



Aydın Dental Journal

Journal homepage: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/adj>



AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE GÖZLENEN ORAL KOMPLİKASYONLAR

DergiPark
AKADEMİK

Sevil SADRI¹

ÖZ

Akut miyeloid Lösemi (AML), hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanan heterojen bir hematolojik bozukluk grubudur. Bu hastalığın prognozu kötüdür; bununla birlikte son 30 yılda yeni tedavi yöntemleri sayesinde genel sağkalım önemli ölçüde iyileşmiştir. Oral lezyonların belirtileri ve semptomlarının tanımlanması, ciddi sistemik tutulumun bir uyarısı olarak görülebilir. AML vakalarının oral bulguları; peteşi, spontan kanama, mukozal ülserasyon, nekrozlu veya nekrozsuz dişeti hipertrofisi, enfeksiyonlar, dilde hemorajik buller olarak sıralanabilir. Kötü ağız hijyeni, lokal ve sistemik enfeksiyöz komplikasyonlar için bilinen bir risk faktörüdür. AML tedavisine bağlı ağız ve diş komplikasyonları dişleri, ağız mukozasını ve kemik dokusunu etkileyebilir ve fırsatçı enfeksiyonlara, diş çürüklerine ve mine renginin bozulmasına sebep olabilir. AML tedavisi yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Çoklu kemoterapi ve allojenik kemik iliği transplantasyonunu içeren sistemik tedavi yöntemleri mevcut olan hastaların periodontal ve dental tedavileri her zaman hematologlarla birlikte planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, oral komplikasyon, tedavi.

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı.

E-mail: sevil.sadri@medipol.com.tr, ORCID: 0000-0002-6315-9620.

Makale Geliş Tarihi: 14.02.2022 - Makale Kabul Tarihi: 01.04.2022

Doi: 10.17932/IAU.DENTAL.2015.009/dental_v08i1006

ORAL COMPLICATIONS OBSERVED IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of hematological disorders. This disease has a poor prognosis however, overall survival has improved significantly over the past 30 years thanks to new treatment modalities. Identification of signs and symptoms of oral lesions can serve as a warning about severity of systemic involvement. Oral findings of acute myeloid leukemia cases can be listed as petechiae, spontaneous bleeding, mucosal ulceration, gingival hypertrophy with or without necrosis, infections, and hemorrhagic bullae on the tongue. Poor oral hygiene is a well-known risk factor for local and systemic infectious complications. Oral and dental complications associated with AML treatment can affect teeth, oral mucosa and bone tissue and contribute to opportunistic infections, tooth decay and enamel discoloration. AML treatment is associated with high mortality and morbidity. There are treatment modalities that include chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation. Periodontal and dental treatments of patients with leukemia should

always be consulted together with hematologists.

Keywords: *Acute myeloid leukemia, oral complication, treatment.*

GİRİŞ

Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanan heterojen bir hematolojik bozukluktur¹. AML neoplastik hücrelerin kontrolsüz çoğalmasından kaynaklanan, bozulmuş farklılaşma ve ile karakterize bir hastalıktır^{2,3}. Hayatı tehdit eden komplikasyonlar, sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar ve ciddi kanama atakları ile klinik olarak görülebilir⁴. Lösemik hücreler karaciğer, dalak, merkezi sinir sistemi, kemik ve diş eti gibi çeşitli organlarda saptanabilir, diş eti infiltrasyonu biyopsi ile gösterilebilir^{1,3}.

Akut lösemi akut başlangıçlı ve agresif bir hastalıktır ve blast hücrelerinin periferik kan dolaşımına girmesi ile tanımlanır. Akut lösemi, lenfoblastik veya miyeloid olarak sınıflandırılabilir⁵. Akut lenfoblastik lösemi pediatrik yaşta daha sık görülürken, AML ise yetişkin yaşta daha sık görülür². Tanısı morfolojik olarak periferik kan / kemik iliği

biyopsisi, immünofenotipleme ve moleküler genetik yöntemleri ile konulur^{6,7}. AML tedavi edilmezse haftalar veya aylar içinde genellikle ölümcül olur¹. AML'nin tedaviye bağlı mortalitesi, yeni ilaçların kullanımı, yoğun indüksiyon kemoterapisi ve ardından remisyon sonrası yüksek riskli gruplarda allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu ile azalmaktadır². Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin bariz bir hale gelmesi ve bunların prognostik önem arz etmesi nedeni ile, AML dört gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır⁸. (Tablo-1) Bu derleme, AML tedavisi sürecinde ve tedavi sonrasında ortaya çıkan oral komplikasyonları vurgulamayı amaçlamaktadır.

