

Ostra białaczka szpikowa w praktyce lekarza dentysty

Acute myeloid leukemia in dental practice

¹ Klinika Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

DOI: <http://dx.doi.org/10.20883/df.2016.17>

Streszczenie

Ostre białaczki szpikowe (*acute myeloid leukemia* – AML) stanowią heterogenną pod względem klinicznym i genetycznym grupę chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Charakteryzują się zajęciem krwi, szpiku i innych tkanek przez niekontrolowaną klonalną proliferację nowotworowych prekursorów hematopoezy i zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. Początkowe symptomy choroby często pojawiają się w jamie ustnej, stąd lekarz dentysta może w sposób istotny przyspieszyć rozpoznanie choroby. W pracy przedstawiono obraz kliniczny AML oraz zmiany w jamie ustnej, która może być miejscem pierwszej manifestacji objawów AML. Opisano stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej z wyróżnieniem zmian pierwotnych (związanych ściśle z zaburzeniami hematologicznymi i naciekami leukocytarnymi), wtórnych (zakażenia drobnoustrojami) oraz zmiany zapalne związane z leczeniem AML, czyli objawy uboczne standardowej chemioterapii i przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allo-HSCT). Scharakteryzowano objawy zapalenia, które określane są jako *mucositis*, polegającego na uszkodzeniu bariery śluzówkowej (*mucosal barrier injury* – MBI), oraz stopień ciężkości tych zmian określony pięciostopniową skalą wg WHO. Opisano powikłania ze strony błony śluzowej u chorych poddanych allotransplantacji, u których rozwija się choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi” (*Graft versus Host Disease* – GvHD), czyli zespół objawów związanych z obecnością komórek immunologicznie kompetentnych dawcy w organizmie biorcy. Przedstawiono również zasady leczenia i profilaktyki zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej u chorych z AML.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, transplantacja szpiku, błona śluzowa jamy ustnej.

Abstract

Acute myeloid leukemias (AML) are a group of clinically and genetically heterogeneous diseases involving hyperplasia in the haematopoietic system. They are characterized by rapid clonal proliferation of cancer progenitor cells in the blood, bone marrow and other tissues, in addition to an anomalous production of normal cells. Initial signs of the disease tend to appear in the mouth, enabling a dentist to substantially contribute to a prompt diagnosis. This study presents a clinical picture of AML where oral lesions can be the first manifestation of the symptoms. The inflammation of the oral mucosa can be characterized by distinct primary lesions (related strictly to hematological disorders and leucocyte infiltration), and secondary lesions (micro-organic infection), or it can be a side effect of chemotherapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – allo-HSCT. This paper describes oral mucositis caused by mucosal barrier injury (MBI), with the severity of the lesions measured on a five-degree scale (according to WHO). The study also presents complications affecting the oral mucosa in patients undergoing allotransplantation, where Graft versus Host Disease may occur – a syndrome caused by the presence of the donor's immuno-competent cells within the recipient's system. The treatment and prevention procedures for oral mucositis in patients with AML are also described in this paper.

Keywords: acute myeloid leukemia, bone marrow transplantation, oral mucosa.

Wstęp

Ostre białaczki szpikowe (*acute myeloid leukemia* – AML) stanowią heterogenną pod względem klinicznym i genetycznym grupę chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Charakteryzują się zajęciem krwi, szpiku i innych tkanek przez niekontrolowaną klonalną proliferację nowotworowych prekursorów hematopoezy i zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. AML stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u osób dorosłych. Zapadalność na AML

według statystyk amerykańskich wynosi średnio 3,5/100000 kobiet i mężczyzn/rok [1]. Kobiety chorują nieco rzadziej niż mężczyźni (2:3), średni wiek pacjentów wynosi 69 lat a ryzyko zachorowania wzrasta z wiekiem [1–4]. Leczenie AML jest zależne od czynników prognostycznych, w tym przede wszystkim od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Stosowanie konwencjonalnej chemioterapii pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 60–80% dorosłych z AML *de novo* poniżej 60. roku życia

[5, 6]. Dzięki postępowi, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie diagnostyki cytogenetyczno-molekularnej, chorzy są coraz precyzyjniej kwalifikowani do różnych form leczenia, obejmujących standardową chemioterapię, leczenie celowane lub przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation – allo-HSCT*) [4, 5, 7].

