

JAROSŁAW DROBNIK¹, RADOSŁAW JADACH², ALEKSANDRA SENDER-
JANECZEK², KATARZYNA SIWEK-JADACH³, ROBERT SUSŁO⁴

TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE
STANÓW PRZEDNOWOTWOROWYCH NA PRZYKŁADZIE
PRZYPADKU ZAPALENIA WARG *MANGANOTTIEGO**

*DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN PRE-CANCEROUS CONDITIONS BASED ON
THE EXAMPLE OF MANGANOTTI CHEILITIS*

¹Z Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej we Wrocławiu

²Z Katedry Periodontologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

³Z 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu

⁴Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej Akademii Medycznej we Wrocławiu

W pracy przedstawiono przypadek pacjenta w zapaleniu warg *Manganottiego* u którego po wycięciu niegojącej się rany na wardze rozpoznano na podstawie preparatu histopatologicznego stan przedrakowy.

SŁOWA KLUCZOWE: zapalenie warg *Manganottiego*, nowotwór, diagnostyka, prewencja.
KEY WORDS: *Manganotti cheilitis*, prevention.

Różnica pomiędzy obrazem tkanek zdrowych, a objętych wczesnymi zmianami prowadzącymi do powstania nowotworu jest często nieuchwytna bez zastosowania specjalistycznych i inwazyjnych, często także drogich metod diagnostycznych. Jednocześnie w wielu rzadko występujących zmianach przednowotworowych, duże rozpowszechnienie w populacji stanów łudząco je przypominających w obrazie klinicznym, czyni szerokie badania przesiewowe nieefektywnym sposobem prewencji występowania nowotworów.

W znacznej części przypadków obraz kliniczny zmiany i jej ewolucja w czasie, może nasuwać prawidłowe podejrzenie występowania zmiany przednowotworowej lub nowotworu, dając możliwość wczesnego wdrożenia odpowiedniego leczenia. Znajomość cech klinicznych nasuwających podejrzenie transformacji nowotworowej jest powinnością każdego lekarza, jednakże umiejętność stosowania tej wiedzy w praktyce wymaga ustawicznego doskonalenia. Prewencja występowania i zwiększenie efektywności leczenia nowotworów są kluczowym problemem współczesnych społeczeństw.

* Praca wygłoszona na Międzynarodowej Konferencji Naukowej Dni Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego „Środowisko człowieka a jego zdrowie” Kielce 14–16 września 2007.

Jednym z wielu zadań lekarza rodzinnego jest zapobieganie chorobom oraz szybkie i sprawne diagnozowanie już występujących stanów chorobowych, które nieleczone, mogą z biegiem czasu przeistaczać się w poważny interdyscyplinarny problem kliniczny. Jednym z takich zadań jest prewencja nowotworowa. Oprócz działań z dziedziny profilaktyki wśród pacjentów, a zwłaszcza ich edukacji, lekarz rodzinny powinien – po wyczerpaniu metod diagnostycznych i ewentualnie dostępnych mu zachowawczych metod leczniczych – kierować pacjenta do specjalisty na tyle szybko, jak to tylko możliwe. Do tej grupy problemów zdrowotnych należą patologie związane z wargami, częściej dotyczące wargi dolnej.

Raki warg oraz skóry twarzy, z uwagi na łatwość ich uwidocznienia, mogą potencjalnie zostać szybko wykryte, jeszcze we wczesnej fazie wzrostu. Także alarmujące stany, które nie uległy jeszcze transformacji nowotworowej, są zaliczane do wysokiej grupy ryzyka powstania tego typu transformacji. Rozwijający się często na podłożu miejscowego nawracającego zapalenia, rak wargi dolnej stanowi blisko 80% raków występujących w jamie ustnej. Jest to aż 7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Mimo iż twarz należy do okolic szczególnie dobrze dostępnych badaniu i praktycznie jest zawsze widoczna dla otoczenia, odnotowuje się wysoki odsetek rozwiniętych złośliwych raków wargi dolnej [3].

