

# Współczesne poglądy na etiopatogenezę aft nawracających (RAS)

**\*Maciej Nowak, Renata Górka**

Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Instytutu Stomatologicznego Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Renata Górka

## THE CURRENT VIEWS ON ETIOPATHOGENESIS OF RECURRENT APTHOUS STOMATITIS (RAS)

### Summary

Although it could be quite accurately identified and described changes occurred in the immune system in people with Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS), the causes of these disorders still can not be clearly identified. It is believed that they may be caused by different components, such as fatigue and stress, bacterial factors, viral factors, hormonal discorrelations, allergy or food hypersensitivity, abnormalities in nutrition and metabolism, genetic factors (family predisposition), immunological Cross-reaction between *Streptococcus sanguis* and mitochondrial heat shock protein, or group of factors acting simultaneously. In womens are also taken in to account the phase of the menstrual cycle, taking of oral contraceptives or other hormonal disturbances on the ground.

It is important to try determine the cause of observed changes in the immune system before possibly immunomodulatory treatment in patients with RAS. If one of the factors taken into consideration strongly affects the immune system of treated persons with RAS the treatment can not lead to the desired effects, especially in a long term perspectives (recurrent eruptions).

**Key words:** oral cavity, recurrent aphthous stomatitis, etiology, immunological response

### WSTĘP

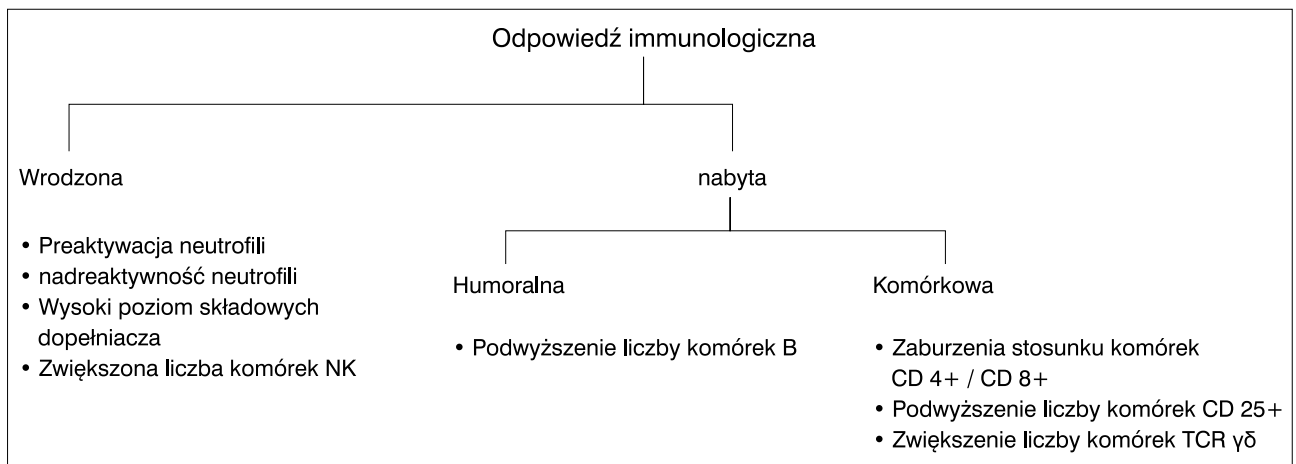
Diagnostyka chorób błony śluzowej jamy ustnej napotyka na największe problemy w przypadku tych chorych, u których stwierdza się nawracające występowanie pęcherzy, nadżerek lub owrzodzeń. Postawienie właściwego rozpoznania, a co za tym idzie wybór postępowania terapeutycznego, wymaga od lekarza praktyka aktualnej wiedzy z zakresu etiopatogenezy wielu chorób. Gdy przyczyną pojawienia się opisanych zmian jest infekcja wirusowa lub grzybicza, rozpoznanie najczęściej nie jest trudne. Sytuacja komplikuje się w przypadku występowania aft nawracających (*Recurrent Aphthous Stomatitis* – RAS). Ta jednostka chorobowa cechuje się objawami klinicznymi mogącymi nakładać się z wykwitami pseudoaftowymi.

