

# Οδοντιατρική αντιμετώπιση παιδιών και εφήβων με λευχαιμία

Ζουμπουλάκης Μιχαήλ<sup>1</sup>, Κατσούδα Μαρία<sup>2</sup>

Ως λευχαιμία χαρακτηρίζεται μια ομάδα κακοήθων αιματολογικών νεοπλασιών και διακρίνεται σε μυελογενή και λεμφογενή, ανάλογα με το αν τα λευχαιμικά κύτταρα ανήκουν στη μυελική ή λεμφική σειρά. Η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί τον πιο συχνό τύπο λευχαιμίας στα παιδιά. Κανένας αιτιολογικός παράγοντας δεν έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση της λευχαιμίας προσδίδοντας στην νόσο πολυπαραγοντικό χαρακτήρα. Η χημειοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία επιλογής στις περισσότερες μορφές λευχαιμίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι αναπόφευκτη. Αρκετά συχνά εμφανίζεται ποικιλία στοματικών επιπλοκών ενώ οι δείκτες στοματικής υγιεινής επιδεινώνονται. Ανάλογα με την αιματολογική κατάσταση του ασθενούς προτείνονται πρωτόκολλα οδοντιατρικής θεραπείας και πρόληψης που πρέπει να παρέχονται πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής (χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας), κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση αυτής στα παιδιά και στους εφήβους. Η έγκαιρη και εξατομικευμένη οδοντιατρική φροντίδα παιδιών και εφήβων που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών νοσημάτων μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στοματικών και συστηματικών επιπλοκών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αναφορά της ταξινόμησης, της συχνότητας εκδήλωσης, των προδιαθεσιακών παραγόντων, της διάγνωσης, της θεραπείας, των κλινικών εκδηλώσεων της λευχαιμίας και τέλος η οδοντιατρική θέση-θεραπεία κατά τα στάδια θεραπείας αυτής.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 10: 35-46, 2017

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο λευχαιμία ορίζουμε την ομάδα κακοήθων αιματολογικών νεοπλασιών στην οποία παρατηρείται συνεχής και άναρχος πολλαπλασιασμός αρχέγονων και πρόδρομων μορφών των λευκών αιμοσφαιρίων<sup>1-5</sup> στον μυελό των οστών και στη συνέχεια, στο περιφερικό αί-

μα, που ονομάζονται «βλάστες» (stem cells)<sup>6,7</sup>. Η λευχαιμία προέρχεται από τις λέξεις λευκός και αίμα, αποτελώντας ένα γενικό όρο που καλύπτει ένα ευρύ φάσμα ασθενειών και επηρεάζει το μυελό των οστών, το λεμφικό σύστημα και το αίμα, γνωστές ως νεοπλασίες του αίματος<sup>8-10</sup>.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ (ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ)

Οι λευχαιμίες διακρίνονται σε μυελογενείς και λεμφογενείς, ανάλογα με το αν τα λευχαιμικά κύτταρα ανήκουν στη μυελική ή λεμφική σειρά<sup>2-7</sup>. Ο όρος «μυελογενείς λευχαιμίες» περιλαμβάνει τις λευχαιμίες κοκκιώδους (μυελικής), μονοκυτταρικής, ερυθράς και μεγακαρουστικής σειράς. Στις λεμφογενείς ανήκουν οι λευχαιμίες της λεμφικής σειράς<sup>2-4,6,7,11</sup>. Ανάλογα με τον βαθμό ωρίμανσης του κυττάρου και την κλινική πορεία της νόσου, οι λευχαιμίες διακρίνονται σε οξείες και χρόνιες<sup>2-7,11</sup>. Στις οξείες λευχαιμίες επικρατούν τα άωρα, μη λειτουργικά κύτταρα του αιμοποιητικού ιστού και χαρακτηρίζονται

**Λέξεις κλειδιά:** λευχαιμία, οδοντιατρική θεραπεία, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, βλεννογονίτιδα.

<sup>1</sup> Μεταπτυχιακός Φοιτητής Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

<sup>2</sup> Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια Παιδοδοντιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

## Προέλευση:

ΠΜΣ Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής και Παιδοδοντιατρικής Α.Π.Θ.

από την ταχεία εξέλιξη της νόσου. Η μη έγκυρη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Αντιθέτως, οι χρόνιες λευχαιμίες χαρακτηρίζονται για την πιο αργή εκδήλωσή τους, με τα ώριμα και λειτουργικά κύτταρα να κυριαρχούν<sup>5,12</sup>.

**Οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΛΜ):** Είναι ο πιο συχνός τύπος λευχαιμίας στα παιδιά<sup>13,14</sup> και απαντάται σε ηλικίες μικρότερες των 15 ετών<sup>12</sup>. Σύμφωνα με τους Nasim και συν. (2007), κάθε χρόνο καταγράφονται στην Ινδία 6000 περιστατικά παιδιών με ΟΛΜ<sup>15</sup>. Η ΟΛΜ μπορεί να προσβάλλει και ενήλικες, ειδικά άνω της ηλικίας των 65 ετών. Η χημειοθεραπεία<sup>7,12,14</sup> αποτελεί τη κλασική θεραπεία επιλογής, ενώ οι δείκτες επιβίωσης ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία και κυμαίνονται από 50% στους ενήλικες<sup>7,12</sup> μέχρι 85-90% στα παιδιά<sup>7,12,14</sup>. Η λευχαιμία του Burkitt αποτελεί έναν χαρακτηριστικό υπότυπο της ΟΛΜ<sup>7,12</sup>.

**Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΜ):** Ο τύπος αυτός εκδηλώνεται περισσότερο σε ενήλικες<sup>5,7,12</sup>, κυρίως άνω των 50 ετών. Υπάρχουν αναφορές για εκδήλωση της ΧΛΜ σε μικρότερες ηλικίες, αλλά καμία σε παιδιά<sup>7,12</sup>. Οι άνδρες προσβάλλονται πιο συχνά, αποτελώντας τα 2/3 των ασθενών<sup>12</sup>. Ο δείκτης επιβίωσης της ΧΛΜ κυμαίνεται γύρω στο 75%. Η Β-προλεμφοβλαστική λευχαιμία, μια εξαιρετικά επιθετική νόσος, αποτελεί τον πιο χαρακτηρι-

στικό υπότυπο της ΧΛΜ<sup>7,12</sup>.

**Οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ):** Εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες παρά σε παιδιά<sup>7,12</sup>. Στη βιβλιογραφία, δεν αναφέρονται διαφορές φύλου και ηλικίας (15-40 ετών)<sup>1,2,4,10</sup>. Η χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελούν την θεραπεία εκλογής για την ΟΜΛ. Ο δείκτης επιβίωσης ορίζεται περίπου στο 40%<sup>1,2</sup>. Η ταξινόμηση της νόσου γίνεται με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των μυελοειδών κυττάρων και έχει 8 υποκατηγορίες. Τα δύο πιο συνηθισμένα σχήματα για την ταξινόμηση της ΟΜΛ, είναι το παλαιότερο Γαλλο-Αμερικανο-Βρετανικό σύστημα<sup>16</sup> (FAB, 1976 - Πίν. 1) και το νεότερο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας<sup>17</sup> (WHO, 2002 - Πίν. 2).

**Χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ):** Αναπτύσσεται κυρίως σε ενήλικες μέσης ηλικίας (30-60 χρόνων) ενώ οι άνδρες προσβάλλονται πιο συχνά<sup>6,7</sup>. Η ΧΜΛ προσβάλλει σπάνια τα παιδιά<sup>1,2</sup> και αποτελεί περίπου το 5% του συνόλου των λευχαιμιών της παιδικής ηλικίας<sup>1</sup>. Ο δείκτης επιβίωσης κυμαίνεται γύρω στο 50%. Διακρίνεται σε δύο τύπους: ο πρώτος είναι αντίστοιχος με τη ΧΜΛ ενηλίκων (χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια σε καρκινικά κύτταρα) ενώ ο δεύτερος που αναφέρεται ως νεανικός, εμφανίζεται νωρίς κατά τη νηπιακή ηλικία με παρουσία λοιμώξεων και αιμορραγιών παρουσιάζοντας γρήγορη εξέλιξη και χαμηλό ποσοστό επιβίωσης. Ένας υπότυπος είναι η χρόνια μονοκυτταρική λευχαιμία<sup>1,2</sup>.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1  
Ταξινόμηση της ΟΜΛ**

ΤΥΠΟΣ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΝΕΤΙΚΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΜΛ
M0	ΟΜΛ ελάχιστη διαφοροποιημένη		5%
M1	ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση		15%
M2	ΟΜΛ με κοκκιοκυτταρική ωρίμανση	t(8;21)(q22;q22), t(6;9)	25%
M3	Οξεία προμυελοκυτταρική	t(15;17)	10%
M4	Οξεία μυελομονοκυτταρική	inv(16)(p13q22), d	20% el(16q)
M4eo	Μυελομονοκυτταρική με ηωσινοφιλία του μυελού των οστών	inv(16), t(16;16)	5%
M5a και M5β	Οξεία μονοβλαστική λευχαιμία (M5a) ή οξεία μονοκυτταρική λευχαιμία (M5b)	del(11q), t(9;11), t(11;19)	10%
M6	Οξεία ερυθροειδής λευχαιμία, που περιλαμβάνει την ερυθρολευχαιμία (M6a) και την πολύ σπάνια αμιγή ερυθροειδής λευχαιμία (M6b)		5%
M7	Οξεία μεγακαρυοβλαστική	t(1;22)	5%

\* Πηγή: Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al: *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976; 33(4): 4518.*

