

Limfocyтарно-plazmocyтарne zapalenie jamy ustnej u kotów

Rafał Sapieryński

z Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Limfocyтарно-plazmocyтарne zapalenie dziąseł/jamy ustnej (lymphocytic-plasmacytic gingivitis/stomatitis – LPGS) jest formą przewlekłego zapalenia dziąseł i jamy ustnej (chronic feline gingivostomatitis – CFGS), które charakteryzuje się obecnością nacieku zapalnego utworzonego z komórek jednokądrowych, głównie aktywowanych komórek plazmatycznych w błonie śluzowej jamy ustnej oraz tkankach miękkich dziąseł, a klinicznie manifestuje się obecnością silnej bolesności jamy ustnej (1, 2, 3, 4, 5). W dostępnej literaturze spotyka się też określenia zapalenie doogonowej części jamy ustnej (caudal stomatitis) lub po prostu przewlekłe zapalenie jamy ustnej u kotów (chronic feline gingivostomatitis).

Zapalenie limfocyтарно-plazmocyтарne rozpoznaje się często w praktyce lekarsko-weterynaryjnej, a rozpowszechnienie choroby szacuje się na 0,7–3% kotów (badania przeprowadzono na kotach trafiających do lecznic weterynaryjnych prowadzących praktykę ogólną w Wielkiej Brytanii; 3). Problem dotyczy zwierząt w różnym wieku, ze średnią od 5 do 7 lat, bywa on często obserwowany u młodych dorosłych kotów (2, 6). Jak dotąd nie wykazano predylekcji którejkolwiek z ras lub płci do występowania choroby (2, 6).

Przyczyna

Przyczyna choroby jest nieznana, badania mikrobiologiczne nie wykazały jednoznacznego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy rozwojem zmian a obecnością jakichś patogenów w jamie ustnej u chorych kotów (1, 2, 7, 8). Wydaje się jednak, że istnieje związek między występowaniem limfocyтарно-plazmocyтарnego zapalenia dziąseł/jamy ustnej a zakażeniem kocim kaliciwirusem (FCV). W jednym z badań materiał genetyczny wirusa wykryto u 80% chorych kotów, w innych badaniach wykazano, że nasilenie objawów klinicznych jest istotnie wyższe w tych przypadkach zapalenia, którym towarzyszyło zakażenie FCV (9). Ponadto Dowers i wsp. (10) oraz Belgard i wsp. (8) stwierdzili częstsze występowanie kociego kaliciwirusa oraz przeciwciał przeciw-wirusowych u kotów z przewlekłym zapaleniem jamy ustnej (odpowiednio 54 i 79%

przypadków) niż u kotów zdrowych (odpowiednio 14 i 58%). Podobne obserwacje poczyniono też dla przypadków przebiegających z obecnością w jamie ustnej kotów bakterii z gatunku *Tannerella forsythia* (5). Wydaje się też wysoce prawdopodobne, że w etiologii zapalenia limfocyтарно-plazmocyтарnego jamy ustnej u kotów zaangażowane mogą być jeszcze niescharakteryzowane drobnoustroje, zasiedlające jamę ustną chorych zwierząt, sugerowano także, że najpowszechniej stwierdzany patogen w jamie ustnej kotów – bakterie z rodzaju *Pasteurella* – także może przyczyniać się do rozwoju choroby (5, 9, 11). Nie wydaje się natomiast, żeby czynnikiem przyczynowym LPGS było zakażenie wirusem niedoboru immunologicznego, wirusem białaczki kotów, herpeswirusem lub *Bartonella henselae* (4, 8).