Charakteryzują się one cyklicznym występowaniem nadżerek lub owrzodzeń na błonie śluzowej jamy ustnej. Ich pojawianie się jest uwarunkowane nieprawidłowościami lub chorobami ogólnoustrojowymi. Mogą być

one wywołane konkretnymi, diagnozowalnymi chorobami lub nieprawidłowościami, takimi jak np.: choroba Addisona-Biermera, charakteryzująca się niedoborem kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>, w zakażeniach wirusem HIV i HSV, przy niedoborach Fe, w chorobach pasożytniczych przewodu pokarmowego u dzieci (1-6). W tych przypadkach skuteczne leczenie choroby zasadniczej lub wyrównanie stwierdzonych nieprawidłowości prowadzi do trwałej eliminacji wykwitów z jamy ustnej.

### AFTY NAWRACAJĄCE

Charakteryzują się występowaniem nawracających nadżerek lub owrzodzeń na błonie śluzowej jamy ustnej, pojedynczych lub mnogich, pokrytych włóknikowatym nalotem i otoczonych rąbkami zapalnym u tych osób, u których za pomocą badań dodatkowych, takich jak ocena podstawowych parametrów krwi obwodowej (morfologia, poziomy żelaza, glukozy i witaminy B<sub>12</sub> w surowicy), testów alergicznych i innych, nie można stwierdzić występowania chorób lub nieprawidłowości ogólnoustrojowych.



Ryc. 1. Zaburzenia immunologiczne w aftach nawracających.

Odrębną grupę osób z aftami nawracającymi stanowią ci chorzy, u których co prawda w wyniku badań dodatkowych stwierdzono występowanie określonych nieprawidłowości lub chorób ogólnoustrojowych, podjęto ich skuteczne leczenie, jednak nawracające wykwity w jamie ustnej nie ustąpiły.

#### EPIDEMIOLOGIA AFT NAWRACAJĄCYCH

Dane dotyczące częstości występowania aft nawracających w populacji ogólnej wahają się w zależności od ośrodka przeprowadzającego badania epidemiologiczne w granicach 17-50%, z nieznaczną przewagą wśród kobiet (7-10). Tak więc afty nawracające można zaliczyć do najczęściej występujących o charakterze nieinfekcyjnym chorób błony śluzowej jamy ustnej.

#### ETIOLOGIA AFT NAWRACAJĄCYCH

Etiologia aft nawracających przez wiele lat pozostawała niewyjaśniona. Liczne badania nad etiopatogenezą tego schorzenia, przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na występowanie zaburzeń odpowiedzi immunologicznej u osób z aftami, tym większych, im cięższy jest przebieg kliniczny obserwowanych wykwitów. Za czynnik sprzyjający powstawaniu wykwitu aftowego w jamie ustnej uznawany jest miejscowy uraz. Może on powstawać na skutek nieprawidłowo wykonanych uzupełnień protetycznych, obecności startych i ostrych zębów, parafunkcji oraz innych urazów, zachodzących np. podczas szczotkowania zębów, spożywania twardych pokarmów czy leczenia stomatologicznego, włączając w to iniekcje znieczulające. Na uwagę zasługuje fakt, że opisany uraz można zaliczyć do urazu podprogowego, czyli takiego, który bezpośrednio nie doprowadza do przerwania ciągłości nabłonka jamy ustnej lub uszkodzenia podnabłonkowej tkanki łącznej. Stanowi on jedynie podłoże, na którym pojawiają się wykwity aftowe.

#### ZABURZENIA IMMUNOLOGICZNE

Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej występujące u osób z aftami nawracającymi zasługują na szczegól-

ną uwagę (ryc. 1). Przeprowadzone badania, dotyczące zarówno krążących leukocytów, jak i komórek biorących bezpośredni udział w nacieku błony śluzowej jamy ustnej wykazały, iż w przypadkach powstawania wykwitu aftowego dochodzi do bezpośredniej lizy keratynocytów w wyniku reakcji immunopatologicznych (11, 12).

