

## Λευκοπλακία που Σχετίζεται με Σαγκουινάρια: Περιγραφή Τριών Περιπτώσεων.

Τόσιος Κ.Ι.<sup>1\*</sup>, Χριστόπουλος Π.<sup>2\*\*</sup>, Κούτλας Ι.Γ.<sup>3\*\*\*</sup>, Σωτηριάδου Στ.<sup>4\*\*</sup>, Παπανικολάου Στ.Ι.<sup>5\*</sup>

Από το \*Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής: ο Καθ. Στ. Παπανικολάου), τη \*\*Στοματική και Γναθοπροσωπική Χειρουργική Κλινική, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής: ο Καθ. Αγγ. Π. Αγγελόπουλος) και \*\*\*Division of Oral Pathology, School of Dentistry, University of Minnesota.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια είναι μια μορφή λευκοπλακίας που εμφανίζεται μετά από τη μακροχρόνια χρήση σκευασμάτων στοματικής υγιεινής που περιέχουν εκχύλισμα του φυτού *Sanguinaria canadensis* L. Εντοπίζεται συχνότερα στα προσπεφυκτότα ούλα και το φατνιακό βλεννογόνο του προστομίου της άνω γνάθου και παρουσιάζει συνήθως ιστολογικά στοιχεία μικρού βαθμού επιθηλιακής δυσπλασίας. Στην παρούσα εργασία περιγράφονται τρεις περιπτώσεις λευκοπλακίας της άνω γνάθου σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν για μεγάλο χρονικό διάστημα οδοντόπαστα ή/και στοματικό διάλυμα με εκχύλισμα σαγκουινάρια, οι οποίες ήταν συμβατές με λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια. Από την κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συμπεραίνεται πως λόγω των ισχυρών ενδείξεων συσχέτισης της χρήσης των σκευασμάτων στοματικής υγιεινής με εκχύλισμα σαγκουινάρια με ορισμένες περιπτώσεις λευκοπλακίας πρέπει: (α) να αποφεύγεται η μακροχρόνια χρήση τους, (β) να διερευνάται η χρήση τους σε κάθε ασθενή με λευκοπλακία που δεν έχει ιστορικό τυπικού παράγοντα υψηλού κινδύνου, και (γ) να εξετάζονται προληπτικά οι ασθενείς με ιστορικό μακροχρόνιας χρήσης των σκευασμάτων αυτών.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λευκοπλακία είναι μια λευκή κηλίδα ή πλάκα του βλεννογόνου του στόματος που δεν αποκολλάται από το επιθήλιο στο οποίο αναπτύσσεται και δεν μπορεί να ενταχθεί σε κάποια αναγνωρισμένη νοσολογική οντότητα (Αγγελόπουλος και συν. (2000)). Αν και η λευκοπλακία έχει συσχετισθεί με διάφορους αιτιολογικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η

μάσηση και εκμύζηση καπνού, ιοί της οικογένειας των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), το οινόπνευμα, οι περισσότερες περιπτώσεις θεωρούνται ιδιοπαθείς (Αγγελόπουλος και συν. (2000)).

Το 1999 οι Damm και συν. περιέγραψαν τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά μιας μορφής λευκοπλακίας που μπορούσε να συσχετισθεί με τη χρόνια χρήση των σκευασμάτων στοματικής υγιεινής Viadent® (Colgate-Palmolive Company), τα οποία περιέχουν εκχύλισμα του φυτού *Sanguinaria canadensis* L. Η λευκοπλακία που σχετίζεται με Viadent (Viadent-related leukoplakia) (Damm και συν. (1999)) ή λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια (sanguinaria-related leukoplakia, sanguinaria-associated leukoplakia) (Eversole και συν. (2000)) εντοπίζεται συχνότερα στην προστοματική αύλακα της άνω γνάθου, συγκεκριμένα στα προσπεφυκτότα ούλα ή στο φατνιακό βλεννογόνο με επέκταση προς τα

Μέρος της εργασίας ανακοινώθηκε στο 20ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 18-21 Οκτωβρίου 2000.

1. Ειδικός Επιστήμονας.
2. Επιστημονικός συνεργάτης, Γναθοχειρουργός.
3. Assistant Professor.
4. Επίκουρη Καθηγήτρια.
5. Καθηγήτρια.

Αλέξανδρος Νάκος, Νάκος Σπύρος, Λευκοπλακία Σπύρος, Σπύρος

θέσεις του βλεννογόνου (Damm και συν. (1999), Loudon και συν. (1999)). Οι πλειοψηφία των ασθενών είναι μεγάλης ηλικίας, υπάρχει μικρή προτίμηση στις γυναίκες, και η διάρκεια της χρήσης οδοντόπαστας ή και στοματικού διαλύματος με σαγκουινάρια κυμαίνεται από 6 μήνες ως 12 χρόνια, με μέση διάρκεια 4,4 χρόνια (Damm και συν. (1999)).

Τα ιστολογικά ευρήματα στη λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια θεωρούνται χαρακτηριστικά, αλλά όχι παθογνωμονικά (Damm και συν. (1999), Eversole και συν. (2000)). Το επιθήλιο εμφανίζει υπερρθοκερατίνωση, μερικές φορές μαζί με υπερπαρακερατίνωση, ποικίλου βαθμού θηλωμάτωση, ατροφία ή ελαφρού βαθμού ακάνθωση, και μικρού βαθμού δυσκερατίνωση (επιθηλιακή δυσπλασία). Το υποκείμενο χόριο είναι αραιά διηθημένο από στοιχεία χρόνιας φλεγμονής, ενώ σε μερικές περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί και αυξημένη εναπόθεση μελανίνης.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή τριών περιπτώσεων λευκοπλακίας στην προστοματική αύλακα της άνω γνάθου σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν για μεγάλο χρονικό διάστημα σκευάσματα στοματικής υγιεινής με εκχύλισμα *Sanguinaria*.

## ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

### Περίπτωση 1η

Γυναίκα 39 χρονών παραπέμφθηκε από περιοδοτολόγο για λευκοπλακία στα δεξιά άνω ούλα. Η βλάβη είχε γίνει ανιληπτή από την ασθενή πριν από πέντε μήνες σαν «αδρότητα» στην περιοχή και θεωρήθηκε σαν «έγκαιμα». Το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς ήταν ελεύθερο χρόνιων νοσημάτων και συστηματικής λήψης φαρμάκων. Δεν κάπνιζε και δεν έπινε οινοπνευματώδη ποτά. Από το οδοντιατρικό ιστορικό προέκυψε πως τα τελευταία πέντε χρόνια χρησιμοποιούσε 3-4 φορές καθημερινά οδοντόπαστα που περιείχε 0,075% εκχύλισμα *Sanguinaria* (Periogard®, Colgate-Palmolive Company). Στο διάστημα αυτό δεν είχε χρησιμοποιήσει άλλη οδοντόπαστα ή στοματόπλυμα.

Κατά την κλινική εξέταση παρατηρήθηκε λευκή πλάκα στο βλεννογόνο της φατνιακής απόφυσης από τον πλάγιο τομέα μέχρι τον πρώτο προγόμφιο άνω δεξιά (Εικ. 1). Η βλάβη είχε ακανόνιστο περιγράμμα με προσεκβολές, σαφή όρια, και εμφάνιζε



Εικ. 1: Περίπτωση 1: Λευκή πλάκα στο βλεννογόνο της άνω φατνιακής απόφυσης, από τον πλάγιο τομέα\*μέχρι τον πρώτο προγόμφιο.

κατά περιοχές ρυτιδωμένη επιφάνεια. Δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα από τους υπόλοιπους βλεννογόνους. Η κλινική διάγνωση ήταν «λευκοπλακία».

Λόγω των μικρών διαστάσεων της βλάβης έγινε χειρουργική αφαίρεση σε υγιή όρια. Η επούλωση του τραύματος ήταν ομαλή και 18 μήνες μετά την αφαίρεση δεν έχει παρατηρηθεί υποίριση της βλάβης.

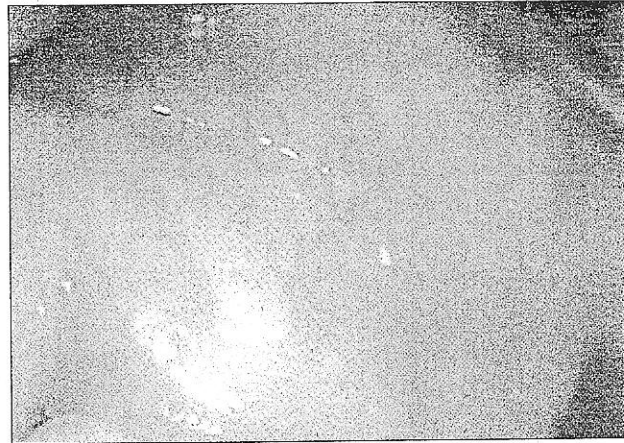
### Περίπτωση 2η

Γυναίκα 49 χρονών εξετάστηκε για «έγκαιμα» στα ούλα. Όπως ανέφερε, η βλάβη εμφανίστηκε πριν ένα χρόνο, περίπου όταν κράτησε στην περιοχή για αρκετή ώρα ποσότητα του στοματικού διαλύματος που χρησιμοποιούσε για την καθημερινή στοματική υγιεινή. Αν και διέκοψε τη χρήση του διαλύματος, η βλάβη δεν υποχώρησε. Το ιατρικό ιστορικό ήταν ελεύθερο χρόνιων νοσημάτων και συστηματικής λήψης φαρμάκων. Κάπνιζε 40 τσιγάρα την ημέρα, περίπου, επί 30 χρόνια και δεν έκανε κατάχρηση οινοπνεύματος. Από το οδοντιατρικό ιστορικό προέκυψε πως με την υπόδειξη οδοντιάτρου χρησιμοποιούσε επί δέκα χρόνια αποκλειστικά οδοντόπαστα και στοματικό διάλυμα Periogard (Colgate-Palmolive Company), δύο φορές καθημερινά.

Η κλινική εξέταση έδειξε λευκή πλάκα με σαφή όρια στην προστοματική αύλακα της άνω γνάθου δεξιά, που εκτεινόταν από τον πρώτο προγόμφιο μέχρι τον πρώτο γομφίο (Εικ. 2). Η πλάκα κατελάμ-



**Εικ. 2:** Περίπτωση 2. Λευκή πλάκα με σαφή όρια στην προστοματική αύλακα της άνω γνάθου, από τον πρώτο προγομφίο μέχρι τον πρώτο γομφίο. Η βλάβη καταλαμβάνει τα προσπεφυκτά ούλα και το φατνιακό βλεννογόνο, και επεκτείνεται προς την παρειά.



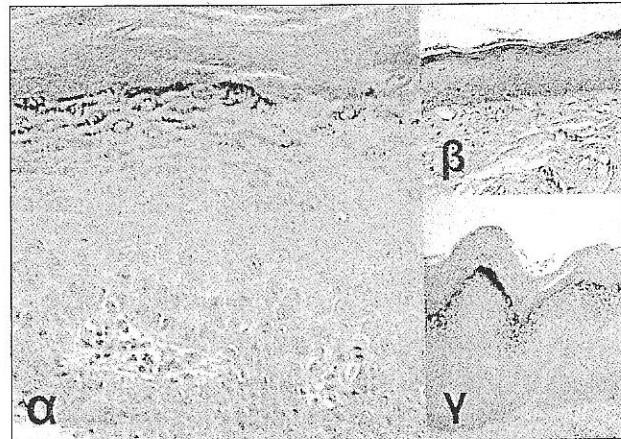
**Εικ. 3:** Περίπτωση 3. Λευκή πλάκα στο φατνιακό βλεννογόνο και την ουλοπαρειακή αύλακα αντίστοιχα με τον δεύτερο προγομφίο και τον πρώτο γομφίο άνω αριστερά. Διακρίνεται το σαφές περίγραμμα και οι εγκάρσιες γραμμώσεις.