Obraz kliniczny AML

Obraz kliniczny AML jest mało charakterystyczny. Objawy pojawiają się nagle, rzadziej stopniowo, u prawie połowy pacjentów występują na mniej niż 3 miesiące przed rozpoznaniem i są konsekwencją pojawienia się komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach [4, 5, 8].

Nacieczenie szpiku przez blasty białaczkowe prowadzi do zaburzenia hematopoezy, a w rezultacie do anemii, małopłytkowości i neutropenii. Bliżko 50% chorych jako pierwsze objawy AML podaje narastające uczucie zmęczenia, zmniejszoną tolerancję wysiłku, zawroty głowy oraz zasłabnięcia, czyli objawy związane z niedokrwistością [4, 8]. Czasami chorzy zgłaszają ból kości, spadek masy ciała, niespecyficzny kaszel i nadmierne pocenie się. Następstwem neutropenii są zakażenia, zwłaszcza bakteryjne i grzybicze, często obejmujące błonę śluzową jamy ustnej. Objawy skazy krwotocznej, takie jak wybroczyny na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i dziąseł oraz wydłużony czas krwawienia obserwuje się u 5% chorych [4, 5, 8]. Objawy kliniczne wynikające z zaburzeń przepływu krwi to niewydolność serca, zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia widzenia, bóle głowy oraz objawy hipoksemii [4, 5].

Nacieki białaczkowe w różnych narządach mogą mieć postać nacieków skórnych, przerostu dziąseł, nacieków w wątrobie i śledzionie, a także mogą prowadzić do białaczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i neurologicznych objawów ogniskowych w ośrodkowym układzie nerwowym [4, 5, 9]. Rzadziej stwierdza się objawy związane z obecnością nacieków pozaszpikowych, które mogą mieć postać zieleniaka lub mięsaka granulocytowego – guza złożonego z komórek białaczkowych [8, 10].

Objawy AML w jamie ustnej

Jama ustna często stanowi miejsce pierwszej manifestacji objawów AML [11, 12]. Zmiany na błonie śluzowej powodują dolegliwości, które skłaniają chorych do wizyty u lekarza dentystry. Kompetencje stomatologa mają więc w takich przypadkach duży wpływ na wczesne rozpoznanie choroby.

Zmiany w jamie ustnej u chorych na białaczkę można podzielić na: pierwotne (związane ściśle z zaburzeniami hematologicznymi i naciekami leukocytarnymi), wtórne (zakażenia drobnoustrojami) oraz zmiany związane z leczeniem, czyli objawy

uboczne chemioterapii i zmiany po transplantacji szpiku kostnego [13, 14].

Zmiany pierwotne w jamie ustnej

Do zmian pierwotnych w jamie ustnej u chorych na AML zalicza się wiele objawów, które przedstawiono w **Tabeli 1**.

Samoistne krwawienia i przerost dziąseł są najczęstszymi objawami w jamie ustnej u pacjentów z AML [13, 14]. Dziąsła w przebiegu białaczki są gąbczaste i często oddzielają się od powierzchni zębów. Początkowo mają czerwony kolor, a ich przerost obejmuje brodawkę międzyczębową. W miarę postępu choroby przybierają one kolor purpurowy, stają się gładkie, pozbawione ziarnistości a przerost rozprzestrzenia się na dziąsło brzeżne [11, 15, 16].

Tabela 1. Zmiany pierwotne w jamie ustnej w przebiegu AML

Table 1. Primary changes in the oral cavity in the course of AML

Zmiany pierwotne w jamie ustnej w przebiegu AML
– nacieki komórek białaczkowych objawiające się przerostami dziąseł oraz nieuzasadnionymi parestezjami i drętwieniami wargi dolnej
– samoistne krwawienia
– owrzodzenia związane z neutropenią
– wybroczyny związane z trombocytopenią (szczególnie w miejscach narażonych na urazy – linia zgryzowa na błonie śluzowej policzków, warga dolna)
– błądź błony śluzowej
– złuszczające zapalenie warg
– zanikowe zapalenie błony śluzowej
– wrzodziejące zapalenie dziąseł i błony śluzowej jamy ustnej
– kątowe zapalenie ust
– bóle kości i zębów przy jednoczesnym braku zmian radiologicznych

Zmiany w jamie ustnej związane z leczeniem AML

Objawy AML związane z leczeniem tego schorzenia stanowią największy procent zmian na błonie śluzowej u pacjentów chorujących na białaczkę i są często trudne do odróżnienia od zmian pierwotnych, będących następstwem obniżonej odporności organizmu [14].