Odpowiedź wrodzona warunkuje odporność nieswoistą, stanowiącą pierwszą linię obrony organizmu. Jest realizowana poprzez bariery naturalne organizmu (ciągłość nabłonków, stałe ich złuszczenie się, właściwe pH, przepływ śliny) oraz poprzez granulocyty obojętne, makrofagi, limfocyty NK, układ dopełniacza, lizozym oraz interferon. Niszczenie czynnika patogenego zachodzi na drodze bezpośredniej, dzięki chemotaksji, umożliwiającej migrację fagocytów w miejscu zachodzenia reakcji zapalnej, oddziaływaniu dopełniacza (opsonizacja, aktywacja fagocytów, komórek tucznych i bazofili) z następczą fagocytozą oraz wybuchem oddechowym. Odpowiedź wrodzona wykazuje także właściwości regulacyjne wobec odpowiedzi immunologicznej nabytej. Neutrofile są zdolne do syntezy wielu cytokin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), do prezentacji antygenów komórkom Th, jak również dopełniacz wykazuje zdolność prezentacji wybranych antygenów i eliminacji autoreaktywnych limfocytów B (13, 14).

Przeprowadzone przez Lewkowicz badania wykazały, iż u osób z aftami nawracającymi neutrofile krwi obwodowej znajdują się w stanie przewlekłej preaktywacji zarówno podczas występowania zmian, jak i w okresach ich remisji, a zwiększonemu wytwarzaniu reaktywnych form tlenu towarzyszy obniżona pojemność antyoksydacyjna surowicy krwi obwodowej. Badania te wykazały zarówno wysoki poziom składowych układu dopełniacza w surowicy osób chorych, jak i jego zwiększoną aktywność hemolityczną. W wyniku stałego zużycia poszczególnych składników układu dopełniacza dochodzi do zwiększonej ich syntezy, m.in. przez komórki wątroby. Obecność zwiększonej ilości produktów aktywacji układu dopełniacza we krwi ma wpływ na funkcje komórek immunokompetentnych, w tym neutrofilii (15, 16).

Odporność nabyta uwarunkowana jest wytworzeniem się odpowiedzi humoralnej i komórkowej.

Odpowiedź humoralna jest związana z oddziaływaniem przeciwciał produkowanych przez limfocyty B na skutek ich kontaktu z antygenem. Limfocyty te po związaniu się z określonym antygenem przekształcają się w komórki pamięci oraz komórki plazmatyczne, które rozpoczynają wydzielanie swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko niemu. Wyróżnia się pięć typów przeciwciał, zwanych także immunoglobulinami: Ig A, Ig D, Ig E, Ig G, Ig M. Każde przeciwciało zbudowane jest z dwóch łańcuchów lekkich i dwóch ciężkich. Komórki B powstające we wczesnych fazach rozwoju ontogenetycznego są określane jako B1. Większość z nich wykazuje obecność cząsteczki powierzchniowej CD 5. Stanowią one źródło tzw. przeciwciał naturalnych, reprezentowanych przez immunoglobuliny Ig M. Przeciwciała te wykazują zdolność reagowania z wieloma antygenami zarówno pochodzenia zewnątrzustrojowego, jak i wewnątrzustrojowego.

Większość komórek B nie posiada jednak cząsteczki powierzchniowej CD 5. Rozwijają się one w późniejszych fazach ontogenezy i oznaczane są jako komórki B2. Przed pierwszym kontaktem z antygenem prezentują na swojej powierzchni przeciwciała Ig M i Ig D. Kiedy stają się komórkami pamięci, pojawiają się powierzchniowe immunoglobuliny klasy Ig G, Ig A i Ig E. Tak więc w odpowiedzi humoralnej uczestniczą zarówno wolne przeciwciała krążące, jak i przeciwciała związane z błoną komórkową limfocytów B.