βανε τα προσπεφυκτά ούλα και το φατνιακό βλεννογόνο, επεκτεινόταν δε προς την παρειά. Είχε σαφή όρια, ομαλό περίγραμμα, και επιφάνεια με εγκάρσιες γραμμώσεις. Δεν παρατηρήθηκαν βλάβες σε άλλες θέσεις του στοματικού βλεννογόνου.

Με την κλινική διάγνωση «λευκοπλακία» έγινε μερική βιοψία, η οποία περιελάμβανε τμήματα από τα προσπεφυκτά ούλα και το βλεννογόνο των ούλων. Η επούλωση του χειρουργικού τραύματος ήταν ομαλή. Δεκαέξι μήνες μετά τη βιοψία η βλάβη δεν παρουσιάζει μεταβολή στα κλινικά χαρακτηριστικά. Η ασθενής έχει διακόψει το κάπνισμα και έχει προγραμματιστεί για ολική αφαίρεση της βλάβης.

### Περίπτωση 3η

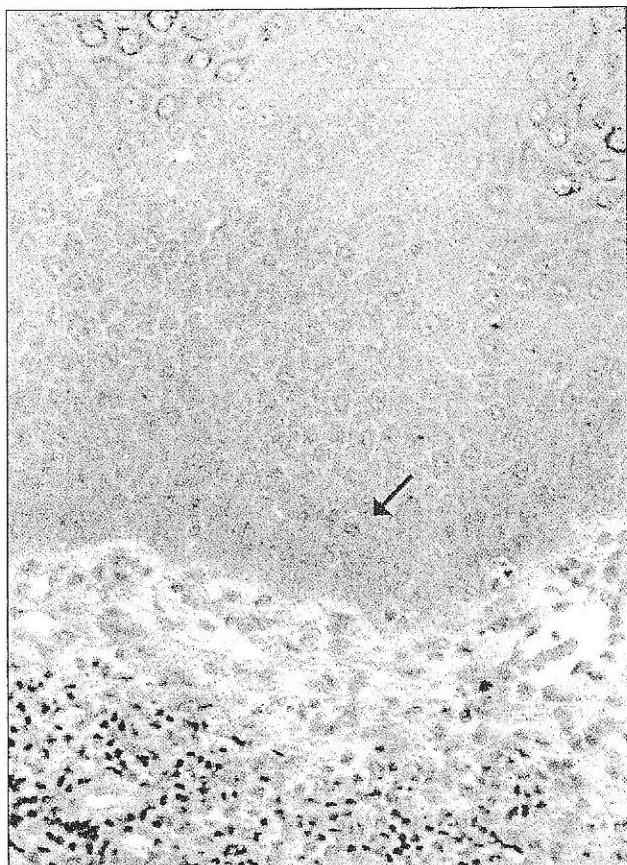
Άνδρας 67 ετών υποβλήθηκε σε μερική βιοψία ασυμπτωματικής λευκής πλάκας που κατελάμβανε το φατνιακό βλεννογόνο και την ουλοπαρειακή αύλακα, αντίστοιχα με το δεύτερο προγόμφιο και τον πρώτο γομφίο άνω αριστερά (Εικ. 3). Η βλάβη είχε γίνει αντιληπτή πριν από «μήνες» και δεν είχε εμφανίσει οποιαδήποτε μεταβολή στη μορφή και τις διαστάσεις. Είχε σαφές περίγραμμα και παρουσίαζε εγκάρσιες γραμμώσεις. Ο ασθενής δεν κάπνιζε, δεν έκανε κατάχρηση οινοπνεύματος, και χρησιμοποιούσε για «πολλά χρόνια» στοματικό διάλυμα Viadent (Colgate Palmolive Company) ως συμπλήρωμα της



**Εικ. 4:** Το επιθήλιο παρουσιάζει (α) υπερροθοκερατίνωση και υπερκόκκωση (περίπτωση 2), και εσιακά (β) υπερπαρεκερατίνωση και ατροφία (περίπτωση 1) ή (γ) θηλωμάτωση (περίπτωση 3) (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x40).

### ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Τα ιστοτεμάχια μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα φορμόλης 10% και εγκλείστηκαν σε παραφίνη. Μικροτομές πάχους 5μ βάφτηκαν με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Οι τρεις βλάβες παρουσίαζαν παρόμοια ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Το επιθήλιο εμφάνιζε υπερροθοκερατίνωση, υπερκόκκωση και υπερπλασία της βασικής στιβάδας (Εικ. 4). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν στην πρώτη περίπτωση περιοχές με υπερπα-



**Εικ. 5:** Υπερορθοκερατινωση, υπερκόκκωση, υπερπλασία της βασικής στιβάδας, στην οποία διακρίνεται μιτωτική διαίρεση (βέλος), και διήθηση του χορίου από φλεγμονώδη κύτταρα (χρώση αιματοξυλίνης-πωσίνης, αρχική μεγέθυνση x200).

