

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Implicații ale patologiei hepatice în tratamentele stomatologice

Doctorand **Alexandru Meșter**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Radu Septimiu Câmpian**

CLUJ-NAPOCA 2018



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Boala parodontală în patologia hepatică	17
1.1. Introducere despre boala parodontală	17
1.2. Mecanismele patogenetice din boala parodontală	17
1.3. Tratamentul bolii parodontale	19
1.4. Interacțiunile bolii parodontale cu afecțiunile hepatice	22
1.4.1. Efectele bolii parodontale asupra afecțiunilor sistemice	21
1.4.2. Asocierea bolii parodontale cu patologia hepatică	23
1.4.3. Mecanismele patogenetice ale bolii parodontale corelate în patologia hepatică	24
1.4.3.1. Interacțiunea bacteriană	24
1.4.3.2. Profilul mediatorilor inflamatori	25
1.4.3.3. Profilul stresului oxidativ	26
1.5. Managementul bolii parodontale în patologia hepatică	27
2. Afecțiunile mucoasei orale în patologia hepatică	29
2.1. Introducere	29
2.2. Leziunile mucoasei orale în patologia hepatică și asocierea cu alte afecțiuni	30
2.2.1. Leziunile mucoasei orale în asocierea patologiei hepatice cu infecțiile virale	31
2.2.2. Leziunile mucoasei orale în asocierea patologiei hepatice cu infecțiile fungice	33
2.2.3. Leziunile mucoasei orale în asocierea patologiei hepatice cu patologia dermatologică	34
2.2.4. Leziunile mucoasei orale în asocierea patologiei hepatice cu patologia hematologică	35
3. Stabilirea conduitei terapeutice dentare în patologia hepatică	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Studiul 1 - Prevalența bolii parodontale în fibroza hepatică în funcție de scorul Metavir	43
2.1. Introducere	43
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	44
2.3. Material și metodă	44
2.4. Rezultate	45
2.5. Discuții	47
2.6. Concluzii	49

3. Studiul 2 – Aspecte clinice și terapeutice ale lichenului plan oral în hepatita virală C	51
3.1. Introducere	51
3.2. Obiective	53
3.3. Material și metodă	53
3.4. Rezultate	53
3.5. Discuții	56
3.6. Concluzii	63
4. Studiul 3 – Evaluarea efectelor fibrozei hepatice asupra bolii parodontale – model experimental pe animale de laborator	65
4.1. Introducere	65
4.2. Obiective	66
4.3. Material și metodă	66
4.4. Rezultate	72
4.5. Discuții	84
4.6. Concluzii	87
5. Concluzii generale	89
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	91
REFERINȚE	93

Cuvinte cheie: boală parodontală, lichen plan oral, fibroză hepatică, stress oxidativ, metaloproteinaza, model experimental

INTRODUCERE

Încă de la descoperirea primelor forme de hepatită virală, diagnosticarea și abordarea terapeutică a pacienților cu patologie hepatică rămâne o provocare o pentru echipa medicală. În ziua de azi, chiar și cu o creștere substanțială a cunoștințelor, a precauțiilor universale, precum și a programelor de sănătate publică, transmiterea hepatitelor este în continuare o problemă.

Studiile epidemiologice și clinice indică asocierea bolii parodontale cu patologia hepatică. Această legătură poate fi explicată datorită prezenței igienei orale deficitare, a plăcii dentare, a tartrului dentar și al leziunilor carioase severe. Existența patologiei parodontale poate afecta imunitatea pacientului, fiind sursă de bacteriemie și inflamație. Dinții, parodonțiul și placa dentară pot reprezenta sursa principală de infecție datorită bacteriilor anaerobe prezente în aceste situsuri. Pentru a explica modalitatea prin care patogenii orali participă în patogeniza infecțiilor parodontale au fost propuse următoarele mecanisme: acțiunea citokinelor, bacteriile parodontale inhalate oral și enzimele asociate bolii parodontale.

Medicii stomatologi sunt susceptibili la interacțiunea cu infecțiile virale. Organizația Mondială a Sănătății afirmă că infecțiile cu hepatitele virale sunt principalele cauze ale bolilor hepatice. Dacă nu sunt prevenite și tratate corespunzător, patologia hepatică evoluează spre hepatită acută, cronică, ciroză, iar în final carcinom hepatocelular.

