

Оралне промене код деце оболеле од акутне леукемије

Мирјана Ивановић¹, Оливера Јовичић¹, Јелена Мандић¹, Душко Богетић²,
*Marcello Maddalone*²

¹Клиника за децу и превентивну стоматологију, Стоматолошки факултет,
Универзитет у Београду, Београд, Србија;

²*Clinica Odontoiatrica, Università degli Studi di Milano – Bicocca*, Монца, Италија

КРАТАК САДРЖАЈ

Акутна леукемија је једно од најчешћих малигних обољења које се јавља у дечјем узрасту. Циљ овог рада је био да се укаже на појаву оралних промена код деце оболеле од леукемије, које могу додатно угрозити њихово здравље. Оралне промене у склопу акутних леукемија последица су леукемичне инфилтрације ткива усне дупље, као и склоности ових болесника ка инфекцијама. Оралне промене које прате акутне леукемије или се јављају током лечења углавном су неспецифичне. Настају због метаболичких поремећаја у епителу оралне слузокоже, који је осетљив на најмањи поремећај снабдевања крвљу. Промене су најизраженије на гингиви, пародонцијуму и епителу језика, док су на слузокожи уста ређе и манифестују се улцерацијама и инфекцијама. Оралне промене се јављају најчешће у виду увећане, сунђерасте и мекане гингиве. Такође се јављају крварење из гингиве и бледило оралне слузокоже са појавом петехијалног крварења и екхимоза. Оралне промене могу настати и као акутне компликације примењене агресивне цитотоксичне терапије, у виду мукозитиса, десквamacија и улцерација слузокоже уста, које су ризик за настајак локалних и системских инфекција. С обзиром на то да оралне промене могу значајно да отежају и угрозе излечење деце с акутним леукемијама, неопходно је указати на њих, као и на мере које је потребно предузети, како би се ове тегобе ублажиле.

Кључне речи: оралне промене; гингивитис; мукозитис; деца; акутна леукемија

УВОД

Акутна леукемија, тумори централног нервног система и лимфоми су три најчешће групе малигних болести које се јављају у дечјем узрасту [1, 2]. Акутне лимфобластне леукемије (АЛЛ) су најчешће од ових обољења и чине скоро трећину новонасталих случајева дијагностикованих годишње [3, 4]. Општи клинички симптоми свих типова леукемија су слични и укључују тешке поремећаје функције коштане сржи. Због бујања леукопоетичног ткива и инфилтрације коштане сржи незрелим, имунолошки некомпетентним ћелијама, јављају се анемија и тромбocитопенија. Деца с овим обољењима су посебно склона свим врстама инфекција.

Оралне промене у склопу акутних леукемија последица су леукемичне инфилтрације ткива усне дупље, као и осетљивости ових болесника на инфекције [5].

Циљ овог рада је био да се укаже на појаву оралних промена код деце оболеле од акутне леукемије, које могу значајно угрозити њихов живот.

ОРАЛНЕ ПРОМЕНЕ

Оралне промене које прате акутне леукемије или се јављају током лечења углавном су неспецифичне. Настају због метаболич-

ких поремећаја у епителу оралне слузокоже, који је осетљив на најмањи поремећај снабдевања крвљу. Промене су најизраженије на гингиви, пародонцијуму и епителу језика, док су на слузокожи уста ређе и манифестују се улцерацијама и инфекцијама [1, 3]. На настајак и тежину оралних промена могу утицати и локални узроци, као што су неадекватна орална хигијена и запаљењски процеси у устима. Оралне промене се код особа с акутном леукемијом најчешће испољавају у виду увећане, сунђерасте и мекане гингиве због инфилтрације леукемичним ћелијама. Јављају се и крварење гингиве и бледило слузокоже уста са петехијалним крварењима и екхимозама. Крварење гингиве је најчешћи знак обољења код болесника с леукемијама и почетни орални симптом код 17,2% особа с акутном, односно код 4,4% с хроничном леукемијом [2].