τερη περίπτωση μικρού βαθμού θηλωμάτωση (Εικ. 4). Τα κύτταρα της βασικής στιβάδας εμφάνιζαν μικρού βαθμού πλειομορφία, διάσπαρτους μεγάλους ή βαθυχρωματικούς πυρήνες και απώλεια του αξονικού προσαντολισμού, ενώ διακρινόταν και μτώσεις (Εικ. 5). Ο υποκείμενος συνδετικός ιστός παρουσίαζε αρκετά διευρυσμένα τριχοειδή αγγεία και διήθηση από φλεγμονώδη στοιχεία, κυρίως λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (Εικ. 5). Η ιστολογική διάγνωση ήταν «μικρού βαθμού επιθηλιακή δυσπλασία». Με τη συνεκτίμηση του ιστορικού χρήσης σκευασμάτων στοματικής υγιεινής με σαγκουινάρια, της κλινικής εικόνας και των ιστολογικών ευρημάτων, οι βλάβες θεωρήθηκαν συμβατές με «λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια».

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι Damm και συν. (1999) διατύπωσαν την υπόθεση της σχέσης της λευκοπλακίας της άνω προστοματικής αύλακας με τη χρόνια χρήση σκευασμάτων στοματικής υγιεινής με εκχύλισμα *Sanguinaria* βασισμένοι στον υψηλό επιπολασμό (84,1%) χρήσης οδοντόπαστας ή και στοματικού διαλύματος Viadent μεταξύ 88 ασθενών με λευκοπλακία στην περιοχή αυτή, σε αντίθεση με τον πολύ χαμηλό επιπολασμό (<3%) σε δείγμα 100 ενηλίκων που προσήλθαν για οδοντιατρικό έλεγχο. Ειδικότερα, 49 από 60 ασθενείς (81,7%) που συγκεντρώθηκαν αναδρομικά απάντησαν πως χρησιμοποίησαν ή χρησιμοποιούν Viadent, και 25 από 28 ασθενείς (89,3%) που μελετήθηκαν προοπτικά υπέδειξαν τα προϊόντα Viadent από έναν κατάλογο με 12 διαφορετικές οδοντόπαστες και 10 διαφορετικά στοματικά διαλύματα. Η μεγάλη διαφορά της συχνότητας χρήσης των σκευασμάτων Viadent μεταξύ των ασθενών με λευκοπλακία και της ομάδας των μαρτύρων καθιστά ισχυρή την αιτιολογική υπόθεση των Damm και συν. (1999), αλλά για τον έλεγχο της απαιτούνται αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες.

Το εκχύλισμα *Sanguinaria*, το μόνο κοινό ενεργό συστατικό της οδοντόπαστας και του στοματικού διαλύματος, είναι ένα μίγμα έξι αλκαλοειδών της βενζοφενανθριδίνης που προέρχεται από το φυτό *Sanguinaria canadensis* L. (Harkrader και συν. (1990)). Η σαγκουιναρίνη (sanguinarine) αποτελεί το κύριο αλκαλοειδές του εκχυλίσματος (37-40% κατά βάρος), το οποίο περιέχει, επίσης, chelerythrine, sanguilutine, chelilutine, chelirubine, και sanguirubine (Harkrader και συν. (1990)). Εκχυλίσματα ή βάμματα *Sanguinaria* είχαν χρησιμοποιηθεί σε παρασκευάσματα «παραδοσιακής» και ομοιοπαθητικής ιατρικής σαν αποχρεμπτικά, αντισηπτικά, ή εσχάρωτικά, και ως αποχρεμπτικά ή εμετικά σε διάφορα φάρμακα (Frankos και συν. (1990), Harkrader και συν. (1990), Allen (1999)).

Το εκχύλισμα *Sanguinaria* παρουσιάζει ευρύ φάσμα αντιβακτηριδιακής, αντιμυκητιασικής, και αντιφλεγμονώδους δράσης (Harkrader και συν. (1990)). Η βακτηριοστατική και βακτηριοκτόνος δράση του περιλαμβάνει όλα, σχεδόν, τα βακτήρια της οδοντικής μικροβιακής πλάκας (ΟΜΠ), ιδιότητα που το καθιστά κατάλληλο για την αντιμετώπιση της ΟΜΠ και τη

θεραπεία της ουλίτιδας (Walker (1990)). Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης χρήσης οδοντόπαστας και στοματικού διαλύματος με σαγκουινάρια στην ελάττωση της ΟΜΠ και των δεικτών ουλίτιδας, χωρίς παρενέργειες στο βλεννογόνο και τους σκληρούς ιστούς, ή στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του στόματος (Kuffines και συν. (1990), Walker (1990)). Τα προϊόντα Viadent κυκλοφόρησαν ως μη-συνταγογραφούμενα σκευάσματα το 1982 (Frankos και συν. (1990), Munro και συν. (2000)), ενώ εκχύλισμα Sanguinaria περιέχεται και σε άλλες οδοντόπαστες και στοματοπλύματα που διατίθενται στην αγορά των Η.Π.Α.

Από το αρχικό στάδιο ανάπτυξης των προϊόντων Viadent διατυπώθηκαν προβληματισμοί σχετικά με την ασφάλεια της χρόνιας χρήσης εκχυλίσματος Sanguinaria στη στοματική κοιλότητα, καθώς στη σαγκουινάρια έχουν αποδοθεί τοξικές ιδιότητες και η μοριακή δομή και διαμόρφωσή της υποδηλώνουν ευρεία βιολογική δράση και καρκινογόνο δυνατότητα (Damm και συν. (1999), Allen (1999)). Ειδικότερα, η σαγκουιναρίνη και η διυδροσαγκουιναρίνη (dihydrdosanguinarine) έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση του επιδημικού ύδρωπα (epidemic dropsy), ενός οξέος τοξικού συνδρόμου με εκδηλώσεις από διάφορα συστήματα και συχνά θανατηφόρο κατάληξη, που σχετίζεται με την κατανάλωση ορισμένων νοθευμένων βρώσιμων λαδιών στην Ινδία (Hakim (1968)). Επιπλέον, η σαγκουιναρίνη έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη καρκίνου στο δέρμα και την ουροδόχο κύστη ποντικών μετά από μακροχρόνια τοπική εφαρμογή, αλλά και με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων καρκίνων σε διάφορες περιοχές του πλανήτη (Hakim (1968)).