Abordarea îngrijirilor pacienților cu hepatită virală C în stadiul cronic, a avansat în ultimul deceniu datorită înțelegerii mecanismelor fiziopatologice și a îmbunătățirii terapiei farmacologice. Un aspect important în promovarea unei îngrijiri orale este dezvoltarea unui plan integrat de tratament care să cuprindă specialiști din domeniile medicinei generale, dentare, nutriție, nursing și psihologie. Rolul medicului dentist va consta în pregătirea pacientului înaintea, în timpul și după instalarea tratamentului medical general, dar va avea nevoie și de îndrumarea echipei multidisciplinare.

Interacțiunea dintre membrii echipei multidisciplinare este esențială. Evitarea complicațiilor necesită monitorizarea eficientă a pacientului, screening-ul și tratamentul precoce al potențialelor afecțiuni orale. Medicul dentist trebuie să fie la curent cu posibilitățile de abordare a tratamentelor pentru pacienții cu afecțiuni hepatice și patologia asociată.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În această secțiune, cele trei capitole incluse, oferă informații cu privire la formele clinice și mecanismele patogenetice implicate în interacțiunea bolii parodontale cu afecțiunile hepatice, sintetizează principalele afecțiuni ale mucoasei orale și principalele mecanisme implicate în asocierea cu patologia hepatică și descrie modalitatea de stabilire a conduitei terapeutice dentare necesară în patologia hepatică.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Întrucât această teză de doctorat își propune să expună modalitatea prin care cele două patologii sunt influențate reciproc, s-a realizat un studiu observațional, o recenzie a literaturii de specialitate, urmat de un studiu in vitro pe animale de laborator.

Obiectivele primului studiu clinic sunt reprezentate de:

- studierea influenței bolii parodontale asupra fibrozei hepatice;
- compararea parametrilor parodontali între diferite grade de fibroză hepatică;
- stabilirea unei legături patogenetice între cele două patologii.

Cel de-al doilea studiu s-a axat pe realizarea unei sinteze a literaturii de specialitate în cazul conduitei terapeutice necesare pacienților cu lichen plan oral și hepatită virală C. Obiectivele acestui studiu au constat în:

- identificarea principalelor strategii de tratament;
- stabilirea eficienței utilizării unei asocieri medicamentoase;
- compararea eficienței terapiei interferonice și antiviralelor cu acțiune directă.

Prin realizarea studiului experimental pe animale de laborator, s-a dorit simularea concomitentă a bolii parodontale și a fibrozei hepatice. Pentru a evalua influența celor două patologii, această cercetare a avut următoarele obiective:

- realizarea unor metode chirurgicale de inducere a parodontopatiei și a fibrozei hepatice, având caracteristici similare cohortei umane;
- evaluarea parametrilor de stres oxidativ și metaloproteinazelor;
- evaluarea ecografică a fibrozei hepatice;
- evaluarea la micro-ct a parametrilor de retracție osoasă de la nivelul dinților;
- evaluarea histologică a structurilor parodontale și hepatice.

Toate cele trei studii au fost realizate în conformitate cu standardele impuse de Comisia de Etică a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" și în concordanță cu legislația actuală privind realizarea cercetării clinice și experimentale.

Studiu 1 - Prevalența bolii parodontale în fibroza hepatică în funcție de stadializarea Metavir

Introducere/Obiective

Până în momentul de față nu există un consens foarte bine stabilit cu privire la corelația patologiei hepatice cu boala parodontală. Studiile anterioare au demonstrat faptul că patologia hepatică este implicată în progresia bolii parodontale, având influențe asupra structurilor gingivale și a sănătății orale. În cazul pacienților cu fibroză hepatică s-a observat prezența igienei orale deficitare, lipsa tratamentelor stomatologice, precum și incidența crescută la boala parodontală și la carcinomul oral. Având în vedere amploarea asocierii celor două patologii, această cercetare a avut ca obiective evaluarea clinică a prezenței bolii parodontale și compararea parametrilor parodontali în stadiile de fibroză hepatică conform scorului Metavir, precum și stabilirea unei legături patogenetice.

Material și metodă

În cadrul acestui studiu prospectiv, observațional, s-a realizat examinarea oro-dentară a unui număr de 100 de pacienți cu diagnosticul de hepatită virală B, C, hepatită etanolică sau autoimună. Evaluarea pacienților a constat într-un set complet de biomarkeri de laborator pentru a confirma diagnosticul de patologie hepatică. Pacienții incluși au urmat o examinare clinică parodontală care a cuprins evaluarea indexului de igienă orală, indexul de sângerare gingivală, adâncimea la sondare și pierderea de atașament gingival.