MATERYAL-METOT

Pubmed veri tabanından yukarda belirtten akut miyeloid lösemi, oral komplikasyon ve tedavisi olan anahtar kelimeler kullanarak yapılan arama sonucu kaynakçada belirtilen makalelerin taranması ile derlenmiştir.

BULGULAR

Oral lezyonların belirti ve semptomlarının tanımlanması, ciddi sistemik tutulumun bir işareti olabilir⁹. Oral belirtiler miyeloid ve

monositik/monoblastik lösemide yaygın olarak görülmektedir⁴. Löseminin oral belirtileri, hastaların %56'sında peteşi veya spontan kanama¹⁰, %53'ünde mukozal ülserasyon^{1,2} ve dişeti hipertrofisi¹¹ olarak görülmektedir. Bu belirtiler genellikle ilk tanı sırasında saptanır. Ek olarak mukozada herpetik enfeksiyonlar ve kandidiyazis⁴, temporomandibular eklem artrit ve mandibulada osteolitik lezyonlar ortaya çıkabilir³. Yapılan bir çalışmada tanıdan sonra ortaya çıkan en yaygın oral lösemi belirtilerinin oral kanama veya purpura olduğu bildirilmiştir. Bazı yazarlar, ilk veya tanı sonrası dönemlerde bu bulguları gösteren akut lösemili hastaların, bu lezyonları göstermeyen hastalara kıyasla sağkalım sürelerinin kısalma eğiliminde olduğunu bildirmişler¹². Dişeti infiltrasyonu, vakaların %5'inde AML'nin ilk belirtisi olarak görülmektedir. Diş eti tutulumu için öngörülen hipotez, mikroanatomisinin ve lökositlerin infiltrasyonuna izin veren ve aşırı büyümeye yol açan endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonuna dayanmaktadır^{2,6}. Dreizen ve arkadaşları¹³ kemoterapi için hastaneye yatırılan 1076 yetişkin hastada yaptıkları gözlemsel bir çalışmada, akut monoblastik lösemi hastaların %66,7'sinde ve

akut miyelomonositik lösemiün %18,5'inde dişeti tutulumu bildirmiştir. Diş eti hipertrofisi ve ülserasyonu, nötropeni veya blastların doğrudan infiltrasyonuna bağlı olabilir¹¹. Bu infiltrasyon dişeti hipertrofisine ve yalancı cep oluşumuna yol açarak ikincil enflamasyona sebep olabilmektedir¹. Dişsiz hastalarda lösemik dişeti infiltrasyonu gözlenmez, bu da dişlerin lokal irritasyonu ve travmasının lösemik infiltrasyonun patogeneğinde ilişkili olduğunu düşündürür¹³. Etyolojik faktörlere ve patolojik değişikliklere göre diş eti hipertrofisi enflamatuvar, ilaca bağlı, neoplastik ve sıklıkla sistemik hastalıklarla (özellikle granümatöz hastalıklar ve lösemi) ilişkilidir¹¹. Farklı etyolojilerin ayırıcı tanısını yapmak lösemik dişeti hipertrofisinin ölümcül ve kötü klinik sonuçları nedeniyle önemlidir⁹. Kemoterapi rejimlerinin başlamasından sonraki üç ile dört hafta içinde dişeti hipertrofisinde gerileme gözlenmiştir¹. Nadiren de olsa diş etinin lösemi tutulumu yeri olabilmektedir, miyeloid sarkom olarak adlandırılan bu durum %3-5'inde görülmektedir¹⁴.