Najbardziej prawdopodobne wydaje się, że nacieki aktywowanych plazmocyტów jest wynikiem silnej aktywacji tych komórek spowodowanej działaniem niezidentyfikowanych czynników, prawdopodobnie antygenów zawartych w płytce nazębnej lub też antygenów pochodzących z czynników zakaźnych (1, 2). Do czynników, które są prawdopodobnie uwikłane w deregulację układu odpornościowego należą: predyspozycja osobnicza (spowodowana czynnikami genetycznymi nieprawidłowa aktywacja komórek plazmatycznych oraz inne właściwości fizjologiczne), wpływ czynników środowiskowych, pokarmowych, a także potencjalne zakażenie wirusowe lub bakteryjne. Badania przeprowadzone na grupie kotów z LPGS wykazały, że w stymulację odpowiedzi zapalnej zaangażowane mogą być mechanizmy związane z aktywacją receptorów TLR2 i TLR7 oraz nadprodukcją takich cytokin prozapalnych, jak TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1beta oraz IL-6 (11). Podwyższona ekspresja mRNA dla tych czynników była istotnie skorelowana z nasileniem objawów klinicznych choroby oraz obecnością zakażenia FCV oraz *Tannerella forsythia* (11). Co ciekawe, ani obecność *Pasteurella multocida*, ani *Pseudomonas* spp. nie powodowały wzrostu ekspresji badanych cytokin prozapalnych, chociaż drobnoustroje te mogą być zaangażowane w etiopatogenezę choroby (5, 9, 11). Badanie z zastosowaniem technik molekularnej identyfikacji drobnoustrojów wskazują na

Lymphocytic-plasmacytic stomatitis in cats

Sapieryński R., Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

The aim of this article was to present an important oral cavity disease in cats. Feline lymphocytic-plasmacytic gingivitis/stomatitis (LPGS), or caudal stomatitis is a common disease characterized histopathologically by the oral mucosa massive infiltration with plasma cells and lymphocytes and clinically by ptialism, pain, bleeding, dysphagia and weight loss. It seems that abnormal immunological responses to environmental agents, including nutritional and microbial antigens, are involved in disease pathogenesis. Lesions, including moderate to severe gingivitis with involvement of the caudal part of oral cavity and the proliferative and ulcerative changes are highly specific for LPGS, thus histopathological confirmation is recommended only in some uncertain cases. No single treatment works, the protocols including antibiotics, corticosteroids, megestrol acetate, lactoferrin, cyclosporin, and also oral cavity surgery with teeth extraction, operate with various efficacy.

Keywords: calicivirus, caudal stomatitis, gingivitis, plasma cells, lymphocytes, cats.

fakt, że flora bakteryjna jamy ustnej u kotów z LPGS może być mniej zróżnicowana niż w populacji kotów zdrowych, jednak jak dotąd nie określono, czy to zjawisko ma związek z obecnością klinicznej formy choroby (5).

Obraz morfologiczny i objawy kliniczne

U kotów chorujących z LPGS w pierwszej kolejności właściciel obserwuje ślinotok, czemu towarzyszy nieprzyjemny zapach z jamy ustnej, często wypływająca ślina jest gęsta i zawiera domieszką krwi lub ropy (1, 2, 6, 7, 10). Właściciel donosi o braku apetytu, jednak dokładnie przeprowadzony wywiad sugeruje, że chodzi tu raczej o niemożność pobierania pokarmu, przy zachowanym apetycie – zwierzę podchodzi do miski, jednak nie podejmuje próby posiłku lub też nagle ją przerywa, czemu może towarzyszyć spowodowana bólem wokalizacja (1, 6). Wokalizacja może też pojawić się bez związku z pobieraniem pokarmu, ponadto koty często manifestują dyskomfort w obrębie jamy ustnej przez pocieranie, a wręcz szarpanie dziąseł pazurami – co właściciel często opisuje jako próba usunięcia ciała obcego z jamy ustnej (2). W przypadkach przewlekłych, jako konsekwencję przewlekłej bolesności w obrębie jamy ustnej stwierdza się spadek masy ciała, aż do wychudzenia włącznie. W części przypadków obserwuje się także



Ryc. 1. Kot, który trafił do lecznicy z powodu pogorszenia jakości okrywy włosowej – włosy były matowe, posklejane i pokryte łupieżem, ponadto sierść kota miała nieprzyjemny zapach – w badaniu klinicznym jedyną nieprawidłowością było przewlekłe zapalenie jamy ustnej z silną jej bolesnością

pogorszenie jakości okrywy włosowej spowodowane zaniechaniem lub niedokładną higieną sierści (sierść kota może mieć nieprzyjemny zapach związany z obecnością na niej cuchnącej wyschniętej śliny), niekiedy (szczególnie u kotów wychodzących na dwór) jest to podstawowy powód wizyty w lecznicy weterynaryjnej (**ryc. 1**).