Rezultate

Pacienții au fost împărțiți în două grupe în funcție de scorul lor Metavir, grupul F0-F2 (n = 33) și grupul F3-F4 (n = 63). Indicele de igienă orală (p = 0,125), de sângerare gingivală (p = 0,021) a fost mai mic în grupul F0-F2 comparativ cu F3-F4. Adâncimea la sondare (p = 0,66) pentru pacienții cu F0-F2 a fost mai mare comparativ cu F3-F4. Pierderea de atașament gingival a fost mai mică în F0-F2 comparativ cu F3-F4 (p = 0,04). Boala parodontală sa constatat la 16 pacienți cu F0-F2 și la 44 de pacienți cu F3-F4 (p = 0,109). În al doilea rând, acești pacienți au fost împărțiți în două grupe în funcție de etologia hepatitei: grupul 1 (virusul hepatitei B, hepatita alcoolică, hepatita autoimună) (n = 38) și grupul 2 (virusul hepatitei C). Atât indicele de igienă orală cât și de sângerare gingivală au fost mai mici în grupul 1 comparativ cu grupul 2 (p <0,001 și p <0,001). Adâncimea la sondare a fost mai mare în grupul 1 comparativ cu grupul 2 (p = 0,578). Pierderea de atașament a evidențiat faptul că pacienții din grupul 1 au avut valori mai scăzute comparativ cu grupul 2 (p = 0,000). Boala parodontală a fost observată la 45 de pacienți din grupa 1 și la 38 pacienți în grupa 2 (p <0,001).

Concluzii

Rezultatele acestui studiu au arătat că diferitele stadii de fibroză hepatică sunt asociate cu boala parodontală. Pacienții cu stadii avansate de fibroză hepatică au prezentat valori mai ridicate ale parametrilor parodontali. Între cele două patologii nu s-a reușit stabilirea unei legături patogenetice.

Studiu 2 - Aspecte clinice și terapeutice ale lichenului plan oral în hepatita virală C

Obiective

1. Identificarea și precizarea mecanismului etiopatogenetic în asocierea lichen plan oral - hepatită virală C.
2. Precizarea indicațiilor actuale de tratament în managementul lichenului plan oral.
3. Stabilirea eficienței utilizării terapiei farmacologice în eradicarea lichenului plan oral.
4. Compararea eficienței terapiei cu interferon și a terapiei fără interferon în rezoluția lichenului plan oral din hepatita virală C.
5. Stabilirea perspectivelor de cercetare pentru combaterea lichenului plan.

Material și metodă

În vederea realizării obiectivelor, s-a realizat o căutare electronică, în PubMed, pentru a identifica studiile publicate în limba engleză. Pentru căutare, s-au utilizat următoarele cuvinte cheie: "oral lichen planus", "hepatitis C virus", "corticosteroid", "retinoid", "immunomodulatory agent", "surgical procedure", "photochemotherapy", "laser therapy", "interferon", "direct acting antiviral". Au fost selectate studii clinice, trialuri, meta-analize, reviewuri și cazuri-raport.

Rezultate

Corticosteroizii topici sunt considerați prima linie a managementului lichenului plan oral. Inhibitorii calcineurinei sau retinoizii pot fi benefici pentru leziunile recalcitrant. Terapia sistemică trebuie utilizată pentru leziuni extensive, refractare, cu implicarea locurilor extraorale. Intervențiile chirurgicale trebuie utilizate pentru leziuni izolate. În timpul terapiei cu terapie cu interferon și ribavirină, lichenul plan oral poate fi persistent. În comparație, noua terapie care utilizează antiviralele cu acțiune directă a arătat o creștere a ratelor de răspuns ale lichenului plan oral, cu mai puține efecte secundare. Tratamentul cu antivirale cu acțiune directă pentru pacienții cu infecție cu lichen plan și hepatită virală C trebuie luat în considerare, optimizând rezultatele tratamentului atât pentru ficat, cât și pentru lichenul plan.

Concluzii

Lichenul plan oral este o patologie des întâlnită în practica stomatologică. Se recomandă obligatoriu diagnosticul precis și inițierea unui tratament adecvat cât mai repede posibil. O înțelegere a mecanismelor etiopatogenetice devine o componentă importantă în stabilirea conduitei terapeutice. Tratamentul cu antivirale cu acțiune directă pentru pacienții cu lichen plan și hepatită virală C trebuie luat în considerare în vederea îmbunătățirii funcției hepatice și orale.