Zapalenie warg może stanowić punkt wyjścia dla transformacji nowotworowej, która zwykle początkowo prowadzi do powstania zmiany przednowotworowej, na podłożu której najczęściej rozwija się rak jamy ustnej [1,2]. Czynniki sprzyjającymi temu procesowi są zarówno wrażliwość osobnicza, mutacja genu p53 na chromosomie 17 jak i towarzyszące choroby ogólnoustrojowe oraz różnorodne czynniki miejscowo drażniące. Do tych ostatnich można zaliczyć m.in.: promieniowanie słoneczne, palenie tytoniu, alergeny zawarte w kosmetykach, alkoholizm, urazy mechaniczne i inne [5,6,8]. Działanie czynników miejscowych ma najczęściej charakter długoczasowy i powoduje upośledzenie i przedłużanie się procesów gojenia tkanek, a jednocześnie sumowanie się różnorodnych szkodliwych czynników powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia transformacji nowotworowej. Powstający proces zapalny warg może mieć charakter zapalenia powierzchniowego lub głębokiego i dotyczyć błony śluzowej, czerwieni wargowej, pasma *Kleina* lub części skórnej wargi. Najczęściej zmiany chorobowe zlokalizowane są w obrębie wargi dolnej. Zapalenie warg *Manganottiego* to postać nadżerkowa powierzchniowego zapalenia warg będąca stanem przednowotworowym. W tej postaci obraz kliniczny odpowiada odsłonecznemu zapaleniu warg (*cheilitis actinic*), w którym zmiany mają najczęściej charakter nadżerek lub erozji zlokalizowanych w obrębie wargi dolnej. Zwykle zmiany te cechuje przewlekły, nawracający charakter, w którym po wygojeniu się jednej powstają kolejne nie gojące się przez długi czas i trudno podające się leczeniu zmiany, co sprzyja transformacji nowotworowej najczęściej w raka kolczystokomórkowego [5,7]

CEL PRACY

Celem pracy było zwrócenie uwagi lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, na konieczność weryfikacji histopatologicznej niegojących się dłużej niż 14 dni i opornych na leczenie zapaleń szczelinowatych wargi dolnej i/lub górnej, w przypadku których niebezpieczeństwo wystąpienia transformacji nowotworowej zmian zapalnych jest szczególnie wysokie, a które są często pomijane w standardowym postępowaniu stomatologicznym.

Autorzy opisują własny przypadek zapalenia wargi Manganottiego, gdzie po radykalnym wycięciu niegojącej się rany na wardze dolnej z marginesem zdrowych tkanek w preparatach histopatologicznych patomorfolog opisał stan przedrakowy.

OPIS PRZYPADKU

W listopadzie 2006 roku do Zakładu Periodontologii Akademii Medycznej we Wrocławiu został przyjęty mężczyzna w wieku 53 lat. Pacjent zgłosił się do działającej przy Zakładzie poradni z powodu utrzymującego się od kilku miesięcy krwawienia z dziąseł. Na podstawie badania klinicznego stwierdzono: obecność zarówno kamienia naddziąsłowego jak i poddziąsłowego, zaczerwienienie dziąseł oraz krwawienie podczas sondowania kieszonek przyzębnych. W oparciu o badanie kliniczne oraz zdjęcie radiologiczne została u pacjenta rozpoznana przewlekła postać zapalenia przyzębia. W badaniu stomatologicznym poza objawami choroby przyzębia stwierdzono obecność zmiany na wardze dolnej w linii pośrodkowej o charakterze nadżerki, obejmującej całą szerokość wargi dolnej. W wywiadzie pacjent podał, że zmiana w obecnej postaci utrzymuje się od ponad 10 dni, bez istotnych dolegliwości bólowych, przy czym stany takie występowały już wcześniej przez około 1,5 roku, z krótkimi okresami niewielkiej poprawy stanu miejscowego. Do chwili zgłoszenia się do Zakładu pacjent nie stosował żadnych leków.