Το 1990, στα πλαίσια συμποσίου που οργάνωσε η εταιρεία παρασκευής των προϊόντων Viadent, ομάδα ειδικών (Frankos και συν. (1990)) συμπέρανε πως οι τοξικολογικές μελέτες για το εκχύλισμα Sanguinaria είναι επαρκείς και υποδηλώνουν πως το εκχύλισμα Sanguinaria είναι ασφαλές στα επίπεδα που χρησιμοποιείται στα προϊόντα Viadent, τονίζοντας το μεγάλο περιθώριο ασφαλείας μεταξύ των επιπέδων έκθεσης των χρηστών Viadent και των επιπέδων που δεν προκαλούν παρενέργειες σε πειραματόζωα. Ταυτόχρονα, οι μελέτες που συσχετίζουν την έκθεση στο διάλυμα Sanguinaria με τοξικότητα ή καρκινογένεση

δράση κρίθηκαν σαν «ανεκδοτολογικές», «ατεκμηρίωτες» και «μη-επιβεβαιούμενες από ή συμβατές με την επαρκή βάση δεδομένων που ανασκοπήθηκε» (Frankos και συν. (1990)).

Το 1999, οι Munro και συν. συμπέραναν πως τα υπάρχοντα κλινικά και πειραματικά δεδομένα για την ασφάλεια των προϊόντων Viadent όχι μόνο δεν είναι συμβατά με την υπόθεση των Damm και συν. (1999), αλλά βρίσκονται σε ισχυρή αντίθεση με αυτή.

Επιπλέον, υποστήριξαν πως η μελέτη των Damm και συν. (1999) δεν ακολουθεί τις αρχές της αναλυτικής επιδημιολογίας, αν και είναι σαφές πως πρόκειται για αναφορά σειράς περιπτώσεων, δηλαδή για περιγραφική επιδημιολογική μελέτη.

Οι περισσότερες από τις μελέτες που παραθέτονται στις δύο ανασκοπήσεις (Frankos και συν. (1990), Munro και συν. (2000)) είναι ίδιες. Έγιναν σε ιδιωτικά εργαστήρια με παραγγελία της εταιρίας παρασκευής του Viadent και δε δημοσιεύθηκαν σε ειδικά τοξικολογικά περιοδικά, όπου θα υποβάλλονταν σε ανεξάρτητη κρίση και επαλήθευση (Damm και συν. (1999)). Από τα κλινικά δεδομένα (Frankos και συν. (1990), Munro και συν. (2000)), η απουσία παρενεργειών στις μελέτες αποτελεσματικότητας μπορεί να θεωρηθεί μόνον ως ένδειξη έλλειψης οξείας τοξικότητας, αφού η διάρκειά τους ήταν πολύ μικρή (ως 6 μήνες) για την αξιολόγηση της ανάπτυξης χρόνιων βλαβών όπως η λευκοπλακία, περιορισμό που δέχονται οι Munro και συν. (2000). Επιπλέον, οι μελέτες αυτές ήταν σχεδιασμένες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και όχι της ασφάλειας των προϊόντων Viadent, αν και ορισμένες εμφανίζονται ταυτόχρονα και ως μέρος του «ολοκληρωμένου ερευνητικού προγράμματος απόδειξης της ασφάλειας» των προϊόντων Viadent (Munro και συν. (2000)). Σύνοψης διάρκειας ήταν, επίσης, η πλέον μακροχρόνια μελέτη τοξικότητας του κλωριδίου της σαγκουιναρίνης στο στοματικό βλεννογόνο σκύλων (28 ημέρες) και η μόνη κλινική μελέτη σε 18 εθελοντές που έκαναν πολύ συχνή χρήση οδοντόπαστας Viadent (21 ημέρες) (Frankos και συν. (1990), Munro και συν. (2000)). Τέλος, οι επιδερμικές δοκιμασίες (patch tests) που παραθέτονται (Munro και συν. (2000)) είναι αμφίβολης αξίας στην πρόβλεψη της αντίδρασης του στοματικού βλεννογόνου και δεν μπορούν

λευκοπλακίας, όπως άλλωστε γίνεται δεκτό και από τους συγγραφείς (Munro και συν. (2000)).

Οι Munro και συν. (2000) παράθεσαν ως στοιχείο υποστηρικτικό της απουσίας αιτιολογικής σχέσης του Viadent με τη λευκοπλακία, την πολύ χαμηλή συχνότητα παραπόνων (complaint rate) που έγιναν κατά την πενταετία 1994-1998 στην εταιρεία παρασκευής του Viadent από καταναλωτές για «λευκές βλάβες του στόματος ή λευκοπλακία» (35 αναφορές ή 10-80 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο χρηστών Viadent), συγκριτικά με τον επιπολασμό της λευκοπλακίας σε λευκά άτομα ηλικίας >35 ετών στις Η.Π.Α. (28,9 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα) (Bouquot και Gorlin (1986)). Ωστόσο, οι αναφορές παραπόνων των καταναλωτών δεν αναμένεται να αντικατοπτρίζουν την πραγματική συχνότητα εμφάνισης λευκών βλαβών στους χρήστες Viadent, καθώς οι καταναλωτές είναι πιθανότερο πως θα αντιληφθούν και θα αναφέρουν οξείες συμπτωματικές παρενέργειες, όπως καυσalgία, αιμοδία, ή απολέπιση του επιθηλίου (Frankos και συν. (1990)) και όχι χρόνιες ασυμπτωματικές βλάβες, όπως η λευκοπλακία, η αναγνώριση της οποίας είναι συχνά δύσκολη ακόμα και από τον οδοντίατρο (Bouquot και Gorlin (1986)).