Studiu 3 - Evaluarea efectelor fibrozei hepatice asupra bolii parodontale - model experimental pe animale de laborator

Obiective

1. Realiza un model experimental pe șobolanii Wistar de inducere concomitentă a bolii parodontale și a fibrozei hepatice prin metode chirurgicale.
2. Evaluarea influenței fibrozei hepatice asupra structurilor parodontale
3. Evaluarea posibilității ca boala parodontală să inducă o afecțiune hepatică.
4. Cuantificarea parametrilor biochimici, de stres oxidativ și metaloproteinaza 8. S-a realizat evaluarea ecografică a fibrozei hepatice, evaluarea la micro-ct a retracției osoase la nivelul dinților și evaluarea histologică a structurilor parodontale și hepatice.

Material și metodă

Studiul a inclus un număr de 25 de șobolani rasa Wistar. Animalele au fost divizate în 3 loturi: lot I (martor absolut, n=5), lot II (boală parodontală experimentală, n=15), lot III (fibroză hepatică + boală parodontală experimentală, n=15). Boala parodontală a fost indusă prin plasarea unei ligaturi la nivelul incisivilor inferiori. Fibroza hepatică a fost instalată prin tehnica de ligatură a ductului biliar. În ziua 0, doar lotul I a fost sacrificat, iar în ziua 10 și 20, au fost sacrificate câte 5 animale din loturile II, III. Sângele, țesuturile gingivale și hepatice au fost colectate de la fiecare individ. Cuantificarea parametrilor parodontali a cuprins indexul gingival, mobilitatea dentară și retracția osoasă. Ecografic s-a determinat ecostructura parenchimului hepatic, ascita și diametrul venei porte. Analizele de laborator au vizat aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza, malodialdehida, glutatationul oxidat, glutatationul redus și metaloproteinaza 8. Evaluarea histologică s-a realizat din structurile gingivale și hepatice.

Rezultate

În lotul I nu s-au observat modificări din punct de vedere al parametrilor parodontali, ecografici și histologici. În lotul II, parametrii parodontali au confirmat inducerea chirurgicală a bolii parodontale fiind observată o creștere ascendentă a nivelurilor transaminazelor, a stresului oxidativ și a metaloproteinazelor în ziua 10 și 20. Histologic au fost confirmate modificări ale structurilor gingivale cu prezența inflamației gingivale, a neutrofilelor, macrofagelor, fibroză discretă și retracție osoasă. La nivel hepatic, a fost observat un infiltrat inflamator activ portal, fără necroză și leziuni hidropice. În lotul III, parametrii parodontali au fost mai accentuați, fiind surprinsă o creștere marcantă a tuturor parametrilor. Ecografic a fost confirmată instalarea fibrozei hepatice. Histologic, la comparația lot II-III, la nivelul structurilor gingivale a fost confirmat că fibroza hepatică determină un infiltrat inflamator mai sever fiind prezente un număr mai ridicat de osteoclaste, neutrofile, macrofage și retracție osoasă.

Concluzii

Rezultatele acestui studiu au indicat că tehnica chirurgicală este eficientă în inducerea bolii parodontale și a fibrozei hepatice. Procesul de fibroză hepatică are implicații importante asupra structurilor parodontale. Boala parodontală indusă experimental a fost capabilă să determine inflamație hepatică.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Boala hepatică reprezintă o patologie agresivă cu un grad ridicat de mortalitate pentru care realizarea unui diagnostic precis și rapid este esențial. Manifestările clinice ale bolii hepatice include și afecțiunile orale. Literatura de specialitate conține un număr limitat de publicații cu privire la incidența manifestărilor orale în patologia hepatică, prevalența statusului oro-dentar și a parametrilor parodontali.

Teza de doctorat prezintă cercetări clinice și experimentale cu privire la manifestările orale întâlnite la pacienții cu patologie hepatică și oferă un suport cu privire la mecanismul etiopatogenetic, modalitatea de diagnostic și abordare terapeutică a lor, în contextul medicinei bazate pe evidențe.

Boala parodontală recunoscută în stadii incipiente poate schimba conduita terapeutică a pacienților cu hepatopatie. Multiple publicații afirmă că este necesară aplicarea unei conduite terapeutice parodontale adecvate și realizarea colaborării interdisciplinare pentru obținerea unui răspuns sistemic parodontal și hepatic.