U pacjenta podjęto kompleksowe leczenie periodontologiczne oraz zalecono obserwowanie zmiany na wardze dolnej przez tydzień. Dodatkowo zalecono stosowanie miejscowo Solcoserylu (adhezyjna pasta dentystyczna) wraz z witaminą A+E w kapsułkach także miejscowo w celu przyspieszenia procesów gojenia. Po dwóch tygodniach nie nastąpiła znacząca poprawa stanu klinicznego i ze względu na występowanie niegojącej się nadżerki (od ponad 14 dni) zdecydowano o wycięciu zmiany i poddaniu pobranego materiału badaniu histopatologicznemu. Po zebraniu szczegółowego wywiadu zabieg wykonano w znieczuleniu przewodowym z użyciem 6 ml 2% roztworu lignokainy z noradrenaliną. Znieczulenie celowane na otwory bródkowe po stronie lewej i prawej, ostrzyknięto też miejscowo okolice zmiany wewnątrzustnie w celu wyłączenia zakończeń czuciowych nerwów biegnących z platyzmy i gałązek górnych nerwu poprzecznego szyi oraz dla uzyskania odpowiedniego napięcia

tkanek i ograniczenia krwawienia mięszowego. Zwiększa to komfort operatora podczas zabiegu i zapobiega masywnym obrzękom i podbiegnięciom krwawym stanowiącym częste powikłanie zabiegów chirurgicznych na wargach.

Istotnym elementem prawidłowego pobierania materiału do badania histopatologicznego jest unikanie uszkodzeń tkanki, pochodzących od noża elektrokoagulującego, natomiast już po pobraniu wycinka, brak jest przeciwwskazań do zastosowania koagulacji bipolarnej. Na zakończenie zabiegu wykonano pełnej grubości V-plastykę z marginesami zdrowych tkanek oraz zastosowano szycie warstwowe, osobne na mięsień okrężny ust, na czerwień wargową i skórę właściwą oraz błonę śluzową od strony jamy ustnej.

Pobrany wycinek tkanek po odpowiednim zabezpieczeniu został przesłany do pracowni histopatologicznej Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu. Po upływie tygodnia od zabiegu gojenie się rany pozabiegowej było prawidłowe, zdjęto szwy i zabezpieczono Solcoserylem. Zalecono pacjentowi stosowanie preparatu Cutivate w maści dwa razy dziennie, celem przyspieszenia procesu gojenia się oraz jako prewencja powstawania szpecących blizn pooperacyjnych. Po dwóch tygodniach od wykonania zabiegu uzyskano wynik badania histopatologicznego, w którym rozpoznano stan przedrakowy. Do chwili obecnej w ciągu ponad półrocznej obserwacji nie stwierdzono u pacjenta wystąpienia nawrotu choroby, przy czym pozostaje on pod regularną kontrolą poradni periodontologicznej. Blizna stanowiąca pozostałość po zabiegu jest w pełni akceptowana estetycznie przez pacjenta, a według subiektywnej oceny operatorów – praktycznie niezauważalna.

DYSKUSJA

Zapalenie warg nie jest zbyt częstą przyczyną zgłaszania się pacjentów do lekarza rodzinnego, internisty, dermatologa czy lekarza stomatologa. W przypadku braku dolegliwości bólowych, lub przy ich nieznacznym nasileniu, a zazwyczaj nie towarzyszą one zmianom przewlekłym, pacjenci bagatelizują ich występowanie lub samodzielnie łagodzą dolegliwości za pomocą ogólnie dostępnych, miejscowo działających środków. Takie postępowanie wynika z braku wśród pacjentów świadomości niebezpieczeństwa wystąpienia transformacji nowotworowej powstającej na tle zmian zapalnych w obrębie jamy ustnej. Wobec takiego stanu rzeczy istotnym jest zwracanie większej uwagi przez stomatologów na obecność tego rodzaju zmian w obrębie jamy ustnej. Lekarz dentysta przejmuje w tym przypadku znaczącą rolę lekarza pierwszego kontaktu w diagnostyce i leczeniu zapaleń jamy ustnej.

W przypadku zapalenia nadzorkowego warg brak jest w piśmiennictwie jednoznacznego algorytmu postępowania terapeutycznego, jednakże każda zmiana w obrębie jamy ustnej, w tym również warg, która nie ulega gojeniu w okresie dwóch tygodni, powinna budzić podejrzenie występowania transformacji nowotworowej i zostać poddana weryfikacji histopatologicznej. Materiał do

badania histopatologicznego można uzyskać poprzez wykonanie biopsji lub wycięcie zmienionego chorobowo miejsca w całości, najlepiej z marginesem zdrowych tkanek. Jednakże brak dysplazji bądź obecności komórek nowotworowych w badaniu histopatologicznym materiału biopsyjnego nie zawsze jest wiarygodny, ponieważ badanie to dotyczy jedynie ograniczonego obszaru zmiany chorobowej i nie wyklucza występowania transformacji w jej innym obszarze [4].