Стоматолог може понекад први да се сусретне с овим обољењем или посумња на њега, и то на основу промена на гингиви [1]. За разлику од здраве гингиве, која је бледоружичасте боје, зрнасте структуре и тврде конзистенције, гингива код болесника с акутном леукемијом постаје црвена, отечена, мека и сунђераста, склона крварењу, а услед леукемичног инфилтрата може доћи и до њене хиперплазије. Некада ова хиперплазија може бити толико изражена да потпуно прекрива зубе и омета жвакање. Запаљење гингиве

Correspondence to:

Mirjana IVANOVIĆ
Klinika za dečju i
preventivnu stomatologiju
Stomatološki fakultet
Dr Subotića 11, 11000 Beograd
Srbija
mira.ivanovic@stomf.bg.ac.rs

може довести до стварања гингивалних цепова, који су запаљени и дубљи уколико их колонизују орални микроорганизми. Некада је гингива цијанотична, с плавичастом пребојеношћу маргиналне гингиве, и може се јавити крварење у интерденталним папилама. Због изражене склоности гингиве ка крварењу, неретко се око зуба уочавају коагулуми крви. Крварење гингиве може бити знак секундарне тромбоцитопеније, која настаје као резултат замена ћелија нормалне коштане сржи леукемичним ћелијама. Спонтано крварење, нарочито из гингиве, обично се јавља када се број тромбоцита смањи испод $20 \times 10^9/l$ [6]. Болесници с развијеним обољењима пародонцијума више су склони овим крварењима од оних код којих је стање здравља пародонцијума било задовољавајуће [2]. На врховима интерденталних папила и на маргиналној гингиви јављају се веома болне улцерације, које се брзо шире на припојну гингиву. Ређе бивају захваћена дубља ткива пародонцијума код деце. Ако се то деси, долази до уништавања периодонталних влакана и алвеоларне кости, што за последицу има расклађење зуба.

Склоност ка крварењу, поред гингиве, може се манифестовати у виду петехија распоређених по алвеоларној мукози. Гранулоцитопенија која се развија секундарно доводи до смањења отпорности на патогене микроорганизме и може бити праћена улцерацијама и инфекцијама меких оралних ткива [2]. Улцерозне промене се јављају по слузокожи уста, меком непцу и језику, а петехијално крварење, па чак и крвни подливи, захватају цео орофаринкс. Ова крварења су често изазвана оштећењем мукозе, зубима захваћеним каријесом, оштрим ивицама или неадекватним лечењем зуба. Услед претежно кашасте исхране и повишене телесне температуре, језик је обично сув, са рагадама и прекривен прљавожутим наслагама. Усне су такође испуцале, са знацима петехијалног крварења. Све ово је наглашено изразито лошим општим стањем болесника, слабом оралном хигијеном, постојањем локалних механичких иритација, што ремети оралну хомеостазу и представља идеално место за развој инфекције.

Већа склоност ка инфекцијама особа оболелих од акутне леукемије произлази услед промене равнотеже између микроорганизма и домаћина, те услед промене квалитативног и квантитативног састава оралне флоре. Разлози за то могу бити вишеструки. Један од значајних је угрожен имунитет организма. Код акутних леукемија поремећен је пре свега, неспецифичан имуни одговор, те долази до драстичног смањења броја функционално способних леукоцита у периферној крви и пљувачки, што доводи до тога да су ови болесници лишени једног од најважнијих заштитних механизма [7]. Поред неспецифичног имунитета, код ових болесника је увек у мањој или већој мери поремећен и хуморални имунитет. Дисбаланс између појединих класа имуноглобулина може утицати на запаљенске процесе у усној дупљи [6, 7].

На чешћу појаву оралних инфекција може утицати и смањено лучење пљувачке, које настаје услед примењене хемиотерапије [8]. Орална хигијена је отежана

због објективно тешког општег стања болесника, као и крварења из гингиве услед тромбоцитопеније. Због тога долази до несметаног накупљања биофилма и повећања броја микроорганизма, нарочито анаеробних.

Лекови, поготово антибиотици, често се препisuју болесницима са АЛЛ и акутном мијелоидном леукемијом, када се ниво гранулоцита смањи испод $1000/m^3$ периферне крви, јер тада постоји велика склоност ка инфекцијама. При том смањење броја микроорганизма који су осетљиви на антибиотике може изазвати повећање броја других група микроорганизма и поремећај квалитативног и квантитативног односа између њих. Осим антибиотика, и цитостатици могу довести до поремећаја састава оралне флоре [9].