Studiul clinic din cadrul acestei lucrări, prin evaluarea parametrilor parodontali în diferite grade de fibrozare hepatică, a indicat o prevalență ridicată a parodontopatiei, iar pacienții cu stadii avansate au prezentat un nivel ridicat al parametrilor parodontali.

Aceste date constituie puncte noi de pornire spre realizarea unei linii de cercetare axată pe noi factori etiopatogenetici implicați în interacțiunea celor două patologii.

Lichenul plan oral este o afecțiune care se manifestă în special la pacienții cu hepatită virală C, fiind des întâlnită de medicii dentiști în practica curentă. Lichenul plan oral se manifestă în special la nivelul mucoasei orale și gingivale, dar poate fi prezent și în asociere cu alte manifestări extraorale.

Recenzia realizată în cadrul acestei teze a oferit date cu privire la mecanismul etiopatogenetic și modalitatea de diagnostic al lichenului plan oral în hepatita virală C, fiind corelate cu indicațiile și eficiența utilizării metodelor terapeutice.

Datorită înțelegerii mecanismelor patogenetice care au oferit un suport spre dezvoltarea unor noi terapii farmacologice spre eradicarea virusului hepatic C, noua terapie antivirală trebuie luată în considerare pentru optimizarea tratamentului, atât pentru ficat, cât și pentru lichenul plan oral.

Studiul experimental pe animale de laborator a indicat că prin inducerea chirurgicală a bolii parodontale, prin plasarea unei ligaturi la nivelul incisivilor, a determinat inflamația parenchimului hepatic.

În cadrul aceluiași studiu, prin inducerea concomitentă a bolii parodontale și a fibrozei hepatice, a fost observat faptul că fibroza hepatică a contribuit la intensificarea răspunsului inflamator parodontal.

Prin cuantificarea parametrilor de stres oxidativ și al metaloproteinazei 8 din ser, gingie și ficat, acest studiu reprezintă o deschidere spre noi cercetări în ceea ce privește asocierea boală parodontală-fibroză hepatică.

Rezultatele cercetărilor din această teză de doctorat oferă noi direcții de cercetare în abordarea multidisciplinară a pacientului cu patologie hepatică.

Având în vedere prevalența crescută a manifestărilor orale în boala hepatică în rândul populației, subliniem importanța medicului dentist și a medicului hepatolog în prevenția primară legată de sănătatea orală.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Implications of liver pathology in dental treatments

PhD Student **Alexandru Meșter**

PhD Scientific Coordinator Prof.dr. **Radu Septimiu Cămpian**

CLUJ-NAPOCA 2018



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Periodontal disease in liver pathology	17
1.1. Introduction in periodontal disease	17
1.2. Pathogenetic mechanisms of periodontal disease	17
1.3. Treatment of periodontal disease	19
1.4. Interactions of periodontal disease with liver diseases	21
1.4.1. Effects of periodontal disease on systemic diseases	21
1.4.2. the association of periodontal disease with liver pathology	23
1.4.3. Pathogenetic mechanisms of periodontal disease correlated with liver pathology	24
1.4.3.1. Bacterial interaction	24
1.4.3.2. Profile of inflammatory mediators	25
1.4.3.3. Profile of oxidative stress	26
1.5. Management of periodontal disease in liver diseases	26
2. Oral mucosal diseases in liver pathology	29
2.1. Introduction	29
2.2. Oral mucosal lesions in liver pathology and the association with other systemic diseases	29
2.2.1. Oral mucosal lesions in association with liver pathology and viral infections	31
2.2.2. Oral mucosal lesions in association with liver pathology and fungal infections	33
2.2.3. Oral mucosal lesions in association with liver pathology and dermatological pathology	33
2.2.4. Oral mucosal lesions in association with liver pathology and hematological pathology	35
3. Establish the course of dental treatment in liver pathology	37
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis/objectives	41
2. Study 1 – Prevalence of periodontitis in hepatic fibrosis regarding Metavir score	43
2.1. Introduction	43
2.2. Working hypothesis/objectives	44
2.3. Material and methods	44
2.4. Results	45
2.5. Discussion	47
2.6. Conclusions	49

