

# Vezikulózna forma lichenoidnej stomatitídy, vyvolaná C vírusom hepatitídy (HCV) Vesicular Form of Lichenoid Stomatitis, caused by Hepatitis C Virus

Péč, J.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Mažgútová, E.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>, Statelová, D.<sup>3</sup>, Sieber, T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@uniba.sk

## Súhrn

Autori popisujú pacienta s ulceráciami dutiny ústnej a s histologickým obrazom v jednej časti s akantolýzou typickou pre pemphigus vulgaris v iných častiach s nálezom lichenoidnej stomatitídy, pravdepodobne vyvolanej C vírusom hepatitídy s vysokým titrom HCV (PCR HCV RNA 1 696 092, 20 IU/ml). Nález bol klasifikovaný ako chronická hepatitída C genotyp. 1b štádium fibrózy F2S. Možnú diagnózu pemphigus vulgaris vylúčila negativita protilátok anti bazálna membrána epidermy anti-BP 180, anti-BP 230 a tiež negativita protilátok anti-desmozomy, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3.

**Kľúčové slová:** lichenoidná stomatitída, vírus C hepatitídy

## Abstract

The authors describe a patient with ulcerations of the oral cavity and a histological picture in one part with acantholysis typical of pemphigus vulgaris in other parts with the finding of lichenoid stomatitis, probably caused by a high-titer hepatitis C virus (PCR HCV RNA 1 696 092, 20 IU/ml). The finding was classified as chronic hepatitis C genotype fibrosis stage F2S. A possible diagnosis of pemphigus vulgaris was ruled out by the negativity of antibodies anti-basement membrane of the epidermis anti-BP 180, anti-BP 230 and also the negativity of antibodies, anti-desmosomes, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3.

**Key words:** lichenoid stomatitis, hepatitis C virus

## Úvod

Klinická manifestácia akútnej HCV infekcie môže byť aj asymptomatická, prejavy ochorenia môžu byť len nešpecifické a pacient nemusí vedieť, že je HCV pozitívny. Ochorenie sa môže prejaviť až po rokoch. Okrem samotnej pečene má až 74 % pacientov extrahepatálne prejavy. Koža patrí medzi najčastejšie postihnuté orgány a takmer 17 % pacientov má priamy alebo nepriamy kožný extrahepatálny prejav [1, 2, 3]. Prezentujeme prípad pacienta s lichenoidnou stomatitídou vyvolanou HCV.

## Kazuistika

56-ročný pacient, hmotnosť 103 kg, výška 178 cm (BMI 32,51), so suspektnou diagnózou pemphigus vulgaris, uvažovalo sa s biologickou liečbou rituximabom. Pacient alergiu na lieky ani potraviny neudáva. Už 18

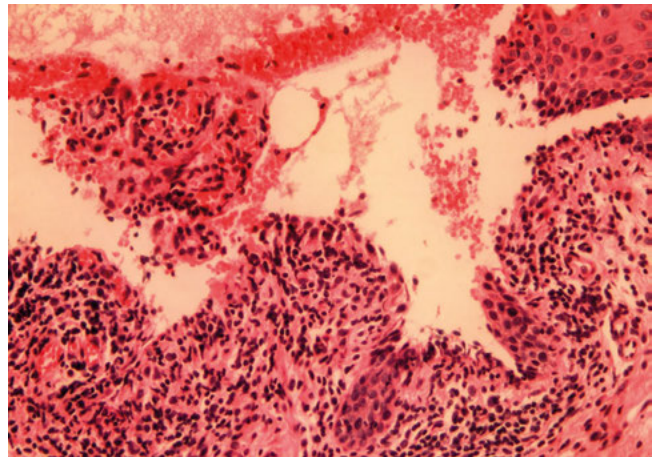
rokov nefajčí. Prekonal ochorenie COVID-19 (v r. 2020, 2021), bol 2-krát očkovaný vakcínou Pfizer. Pracuje ako spracovateľ farebných kovov. Problémy s trávením nemá, ťažkosti so stolicou a močením neguje, chronické bolesti kĺbov v súčasnosti nemá, je afibrilný, bez triašky a zimnice.