Hastanede yatan kötü ağız sağlığına sahip olan lösemili hastalarda, kemoterapi tedavisinin sırasında

enfeksiyon komplikasyon riskinin artmasının bir göstergesidir^{15,16}. Kötü ağız hijyeni ve lösemik diş eti hipertrofisi, periodontal hastalık için bilinen bir risk faktörüdür⁶. Ağız hijyeni iyi olan AML hastalarının diş eti hipertrofisi genelde görülmektedir. Diş eti dokuları, enflamatuvar sitokinlerin, pirojenik araçların ve endotoksinler gibi bakteri ve bakteriyel ürünler için ana giriş yolu görevi görür; o nedenle ağız boşluğu sepsinin önemli bir nedenidir. Sepsise ek olarak lokal enfeksiyonlar da apselerle neden olabilir. AML teşhisi konan 73 hastada yapılan bir araştırmada, yaklaşık dörtte üçünün ya orta ya da kötü ağız hijyene sahip olduğunu bildirilmiştir⁶. Djuric ve arkadaşları randomize kontrolü bir çalışmada AML tanısıyla yatırılan 34 hasta üzerinde rastgele yoğun diş bakımı protokolüne (kemoterapiden önce plak ve diş taşı temizlenmesi ve kemoterapi arasında ağız hijyeni önlemleri dahil olmak üzere) sahip olan bir grup hastayı özel bir bakım yapılmayan diğer grup ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak yoğun diş bakımı grubunda istenmeyen mikroorganizmaların (candida albicans ve gram negatif basiller gibi) sayısında azalma gözlendiğini ve bu grupta daha az komplikasyon geliştiğini saptamıştır. Bu nedenle

yazarlar, kemoterapi öncesi ve sırasında uygun diş bakımı ve önleyici tedbirlerin faydalı olabileceğini ve bu hastalara önerilmesini tavsiye etmektedir¹⁷.

TEDAVİ

AML'nin tedavisi kemoterapi ve allojenik kemik iliği transplantasyonudur¹⁸. Malign hücreler antineoplastik ilaçların esas hedefidir; ancak oral epitel ve mitotik oranları yüksek olan diğer hücreler de genellikle tedaviden etkilenir. Kemoterapinin yan etkileri, tedavi başlangıcındaki hastanın yaşının yanı sıra kemoterapinin dozajına da bağlıdır⁵. Diş eti hiperplazisi 3-4 hafta içinde etkili kemoterapi ile tamamen veya en azından kısmen düzelebilir¹⁹. Lösemili hastaların dental ve periodontal tedavileri her zaman hematologlarla birlikte planlanmalıdır¹⁹. Günde iki kez %0.1-0.2 klorheksidin glukonat ile çalkalama önerilir²¹, bu remisyona induksiyon kemoterapisi sırasında oral komplikasyonları en aza indirebilir ve immünsüpresif hastada oral kandidiyazisin profilaksisini gösterebilir²⁰. Remisyona kadar periodontal cerrahiden kaçınılmalıdır ancak antibiyotik tedavisi altında ve hemostaz gözetilerek apselere yönelik drenaj yapılabilir². Yüksek riskli hastalarda posakonazol gibi

antifungal profilaksi kullanımı gereklidir²². AML hastalarının ağız sağlığının tedavi ve yönetimine, diş eti infiltrasyonu ve spontan diş eti kanaması gibi önceden var olan periodontal hastalıklar rehberlik eder⁶; ancak kemoterapi ve radyoterapi kanama, ağız kuruluğu, mukozit ve tekrarlayan herpes simpleks virüs tip 1 enfeksiyonu gibi bazı komplikasyonları belirlenmeli ve tedavi planı değiştirmelidir⁵. Periodontal sağlığın korunması ile birlikte, oral mukozit insidansında ve şiddetinde ciddi bir azalma gözlenir²³. Ballı gargara kullanımı mukozit insidansını ve şiddetini azaltabilir veya ortadan kaldırabilir²⁴. Nakil sonrası dönemde graft versus host hastalığı, disfajiye yol açabilen orofaringeal fibrozise neden olan en ciddi komplikasyonlardan sayılabilir. Fotobiyomodülasyon tedavisi, transforming growth factor beta (TGF- β)'nin varsayılan anti-fibrotik rolü aracılığıyla doku fibrozunu azaltarak semptomları hafifletebilir²⁵. Sitostatik ilaçların ağız mukozası üzerindeki olumsuz etkisi ve tedavi aşamasındaki kötü ağız hijyeni ağız sağlığının bozulmasının başlıca nedenleridir²⁶. Diş hekimleri, konsültasyon sırasında lösemi şüphesi olan veya lösemi için tanısız nitelikte olan oral bulguları erken dönemde saptama

ve sonrasında hematolojik inceleme için hematoloji uzmanlarına sevk etmede önemli rol oynamaktadır. Hastalar ayrıca oral dokuların değerlendirilmesi için görüntüleme ve diğer yardımcı tanısal yöntemlerin mevcut olduğu ağız ve diş sağlığı kliniklerine sevk edilmelidir²⁷. Diş hekimleri, AML'nin tedavi öncesi ve sonrası döneminde multidisipliner ekibin bir parçası olmalıdır.