3. Study 2 – Clinical and therapeutic aspects of oral lichen planus in hepatitis C virus	51
3.1. Introduction	51
3.2. Objectives	53
3.3. Material and methods	53
3.4. Results	53
3.5. Discussion	56
3.6. Conclusions	63
4. Study 3 – Evaluation of the effects of hepatic fibrosis on periodontitis – an experimental model on laboratory animals	65
4.1. Introduction	65
4.2. Objectives	66
4.3. Material and methods	66
4.4. Results	72
4.5. Discussion	84
4.6. Conclusions	87
5. General conclusions	89
6. Originality and innovative contributions of the thesis	91
REFERENCES	93

Key words: periodontal disease, oral lichen planus, hepatic fibrosis, oxidative stress, matrix metalloproteinase, experimental model

INTRODUCTION

Since the discovery of the first forms of viral hepatitis, the diagnosis and therapeutic approach of patients with liver pathology remains a challenge for the medical team. Today, even with a substantial increase in knowledge, universal precautions, and public health programs, transmission of hepatitis is still a problem.

Epidemiological and clinical studies have indicated the association of periodontal disease with liver pathology. This association can be explained due to poor oral hygiene, dental plaque, calculus and severe carious lesions. The existence of periodontal pathology can affect the immunity of the patient, being a source of bacteremia and inflammation. Teeth, periodontium and dental plaque may be the main source of infection because of the anaerobic bacteria present in these sites. To explain the way in which oral pathogens participate in the pathogenesis of periodontal infections, the following mechanisms have been proposed: cytokine action, oral inhaled periodontal bacteria, and enzymes associated with periodontitis.

Dental practitioners are susceptible of interacting viral infections. The World Health Organization have stated that viral hepatitis infections are the main causes of liver disease. If it is not properly prevented and treated, liver pathology evolves into acute, chronic hepatitis, cirrhosis, and in the end, could lead to hepatocellular carcinoma.

The treatment of patients with chronic hepatitis C has advanced over the past decades due to the understanding of pathophysiological mechanisms and the improvement of pharmacological therapy. An important aspect in promoting oral health care is the development of an integrated treatment plan comprising specialists in general medicine, dentistry, nutrition, nursing and psychology. The role of the dentist will be to prepare the patient before, during and after the general medical treatment, but will need the guidance of the multidisciplinary team.

Communication between multidisciplinary team members is essential. Avoiding complications requires effective patient monitoring, screening and early treatment of potential oral conditions. The dentist should be aware of the possibilities of addressing treatments for patients with liver disease and associated pathology.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

In this section, three chapters were included, to provide information on the clinical forms and pathogenesis mechanisms involved in the interaction between periodontal disease and liver diseases, it is synthesized the main aspects of the oral mucosa lesions and the main mechanisms involved in the association with hepatic pathology and describes how to establish the correct course of necessary dental treatments in liver pathology.

PERSONAL CONTRIBUTION

Since this thesis aims to establish in which way these two pathologies are mutually influenced, an observational study, a review of the literature, followed by an in vitro study on laboratory animals, were carried out.

The objectives of the first clinical study were:

- to study the influence of periodontal disease on hepatic fibrosis;
- to compare the periodontal parameters between different stages of hepatic fibrosis;
- to establish a pathogenesis link between the two pathologies.

The second study focused on the synthesis of the current literature on the therapeutic treatment of patients with lichen planus and hepatitis C virus. The objectives of this study were:

- to identify the main therapeutic strategies;
- to establish the effectiveness of using a drug combination;
- to compare the effectiveness of direct interferon therapy and direct acting antivirals.

The experimental study on laboratory animals, was carried out by inducing concomitant periodontal disease and hepatic fibrosis. To evaluate the influence of these two pathologies, this study had the following objectives:

- to perform surgical methods for the induction of periodontitis and hepatic fibrosis, having similar characteristics to the human cohort;

- to assess oxidative stress and matrix metalloproteinase parameters;
- ultrasound evaluation of hepatic fibrosis;
- micro-ct evaluation of the alveolar bone retraction in the teeth;
- histological evaluation of periodontal and hepatic structures.

All three studies were carried out in accordance with the standards imposed by the Ethics Commission of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy and in accordance with the current legislation on clinical and experimental research.

Study 1 - Prevalence of periodontitis in hepatic fibrosis regarding Metavir score

Introduction/Objectives

At the moment, there is no well-established consensus on the correlation of liver pathology with periodontal disease. Previous studies have indicated that liver diseases are involved in the progression of periodontitis, having an influence on the gingival tissues and oral health. In patients with hepatic fibrosis, the presence of poor oral hygiene, lack of dental treatments, as well as increased incidence of periodontal disease and oral carcinoma have been observed. Considering the magnitude of association of the two pathologies, this research aimed to evaluate the presence of periodontitis and to compare the periodontal parameters in different stages of liver fibrosis according to the Metavir score, as well as the establishment of a pathogenesis link.