Prvé prejavy sa objavili v marci r. 2022 vo forme mierneho popraskania sliznice ústnej dutiny spojené so štipaním. Pacient udáva zhoršenie od leta 2022. Bolo realizované stomatologické vyšetrenie, po ktorom nastalo postupné zhoršovanie s výskytom drobných áft. V júni 2022 bola realizovaná biopsia so záverom ulcerácie sliznice dutiny ústnej, najskôr na podklade pemphigu, nakoľko v histologickom obraze bol prítomný suprabazálny akantolytický pluzgier a obraz lichenoidnej stomatitídy s exulcerovanou sliznicou so zvyškami zachovaného epitelu (v pravej časti obrazu). Pod bazálnou membránou je hustý, prevažne

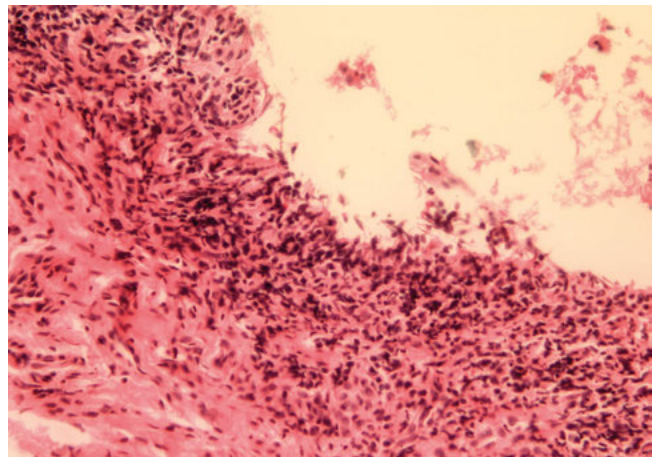
lymfocytový zápalový infiltrát, histologický obraz favorizujúci diagnózu lymfomatoidná stomatitída (Obr. 1, 2, 3, 4). Následne používal mukoadhezívnu pastu s pocitom úľavy a zlepšenia. V úvode hospitalizácie bola zahájená liečba solumedrolom 125 mg. AG test COVID-19 bol pri prijíme negatívny. Dutina ústna: po stranách boli prítomné výrazne začervenané lézie s eróziami a ulceráciami, drobné ranky na sliznici po popraskaní pľuzgierikov. Udával neznesiteľné bolesti úst a mal problémy s požívaním stravy, predovšetkým pri kontakte sliznice dutiny ústnej s korenistou, štiplavou stravou, preto v poslednom období jedol predovšetkým kašovitú jedlá. Mineralogram (Na, K, Cl, Mg) bol v rámci referenčných hodnôt vrátane sérového železa. V rámci referenčných hodnôt bola aj sérologická hodnota CRP, glukózy urey, kreatinínu, celkového aj konjugovaného bilirubínu, pankreatických amyláz, kreatinín kinázy, laktikodehydrogenázy, alkalickéj fosfatázy, AST, zvýšené hodnoty boli u GMT (2,26; norma 0,07-0,63 mkat/l) a ALT (0,96; norma 0,10-0,60 mkat/l). Quantiferon bol negatívny, Mantoux negatívny, RTG hrudníka bez patológie. Všetky triedy protilátok proti bazálnej membráne epidermy boli negatívne (anti-BP 180, anti-BP 230). Protilátky proti dezmozómom boli tiež negatívne, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3. Hepatitída PCR HC RNA (HCV RNA) 1 696 092,20 IU/ml. Chronická hepatitída C genotyp. 1b št. fibrózy F2S\_HBsAg negatívne, S\_HBsAb - 185,30 pozitívne, norma 0-10 m/U, S\_HBcAb\_\*: 121,88 pozitívne, norma 0-1 S/CO, S\_HBcM negatívne, S\_HAVAb negatívne, S\_HAV M negatívne, S\_HCVAb 27,19 pozitívne, norma 0-1 S/CO. Opakovane boli zvýšené transaminázy GMT a ALT. Pacientovi bola indikovaná liečba v pangenotypovom bezinterferónovom režime - Eplclusa (sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg) podľa štandardného protokolu 12 týždňov.