На појаву оралних инфекција може утицати и начин исхране, који се мења током болести. Обојели, због тешког општег стања, поремећеног чула укуса, смањеног лучења пљувачке и болних лезија у устима, конзумирају претежно меку и кашасту храну, што поспешује накупљање биофилма и повећање броја микроорганизма у устима. Промене састава оралне флоре могу настати насељавањем усне дупље патогеним микроорганизмима који се ту нормално не налазе [8].

Као последица квалитативних и квантитативних промена оралне флоре, имуносупресије, ксеростомије, промене рН вредности пљувачке, промене начина исхране и смањеног нивоа одржавања оралне хигијене, јављају се секундарне инфекције заступљених оралних улцерација, које су настале директним стоматотоксичним дејством цитостатика или услед механичке повреде. Болесници се жале на јаке болове, исхрана је отежана и имају повишену телесну температуру [9, 10].

Неки хемиотерапијски агенси доводе до супресије коштане сржи, изазивајући имуносупресију и крварење. Током тих периода код болесника је повећан ризик за развој оралних бактеријских, гљивичних и вирусних инфекција. Све ово може повећати ризик од системске инфекције, посебно ако постоји оштећење оралне мукозе, што омогућава микроорганизмима да уђу у крвоток. Оралне инфекције могу бити значајна компликација код болесника које се лече хемиотерапијом. То нису само интензивни мукозитиси, већ с повредом мукозе оралне инфекције могу довести до септикемије и смрти болесника са дубоком имуносупресијом. Неадекватно одабрано време за вршење стоматолошких захвата и лоша хигијена уста и зуба могу довести до бактеријемје, која је праћена септикемијом и смртним исходом болесника [9, 11, 12, 13].

Гљивице из рода *Candida albicans* су често узрочници оралних опортунистичких инфекција. Развоју оралне кандидијазе погодују смањено лучење и промена рН вредности пљувачке, велике дозе антибиотика и кортикостероида које болесници примају и промена састава оралне микрофлоре. Смањена одбрамбена способност организма и ледирање оралне слузокоже могу изазвати системску дисеминацију организама *Candida albicans* [10, 11].

Вирусне инфекције у устима болесника с акутном леукемијом су најчешће проузроковане вирусом *Her-*

pes simplex тип 1 (*HSV1*). Оне могу бити примарне, када болесник први пут долази у контакт с вирусом, или секундарне, које настају поновном активацијом латентно присутних вируса у тригеминалном ганглиону. Већина ових инфекција се јавља услед поновне активације вируса, односно код болесника који су серопозитивни на *HSV*, док су примарне инфекције код серонегативних болесника веома ретке [14]. Секундарне инфекције *HSV* јављају се у виду херпес лабијалиса на уловима усана, а у устима се могу локализовати на тврдом непцу, гингиви и језику, те манифестовати у виду везикула и була или солитарних улцерација. Зато је дијагноза обољења само на основу клиничке слике непоуздана, већ је постојање вируса потребно доказати лабораторијским анализама крви.

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ ЦИТОТОКСИЧНЕ ТЕРАПИЈЕ

Савремена терапија омогућава добре изгледе на дуже ремисије болести, а трансплантација коштане сржи изгледе за потпуно излечење болесника с акутном леукемијом. Међутим, и током хемиотерапије у устима се могу јавити сличне манифестације као и током болести. Лечење малигних обољења агресивним методама може деловати неповратно токсично и на нормалне ћелије. Тај ризик настаје услед дејства неколико фактора, који обухватају висок ниво ћелијске трансформације мукозе, различитост и сложеност оралне микрофлоре, као и повреде оралних ткива током извршавања нормалних функција [3].

Усна дупља је веома осетљива за директне и индиректне токсичне ефекте цитотоксичне терапије. Директно стоматотоксично дејство цитостатика последица је неспецифичног дејства ових лекова на ћелије у процесу деобе. Ови лекови не делују само на малигне, него и на здраве ћелије. Ткива чији је ћелијски циклус бржи више су погођена од оних код којих се деоба спорије обавља. Ћелије усне дупље се брже деле, у циклусима од седам до четрнаест дана, и стога цитостатици доводе до смањења обнављања базалног епитела и појаве мукозитиса. Улцерозни мукозитис се дијагностикује код око 40% болесника који примају хемиотерапију. Код око половине њих лезије су тежег облика и потребно их је лечити, а једна од метода је модификација примењене цитотоксичне терапије. Процењено је да се нормални орални епител обнавља сваких 9-16 дана. Интензивна хемиотерапија узрокује улцерозни мукозитис, а знаци обољења се јављају око две недеље по примени терапије [3, 14, 15, 16].