W czasie badania jamy ustnej (które jest trudne do przeprowadzenia u zwierzęcia niepoddanego sedacji) nawet wstępnego, obserwuje się oprócz halitozy i ślinotoku obecność zmian o charakterze erozyjno-rozrostowym obejmujących dziąsła oraz doogonową część śluzówki jamy ustnej (**ryc. 2**). Dokładne badanie kliniczne przeprowadzone u pacjenta poddanego sedacji ukazuje zmiany często o charakterze brodawkowatym, które są zlokalizowane na dziąsłach, śluzówce policzków oraz na

dnie jamy ustnej, szczególnie w jej części doogonowej – pod językiem oraz najbardziej typowo na łukach podniebieno-gardłowych (**ryc. 3**; 1, 2). Zmiany mogą być bardzo zaawansowane, masywne, są intensywnie czerwone, wybujałe, mogą być kruche, łatwo krwawią przy dotykaniu lub też są uszkodzane przez kota podczas żucia (**ryc. 4**). U części kotów oprócz zmian w jamie ustnej obserwuje się powiększenie (zazwyczaj łagodne) węzłów chłonnych żuchwowych, wynikające z odczynowego rozrostu tkanki limfatycznej z nagromadzeniem licznych komórek plazmatycznych w sznurach rdzennych węzła (**ryc. 5**).

W badaniu biochemicznym i morfologicznym krwi nie stwierdza się nieprawidłowości specyficznych dla LPGS, chociaż obserwuje się najczęściej hiperproteinemii wynikającą z hiperglobulinemii (6).



Ryc. 2. Kot z przewlekłym zapaleniem jamy ustnej – nawet wstępne badanie jamy ustnej wskazuje na silny stan zapalny obejmujący dziąsła i błonę śluzową okolicy kątów warg. W związku z silną bolesnością pełne badanie jamy ustnej wymaga sedacji pacjenta



Ryc. 3. Limfocytarno-plazmocytarne zapalenie jamy ustnej – zmiany nie są silnie wyrażone, widoczne zaczerwienienie i rozpułchnienie błony śluzowej łuków podniebieno-gardłowych. Dzięki uprzejmości lek. wet. Katarzyny Jodkowskiej

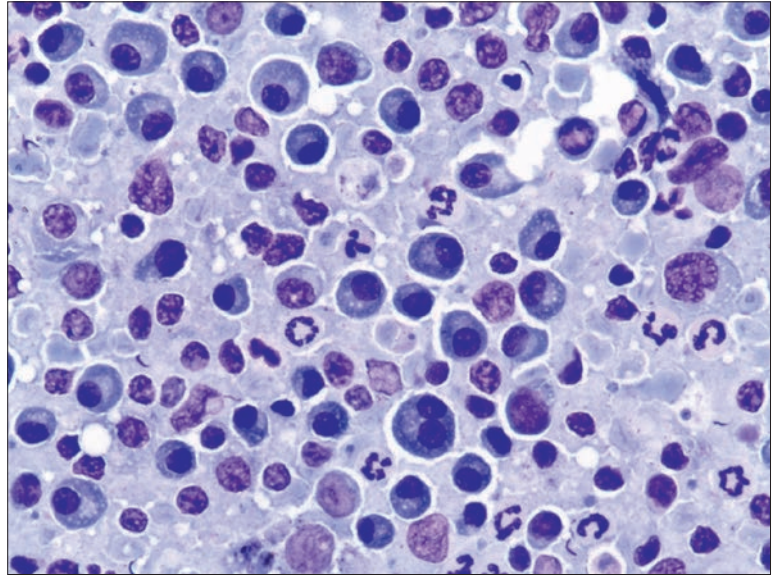
Niekiedy LPGS przebiega z obecnością monoklonalnej gammapatii i obecnością białek Bence-Jonesa w moczu (1). Badanie krwi wykonuje się raczej w celu wykluczenia innych chorób, które mogą leżeć u podłoża zmian zapalno-erozyjnych w jamie ustnej (szczególnie mocznicą) oraz dla oceny ogólnego stanu zdrowia przed planowaną terapią czy zabiegiem stomatologicznym w znieczuleniu. W każdym przypadku wskazane jest też przeprowadzenie testów w kierunku zakażeń FIV, FeLV i kaliciwirusem, wyniki tych badań pozwolą na określenie długoterminowego rokowania, ale także mogą wpłynąć na wybór metody leczenia (np. terapia z zastosowaniem cyklosporyny u kotów zakażonych wymiennymi wirusami jest niewskazana).

