без ефект.

Придружаващи заболявания: 1) захарен диабет тип II, диагностициран преди 10 години. Лекува се с диапрел табл., метфогама табл. и диета. Поддържа ниво на кръвна захар – 7-8 mmol/l. 2) Ревматоиден артрит, открит преди около 2 год. Оттогава е на лечение с ниски дози метотрексат – 10 mg седмично, разделени в два приема с интервал 12 часа. Спорадично приема диклак 150 mg и хелицид 20 mg. Не съобщава за други придружаващи заболявания.

При интраоралния преглед се установи улцеративна лезия вдясно по букалната лигавица с еритемно хало и бели стририрани плаки по краищата на лезията (снимка 1), а вляво – лезия, със зачервени ръбове, бели плаки в самата лезия и бели стрири по краищата ѝ (снимка 2). Двустранно

по цялото протежение на букалната лигавица бяха наблюдавани и безсимптомни сателитни пигментни лезии. Не се установиха кожни изменения. Лабораторните изследвания на периферна кръв не показаха отклонения от нормата.



Снимка 1. Орална лихеноидна лезия на букалната лигавица вдясно



Снимка 2. Орална лихеноидна лезия на букалната лигавица вляво

Клинично беше поставена работна диагноза – орални лихеноидни лезии, дължащи се на лечение с метотрексат. Реши се да не се взема материал за хистологично изследване и да се постави диагноза *ex juvantibus*. След консултация с лекуващия ревматолог лечението с метотрексат беше преустановено и беше приложена пулс терапия с кортикостероиди за овладяване на острата симптоматика, след което дозата постепенно беше намалявана до окончателното спиране на медикамента. В конкретния случай предписахме преднизолон 5 mg. Първоначалната доза беше 60 mg (4 x 3 табл.) за 3 дни, като всеки следващ ден дозата се намаляваше съответно на 50 mg, 40 mg, 30 mg, 20 mg и

след това лечението се прекрати. Пациентката почувства облекчение още първите 2-3 дни след започване на лечението, като лезиите изчезнаха напълно след около 15 дни (сн. 3 и 4). Лечение с метотрексат не бе възобновено и до момента (3 месеца след първоначалния преглед) пациентката няма нови лезии.



Снимка 3. Възстановяване на букалната лигавица вдясно – 2 седм. след спиране на метотрексат



Снимка 4. Възстановяване на букалната лигавица вляво – 2 седм. след спиране на метотрексат

### ОБСЪЖДАНЕ

Много лекарствени средства могат да бъдат причина за поява на орални лихеноидни лезии, които много приличат клинично и хистологично на оралния лихен планус [7]. Yuan и Woo [8] докладват различни групи лекарствени средства, които могат да бъдат асоциирани с появата на орални лихеноидни лезии: НПВС; антихипертензивни средства, които включват бета-блокери, ACE инхибитори и диуретици (основно хидрохлоротиазиновите); сулфонилурейни пре-

парати за лечение на захарен диабет тип 2; противогъбични средства; антиконвулсивни средства; имуномодулиращи лекарствени средства; сулфасалазин; алопуринол; литий.

Метотрексатът представлява антимаболитно лекарство средство, използвано за лечение както на злокачествени, така и на някои аутоимунни заболявания. Като аналог на фолиевата киселина той се намесва в синтеза на ДНК основите на инхибиторните ензими от фолиевия път, в частност на дехидрофолиевата редуктаза. Метотрексатът нарушава продукцията на медиатори на възпалението, като блокира репликацията на имуностимулиращите клетки. Този негов ефект позволява той да се използва при лечение на заболявания като ревматоиден артрит и псориазис [9]. Основното показание за прилагане на ниски дози метотрексат е при пациенти с ревматоиден артрит. За тази цел той най-често се предписва в доза 5-25 mg седмично, разпределена на три приема, за период от 12 часа [10].

Латентният период от началния прием на даден медикамент до появата на лезиите за повечето лекарствено индуцирани лезии е около 1-2 седмици, като може да бъде около 1 месец. При лихеноидните лезии, дължащи се на лекарствени средства, този латентен период е относително по-дълъг [11]. Halevy и Shai [11] докладват, че латентният период зависи не само от конкретното лекарствено средство, но и от прилаганата доза, реактивността на пациента спрямо лечение с медикаменти, както и от едновременното прилагане на други лекарствени средства. В нашия случай латентният период е 2 години.

Оралните лихеноидни лезии показват тенденция да бъдат едностранни и ерозивни. На хистологично изследване за разлика от оралния лихен планус при тях се открива дифузна лимфоцитна инфилтрация с повече еозинофили и плазматични клетки, и повече колоидни тела [12]. Всички автори са на мнение, че наличието на плазматични клетки, еозинофили и неутрофили във възпалителния инфилтрат е отличително за оралните лихеноидни лезии в сравнение с оралния лихен планус [2].