Można wśród nich wyróżnić zmiany powstałe w wyniku chemioterapii oraz zmiany będące następstwem allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Aktualnie w standardowym leczeniu AML stosuje się antracykliny w połączeniu z arabinozydem cytozyny. W postaciach opornych i nawrotowych podaje się analogi puryn (fludarabina, kladrybina) i/lub gemtuzumab ozogamycin (połączenie przeciwciała monoklonalnego z toksyną indukującą apoptozę w komórkach docelowych) [6, 17, 18]. Wszystkie leki należą do cytostatyków szczególnie

toksycznych dla błony śluzowej całego przewodu pokarmowego i stosowana terapia może skutkować ciężkimi zapaleniami jamy ustnej, określanymi jako *mucositis*, które polegają na uszkodzeniu bariery śluzówkowej (*mucosal barrier injury* – MBI) [18, 19]. *Mucositis* przebiega z rumieniem, lokalną bolesnością, nadżerkami i owrzodzeniami. Jest następstwem bezpośredniego działania cytotoksycznego leków na komórki nabłonka, zaburzenia odporności i zmniejszonego wydzielania śliny. Nasilenie zmian po przebytej chemioterapii zależy od wielu czynników, m.in. od predyspozycji genetycznych, wieku (cięższy przebieg u dzieci i chorych w wieku podeszłym), chorób towarzyszących, a także od rodzaju, dawki, sposobu i czasu podania cytostatyków. Zmiany na błonie śluzowej pojawiają się po 5–8 dniach od zastosowania cytostatyków i utrzymują się przez około 7–14 dni [20, 21]. Kliniczne objawy *mucositis* można podzielić na wczesne i późne. Na początku pacjenci skarżą się na dyskomfort w obrębie jamy ustnej, zwiększa się wrażliwość na gorące i kwaśne pokarmy, a na błonie śluzowej można zaobserwować plamy rumieniowe, niekiedy pokryte białym nalotem. Do objawów późnych *mucositis* zalicza się owrzodzenia i wtórne zakażenia, którym towarzyszy silny ból. Stopień ciężkości tych zmian określa pięciostopniowa skala wg WHO (**Tabela 2**).

Mucositis jest też częstym i poważnym powikłaniem procedury allogenicznego przeszczepiania szpiku [13, 22]. Pomimo dużego postępu, jaki dokonał się w leczeniu wspomagającym AML za pomocą allo-HSCT, leczenie to jest związane z występowaniem wielu powikłań. Podczas przygotowywania biorcy do przeszczepu podaje się bardzo duże dawki cytostatyków celem supresji szpiku, co skutkuje cytopenią ze wszystkimi jej konsekwencjami. Zwiększa się ryzyko wystąpienia infekcji wirusowych, grzybiczych oraz bakteryjnych, a także owrzodzeń w obrębie przewodu pokarmowego.

U chorych poddanych allotransplantacji obserwuje się najcięższe stadia *mucositis*, czyli owrzodzenia obejmujące błonę śluzową policzków, warg, dna jamy ustnej i podniebienia miękkiego, które często przyczyniają się do uniemożliwienia spożycia pokarmów, a w konsekwencji prowadzą

do niedożywienia i odwodnienia chorego [19, 23, 24]. Zazwyczaj zmiany te pojawiają się około piątego dnia po przeszczepie i utrzymują się średnio przez okres sześciu dni. Wraz ze wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych powyżej 0,5 G/l większość owrzodzeń ulega wygojeniu, zazwyczaj około 15. dnia po HSCT [25]. *Mucositis* jest głównym czynnikiem obniżającym jakość życia pacjentów po transplantacji.