Odpowiedź obronna organizmu typu komórkowego jest wyrażana za pomocą komórek T. Limfocyty te dzieli się na wiele subpopulacji, poniżej przedstawiono te, które uważane są za podstawowe i mające znaczenie w etiopatogenezie aft nawracających.

Komórki T pomocnicze (*T helper* – Th), posiadające na swojej powierzchni kompleks CD 4, występują w dwóch postaciach Th 1 i Th 2. Odpowiedzialne są one za aktywację i stymulację komórek B oraz pozostałych subpopulacji komórek T. Komórki T cytotoksyczne różnicowane kompleksem powierzchniowym CD 8, wykazują bezpośrednią zdolność niszczenia komórek. Trzecia grupa limfocytów T to komórki supresorowe, posiadające na swojej powierzchni także cząstkę CD 8. Wygaszają one odpowiedź obronną wywołaną poprzez limfocyty B i T, zapobiegając jej nadmiernej eskalacji, mogącej stanowić zagrożenie dla organizmu gospodarza. W przeciwieństwie do przeciwciał, receptory komórek T reprezentowane są przez cząsteczki śród błonowe zbudowane z heterodimerów  $\alpha/\beta$  lub  $\gamma/\delta$ . Każdy łańcuch  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  posiada obszar stały i obszar zmienny. Limfocyty T nie wytwarzają przeciwciał, lecz szereg substancji zwanych cytokinami (14, 17).

Liczne badania wykazały, że u chorych z RAS występuje defekt limfocytów T (18-21), podczas gdy doniesień dotyczących udziału limfocytów B jest znacznie mniej i są one sprzeczne (22). Za rolę układu immunologicznego przemawia również znaczne zwiększenie liczby komórek TCR  $\gamma/\delta$  u chorych z aktywnymi zmianami (23-25).

Komórki te stanowią niewielki odsetek (ok. 15%) limfocytów T krążących we krwi obwodowej, natomiast znajdują się one w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i jamy ustnej. Zwiększenie liczby tych limfocytów można zauważyć również w innych jednostkach chorobowych przebiegających z niedoborami immunologicznymi, takimi jak zespół Chediaka-Higashiego, zespół Downa, infekcje pasożytnicze i infekcje wirusowe (26-28). Limfocyty TCR  $\gamma/\delta$  uważane są za najwcześniej powstałe w rozwoju filogenetycznym „prymitywne limfocyty T”, posiadają szeroki wachlarz rozpoznawanych komórek docelowych w porównaniu do limfocytów TCR  $\alpha/\beta$ , jak również przejawiają zdolności do spontanicznej, niepodlegającej MCH restrykcji cytotoksyczności w stosunku do komórek nowotworowych. Wykazują one cechy pośrednie pomiędzy limfocytami T i NK. Ich rola polega głównie na udziale w wytworzeniu odporności przeciwzakaźnej, eliminowaniu uszkodzonych komórek gospodarza, jak również podejrzewa się ich udział w chorobach autoimmunologicznych, takich jak np. reumatoidalne zapalenie stawów czy stwardnienie rozsiane (14).

Komórki T CD 4+ są przede wszystkim odpowiedzialne za sekrecję cytokin, podczas gdy komórki T CD 8+ są przeważnie komórkami cytotoksycznymi. Komórki T CD 4+ pomocnicze typu pierwszego (Th1) wydzielają interleukinę 2 i interferon  $\gamma$ . Komórki T CD 4+ typu drugiego (Th2) wydzielają interleukinę 4, 5, 6 i 10. Cytokiny mają wiodące znaczenie regulacyjne w odpowiedzi immunologicznej, koniecznej do eliminacji konkretnych czynników infekcyjnych. Uczestniczą one również w wygaszaniu odpowiedzi alergicznej i autoimmunologicznej.