Няма специфичен клиничен и параклиничен тест за поставяне на диагнозата орални лихеноидни лезии, дължащи се на лекарствени средства. Изчезването на лезиите след спиране на предполагаемото причинно лекарствено средство и повторната им поява след подновяване на лечението с него може да бъде диагностичен подход при съмнение за подобни случаи. Някои лихеноидни лезии имат тенденция

да изчезнат дори и без да се спира съответният медикамент [1]. Blasberg и съавт. [13] смятат, че не винаги е необходимо да се спира приемът на лекарството, особено ако това би навредило на пациента. Необходимостта от спиране на лекарството зависи от тежестта на лекарствено индуцираните лезии, както и от естеството на заболяването, третирано със съответния медикамент. В част от литературните източници се съобщава, че локално прилаганите стероиди при пациенти с орални лихеноидни лезии, дължащи се на лекарствени средства, са неефективни [14]. Hirota и кол. [15] в своя статия докладват, че в случай, при който предполагаемият причинен медикамент не може да бъде спряен, заменен с друг медикамент или дозата му да бъде намалена, пациентите могат да бъдат лекувани с локални медикаменти, най-вече с апликация на кортикостероиди. При липса на достатъчен ефект от локалната терапия с кортикостероидни препарати, особено при обширни и персистиращи лезии, се прилага пулс-терапия в продължение на 3 последователни дни, след което продължава алтернираща терапия в конвенционални дози. Когато се предприеме пулс-терапия, не трябва да се забравя, че едновременното прилагане на кортикостероиди и салидиуретици засилва хипокалиемията. Кортикостероидите намаляват ефекта на инсулина, метформина и сулфонамидните антидиабетични средства, както и на кумариновите антикоагуланти. Не се препоръчва едновременното им приложение с венозен еритромицин, антиаритмични средства (хинидин, соталол, дизопирамид, амиодарон и бретилиум) поради хипокалиемията, удължаването на QT-интервала и възможността за поява на камерни тахикардии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последните години зачестява прилагането на ниски дози метотрексат като лечебна схема при терапията на ревматоидния артрит. В този контекст трябва да се очаква увеличаване на броя на пациентите с лигавични лезии, включително и на оралните лихеноидни реакции, дължащи се на приема на метотрексат. Денталният лекар трябва да познава характеристиката на тези медикаментозно индуцирани лезии на устната лигавица, както и да бъде в състояние да

приложи необходимата локална или обща терапия в колаборация с лекуващия ревматолог. Поставянето на точна диагноза и своевременното назначаване на правилно лечение би предпазило пациента от множество нежелани последици.

### Библиография

1. Jinbu, Y., A. Kashiwazaki, M. Ozawa et al. Bilateral oral lichenoid lesions on the buccal mucosa due to methotrexate: Report of two cases. – J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol., 27, 2015, 102-105.
2. Mravak-Stipetic, M., B. Loncar-Brzak, I. Bakale-Hodak et al. Clinicopathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A preliminary study. – Sci. World J., 2014, № ID 746874, 1-6.
3. Van der Waal, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. – Med. Oral Patol. Oral Cir. Buccal, 14, 2009, № 7, E310-E314.
4. Fitzpatrick, S. G., S. A. Hirsch et S. C. Gordon. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. – J. Am. Dent. Assoc., 145, 2014, № 1, 45-56.
5. Georgieva, F. Loss of taste induced by methotrexate: a case report. – Scr. Sci. Med. Varna, 36, 2004, 49-50.
6. Шейтанов, Й. и И. Шейтанов. Лечение на ревматоидния артрит с methotrexate – какво още трябва да знаем? – Ревматология, 17, 2009, № 3, 50-52.
7. Scully, C. et J. V. Bagan. Adverse drug reactions in the orofacial region. – Crit. Rev. Oral Biol. Med., 15, 2004, 221-239.
8. Yuan, A. et S. B. Woo. Adverse drug events in the oral cavity. – Oral Med., 119, 2015, № 1, 35-47.
9. Troeltzsch, M., G. von Blohn, S. Kriegelstein et al. Oral Mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for arthritis: report of 2 cases and literature review. – Oral Med., 115, 2013, № 5, e28-e33.
10. Kalantzis, A., Z. Marshman, D. T. Falconer et al. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. – Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 100, 2005, № 1, 52-62.
11. Halevy, S. et A. Shai. Lichenoid drug eruptions. – J. Am. Acad. Dermatol., 29, 1993, 249-255.
12. Scully, C. et M. Carrozzo. Oral mucosal disease: Lichen planus. – Br. J. Oral Maxillofac. Surg., 46, 2008, 15-21.
13. Blasberg, B., J. L. Dorey, H. B. Stein et al. Lichenoid lesions of the oral mucosa in rheumatoid arthritis patients treated with penicillamine. – J. Rheumatol., 11, 1984, 348-351.
14. Jinbu, Y. et T. Demitsu. Oral ulcerations due to drug medications. – Japan. Dent. Sci. Rev., 50, 2014, 40-46.
15. Hirota, S. K., R. A. Moreno, C. H. dos Santos et al. Analysis of a possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. – Med. Oral Patol. Oral Cir. Buccal, 16, 2011, № 6, e750-756.

Постъпила за печат на 24 февруари 2015 г.