Do najczęstszych powikłań u pacjentów poddanych allotransplantacji zalicza się również chorobę „przeszczep przeciw gospodarzowi” – GvHD (*Graft versus Host Disease*), czyli zespół objawów związanych z obecnością komórek immunologicznie kompetentnych dawcy w organizmie biorcy [26, 27]. GvHD przebiega w postaci ostrej i przewlekłej. Forma ostra – aGvHD (*acute Graft versus Host Disease*) rozwija się zwykle w okresie pierwszych trzech miesięcy po zabiegu, a w obrazie klinicznym dominują zmiany skórne, biegunka i uszkodzenie wątroby. Postać przewlekła – cGvHD (*chronic Graft versus Host Disease*) pojawia się zwykle w ciągu 3 lat od transplantacji, często między 3 a 24 miesiącem, a klinicznie przypomina autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej. W przeciwieństwie do aGvHD, postać przewlekła może dotyczyć każdego narządu. Najczęściej zajmuje skórę, jamę ustną, wątrobę, oczy oraz stawy [27, 28].

Zmiany w jamie ustnej w przebiegu GvHD stwierdza się bardzo często, dotyczą one nawet 80–100% przypadków chorych [29]. Wśród objawów występujących zarówno w ostrej, jak i przewlekłej postaci choroby dominują zapalenie dziąseł oraz plamy rumieniowe, nadżerki i owrzodzenia na błonie śluzowej całej jamy ustnej. Zmiany te opisywane są najczęściej w obrębie policzków, języka i warg, a w stanach ciężkich rozprzestrzeniają się na rogowaczącą część tkanek [30, 31, 32]. Zmianom tym często towarzyszą dolegliwości subiektywne, w postaci bólu, pieczenia i zaburzeń smaku. W cGvHD obserwuje się dodatkowo zmiany liszajowate na błonie śluzowej policzków, warg i języka w postaci siateczkowej, a także zanikowo-nadżerkowej lub pęcherzowej. Zmiany te nie występują w postaci ostrej i są uważane za objaw patognomiczny cGvHD [27]. Do objawów tych zalicza się także ograniczenie otwierania ust spowodowane zmianami twardzinowymi skóry wokół jamy ustnej oraz zmiany o charakterze nadmiernego rogowacenia w postaci pasm i tarczek (leukoplakia). Do objawów cGvHD należy również występowanie zmian rzekomobłoniastych i zanikowych, torbieli śluzowych oraz zmian w obrębie gruczołów ślinowych, które zazwyczaj prowadzą do kserostomii [27, 32–34].

Zmiany wtórne w jamie ustnej

Podawanie choremu w trakcie chemioterapii leków przeciwwymiotnych, antydepresyjnych, sedatywnych oraz antybiotyków, a także towarzyszący

Tabela 2. Klasyfikacja *mucositis* wg WHO

Table 2. *Mucositis classification according to WHO*

Stopień	Objawy
0	– brak objawów
1	– bolesność +/- zaczerwienienie, bez nadżerek, pacjent może odczuwać dyskomfort w jamie ustnej
2	– zaczerwienienie, nadżerki; pacjent może jeszcze przyjmować pokarmy o stałej konsystencji
3	– rozległy rumień, owrzodzenia; pacjent przyjmuje tylko płyny
4	– objawy ciężkiego zapalenia, rozległe zmiany zapalno-martwicze; pacjent nie może być żywiony doustnie

chorobie wysoki poziom stresu u tych chorych mogą powodować zmniejszone wydzielanie śliny [35, 36]. Kserostomia w powiązaniu ze zmienionym składem śliny, leukopenią i utratą ciągłości nabłonka prowadzi do eradykacji fizjologicznej flory bakteryjnej jamy ustnej oraz występowania drobnoustrojów patogennych, takich jak *Escherichia coli* czy *Pseudomonas aeruginosa* [37–39]. Bakterie te wtórnie infekując powstałe wcześniej nadżerki i owrzodzenia, poprzez zwiększone wydzielanie endotoksyn powodują miejscowe zniszczenie błony śluzowej jamy ustnej. Są tym samym czynnikiem w dużym stopniu odpowiedzialnym za rozwój *mucositis* [37, 39, 40].