Material and methods

In this prospective, observational study, a dental examination of 100 patients diagnosed with hepatitis B, C virus, alcoholic hepatitis or autoimmune hepatitis was performed. Patient assessment consisted of a complete set of laboratory biomarkers to confirm the diagnosis of liver pathology. The included patients underwent a periodontal examination which evaluates the oral hygiene index, gingival bleeding index, probing depth and clinical attachment loss.

Results

Patients were divided in two groups according to their Metavir score, group F0-F2 (n = 33) and group F3-F4 (n = 63). The oral hygiene index (p = 0.125), gingival bleeding (p = 0.021) was lower in the F0-F2 group compared to F3-F4. The probing depth (p = 0.66) for patients with F0-F2 was higher compared to F3-F4. Loss of gingival attachment was lower in F0-F2 compared to F3-F4 (p = 0.04). Periodontal disease was found in 16 patients with F0-F2 and 44 patients with F3-F4 (p = 0.109). Secondly, these patients were divided in two groups according to the hepatitis etiology: group 1 (hepatitis B virus, alcoholic hepatitis, autoimmune hepatitis) (n = 38) and group 2 (hepatitis C virus). Both, the oral and gingival bleeding index were lower in group 1 versus group 2 (p <0.001 and p <0.001). The probing depth was higher in group 1 versus group 2 (p = 0.578). Loss of attachment revealed that patients in group 1 had lower values compared to group 2 (p = 0.000). Periodontal disease was observed in 45 patients in group 1 and 38 patients in group 2 (p <0.001).

Conclusions

The results of this study have shown that different stages of hepatic fibrosis are associated with periodontal disease. Patients with advanced liver fibrosis had higher values of periodontal parameters. There was found no pathogenesis link between the two pathologies.

Study 2 - Clinical and therapeutic aspects of oral lichen planus in hepatitis C virus

Objectives

1. To identify the pathogenesis mechanisms implicated in the association of oral lichen planus - hepatitis C virus.
2. Indications of treatment in oral lichen planus.
3. To determine the effectiveness of pharmacological therapy in the eradication of oral lichen planus.
4. To compare the effectiveness of interferon therapy and interferon-free therapy in the resolution of oral lichen planus in hepatitis C virus.
5. To establish research perspectives for eradicating oral lichen planus.

Material and methods

In order to achieve the following objectives, an electronic search was conducted in PubMed, to identify English-language studies. For search, the following keywords were used: "lichen planus oral", "hepatitis C virus", "corticosteroid", "retinoid", "immunomodulator", "surgical procedure", "photochemotherapy"; "interferon", "antiviral with direct action". Clinical trials, trials, meta-analyses, reviews, and case reports have been included.

Results

Topical corticosteroids are considered the first line in the management of oral lichen planus. Calcineurin inhibitors or retinoids are used for recalcitrant lesions. Systemic therapy should be used for extensive, refractory lesions involving extraoral sites. Surgery should be indicated for isolated lesions. During therapy with interferon and ribavirin, oral lichen planus may be persistent. In comparison, the new therapy using direct acting antivirals showed an increase of response rates, with fewer side effects. Direct acting antivirals for patients with oral lichen planus and hepatitis C virus should be considered, optimizing treatment outcomes for both liver and oral lichen planus.

Conclusions

Oral lichen planus is a common pathology in dental practice. It is imperative to accurately diagnose and initiate a proper treatment as soon as possible. An understanding of the pathogenesis mechanisms becomes an important component in establishing the therapeutic course. Using the treatment with direct acting antivirals for patients with oral lichen planus and hepatitis C virus should be considered.

Study 3 - Evaluation of the effects of hepatic fibrosis on periodontitis – an experimental model on laboratory animals

Objectives

1. To develop an experimental model on Wistar rats for simultaneous induction of periodontal disease and hepatic fibrosis using surgical methods.
2. To evaluate the influence of hepatic fibrosis on periodontium.
3. To evaluate the possibility that periodontal disease may induce a liver disorder.
4. To assess biochemical parameters, oxidative stress and metalloproteinase 8. The ultrasound evaluation of hepatic fibrosis, the micro-ct evaluation of bone loss in the teeth and the histological evaluation of periodontal and hepatic structures were performed.