Interleukina 2 stymuluje proliferację komórek T, B, makrofagów i dużych ziarnistych limfocytów (*large granular lymphocytes*). Nasila ponadto cytotoksyczność komórek T, NK (*natural killer*) i LAK (*lymphokine activated killer*). Wykazuje działanie przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe. Cytokina ta indukuje także uwalnianie innych cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) oraz IL-3, IL-4, IL-5. Do aktywacji komórek docelowych dochodzi poprzez połączenie się IL-2 ze swoistymi receptorami obecnymi na ich powierzchni. Wyróżnia się trzy rodzaje receptorów w zależności od stopnia powinowactwa do IL-2 receptory  $\beta$  i  $\gamma$  o średnim powinowactwie. Jednoczesne występowanie wszystkich trzech rodzajów receptorów na powierzchni jednej komórki docelowej świadczy o jej wysokim powinowactwie do IL-2 (13, 14).

Wykazano, że u osób cierpiących na afte dochodzi do zaburzeń układu immunologicznego polegających na obniżeniu odsetka we krwi obwodowej limfocytów T pomocniczych i supresorowych/cytotoksycznych, podwyższeniu liczby komórek z receptorem dla interleukiny 2 (IL-2) i limfocytów B, komórek dziewiczych CD 4+ i CD 8+, jak również komórek pamięciowych niemających markerów CD 4 i CD 8 (7). Znamiennym jest fakt, że stopień tych odchyłeń jest większy w przebiegu ciężkiej postaci choroby. Można domniemywać, że u chorych z RAS hipotetyczny czynnik, np. wirusowy lub bakte-

ryjny, alergiczny, nietolerancja pokarmowa czy reakcja krzyżowa zachodząca pomiędzy *Streptococcus sanguis* z mitochondrialnym białkiem szoku termicznego, a może grupa czynników oddziaływujących jednocześnie, powodują aktywację komórek układu immunologicznego, pojawienie się na nich receptora dla IL-2 oraz uszkodzenie błony śluzowej jamy ustnej (33, 34).

Badania komórek krążących prawdopodobnie niedokładnie odzwierciedlają zjawiska zachodzące miejscowo. Savage i wsp. (29) potwierdzają dane Pederse- na (23) o obecności komórek CD 57+ w owrzodzeniach aftowych podczas trwania fazy wczesnej, bezpośrednio poprzedzającej pojawienie się wykwitów. Nie udało się jednak wykazać obecności tych komórek w fazie późnej. Pomimo że przeciwciała przeciw CD 57+ nie wykrywa specyficznie obecności komórek NK, można przypuszczać, że komórki te odgrywają pewną rolę we wczesnych etapach choroby.

Ważne jest, aby przed rozpoczęciem ewentualnego leczenia immunomodulującego u osób z aftami nawracającymi, postarać się określić przyczyny obserwowanych zmian w układzie odpornościowym. Jeżeli któryś z czynników branych pod uwagę silnie oddziałuje na układ odpornościowy osoby z RAS, leczenie immunostymulacyjne może nie przynieść oczekiwanych efektów, zwłaszcza w perspektywie długoterminowej (nawrót wykwitów). □

#### Piśmiennictwo

1. Field E et al.: Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1987; 163(1): 19-22.
2. Eversole LR, Millard HD, Mason DK: The review of the literature: world wark sole of oral medicine Chicago. Year Book 1989; 81.
3. Ship JA: Recurrent Aphthous Stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 81, (2): 141-147.
4. Ship JA: Recurrent Aphthous Stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 81, (2): 141-147.
5. Mc Cartan BE, Sullivan A: The Association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis a review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80, (3): 455-458.
6. MacPhail L et al.: Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcer types and analysis of T-lymphocytes subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 71: 678-683.
7. Scully C: *Oral and maxillofacial medicine*. Elsevier Science Limited 2004; 194-198.
8. Ship J et al.: Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31(2): 108-112.
9. Górka R: Badania epidemiologiczne zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u dzieci, młodzieży i dorosłych w wieku od 13 do 21 lat w Warszawie. *Przeg Epidemiol* 1997; 1, 4: 328-331.
10. Kleinman Dr, Swango DA, Pidborg J: Epidemiology of oral mucosal lesions in US schoolchildren 1986-87. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 1994; 22: 243-253.