Jama ustna może stać się w związku z powyższym źródłem uogólnionego zakażenia bakteryjnego, co w rezultacie może prowadzić do posocznicy i zgonu chorego.

Neutropenia, uszkodzenie błon śluzowych po chemioterapii i/lub radioterapii, przewlekła antybiotykoterapia sprzyjają również grzybiczym zakażeniom oportunistycznym [41, 42]. Stąd chorzy poddani procedurze transplantacyjnej, zwłaszcza pacjenci po przeszczepieniach allogenicznych stanowią grupę chorych najbardziej narażonych na rozwój infekcji grzybiczej o charakterze inwazyjnym [43, 44]. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym w tej grupie chorych są grzyby pleśniowe *Aspergillus spp.* oraz grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*. Zakażenia drożdżakami są częstą przyczyną grzybicy śluzówkowej, a najczęściej izolowane są *Candida albicans* i *Candida tropicalis* [8, 37, 45]. W stanie immunosupresji infekcja grzybicza jest zagrożeniem dla życia chorego. Uważa się, iż uogólnione zakażenie grzybicze może być czynnikiem odpowiedzialnym za 1/3 zgonów u chorych po transplantacji szpiku. Profilaktyczne podanie leków przeciwgrzybiczych w grupach wysokiego ryzyka w istotnym stopniu redukuje częstość występowania zakażeń inwazyjnych oraz zmniejsza liczbę pacjentów umierających z powodu tych powikłań [8, 43].

Zakażenia wirusowe opisywane u chorych na AML obejmują głównie zakażenia wirusem *Herpes simplex*, które występuje pod postacią *gingivostomatitis herpetic*a oraz *herpes labialis* [13, 46].

Różnicowanie zmian w jamie ustnej w AML

Objawy w jamie ustnej w przebiegu AML powinny być różnicowane z wrzodziejącym zapaleniem gardła i migdałków, anginą Plauta-Vincenta, ostrą agranulocytozą oraz mononukleozą zakaźną i odczynami białaczkowymi w przebiegu zakażeń. AML należy także różnicować z innymi nowotworami zajmującymi szpik i krew obwodową, w tym z ostrą białaczką limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL), nowotworami mieloproliferacyjnymi (*myeloproliferative neoplasms* – MPN), anemią aplastyczną oraz z chłoniakami złośliwymi [4, 12]. U chorych, u których występują samoistne

krwawienia, należy wykluczyć inne przyczyny małopłytkowości.

Leczenie zmian błony śluzowej jamy ustnej u chorych z AML

Aktualnie zalecane postępowanie profilaktyczne i terapeutyczne ma za zadanie złagodzenie objawów schorzenia. Główną rolę odgrywa profilaktyka, której kluczowymi elementami są eliminacja ognisk zakażenia oraz przestrzeganie ścisłej higieny jamy ustnej przez pacjentów [37, 40, 47–49].

Badanie przez stomatologa powinno się zatem odbyć w miarę możliwości jak najwcześniej, a postępowanie należy rozpocząć od przeprowadzenia instruktażu higieny oraz udzielenia dokładnych wskazówek dotyczących diety, środków do płukania jamy ustnej, substytutów śliny i stosowanych miejscowo środków przeciwzapalnych. Istotną częścią instruktażu jest wyeliminowanie błędów w technice szczotkowania. Pacjenci do oczyszczania powierzchni przedsiomkowych i językowych zębów powinni stosować techniki okrężne lub wibracyjne (*roll, Bassa*), aby nie doprowadzić do urazu przyzębia oraz uszkodzenia twardych tkanek zęba. Chorzy powinni użytkować szczoteczki o włosiu średnim lub miękkim i wymieniać je co 2–3 miesiące [40, 50]. Należy poinformować pacjentów o zalecanych korzystaniu ze szczoteczek jednopęczkowych oraz irygatorów. Do podstawowych zaleceń zalicza się również regularne płukanie jamy ustnej (5 x dziennie) płynami o pH obojętnym [40, 49]. Chorzy powinni unikać gotowych płukanek do jamy ustnej zawierających alkohol. Jeśli pacjenci używają ruchome uzupełnienia, należy również przypomnieć o konieczności dokładnego ich oczyszczania po każdym posiłku, stosowania ruchomych uzupełnień protetycznych z przerwą nocną oraz przechowywania ich w suchym pojemniku z perforacjami.