Οι Munro και συν. (2000) έδωσαν ιδιαίτερη έμφαση στην απουσία ενδείξεων ερεθιστικής δράσης στο στοματικό βλεννογόνο του εκχυλίσματος Sanguinaria, της σαγκουιναρίνης και των προϊόντων Viadent, σε in vitro μελέτες και αδημοσίετες προκλινικές μελέτες ασφαλείας, καθώς ο χρόνιος ερεθισμός αποτελεί έναν από τους παράγοντες που συσχετίζεται με την ανάπτυξη λευκοπλακίας (Αγγελόπουλος και συν. (2000)). Αν και θεώρησαν χωρίς κλινική αξία τα αποτελέσματα δύο in vitro μελετών (Barczynski και συν. (1987), Babich και συν. (1996)), όπου η σαγκουιναρίνη και το διάλυμα Viadent παρουσίασαν τοξική δράση σε καλλιέργειες ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων, το ενδεχόμενο εμφάνισης ανάλογων παρενεργειών στην κλινική εφαρμογή δεν μπορεί να αποκλειστεί (Barczynski και συν. (1987)). Αναφέρουν, επίσης, πως στον παρειακό σάκο hamsters παρατηρήθηκε «υπερπλασία, υπερκερατίνωση, και εστιακή φλεγμονή» μετά την τοπική εφαρμογή οδοντόπαστας Viadent που αποδόθηκε στον τρόπο εφαρμογής της ουσίας, καθώς ανάλογες μεταβολές παρατηρήθηκαν και με οδοντόπαστες

χωρίς σαγκουινάρια (Munro και συν. (2000)).

Η μεταλλαξιογόνος δράση (mutagenicity) και γονοτοξικότητα του εκχυλίσματος Sanguinaria και του κλωριδίου της σαγκουιναρίνης διερευνήθηκαν διεξοδικά σε σειρά αδημοσίετων in vitro και in vivo αναλύσεων (Frankos και συν. (1990), Munro και συν. (2000)). Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα ορισμένων γονοτοξικών αναλύσεων με δύο διεισδυτικές in vivo μελέτες συστηματικής χορήγησης εκχυλίσματος Sanguinaria σε επίμυες, που χαρακτηρίζονται ως «το αποδεκτό gold standard για την τεκμηρίωση της καρκινογόνου δυνατότητας μίας χημικής ουσίας» (Munro και συν. (2000)), η ομάδα ειδικών (Frankos και συν. (1990) και οι Munro και συν. (2000)) υποστήριξαν πως δεν υπάρχουν αποδείξεις καρκινογόνου δυνατότητας του εκχυλίσματος της Sanguinaria. Ωστόσο, η καρκινογόνος δράση δεν μπορεί να αποκλειστεί κατηγορηματικά, αφού δεν υπάρχουν συγκεκριμένες διαδικασίες ελέγχου της γονοτοξικότητας (Frankos και συν. (1990)), ενώ τα αποτελέσματα πολλών μελετών αναφέρονται σαν «αμφιβόλα, αμφίβολα ή δύσκολο να ερμηνευθούν» (Frankos και συν. (1990), Munro και συν. (2000)), πιθανώς λόγω περιορισμών των πειραματικών μεθόδων (Damm και συν. (1999), Allen (1999)). Χαρακτηριστικά, τα αποτελέσματα μιας μελέτης (Pharmakon Research International Inc. Rat Hepatocyte Primary Culture/DNA Repair Tests (Sanguinarine Chloride). June 19, 1985) χαρακτηρίζονται ως «αμφίβολα ή μη-ερμηνευόμενα» («equivocal or uninterpretable») από την ομάδα ειδικών (Frankos και συν. (1990)), και «αρνητικά» από τους Munro και συν. (2000).

Η σαγκουιναρίνη και η chelerythrine έχουν in vitro τη δυνατότητα να παρεμβάλλονται στο DNA των κυττάρων του δέκτη (Maiti και συν. (1989)), ιδιότητα που τους δίνει τη δυνατότητα να προκαλούν μεταλλάξεις πλαισίου (frameshift mutations) (Damm και συν. (1999)). Η υπόθεση αυτή δεν αποκλείεται κατηγορηματικά από την έλλειψη in vivo ενδείξεων παρεμβολής των ουσιών αυτών στο DNA επιμύων (Munro και συν. (2000)).

Η ομάδα ειδικών (Frankos και συν. (1990)) και οι Munro και συν. (2000) έδωσαν ιδιαίτερη έμφαση στο μεγάλο περιθώριο ασφαλείας μεταξύ των επιπέδων σαγκουιναρίνης που είναι τοξικά σε πειραματόζωα

και αυτών στα οποία εκτίθενται οι χρήστες Viadent, αλλά και στον πολύ σύντομο χρόνο παραμονής του Viadent στο στόμα (λιγότερο από 1 λεπτό), όταν η χρήση των σκευασμάτων γίνεται με τον προβλεπόμενο τρόπο. Στη διάρκεια πλύσεων της στοματικής κοιλότητας, όμως το προστόμιο διατείνεται και δημιουργείται ένας θύλακος κατακράτησης του περιεχομένου του στόματος (Damm και συν. (1999)). Στην άνω γνάθο, η απόπλυση του προστομίου από το σάλιο γίνεται πολύ αργά, επειδή η περιοχή βρίσκεται μακριά από τους μεγάλους σιαλογόνους αδένες και δέχεται σάλιο μόνον από μικρούς βλενωδείς αδένες. Ως αποτέλεσμα, στο προστόμιο της άνω γνάθου μπορεί η συγκέντρωση των ουσιών να είναι αυξημένη για πολλές ώρες. Σε αυτό το μηχανισμό αποδίδεται η συχνότερη εντόπιση της λευκοπλακίας που σχετίζεται με τη σαγκουινάρια στο προστόμιο της άνω γνάθου (Damm και συν. (1999)), θέση όπου η λευκοπλακία δεν είναι συχνή (Bouquot και Gorlin (1986)).