### Diskusia

Základom diagnostiky je dôkaz anti-HCV protilátok metódou ELISA. V prípade prítomnosti anti-HCV protilátok je nutné doplniť vyšetrenie HCV RNA v sére polymerázovou reakciou (PCR). V prípade veľmi včasnej akútnej infekcie nemusí byť pozitívita anti-HCV protilátok a dôkaz HCV infekcie sa potvrdí metodikou PCR. V prípade negativity PCR a pozitivity anti-HCV predpokladáme, že jedinec prekonal akútnu infekciu bez prechodu do chronickej hepatitídy. V prípade pozitivity obidvoch vyšetrovacích metód vieme, že sa jedná o HCV infekciu, nevieme však, či o akútnu alebo chronickú formu. Na odlíšenie akútnej a chronickej formy je nutné prehodnotiť priebeh ochorenia a dynamiku biochemických parametrov. V prípade plánovaného zahájenia liečby je dôležité určiť aj genotyp vírusovej infekcie. Biopsia pečene je indikovaná len v individuálnych prípadoch. U prezentovaného pacienta bola diagnostika HCV náhodná, v rámci povinného protokolu v prípade eventuálnej liečby rituximabom.



**Obr. 1** • Lichenoidná stomatitída. Exulcerovaná sliznica so zvyškami zachovaného epitelu (v pravej časti obrazu). Pod bazálnou membránou je hustý, prevažne lymfocytový zápalový infiltrát (HE; obj. 20x)

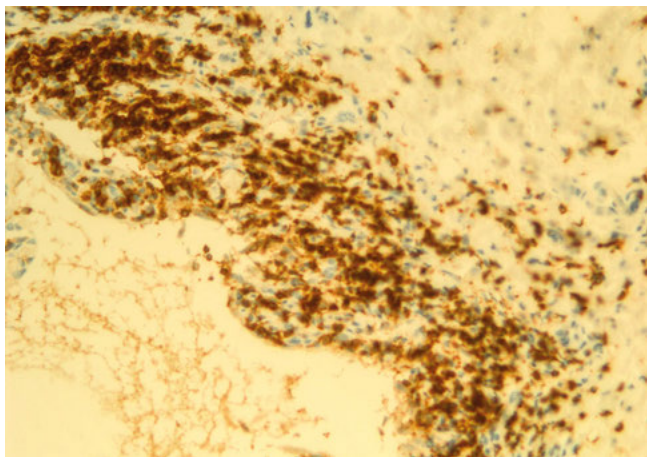


**Obr. 2** • Lichenoidná stomatitída. Exulcerovaná sliznica s hustým nešpecifickým, prevažne lymfocytovým zápalovým infiltrátom lichenoidného charakteru (HE; obj. 40x)

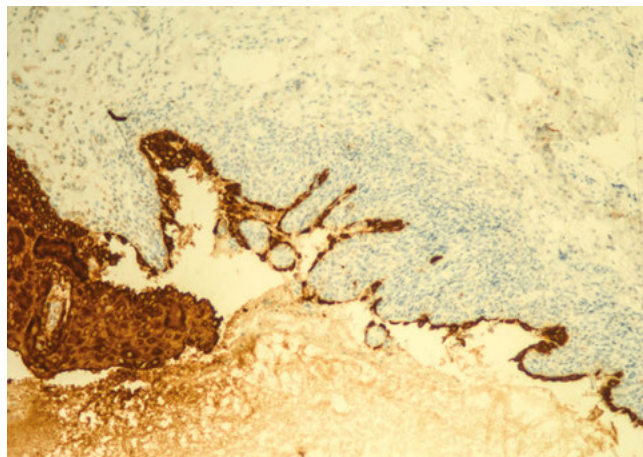
Na liečbu na Slovensku najčastejšie sa vyskytujúceho genotypu 1b vírusu HCV, ktorý je zodpovedný za približne 3/4 prípadov CHC, máme k dispozícii 4 bezinterferónové režimy: ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir [4, 5], sofosbuvir + ledipasvir [6, 7], grazoprevir + elbasvir [8, 9] a sofosbuvir + velpatasvir [8]. Výhodou týchto režimov, okrem účinnosti dosahujúcej viac ako 97 – 98 % SVR, je aj použitie bez potreby užívania RBV a u doteraz neliečených pacientov bez cirhózy aj možnosť skrátenia liečby zo štandardných 12 týždňov na 8 týždňov.