11. Lewkowicz N et al.: Obecność autoprzeciwciał przeciw desmosomom u chorych z aftami nawracającymi. *Dent Med Probl* 2004; 41(4): 661-669.
12. Hayrinen-Immonen R et al.: Distribution of adhesion receptors in recurrent oral ulcers. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 199.
13. Vardickt G et al.: Expression of the CD54 (ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesion molecules in oral mucosal inflammation. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 65.
14. Roitt I et al.: *Immunology*. 6<sup>th</sup> edition, David Male Mosby 2001; Edinburgh.
15. Jakóbiśiak M, Gołąb J, Lasek W: *Immunologia*. Wydanie II, PWN, Warszawa 1997.
16. Lewkowicz N et al.: Rola neutrofilii krwi obwodowej w patogenezie aft nawrotowych. *Dent Med Probl* 2002; 39, 1: 69-77.
17. Lewkowicz N et al.: Przewaga wytwarzania cytokin typu Th1 u chorych z aftami nawracającymi. *Dent Med Probl* 2004; 41 (4): 655-660.
18. Pederson W, Ryder L: Cell fraction of peripheral blood is increased in RAS. *Clinical Imm and Immunopath* 1994; 72: 98-104.
19. Pedersen A et al.: T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 171-178.
20. Ratis G et al: The lymphotyogram in recurrent aphthous stomatitis. The etiopatogenic aspects. *Minerva Stomatol* 1991; 1, 2: 40-45.
21. Regezi I et al.: A study of macrophages, macrophage related cells, and endothelial adhesion molecules, in recurrent aphthous ulcers in HIV positive patients. *J dent Res* 1993; 72: 1549-1553.
22. Pedersen A, Pedersen B: Natural killer function and number of peripheral blood are not altered in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 616-619.
23. Pedersen L, Ryder L: Gamma/delta cell fraction on peripheral blood is increased in RAU. *Clin Immunol and Immunopathol* 1994; 72(1): 98-104.
24. Scully C, Porter S: Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Brit Jour of Oral and Maxillofac Surg* Vol 46, 3 2008; 198-206.
25. Vardickt G et al.: Expression of the CD54 (ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesion molecules in oral mucosal inflammation. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 65.
26. Holcombe R et al.: Gamma-delta T cells in Chediak-Higashi syndrome. *Acta Haematol* 1990; 83(4): 193-197.
27. Bertotto A et al.: Lymphocytes bearing the gamma/delta T-cell receptors in Down's syndrome. *Scand J Immunol* 1992; 35(3): 275-278.
28. Andrew E et al.: Delineation of the function of a major gamma delta T-cell subset during infection. *J Immunol* 2005; 175(3): 1741-1750.
29. Pedersen A, Hornsleth A: Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 64-68.
30. Górka R: Badania subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej u osób cierpiących na afty nawracające. *Czas Stomatol* 1997; 10: 652-657.
31. Sun A et al.: Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. *Proc Natl Sci Counc* 2000; 24: 116-122.
32. MacPhail L et al.: Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcer types and analysis of T-lymphocytes subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 71: 678-683.
33. Eversole LR: Diseases of the oral mucous membranes. [In:] Millard D, Mason DK: *World Workshop on Oral Medicine*. Ann Arbor, University of Michigan Press 1989; 54: 21.
34. Grattan C, Scully C: Oral Ulceration: A diagnostic Problem. *Br Med J* 1986; 292: 1093-1099.

nadesłano: 13.01.2011

zaakceptowano do druku: 24.02.2011

Adres do korespondencji:

\*Maciej Nowak

Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM

ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa

tel. (22) 502 20 36

e-mail: maciejnowak@o2.pl