Zalecenia dietetyczne obejmują unikanie owoców, pokarmów pikantnych, kwaśnych i gorących, które działają drażniaco na błonę śluzową, a także twardych, które mogą ją bezpośrednio uszkodzić. Wskazane jest również unikanie pokarmów zawierających cukry proste w związku z podwyższonym ryzykiem próchnicy [40, 49].

Do przygotowania stomatologicznego zalicza się również wykonanie zdjęcia pantomograficznego i/lub celowanego zębowego, najlepiej w czułości D ze względu na małą dawkę promieniowania [49, 51]. Wszyscy chorzy przygotowujący do procedury przeszczepienia szpiku kostnego powinni zostać w miarę możliwości poddani jak najszybszemu leczeniu zachowawczemu, periodontologicznemu oraz usunięciu złogów nazębnych. Wymagane jest także usunięcie zębów zakwalifikowanych do ekstrakcji, w tym nieprawidłowo położonych zębów trzecich trzonowych. Pacjent powinien być umówiony na konsultację protetyczną, jeśli istnieje taka potrzeba, a leczenie ortodontyczne może być rozpoczęte lub wznowione

najwcześniej 2 lata po ukończeniu terapii przeciwnowotworowej [49, 52].

Profilaktyka w trakcie chemioterapii, poza ścisłym stosowaniem się do zaleceń higienicznych, polega na płukaniu jamy ustnej preparatami złożonymi (np. Alpha Implant Med) oraz roztworem elektrolitowym Caphosol (przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych, stosowany 4–6 razy na dobę) [53].

Ponadto u pacjentów poddawanych wysokodawkowej chemioterapii oraz napromienianiu całego ciała (*total body irradiation* – TBI) przed przeszczepieniem komórek macierzystych zaleca się stosowanie doustnej krioterapii – ssanie kostki lodu na 5 min przed 30-minutowym podawaniem cytostatyku [48, 50, 54]. Pod wpływem zimna dochodzi do lokalnego zwężenia światła naczyń krwionośnych błony śluzowej jamy ustnej, co obniża miejscowe stężenie cytostatyków i redukuje ich mukotoksyczne działanie [48, 50, 55].

Leczenie zmian na błonie śluzowej podczas całej procedury przeszczepiania szpiku polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych (acyklowir), antybiotyków oraz substytutów śliny [48, 49, 50].

W przypadku infekcji grzybiczej stosuje się leczenie miejscowe (nystatyna, amfoterycyna B) i zaleca się systemowe leczenie przeciwgrzybicze. Bardzo ważnym elementem terapii jest również kontrola bólu – wskazane są zarówno leki przeciwbólowe miejscowo, jak i leki systemowe (opioidy) [50, 56].

Podsumowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu chorego w kilka miesięcy od rozpoznania schorzenia. Początkowe symptomy choroby często pojawiają się w jamie ustnej, dlatego dentysta może okazać się pierwszym lekarzem kierującym na specjalistyczne badania, przyspieszając w ten sposób postawienie diagnozy i dając pacjentowi szansę na wczesne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Istotnym problemem w trakcie terapii AML są zmiany typu *mucositis*, zmiany związane z chorobą GvHD oraz towarzyszące im zakażenia oportunistyczne. Główną rolę w ich zapobieganiu odgrywa profilaktyka w postaci eliminacji ognisk zakażenia oraz edukacji pacjentów w zakresie ścisłego przestrzegania zasad higieny jamy ustnej.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