### Lichen planus v asociácii s HCV

Dve veľké metaanalýzy dokumentujú 5-násobne zvýšené riziko infekcie HCV v skupine pacientov s LP a 2,5- a 4,5-násobne zvýšené riziko výskytu LP v skupine HCV pozitívnych pacientov [10]. Variabilita



**Obr. 3** • Prevažne T-lymfocytový zápalový infiltrát pod bazálnou membránou sliznice (CD3+; obj. 20x)



**Obr. 4** • Minifragment zachovaného slizničného epitelu na okraji ulcerácie a zvyškové aj regenerované úseky epitelu nad bazálnou membránou sliznice (CKAE1/AE3; obj. 20x)

dát závisí od geografických rozdielov, subtypov HCV, genetickej predispozície, dizajnu štúdií, veku pacientov a predošlej liečbe interferónmi.

Tak ako patofyziológia LP ostáva aj asociácia HCV a LP stále neobjasnená. Predpokladá sa, že HCV infekcia predchádza vzniku LP. V literatúre sú práce, ktoré potvrdzujú prítomnosť RNA vírusu priamo v ložiskách LP [11].

Liečba LP u pacientov s HCV je náročná a menej efektívna ako v bežnej populácii. Lokálne alebo systémové kortikosteroidy sú liečbou prvej línie. Negatívny vplyv na priebeh ochorenia môže mať aplikácia interferónov. V literatúre sú uvádzané aj iné liečebné možnosti ako fototerapia, systémové retinoidy, kalcineurínové inhibítory, systémové retinoidy, metotrexát, cyklosporín A [10, 11]. V našich podmienkach však nie sú všetky dostupné na liečbu LP.

Lichen planus (LP) patrí medzi kožné extrahepatálne prejavy s presne definovanou epidemiologickou a patogenetickou asociáciou s HCV infekciou, ale na druhej strane môže byť indukovaný aj interferónovou liečbou,

rovnako ako psoriáza [12]. Prejavy charakteristické pre tzv. 1. – 2. štádium kožných prejavov sú definované ako exantematózne svrbivé prejavy, ktorý nevedie k prerušeniu liečby. Tretí stupeň je definovaný ako vyrážka s rozsahom viac ako 50 % povrchu tela alebo exantém spojený so významnými systémovými symptómami a je indikáciou na ukončenie liečby. Na presné stanovenie diagnózy je vhodné doplniť histologické vyšetrenie kože [12]. Kožné prejavy môžu prejsť až do závažnej liekovej reakcie, ako je Stevensov-Johnsonov syndróm [3]. Uvedené liečebné postupy už nie sú kategorizované pre liečbu HCV infekcie.

### Záver

Koža je jedným z dominantných orgánov, kde sa manifestujú extrahepatálne prejavy HCV infekcie. Preto v bežnej praxi nesmieme zabúdať na skrining HCV, ktorý je nevyhnutný pri celom spektre kožných ochorení.

### Literatúra

1. Wiznia LE, Laird ME, Franks AG Jr. Hepatitis C virus and its cutaneous manifestations: treatment in the direct-acting antiviral era. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 2. doi: 10.1111/jdv.14186. [Epub ahead of print]
2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. ArthritisRheum*1999;42:2204-2212.
3. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents *World. J Hepatol.* 2015;7(27):2740-2748.
4. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1594-1603.
5. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-1982.
6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-1898.
7. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-1888.

8. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-2600.
9. Kwo P, Gane E, Peng CY, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.04>.
10. Zignego AL, Giannini C, Monti M, Gragnani L. Hepatitis C virus lymphotropism: lessons from a decade of studies. *Dig Liver Dis* 2007;39(Suppl):38-45.
11. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia vasculitis. *Am J Med* 2015;128:950-955.
12. Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2008:244-255.