SONUÇ

Ağız içi lezyonlar özellikle diş eti hipertrofisi hematolojik hastalıkların ilk belirtileri olabilir. Bu nedenle diş hekimleri, AML'deki ağız bulguları ve genellikle hastayı ilk önce diş muayenesine zorlayan bu sistemik durumla ilgili belirtilerin saptanmasının öneminin farkında olmalıdırlar²⁷. Erken teşhis ve sonraki tedaviyi sağlamak için diş hekimi bu değişiklikleri açıkça tanımalı ve ek testler ile araştırmalı ve hastayı hematoloji uzmanına bir sevk etmelidir⁵. AML'li hastalar, agresif kemoterapiye ikincil olarak oral komplikasyona maruz kalabilir. Apse oluşumu veya sepsis riski taşıyan enfeksiyonları önlemek için etkin ağız hijyeninin sağlanması en önemli önlemdir, ek olarak hematologlar ve diş hekimleri arasındaki iş birliği ile ağız sağlığı korunabilir¹⁵. AML

tedavisinde diş hekiminin rolü, diş çürükleri, periodontal hastalıklar, oral ve perioral dokulardaki diğer değişiklikler gibi önceden var olan problemlerin önlenmesi, teşhisi ve gereğinde tedavi planlamasıdır²⁷.

KAYNAKÇA

1. Fernandes, K.S.; Gallottini, M.; Castro, T.; Amato, M.F.; Lago, J.S.; Silva, P.H.B. Gingival leukemic infiltration as the first manifestation of acute myeloid leukemia. Spec. Care Dent. 2018, 38, 160–162.
2. Reenesh, M.; Munishwar, S.; Rath, S.K. Generalised Leukaemic Gingival Enlargement: A Case Report. J. Oral Maxillofac. Res. 2012, 3, 5.
3. Lupi, S.M.; Baena, A.R.Y.; Cervino, G.; Todaro, C.; Rizzo, S. Long-Term Effects of Acute Myeloid Leukemia Treatment on the Oral System in a Pediatric Patient. Open Dent. J. 2018, 12, 230–237.
4. Adisen, M.Z.; Yilmaz, S.; Misirlioğlu, M. Diagnosis of acute myeloid leukemia in a dental hospital; report of a case with severe gingival hypertrophy. Niger. J. Clin. Pr. 2015, 18, 573.
5. Chowdhri, K.; Tandon, S.; Lamba, A.K.; Faraz, F. Leukemic gingival enlargement: A case re-

- port and review of literature. *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol. JOMFP* 2018, 22, S77–S81.
6. Shankarapillai, R.; Nair, M.A.; George, R.; Walsh, L.J. Periodontal and gingival parameters in young adults with acute myeloid leukaemia in Kerala, South India. *Oral Health Prev. Dent.* 2010, 8, 395–400.
 7. Walter, R.B.; Estey, E.H. Acute Myeloid Leukemia. *Emerg. Cancer Ther.* 2011, 2, 219–237.
 8. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017
 9. Im, H.J. Current treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Res.* 2018, 53, 1–2.
 10. Gowda, T.M.; Thomas, R.; Shanmukhappa, S.M.; Agarwal, G.; Mehta, D.S. Gingival enlargement as an early diagnostic indicator in therapy-related acute myeloid leukemia: A rare case report and review of literature. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2013, 17, 248–252.
 11. George, N.; Santhosh, V.C.; Kumar, H.; Gopal, S. Gingival enlargement in myelodysplastic syndrome. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2015, 19, 687–689.
 12. Lynch, M.; Ship, I. Oral manifestations of leukemia: A post-diagnostic study. *J. Am. Dent. Assoc.* 1967, 75, 1139–1144.
 13. Dreizen, S.; McCredie, K.B.; Keating, M.J.; Luna, M.A. Malignant gingival and skin “infiltrates” in adult leukemia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1983, 55, 572–579.
 14. Ishikawa, S.; Kato, Y.; Kabasawa, T.; Yoshioka, C.; Kitabatake, K.; Yamakawa, M.; Ishizawa, K.; Iino, M. A case of myeloid sarcoma of the mandibular gingiva as extramedullary relapse of acute myeloid leukemia. *Oral Maxillofac. Surg.* 2019, 24, 121–126.
 15. Allareddy, V.; Prakasam, S.; Allareddy, V.; I Martinez-Schlurmann, N.; Rampa, S.; Nalliah, R.; Eswaran, S.V.K.; Elangovan, S. Poor Oral Health Linked with Increased Risk of Infectious Complications in Adults with Leukemia. *J. Mass. Dent. Soc.* 2015, 64, 38–42.
 16. Reynolds, M.A.; Minah, G.E.; Peterson, D.E.; Weikel, D.S.; Williams, L.T.; Overholser, C.D.; DePaola, L.G.; Suzuki, J.B. Periodontal disease and oral microbial