Као што је наведено, хемиотерапија директно умањује репликацију базалних епителних ћелија. И други фактори, укључујући проинфламаторне цитокинине и метаболичке продукте микроорганизама, могу имати значајну улогу. Лабијална и букална мукоза, језик, под уста и меко непце су теже захваћени променама него припојна, кератинизована ткива, као што су тврдо непце и гингива. Сматра се да се кератинизована ткива брже регенеришу.

Оштећење оралне мукозе се везује за употребу неколико лекова, као што су метотрексат, доксорубицин, 5-флуороурацил, бусулфан, блеомицин, платина-координатор комплекс, укључујући и цисплатин и карбоплатин [3].

Индиректно стоматотоксично дејство цитостатика је последица деловања ових лекова на коштану срж. Делујући мијелосупресивно, примењена терапија доводи до смањења броја гранулоцита и тромбоцита, што за последицу има честе инфекције и крварења код болесника. На тежину и интензитет оралних промена код болесника на хемиотерапији могу да утичу и врста коришћеног лека, доза, дужина лечења, као и стање оралне хигијене и оралног здравља. Крварење настаје као последица депресије коштане сржи и тромбоцитопеније, а сами хемиотерапеутици могу изазвати абразију оралне слузокоже и папилитис језика. Услед недостатка ћелија беле крвне лозе, повећава се могућност настанка различитих инфекција у устима.

НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ КОШТАНЕ СРЖИ И КРВНИХ ЋЕЛИЈА НА ОРАЛНА ТКИВА

Значајан проблем за болеснике који примају коштану срж или крвне ћелије јесте болест „калем против домаћина” (енгл. *graft-versus-host disease* – *GVHD*). За превенцију овог обољења примењују се различити типови имunosупресивне терапије. Профилакса настанка болести „калема против домаћина” одвија се смањењем броја Т-ћелија у трансплантату коштане сржи пре трансплантације, као и имunosупресивним лечењем примаоца. Врло често се у ту сврху примењују лекови као што су метотрексат и циклоспорин, који доводе и до промена у усној дупљи. Оне се манифестују тешким мукозитисом, улцерацијама и крварењем. Као што је већ наведено, метотрексат има стоматотоксично дејство, док циклоспорин доводи до хиперплазије гингиве [17, 18]. Други велики проблем после трансплантације коштане сржи је слабљење имуних функција, тако да су ови болесници склони опортунистичким инфекцијама. Инфекција током првих тридесет дана појачава мукозитис и улцерације, омогућавајући микроорганизмима да уђу у крвоток. С обзиром на то да интраорална инфекција може довести до сепсе и смрти болесника током имunosупресије, сви чиниоци који могу изазвати развој мукозитиса морају се препознати и елиминисати.

ЗАКЉУЧАК

Оралне промене могу значајно отежати живот и угрожити излечење деце с акутном леукемијом. Стога је неопходно указати на њих, као и на мере које се морају предузети да би се ове тегобе ублажиле. Превенција оралних обољења и стоматолошко лечење деце оболеле од акутне леукемије зависе од начина лечења, стања општег и оралног здравља и тзв. хематолошког статуса бо-

лесника. Будућа истраживања треба да буду усмерена на развој технологије ка смањењу појаве и тежине оралних промена, посебно мукозитиса, и на побољшање лечења инфекција. Развој нових препарата за превенцију компликација које настају услед примењене терапије, посебно оралног мукозитиса, може смањити ризик од оралног бола и системских инфекција. Све то води смањењу броја дана болничког лечења и побољшању квалитета живота деце оболеле од акутне леукемије.