[1] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Ma-

- riotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (red.). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012.
- [2] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A i wsp. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113:4179–4187.
- [3] Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368:1894–1907.
- [4] Dmoszyńska A. Wielka Interna – Hematologia. Wyd. Medical Tribune, wydanie I. 2011; 1–784.
- [5] Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013; 753–767.
- [6] Gil L, Komarnicki M. Nowe metody farmakoterapii ostrej białaczki szpikowej. *Współczesna Onkologia*. 2007;11(4):181–185.
- [7] Gil L. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych z ostrą białaczką szpikową. *Hematologia*. 2011;2(3):266–275.
- [8] Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Ostra i przewlekła białaczka szpikowa. *Onkologia i Hematologia*. 6(104):738–742.
- [9] Dańczak-Pazdrowska A, Gil L, Sadowska A, Kniota K, Komarnicki M. Subcutaneous tumours as a harbinger of acute myeloid leukaemia recurrence. *Post Dermatol Alergol*. 2011;XXVIII(1):67–70.
- [10] Wąsik-Szczepanek E. Mięsak mieloidalny (MM) – występowanie, charakterystyka kliniczna. *Acta Haematologica Polonica*. 2008;39(2):191–196.
- [11] Singh-Rambiritch S, Wood NH. Post-chemotherapeutic resolution of acute myeloid leukaemia-induced gingival enlargement: a case report. *SADJ*. 2012;67(7):344–347.
- [12] Białczewska E. Przypadek ostrej białaczki szpikowej po przebytych zespole mielodysplastycznym rozpoznany podczas badania stomatologicznego. *Dent Med Probl*. 2003;40(1):151–154.
- [13] Karolewska E i wsp. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci – obraz kliniczny. *Dent Med Probl*. 2004;41(4):675–681.
- [14] Laskus-Perendyk A, Grzegorzczak-Jaźwińska A, Borakowska M. Zmiany w jamie ustnej pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób krwi i układu krwiotwórczego. *Nowa Stomatologia*. 2000;1–2:39–42.
- [15] Cooper CL, Loewen R, Shore T. Gingival hyperplasia complicating acute myelomonocytic leukemia. *J Can Dent Assoc*. 2000;66(2):78–79.
- [16] Gallipoli P, Leach M. Gingival infiltration in acute monoblastic leukaemia. *Br Dent J*. 2007;203(9):507–509.
- [17] Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1).
- [18] Nasiłowska-Adamska B. Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii. *Hematologia*. 2011;2(2):149–161.
- [19] Cioch M. Uszkodzenie bariery śluzówkowej (Mucosal barrier injury – MBI) w następstwie intensywnego leczenia cytostatycznego. *Onkol Pol*. 2001;4(2):85–89.
- [20] Niscola P, Romani C, Cupelli L i wsp. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica*. 2007;92:222–231.
- [21] Keefe DM. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Therapy*. 2006;3:154–157.
- [22] Sonis S i wsp. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19:2201–2205.
- [23] Drabarczyk-Nasińska M. Zapobieganie zmianom w jamie ustnej towarzyszącym chemioterapii nowotworowej i ich leczenie. *Mag Stom*. 2004;2:18–20.
- [24] Vasconcelos NPS, Caran EMM, Lee ML i wsp. Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. *Foren Scien Inter*. 2009;184:10–14.
- [25] Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*. 1993;72:1612–1617.