- successions during myelosuppressive cancer chemotherapy*. *J. Clin. Periodontol.* 1989, 16, 185–189.
17. Djuric, M.; Hillier-Kolarov, V.; Belic, A.; Janković, L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support. Care Cancer* 2005, 14, 137–146.
18. Zarina, R.S.R.; Nik-Hussein, N.N. Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: Literature review and report of a case. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2005, 29, 167–174.
19. Wu, J.; Fantasia, J.E.; Kaplan, R. Oral Manifestations of Acute Myelomonocytic Leukemia: A Case Report and Review of the Classification of Leukemias. *J. Periodontol.* 2002, 73, 664–668.
20. Ellegaard, B.; Bergmann, O.J.; Ellegaard, J. Effect of plaque removal on patients with acute leukemia. *J. Oral Pathol. Med.* 1989, 18, 54–58.
21. McGaw, W.; Belch, A. Oral complications of acute leukemia: Prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1985, 60, 275–280.
22. Fu, R.; Gundrum, J.; Sung, A.H. Health-care utilization and outcomes of patients at high risk of invasive fungal infection. *Clin. Outcomes Res.* 2018, 10, 371–387. [
23. Gürkan, C.; Ozcan, M.; Karakuş, Ö.; Zincircioğlu, G.; Arat, M.; Soydan, E.; Topçuoğlu, P.; Gürman, G.; Bostancı, H. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogenic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int. J. Dent. Hyg.* 2012, 11, 84–90
24. Pour-Fard-Pachekenari, A.K.; Rahmani, A.; Ghahramanian, A.; Asghari-Jafarabadi, M.; Onyeka, T.C.; Davoodi, A. The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: A single-blind clinical trial. *Clin. Oral Investig.* 2018, 23, 1811–1821.
25. Epstein, J.B.; Raber-Durlacher, J.E.; Huysmans, M.-C.; Schoor, M.C.; Cheng, J.E.; Bensadoun, R.-J.; Arany, P.R. Photobiomodulation Therapy Alleviates Tissue Fibrosis Associated with Chronic Graft-Versus-Host Disease: Two Case Reports and Putative Anti-Fibrotic Roles of TGF- β . *Photomed. Laser Surg.* 2018, 36, 92–99.

26. Lauritano, D.; Petruzzi, M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: A prospective controlled study. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2012, 17, e977–e980.
27. Gomes, A.O.F.; Júnior, A.S.; Noce, C.W.; Ferreira, M.; Maiolino, A.; Torres, S.R. The frequency of oral conditions detected in hematology inpatients. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2018, 40, 240–244.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre Akut Miyeloid Lösemi sınıflandırması

1.Tekrarlayan Genetik Anomalilerle Seyreden AML -t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) ile AML -inv(16)(p13q229 veya t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) ile AML -Akut promiyelositer lösemi [t(15;17)(q22;q22), (PML/RARα) ile AML] -11q23 (MLL) anomalisi ile AML
2.Çoğul Seri Displazisi ile Seyreden AML - Önceden myelodisplastik sendrom zemininde - Önceden myelodisplastik sendrom olmadan
3.Tedaviye İkincil AML ve MDS - Alkilleyici ajanlarla ilişkili - Topoizomeraz II inhibitörleri ile ilişkili
4.Tanımlanan Gruplara Girmeyen AML - Minimal farklılaşma gösteren AML - Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik - Akut miyelofibrozis ile panmiyelozlölösemi - Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi - RARα rearanjmanı göstermeyen akut promiyelositer lösemi - Akut miyelomonositik lösemi - Akut monoblastik ve monositer lösemi - Akut eritrolösemi - Akut megakaryoblastik lösemi - Akut bazofilik lösemi - Myeloid sarkom