Επιπλέον, η σαγκουινάρια και οι μεταβολίτες της έχουν την ικανότητα να κατακρατούνται σε διάφορους ιστούς και στο πλάσμα μετά από συστηματική χορήγηση (Hakim (1968), Tandon και συν. (1993)), πιθανώς μέσω παρεμβολής στο DNA των κυττάρων. Με αυτόν το μηχανισμό θα μπορούσε η σαγκουινάρια και οι μεταβολίτες της να αθροίζονται τοπικά, ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια χρήση.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποστηρίζουν την άποψη των Damm και συν. (1999) πως οι επιπτώσεις της μακροχρόνιας χρήσης σαγκουινάρια στο στοματικό βλεννογόνο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς και πως παραμένει ένας «παράγοντας αμφιβολίας» σχετικά με την ασφάλεια των σκευασμάτων στοματικής υγιεινής με σαγκουινάρια.

Η πιθανή συνεργητική δράση άλλων παραγόντων, όπως το κάπνισμα και το οινόπνευμα, στην ανάπτυξη λευκοπλακίας που σχετίζεται με σαγκουινάρια δεν έχει διευκρινισθεί (Allen (1999)). Στη μελέτη των Damm και συν. (1999) περίπου το 33,8% των ασθενών κάπνιζε και το 7% καταλάωνε τακτικά οινόπνευματώδη ποτά. Στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται, το μέγεθος της βλάβης ήταν μεγαλύτερο στην ασθενή που ήταν χρόνια καπνίστρια.

Η λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια πρέπει να διακρίνεται από άλλες μορφές ιδιοπαθούς

λευκοπλακίας και ιδιαίτερα από μια μορφή βλαστικής μυρμηκιδώδους λευκοπλακίας (proliferative verrucous leukoplakia) που περιορίζεται στα ελεύθερα και προσπεφυκτά ούλα (Fettig και συν. (2000)), καθώς η τελευταία παρουσιάζει απρόβλεπτη βιολογική συμπεριφορά, με υψηλό κίνδυνο υποτροπής και καρκινικής εξαλλαγής. Η διαφορική διάγνωση στηρίζεται κυρίως στο ιστορικό μακροχρόνιας χρήσης σκευασμάτων στοματικής υγιεινής με σαγκουινάρια και στη χαρακτηριστική εντόπιση των βλαβών.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια εξαρτάται άμεσα από την ιστολογική εικόνα, όπως σε όλες τις λευκοπλακίες. Σε μικρού βαθμού δυσκερατίνωση ενδείκνυται η τακτική παρακολούθηση του ασθενούς, ενώ σε μεγαλύτερου βαθμού δυσκερατίνωση επιβάλλεται η ολική εξαίρεση της βλάβης (Damm και συν. (1999)). Το ποσοστό υποτροπών μετά από χειρουργική αφαίρεση ή αφαίρεση με laser είναι μεγαλύτερο από 30% (Damm και συν. (1999)). Έχουν, επίσης, αναφερθεί και περιπτώσεις μερικής ή ολικής υποτροπής των βλαβών μετά από μερική βιοψία (Damm και συν. (1999)).

Μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευκοπλακίας σχετιζόμενης με σαγκουινάρια με μεγάλου βαθμού δυσκερατίνωση ή εξαλλαγή προς ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (Eversole και συν. (2000)). Ωστόσο, εάν η σαγκουινάρια έχει καρκινογόνο δυναμότητα, ίσως απαιτούνται πολλές δεκαετίες χρήσης της μέχρι να τεκμηριωθεί η εξαλλαγή σε ικανό αριθμό περιπτώσεων, αφού στις προκαρκινικές βλάβες η εμφάνιση κακοήθους εξαλλαγής αποτελεί, συνήθως, ένα όψιμο γεγονός (Damm και συν. (1999)).

Πρόσφατα, οι Eversole και συν. (2000) περιέγραψαν σε 15 περιπτώσεις λευκοπλακίας που σχετίζεται με σαγκουινάρια, κυτταρολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά ανάλογα αυτών που παρατηρούνται σε μικρού βαθμού επιθηλιακές δυσπλασίες. Επιπλέον, εντόπισαν ένα μικρό πληθυσμό από υπερπλοειδικά κύτταρα, καθώς και αυξημένο αριθμό κυττάρων που εμφάνιζαν το πυρηνικό αντιγόνο πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων (PCNA) στην ακανθωτή στιβάδα. Παρόμοια ευρήματα παρατηρούνται σε μεγαλύτερου βαθμού επιθηλιακές δυσπλασίες, το προκαρκινικό

ενισχύουν την άποψη του Allen (1999) πως στη λευκοπλακία που σχετίζεται με σαγκουινάρια υπάρχει μόνιμη βλάβη στο γενετικό υλικό των επιθηλιακών κυττάρων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης ορισμένων περιπτώσεων λευκοπλακίας του στοματικού βλεννογόνου με τη μακροχρόνια χρήση σκευασμάτων στοματικής υγιεινής που περιέχουν εκχύλισμα *Sanguinaria* καθιστούν απαραίτητη (α) την αποφυγή της μακροχρόνιας χρήσης σκευασμάτων στοματικής υγιεινής με εκχύλισμα *Sanguinaria* (Eversole και συν. (2000)), (β) τη διερεύνηση της χρήσης τέτοιων σκευασμάτων σε κάθε ασθενή με λευκοπλακία που δεν παρουσιάζει τυπικούς παράγοντες υψηλού κινδύνου (Damm και συν. (1999)) και, (γ) την προληπτική εξέταση των ασθενών με ιστορικό μακροχρόνιας χρήσης σκευασμάτων στοματικής υγιεινής με εκχύλισμα *Sanguinaria*.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε τον Professor Douglas D. Damm, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, College of Dentistry, University of Kentucky, για τη συμβολή του στη διάγνωση της πρώτης περίπτωσης.