Rozpoznanie

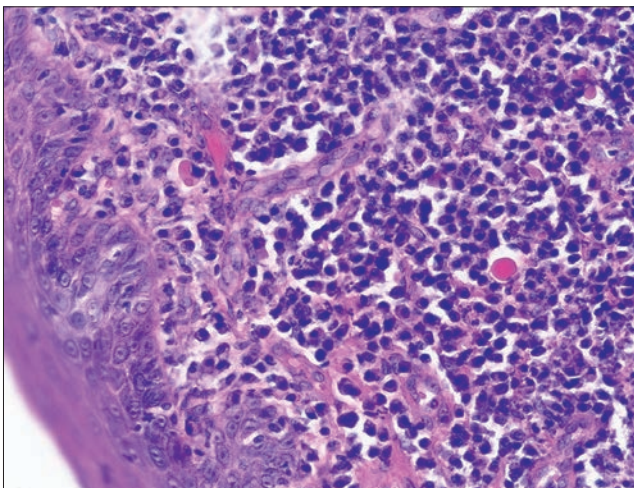
Obraz kliniczny choroby jest wysoce swoisty, opisane powyżej zmiany w jamie ustnej w połączeniu z nawracającą i pogłębiającą się chorobą, która przestaje reagować na dotychczasowe leczenie, z dużym prawdopodobieństwem wskazują na LPGS. W niektórych przypadkach, gdy zmiany są bardzo nasilone, szczególnie gdy pojawiają się asymetryczne rozrosty tkanek lub zmiany o charakterze ubytków tkanek, w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić nowotwory jamy ustnej, szczególnie raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego. W takich przypadkach nieodzowne jest badanie histopatologiczne pobrane od pacjenta w trakcie zabiegu diagnostycznego lub też terapeutycznego; badanie histopatologiczne jest też nieodzowne do jednoznacznego potwierdzenia limfocytarno-plazmocytarne zapalenia jamy ustnej u kotów (1, 2). Należy pamiętać, aby w czasie pobierania materiału do badania histopatologicznego pobrać próbki reprezentatywne, tzn. odpowiednio duże i takie, które



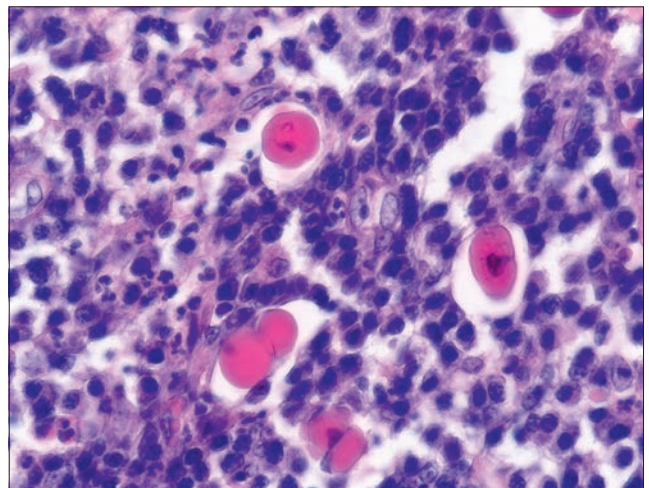
Ryc. 4. Limfocyarno-plazmocyarne zapalenie jamy ustnej – stadium bardzo zaawansowane – w świetle jamy ustnej widoczne masywne rozrosty błony śluzowej dna jamy ustnej. Dzięki uprzejmości lek. wet. Katarzyny Jodkowskiej