Material and methods

The study included 25 Wistar rats. The animals were divided into 3 lots: lot I (control, n = 5), lot II (experimental periodontal disease, n = 15), lot III (hepatic fibrosis + experimental periodontal disease, n = 15). Periodontitis was induced by placing a ligature the lower incisors. Liver fibrosis has been induced by the ligation technique of the bile duct. On day 0, only lot I was sacrificed, and on day 10 and day 20, 5 animals from lot II, III were sacrificed. Blood, gingival and liver tissues were collected from each individual. The assessment of periodontal parameters included the gingival index, dental mobility and bone loss. The echostructure of the hepatic parenchyma, ascites and the diameter of the portal vein was determined by ultrasound. Laboratory analyzes focused on aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, malodialdehyde, oxidized glutathione, reduced glutathione and matrix metalloproteinase 8. Histological evaluation was performed from gingival and hepatic structures.

Results

Changes in periodontal, ultrasound and histological parameters were not observed in lot I. In lot II, the periodontal parameters confirmed the surgical induction of periodontal disease, showing an increase of transaminases, oxidative stress and matrix metalloproteinase parameters at day 10 and 20. Histological changes were confirmed in gingival structures with the presence of gingival inflammation, neutrophils, macrophages, discrete fibrosis and bone loss. At the liver, a portal active inflammatory infiltrate without necrosis and hydrophobic lesions was observed. In lot III, the periodontal parameters were more pronounced, with a marked increase in all parameters. The ultrasound was confirmed for the installation of hepatic fibrosis. Histologically, in the comparison of lot II-III, gingival structures

confirmed that hepatic fibrosis have determined a more severe inflammatory infiltrate, with a higher number of osteoclasts, neutrophils, macrophages and bone retraction.

Conclusions

The results from this study have indicated that surgical technique is effective in promoting periodontal disease and hepatic fibrosis. The hepatic fibrosis process has important implications in periodontal structures. Periodontal disease induced experimentally was able to cause liver inflammation.

Originality and innovative contributions of the thesis

Hepatic disease is an aggressive pathology with a high mortality rate, for which, a precise and rapid diagnosis is essential. Clinical manifestations of liver disease include oral abnormalities. Current literature includes a limited number of publications on the incidence of oral manifestations in liver pathology, prevalence of oro-dental status and periodontal parameters.

This thesis presents clinical and experimental research on oral manifestations in patients with liver pathology and provides support for the pathogenesis mechanisms, diagnosis and therapeutic approach in the context of evidence-based medicine.

Periodontal disease recognized in the early stages may change the therapeutic course of patients with liver disease. Numerous publications have stated that appropriate periodontal therapies and interdisciplinary collaboration should be applied to achieve a periodontal and hepatic systemic response.

The clinical study have evaluated the periodontal parameters in various degrees of liver fibrosis, indicating a high prevalence of periodontitis. Patients with advanced stages exhibited a higher level of periodontal parameters.

These data could represent new starting points for the development of a research line focused on new etiopathogenetic factors involved in the interaction of the two pathologies.

Oral lichen planus is a disease that is particularly in patients with hepatitis C virus, and is commonly diagnose by dental practitioners. Oral lichen planus is located especially onto the oral and gingival mucosa, but can be in association with other extraoral manifestations.

The review carried out in this thesis provided data on the etiopathogenesis mechanisms and diagnosis of oral lichen planus in hepatitis C virus, correlated with the indications and the efficiency of the therapeutic methods.

Due to the understanding of pathogenesis mechanisms that have provided support for the development of new pharmacological therapies to eradicate hepatic C virus, direct acting antivirals should be considered for optimizing treatment for both, liver and oral lichen planus.

The experimental study have indicated that by surgical induction of periodontal disease by placing a ligature onto the incisors, have caused the inflammation of the hepatic parenchyma.

In the same study, simultaneous induction of periodontal disease and hepatic fibrosis, was observed that hepatic fibrosis contributed in increasing periodontal inflammatory response.

By quantifying oxidative stress parameters and metalloproteinase 8 in serum, gingiva, and liver, this study is an opening to new research into the association of periodontal disease and hepatic fibrosis.

The results of the studies from this thesis provide new directions for research into the multidisciplinary approach of the patient with liver pathology.

Given the increase prevalence of oral manifestations in hepatic disease among the population, we emphasize the importance of dental practitioners and hepatologist in the primary prevention of oral health.