ЛИТЕРАТУРА

- Shaw L. Medically compromised children. In: Welbury RR, editor. Paediatric Dentistry. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2001. p.377-379.
- Page RC, Sims TJ, Delima AJ, Bimstein E, Needleman HL, Van Dyke TE. The relationship between periodontitis and systemic diseases and conditions in children, adolescents, and young adults. In: Bimstein E, Periodontal and Gingival Health and Diseases. 1st ed. London: Martin Dunitz; 2001. p.107-147.
- Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB. Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001; 29:1-54.
- Janić D, Dokmanović L, Krstovski N, Škorić D, Lazić J, Rodić P. Toksičnost terapije dva različita protokola za akutnu limfoblastičnu leukemiju dece. Bilt Hematol. 2007; 35(1-2):10-3.
- Atkinson JC, O'Connell A, Aframian D. Oral manifestations of primary immunological diseases. J Am Dent Assoc. 2000; 131:345-56.
- Woo J, Fantasia JE, Caplan R. Oral manifestation of acute myelomonocytic leukemia. A case report and review of the classification of leukemias. J Periodontol. 2002; 73:664-8.
- Dreizen S, Mencin DJ, Keating MJ, McCredie KB, O'Neill PA. Effect of antileukemia chemotherapy on marrow, blood, and oral granulocyte counts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991; 71:45-9.
- Wahlin YW. Salivary secretion rate, yeast cells and oral candidiasis in patients with acute leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991; 71:689-95.
- Meurman JH, Torkko H, Purhonen S. Antineoplastic agents inhibit the growth of streptococcus mutans and streptococcus sanguis in vitro. Oral Microbiol Immunol. 1991; 6:177-81.
- Maksymik AW. Systemic candidiasis in cancer patients. Am J Med. 1994; 77:20-7.
- Barcer GJ. Persons with cancer. In: Darbi M, Walsh MM. Dental Hygiene: Theory and Practice. 2nd ed. St. Louis, MI: Elsevier Saunders; 2003. p.878-903.
- Ivanović M, Vučetić M. Mikrobni filmovi – etiološki i genetski aspekti. Stomatološki glasnik Srbije. 2006; 53:35-41.
- Ivanović M, Vulović M, Ivanović V. Faktori rizika za nastanak oboljenja parodonticijuma. Stomatološki glasnik Srbije. 1995; 42:42-5.
- Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990; 70:286-93.
- Sonis ST, Costa JW, Eviatts SM. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992; 74:749-55.
- Ivanović M. Etiologija oboljenja mekih oralnih tkiva. In: Vulović M, Beloica D, Gajić M, Stevanović R, Ivanović M, Carević M, et al. Preventivna stomatologija. 2nd ed. Beograd: Draslar; 2005. p.142-151.
- Ivanović M, Jovičić O, Maddalone M, Bogetić D. Značaj oralnihigijenskih mera u dece obolele od akutne leukemije. Bilt Hematol. 2007; 35(1-2):41.
- Ivanović M. Prevencija i terapija gingivitisa u dece sa oboljenjima krvi. Oboljenja u aktuelnoj lecarskoj praksi III. Zbornik sažetaka. Čačak: Grafički centar; 2006. p.15.

Oral Manifestations of Acute Leukaemia

Mirjana Ivanović¹, Olivera Jovičić¹, Jelena Mandić¹, Duško Bogetić², Marcello Maddalone²

¹Department of Preventive and Paediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

²School of Dentistry and Dental Hygiene, University of Milan – Bicocca, Monza, Italy

SUMMARY

Acute leukaemia is the most common form of childhood cancer. The aim of this paper was to underline the importance of oral manifestations in children with acute leukaemia. The disease and its treatment can directly or indirectly affect oral health. Oral manifestations are gingival inflammation and enlargement. Leukaemic cells are capable of infiltrating the gingiva and the deeper periodontal tissues which leads to ulceration and infection of oral tissues. Gingival bleeding is a common sign in patients with leukaemia. Symptoms include local lymphadenopathy, mucous membrane Petechiae and ecchymoses. Cytotoxic drugs have direct effects like mucositis, involving atrophy, des-

quamation and ulceration of the mucosa, with increasing the risk for local and systemic infections. Leukaemia can directly influence dental care and dental treatment, while oral lesions may have life-threatening consequences. Knowledge and skills among dentists may also not be adequate to treat children with acute leukaemia. It is therefore imperative that all stomatologists be aware of dental problems that occur in leukaemia in order to be able to effectively carry out appropriate measures to mitigate these problems.

Keywords: oral manifestations; gingivitis; mucositis; children; acute leukaemia