- [26] Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *British Journal of Haematology*. 2004;125:435–459.
- [27] Zaucha JM, Dytfeld D, Rokicka M i wsp. Nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi – raport z Warsztatów Transplantologicznych Warszawa 2006. *Acta Haematologica Polonica*. 2007;38(1):91–105.
- [28] Jacobson DA, Montross S, Anders V, Vogelsang GB. Clinical importance of confirming or excluding the diagnosis of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;28:1047–1051.
- [29] Sedghizadeh PP, Allen CM, Anderson KE, Kim DH, Kallmar JR, Lang JC. Oral graft-versus-host disease and programmed cell death: pathogenetic and clinical correlates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;94:491–498.
- [30] Argiriadou AS, Sardella A, Demarosi F, Carrassi A. Gingival lesions in patient with chronic oral graft-versus-host disease: a case report. *J Clin Periodontology*. 2003;30:375–378.
- [31] Busca A, Locatelli F, Vai S, Dall’Omo AM, Gargiulo A, Falda M. Clinical grading of oral chronic graft-versus-host disease in 104 consecutive adult patients. *Haematol*. 2005;90:567–569.
- [32] França CM, Domingues-Martins M, Volpe A i wsp. Severe oral manifestations of chronic graft-vs-host disease. *JADA*. 2001;132:1124–1127.
- [33] Kozak I, Dwilewicz-Trojaczek J, Karakulska-Prystupiak E, Grzegorzczak-Jaźwińska A, Górka R. Ostra i przewlekła choroba GVHD (Graft-Versus-Host Disease). Opis przypadków. *Stomatol Współcz*. 2003;9(5):40–43.
- [34] Kozak I i wsp. Ocena obrazu histologicznego i analiza immunohistochemiczna składu nacieku w chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi i w liszaju płaskim. *Dent Med Probl*. 2010;47(3):314–321.
- [35] Kaczmarek U. Suchość jamy ustnej – etiologia, częstość występowania i rozpoznanie – na podstawie piśmiennictwa. *Czas Stomatol*. 2007;LX(1):20–31.
- [36] Peeters FP i wsp. Risks for oral health with the use of antidepressants. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20(3):150–154.
- [37] Hamerlak Z, Banach J. Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej u dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe. *Dent Med Probl*. 2004;41(4):687–694.
- [38] Galilli D, Donitza A, Garfunkel A, Sela MN. Gram-negative enteric bacteria in the oral cavity of leukemia patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;74:459–462.
- [39] Krasuska-Sławińska E, Brożyna A, Dembowska-Bagińska B, Olczak-Kowalczyk D. Mucositis związane z chemioterapią przeciwnowotworową a stan higieny jamy ustnej i dziąseł. *Postępy Nauk Medycznych*. 2014;7:512–517.
- [40] Petkowicz B, Jastrzębska I, Jamrogiewicz R. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jako powikłanie w chemioterapii nowotworów. *Dent Med Probl*. 2012;49(1):69–77.
- [41] Dzierżanowska D, Krysztoń J, Pawińska A. Zakażenia u chorych onkologicznych. W: Dzierżanowska D, Jeljaszewicz J (red.). *Zakażenia szpitalne*. Wydanie I. alfa-medica press, Bielsko-Biała 1999; 241–252.
- [42] Dorocka-Bobkowska B, Konopka K. Powstawanie biofilmu *Candida* i jego znaczenie w patogenezie zakażeń przewlekłych – przegląd piśmiennictwa. *Dent Med Probl*. 2003;40(2):405–410.
- [43] Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. *E J Haematol*. 2007;78:275–272.
- [44] Bow BJ. Of Yeasts and Hyphae: A hematologist’s approach to antifungal therapy. *ASH Education Program Book Hematology 2006*; 361–367.
- [45] Scully C i wsp. *Candida* and oral candidiasis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1994;5:125–157.
- [46] Sepúlveda Tebache E, Brethauer Meier U. Herpes simplex virus detection in oral mucosa lesions in patients undergoing oncologic therapy. *Med Oral*. 2003;8(5):329–333.
- [47] Gürkan CA, Özcan M i wsp. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg*. 2013;11(2):84–90.
- [48] Rajesh V, Lalla i wsp. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May 6;120(10):1453–1461.
- [49] Elad S i wsp. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015 Jan;23(1):223–236.
- [50] Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*. 2009 May;20(Suppl 4):174–177.
- [51] Bishay N, Petrikowski C, Maxymiw W, Lee L, Wood R. Optimum dental radiography in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(4):376–378.
- [52] Sheller B, Williams B. Orthodontic management of patients with hematological malignancies. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1996;109:575–580.
- [53] Markiewicz M, Dzierżak-Mietla M, Frankiewicz A, Zielińska P i wsp. Treating oral mucositis with a supersaturated calcium phosphate rinse: comparison with control in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2012 Sep;20(9):2223–2229.
- [54] Peterson DE, Ohn K, Bowen J i wsp. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):327–32.
- [55] Judith E, Raber-Durlacher, Inger von Bultzingslowen, Richard M. Logan i wsp. Study Group of MASCC/ISOO. Systemic review of cytokines and growth factors for management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Cancer Care*. 2013;21:343–355.
- [56] Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl. 7):139–154.

Zaakceptowano do edycji: 2016-04-28
Zaakceptowano do publikacji: 2016-05-06

Adres do korespondencji:

Klinika Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
tel.: 61 854 70 39
e-mail: wysocka.slowik@gmail.com