Postępowanie lecznicze w przypadku zapalenia warg *Manganottiego* także nie jest jednoznacznie opisane w literaturze i w większości przypadków jest ono analogiczne do postępowania w przypadku odsłonecznego zapalenia warg (actinic cheilitis), również zaliczanego do stanów przednowotworowych. W pierwszym okresie występowania zmian nadżerkowych lub owrzodzeń na wardze, możliwe jest podjęcie próby miejscowego leczenia zachowawczego w celu przyspieszenia procesów gojenia oraz działania osłaniającego przed czynnikami miejscowo drażniącymi takimi jak: promieniowanie słoneczne, czynniki mechaniczne czy chemiczne. W tym celu wskazane jest stosowanie przez pacjenta dentystycznej pasty adhezyjnej Solcoseryl, która wykazuje bardzo dobrą adhezję do błony śluzowej jamy ustnej, przyspiesza procesy gojenia i działa miejscowo znieczulająco.

W przypadku braku poprawy stanu miejscowego, podstawową metodą leczenia nadżerkowego zapalenia warg jest chirurgiczne wycięcie zmiany wraz z plastyką wargi. Takie postępowanie w większości przypadków zapewnia brak nawrotu choroby, przy czym nie zawsze uzyskuje się zadawalający efekt estetyczny. W przypadku zapalenia warg możliwe jest również stosowanie terapii laserem CO₂, którego zastosowanie daje obiecujące wyniki leczenia i może stanowić alternatywę dla tradycyjnego postępowania chirurgicznego [2]. Równie zadawalające wyniki pod względem klinicznym, jak i histopatologicznym, uzyskuje się przy zastosowaniu terapii fotodynamicznej, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, gdy występują przeciwwskazania do postępowania inwazyjnego [3].

Niezależnie jednak od stosowanej metody leczenia niezbędna jest stała kontrola chorego, gdyż często występują nawroty, a co za tym idzie – możliwość transformacji nowotworowej. Autorzy, mimo przytaczanych alternatywnych do chirurgicznych metod leczenia zmian nadżerkowych warg, preferują metodę radykalnego wycięcia z marginesem zdrowych tkanek i plastyki wargi. Różnice bowiem w obrazie klinicznym pomiędzy np. złuszcającym zapaleniem warg, a wczesnym okresem wzrostu raka wargi, są bardzo niewielkie, zwłaszcza kiedy to ma on postać niebolesnej nadżerki, prawie zawsze pokrytej niewielkim zaschniętym strupkiem, a po każdym jego zerwaniu strupek ten stale narasta. Nierzadko w tej samej fazie wzrostu rak wargi dolnej ma postać tarczki rogowej z wyczuwalnym stwardnieniem i bez tendencji do samoistnych krwawień. Niezaprzeczalnie, należy dokonać weryfikacji histopatologicznej, kiedy nadżerka przekracza granicę pomiędzy czerwienią warg a skórą właściwą lub błoną śluzową jamy ustnej. Jeżeli tylko to możliwe, należy tak prowadzić cięcia, aby wycinek w całości obejmował miejsce patologiczne zmienione.

PODSUMOWANIE

W przypadku szczelinowatych pęknięć czerwieni wargowej, które nie goją się po upływie ponad 14 dni, należy zawsze rozważyć leczenie chirurgiczne jako wyraz prewencji nowotworowej. Potwierdza to przedstawiony przypadek zapalenia warg *Manganottiego*, które jako stan przewlekły, nie powodujący dolegliwości bólowych, bywa bagatelizowane zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy, w tym rodzinnych, dermatologów, a także przez stomatologów. Wydaje się koniecznym zwrócenie uwagi, zwłaszcza w praktyce lekarza rodzinnego, a tym bardziej stomatologicznej, na każdy stan przewlekły toczący się w jamie ustnej, ponieważ może on potencjalnie w każdym przypadku stanowić niebezpieczeństwo transformacji nowotworowej. Jest to też ważne z tego też względu, że działania z zakresu prewencji nowotworowej są mniej obciążające dla pacjenta, tańsze oraz lepiej rokujące niż leczenie nawet niewielkich rozmiarów zmian nowotworowych.