Ryc. 5. Obraz cytologiczny materiału pobranego z wężła chłonnego zuchwowego kota z limfocyarno-plazmocyarnym zapaleniem jamy ustnej – pośród komórek dominują plazmocyty (komórki o obfitej ciemnoniebieskiej cytoplazmie z charakterystycznym przejaśnieniem przyjądrowym). Materiał pobrano drogą biopsji cienkoigłowej, barwienie odczynnikami Giemsa, powiększenie 400×



Ryc. 6. Obraz histopatologiczny kota z limfocyarno-plazmocyarnym zapaleniem jamy ustnej – widoczny masywny naciek utworzony głównie z komórek plazmatycznych; po stronie lewej widoczny nabłonek jamy ustnej wykazujący łagodną zmiany rozrostowe. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 200×



Ryc. 7. Obraz histopatologiczny kota z limfocyarno-plazmocyarnym zapaleniem jamy ustnej – uwagę zwracają komórki Motta, zawierające w cytoplazmie ciała Russella – różowe, homogenne złoże powodujące znaczne powiększenie komórek. Barwienie hematoksylina-eozyna, powiększenie 400×

zawierają nie tylko tkankę powierzchowną, ale także i obszary głębiej leżące (pobraniu zbyt małej i powierzchniowej próbki skutkuje często wynikiem niediagnostycznym – próbka zawiera tylko powierzchowne obszary martwicy).

Badanie histopatologiczne wycinków tkankowych ujawnia obecność bogatokomórkowej tkanki objętej rozrostem zrębu łącznotkankowego dziąsła, z komórkowym naciekiem zapalnym utworzonym w głównej mierze z komórek plazmatycznych i limfocytów (**ryc. 6**). Odsetek tych komórek może się różnić od przypadku do przypadku, jednak zazwyczaj przeważają plazmocyty (1, 2). W obrębie zrębu widoczne są proliferujące fibroblasty, tworzące macierz pozakomórkową oraz obfita

sieć naczyńowa utworzona z proliferujących naczyń włosowatych (1). Wśród komórek nacieku zapalnego stwierdza się też komórki Motta, które są zwyrodniałymi komórkami plazmatycznymi zawierającymi w cytoplazmie tzw. ciała Russella – są to kuliste, białkowe złoże utworzone ze spolimeryzowanych przeciwciał lub ich fragmentów, które nie zostały wydzielone z komórki (**ryc. 7**). W części przypadków w nacieku obecne mogą być inne komórki zapalne, takie jak makrofagi, eozynofile oraz granulocyty obojętnochłonne, te ostatnie komórki obserwuje się szczególnie wtedy, gdy powierzchowny nabłonek ulegnie uszkodzeniu i martwicy (1). Zmiany patologiczne obserwuje się też w obrębie nabłonka, ulega on bowiem znacznemu

rozrostowi, a często także (w przypadkach przewlekłych) zmianom o charakterze dysplastycznym (2).

Postępowanie

W związku z faktem, że przyczyna limfocyarno-plazmocyarnego zapalenia jamy ustnej u kotów nie jest znana, zastosowanie leczenia przyczynowego nie jest możliwe, co sprawia, że postępowanie jest z jednej strony wielokierunkowe, a z drugiej zorientowane na likwidację lub łagodzenie obserwowanych objawów klinicznych (2). W każdym przypadku nieodzowna jest regularna higiena jamy ustnej, połączona z okresowymi zabiegami sanacji wykonanej w trakcie znieczulenia ogólnego (1, 2). Początkowo

dobrze efekty przynosi leczenie zachowawcze (podawanie antybiotyków, steroidowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, cyklosporyny, interferonu i chemioterapeutyków) w połączeniu z zabiegami sanacyjnymi jamy ustnej (1, 2, 6, 12, 13, 14). Z czasem jednak efekty takiego postępowania są nieskuteczne, obecność zmian rozrostowych skłania lekarza do podjęcia działań chirurgicznych, które polegają na ich usunięciu, często w połączeniu z ekstrakcją niektórych zębów, dobre wyniki daje też laseroterapia (15). W przypadkach opornych na leczenie zachowawcze, postępowaniem z wyboru jest ekstrakcja zębów trzonowych i przedtrzonowych, co pozwala zniwelować niekorzystne objawy zapalenia jamy ustnej u 50–60% pacjentów (2, 16). W ostatnio opublikowanych badaniach wykazano korzystny efekt (zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych wynoszące 77%) połączenia piroksykanu w dawce 0,3 mg/kg m.c., doustnie, ze sprayem doustnym zawierającym laktoferyną bydlęcą (14). Laktoferyna wykazuje działanie wielokierunkowe, gdyż z jednej strony działa przeciwwirusowo, a ponadto wiąże jony żelaza, zmniejszając ich dostępność dla bakterii (2).