*Hellenic Arch Oral Maxillofac Surg* 3(3): 192 - 200, 2002.

## SUMMARY

### **Sanguinaria-Associated Leukoplakia: Report of Three Cases.**

Tosios K.I.<sup>1\*</sup>, Christopoulos P.<sup>2\*\*</sup>, Koutlas I.G.<sup>3\*\*\*</sup>, Sotiriadou S.<sup>4\*\*</sup>, Papanicolaou S.I.<sup>5\*</sup>

From the \*Department of Oral Medicine and Pathology Univ. of Athens School of Dentistry (Head: Prof. S. Papanicolaou), \*\*Oral and Maxillofacial Surgery Clinic, Univ. of Athens School of Dentistry (Head: Prof. A.P. Angelopoulos) and \*\*\*Division of Oral Pathology, School of Dentistry, University of Minnesota.

*Sanguinaria-associated leukoplakia is a unique form of oral leukoplakia that could be attributed to the chronic use of oral health products containing the*

*extract of the plant Sanguinaria canadensis L. It is usually located on the attached gingiva and the alveolar mucosa of the maxillary vestibule. The clinical and histopathologic features of three cases of leukoplakia on the maxillary gingiva in patients reporting chronic use of sanguinaria containing toothpaste and/or oral rinse are presented. These cases were consistent with sanguinaria-associated leukoplakia. In view of the strong indications for an association between the chronic use of sanguinaria containing oral health products and certain cases of oral leukoplakia, it is suggested that (i) chronic use of those products should be avoided, (ii) their use should be investigated in every patient with oral leukoplakia that does not present a typical risk factor and, (iii) patients reporting chronic use of those products should be examined.*

1. Department Associate
2. Oral and Maxillofacial Surgeon, Clinic Associate
3. Assistant Professor
4. Assistant Professor
5. Professor

**Key words:** Mouth diseases, leukoplakia oral, mouthwashes, toothpaste, sanguinaria

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αγγελόπουλος ΑΠ, Παπανικόλαου Στ, Αγγελοπούλου Ε: Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Παθολογία. Λίτσας, σελ. 773-775, 2000.
- Allen CM: Viadent-related leukoplakia - the tip of the iceberg? (Editorial). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87: 393-394, 1999.
- Babich H, Zuckerbraun HL, Barber IB, Babich SB, Borenfreund E: Cytotoxicity of sanguinarine chloride to cultured human cells from oral tissues. *Pharmacol Toxicol* 78: 397-403, 1996.
- Barczynski JL, Fletcher RD, Segal AH, Conway JC: Viadent®, ethanol, and pH effects upon gingival epithelial-like cells, in vitro. *J Periodontol* 58: 622-627, 1987.
- Bouquot JE, Gorlin RJ: Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses in 23, 616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Med Oral Pathol* 61: 373-381, 1986.
- Damm DD, Curran A, White DK, Drummond JF: Leukoplakia of the maxillary vestibule-an association with Viadent? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87: 61-66, 1999.



- Eversole LR, Eversole GM, Kopcik J:* Sanguinaria-associated oral leukoplakia. Comparison with other benign and dysplastic leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89: 455-464, 2000.
- Fettig A, Pogre MA, Silverman Jr S, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA:* Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90: 723-730, 2000.
- Frankos VH, Brusick DJ, Johnson EM, Maibach HI, Munro I, Squire RA, Weil CS:* Safety of sanguinaria extract as used in commercial toothpaste and oral rinse products. *J Canad Dent Assoc* 56: 41-47, 1990.
- Hakim SAE:* Sanguinarine - A carcinogenic contaminant in Indian edible oils. *Ind J Cancer* 10: 183-197, 1968.
- Harkrader RJ, Reinhart PC, Rogers JA, Jones RR, Wylie II RE, Lowe BK, McEvoy RM:* The history, chemistry and pharmacokinetics of sanguinaria extract. *J Canad Dent Assoc* 56: 7-12, 1990.
- Kuffinec MM, Jueller-Joseph LJ, Kopczyk RA:* Sanguinaria toothpaste and oral rinse regimen clinical efficacy in short- and long-term trials. *J Canad Dent Assoc* 56: 31-35, 1990.
- Loudon J, Mascarenhas AK, Allen C:* Is Viadent-associated leukoplakia limited to the maxillary vestibule? (Abstract). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 205, 1999.
- Maiti M, Nandi R, Chaudhuri K:* Interaction of sanguinarine with natural and synthetic deoxyribonucleic acids. *Ind J Biochem Biophys* 21: 158-165, 1984.
- Munro IC, Delzell ES, Nestmann ER, Lynch BS:* Viadent usage and oral leukoplakia: A spurious association. *Regul Toxicol Pharmacol* 30: 182-196, 1999.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE:* Oral and Maxillofacial Pathology. W.B. Saunders Company, 1995, pp. 247-253.
- Tandon S, Das M, Khanna SK:* Biometabolic elimination and organ retention profile of argemone alkaloid, sanguinarine, in rats and guinea pigs. *Drug Metabol Dispos* 21: 194-197, 1993.
- Walker C:* Effects of sanguinarine and sanguinaria extract on the microbiota associated with the oral cavity. *J Canad Dent Assoc* 56: 13-17, 1990.

**Διεύθυνση για ανάτυπα:**

Δρ. Κων/νος Τόσιος  
Τρίτωνος 42  
175 61 Π. Φάληρο  
Τηλ.: 010-9852187  
e-mail: cdc@otenet.gr