J. Drobniak, R. Jadach, A. Sender-Janeczek, K. Siwek-Jadach, R. Susło

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN PRE-CANCEROUS CONDITIONS BASED ON THE
EXAMPLE OF MANGANOTTI CHEILITIS

Summary

The tasks of a primary health care physician include not only the prevention of diseases, but also the quick and efficient diagnosing of already existing pathological conditions, which, if not treated, may develop into a serious clinical problem. Cancer prevention is among these tasks.

Cheilitis may be the starting point for cancerous transformation. Cancer of the lower lip, often developing on the background of recurrent inflammation, cheilitis constitutes nearly 80% of the types of cancer occurring in the oral cavity.

The objective of the study was drawing PHC physicians' attention to this problem, by describing the case of a patient with cheilitis, in whom, after excision of the non-healing wound, a pre-cancerous condition was histopathologically diagnosed. Chronic conditions which do not produce complaints, are also disregarded, both by patients and physicians, including dentists.

PIŚMIENNICTWO

1. Bering C., Herzinger T., Flaig M. J., Brenner M., Borelli C., Degitz K.: The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: a prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg* 2007, 33, 1–6.
2. Breuninger H.: CO₂ – laservaporisation der cheilitis actinica, *Der Hautarzt* 2000, 5, 358–359.
3. Hattowska H.: Nowotwory jamy ustnej. Sanmedia, Warszawa 1994, 83–85
4. Holmstrup P., Vedtofte P., Reibel J., Stoltze K.: Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J. Oral. Pathol. Med.* 2007, 36, 262–266.
5. Knychalska-Karwan Z.: Zapalenie warg, stanowiące zagrożenie nowotworowe. *Poradnik Stomatologiczny* 2005, 5, 28–32.

6. Konopka T., Mendak M.: Występowanie chorób błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów poradni specjalistycznej we Wrocławiu w latach 1992–2003. *Dent. Med. Prob.* 2004, 41, 4, 717–725.
7. Markopoulos A., Albanidou-Farmaki E., Kayavis I.: Actinic cheilitis: clinical. and phatologic. characteristics in 65 cases. *Oral Diseases* 2004, 10, 212–216.
8. Pimentel D. R. N., Michalany N., Alchorne M, Abreu M., Borra R. C., Weckx L.: Actinic cheilitis: histopathology and p53. *J. Cutan Pathol.* 2006; 33, 539–544.
9. Rojas I. G., Martinez A., Pineda A., Spencer M. L., Jimenez M., Rudolph M. I.: Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. *J. Oral. Pathol. Med.* 2004, 33, 567–573.
10. Hattowska H.: Nowotwory jamy ustnej. Sanmedia, Warszawa 1994, 83-85
11. Breuninger H.: CO₂ – laservaporisation der cheilitis actinica, *Der Hautarzt* 2000, 5, 358–359.
12. Bering C., Herzinger T., Flaig M. J., Brenner M., Borelli C., Degitz K., „The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: a prospective study of 15 patients.”, *Dermatol Surg* 2007, 33, 1-6.
13. Knychalska-Karwan Z.: Zapalenie warg, stanowiące zagrożenie nowotworowe. *Poradnik Stomatologiczny* 2005, 5, 28–32.
14. Holmstrup P., Vedtofte P., Reibel J., Stoltze K.: Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J. Oral. Pathol. Me.* 2007, 36, 262–266.
15. Konopka T., Mendak M.: Występowanie chorób błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów poradni specjalistycznej we Wrocławiu w latach 1992–2003. *Dent. Med. Prob.* 2004, 41, 4, 717–725.
16. Markopoulos A., Albanidou-Farmaki E., Kayavis I.: Actinic cheilitis: clinical. and phatologic. characteristics in 65 cases. *Oral Diseases* 2004, 10, 212–216.
17. Pimentel D. R. N., Michalany N., Alchorne M, Abreu M., Borra R. C., Weckx L.: Actinic cheilitis: histopathology and p53. *J. Cutan. Pathol.* 2006; 33, 539–544.
18. Rojas I. G., Martinez A., Pineda A., Spencer M. L., Jimenez M., Rudolph M. I.: Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. *J. Oral. Pathol. Med.* 2004, 33, 567–573.

Data: 23.11.2007.

Adres Autorów: 50–425 Wrocław, ul. Syrokomli 1. Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej AM.