Piśmiennictwo

- Chen-Hsusan L., Victor-Fei P., Lih-Seng Y., Pen-Heng C., Chian-Ren C., Fun-In W.: Feline lymphoplasmacytic stomatitis: report of six cases. *J. Chin. Vet. Sci.* 2001, **27**, 185–189.
- Baird K.: Lymphoplasmacytic gingivitis in s cat. *Can. Vet. J.* 2005, **46**, 330–352.
- Healey K.A., Dawson S., Burrow R., Cripps P., Gaskell C.J., Hart C.A., Pinchbeck G.L., Radford A.D., Gaskell R.M.: Prevalence of feline chronic gingivostomatitis in first opinion veterinary practice. *J. Feline Med. Surg.* 2007, **9**, 373–381.
- Quimby J.M., Elston T., Hawley J., Brewer M., Miller A., Lappin M.R.: Evaluation of the association of *Bartonella* species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. *J. Feline Med. Surg.* 2008, **10**, 66–72.
- Dolieslager S.M., Riggio M.P., Lennon A., Lappin D.F., Johnston N., Taylor D., Bennett D.: Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture-dependent and culture-independent methods. *Vet. Microbiol.* 2011, **148**, 93–98.
- White S.D., Rosychuk R.A., Janik T.A., Denerolle P., Schultheiss P. Plasma cell stomatitis-pharyngitis in cats: 40 cases (1973–1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 1377–1380.
- Arzi B., Murphy B., Cox D.P., Vapniarsky N., Kass P.H., Verstraete F.J.: Presence and quantification of mast cells in the gingiva of cats with tooth resorption, periodontitis and chronic stomatitis. *Arch. Oral Biol.* 2010, **55**, 148–154.
- Belgard S., Truyen U., Thibault J.C., Sauter-Louis C., Hartmann K.: Relevance of feline calicivirus, feline immunodeficiency virus, feline leukemia virus, feline herpesvirus and *Bartonella henselae* in cats with chronic gingivostomatitis. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2010, **123**, 369–376.
- Dolieslager S.M., Bennett D., Johnston N., Riggio M.P.: Novel bacterial phylotypes associated with the healthy feline oral cavity and feline chronic gingivostomatitis. *Res. Vet. Sci.* 2013, **94**, 428–432.
- Dowers K.L., Hawley J.R., Brewer M.M., Morris A.K., Raddecki S.V., Lappin M.R.: Association of *Bartonella* species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2010, **12**, 314–321.
- Dolieslager S.M., Lappin D.F., Bennett D., Graham L., Johnston N., Riggio M.P.: The influence of oral bacteria on tissue levels of Toll-like receptor and cytokine mRNAs in feline chronic gingivostomatitis and oral health. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013, **151**, 263–274.
- Hennet P.R., Camy G.A., McGahay D.M., Albouy M.V.: Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. *J. Feline Med. Surg.* 2011, **13**, 577–587.
- Lommer M.J.: Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats: A randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. *J. Vet. Dent.* 2013, **30**, 8–17.
- Yi-Ping H., Yi-Ping Y., Hsien-Chi W., Jiunn-Wang L., Wei-Li H., Chao-Chin C., Shih-Chieh C.: Bovine lactoferrin and piroxicam as an adjunct treatment for lymphocytic-plasmacytic gingivitis stomatitis in cats. *Vet. J.* 2014, **202**, 76–82.
- Lewis J.R., Tsugawa A.J., Reiter A.M.: Use of CO2 laser as an adjunctive treatment for caudal stomatitis in a cat. *J. Vet. Dent.* 2007, **24**, 240–249.
- Bellei E., Dalla F., Masetti L., Pisoni L., Joechler, M.: Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS). *Vet. Res. Commun.* 2008, **32**, 231–234.