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Η συχνότητα όλων των τύπων λευχαιμίας κυμαίνεται από 5 έως 15 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως<sup>6,11</sup>. Η λευχαιμία αποτελεί την πιο συχνή κακοήθη νόσο στα παιδιά, αποτελώντας το 1/3 όλων των παιδικών κακοηθειών<sup>4,8</sup>. Στις ΗΠΑ, κάθε χρόνο γίνεται διάγνωση περίπου 6.550 νέων περιπτώσεων νεοπλασιών που αφορούν παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών, με πιο συχνές ηλικίες εμφάνισης 2-5 ετών<sup>8</sup>. Η λευκή φυλή προσβάλλεται πιο συχνά, σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τη μαύρη<sup>18</sup>. Η επίπτωση και η θνησιμότητα των λευχαιμιών είναι υψηλότερες στο άρρεν φύλο σε σχέση με τα θήλεα (1,3:1)<sup>2</sup>. Χώρες όπως η ΗΠΑ, το Ισραήλ, ο Καναδάς, η Δανία και η Ν. Ζηλανδία παρουσιάζουν πιο υψηλά ποσοστά εκδήλωσης της λευχαιμίας, σε σχέση με άλλες χώρες. Αυτό οφείλεται πιθανώς στο διαφορετικό σύστημα υγείας και στην διαφορετική ικανότητα διάγνωσης από χώρα σε χώρα<sup>10</sup>.

Η οξεία παιδική λευχαιμία παρουσιάζει ετήσια συχνότητα εμφάνισης 3-4

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2**  
**Ταξινόμηση της ΟΜΛ**  
**ΟΞΕΙΕΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ**

1. ΟΜΛ με επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές ανωμαλίες
  - ΟΜΛ με t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)
  - ΟΜΛ με ασυνήθιστα επίπεδα ιωσινόφυλων του μυελού των οστών και inv(16)(p13.1q22) ή t(16;16)(p13.1;q22), (CBFB-MYH11)
  - Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με t(15;17)(q22;q12), (PML-RARα) και παραλλαγές
  - ΟΜΛ με 11q23 διαταραχές, (MLL)
2. ΟΜΛ με Πολυγραμμική Δυσπλασία
  - Με προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου
  - Χωρίς προηγούμενο ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, αλλά με δυσπλασία τουλάχιστον στο 50% των κυττάρων σε 2 ή περισσότερες μυελοειδείς γραμμώσεις
3. ΟΜΛ και ΜΔΣ Σχετιζόμενα με Θεραπεία
  - Σχετιζόμενα με αλκυλιούντες παράγοντες
  - Σχετιζόμενα με αναστολείς της τοποϊσομεράσης II (κάποια μπορεί να είναι λεμφοειδή)
4. ΟΜΛ μη Περαιτέρω Ταξινομούμενη
  - ΟΜΛ με ελάχιστη διαφοροποίηση
  - ΟΜΛ χωρίς ωρίμανση
  - ΟΜΛ με ωρίμανση
  - Οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
  - Οξεία μονοβλαστική και μονοκυτταρική λευχαιμία
  - Οξεία λευχαιμία της ερυθράς σειράς
  - Οξεία μεγακαρυοβλαστική λευχαιμία
  - Οξεία βασεοφιλική λευχαιμία
  - Οξεία πανμύελωση με μυελοϊνώση
  - Μυελικό σάρκωμα

\* Πηγή: Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100(7): 2292-302.

περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά και αποτελεί το 25-30% όλων των παιδικών νεοπλασιών<sup>2,12</sup>. Η ΟΜΛ είναι η πιο συχνή κακοήθεια με περίπου 2.500 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο. Οι χρόνιες λευχαιμίες είναι σχετικά σπάνιες στα παιδιά και αποτελούν μόνο το 2%<sup>8</sup>. Το 20-25% του συνόλου αναλογεί στην ΧΜΛ, το 20-30% στην ΧΛΛ, το 20-30% στην ΟΛΛ και τέλος, το 15% στην ΟΜΛ<sup>10</sup>.

**ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ**

Κανένας αιτιολογικός παράγοντας δεν έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση της λευχαιμίας<sup>2-4,7,8,12</sup>. Πιθανολογείται λοιπόν, ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας της νόσου<sup>10</sup>. Οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση της διακρίνονται σε κληρονομικούς-γενετικούς, και επίκτητους<sup>3,4,10</sup>. Προδιαθεσικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου είναι οι ακόλουθοι:

- **παράγοντες που προκαλούν καρκινογένεση**  
Ιονίζουσα ακτινοβολία<sup>2-4,6,7,12,14</sup>, χημικοί παράγοντες (π.χ. βενζόλιο)<sup>2-4,6,7,12</sup> κάποια αντικαρκινικά φάρμακα<sup>2,6,7,12</sup>
- **νοσήματα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες**  
Αναμία Fanconi, σύνδρομο Down, τρισωμία D, αταξία-τηλεαγγειεκτασία, σύνδρομο Bloom, σύνδρομο Klinefelter<sup>2,7,12</sup>
- **συγγενή νοσήματα χωρίς χρωμοσωμικές ανωμαλίες**  
Σύνδρομο Poland, σύνδρομο Rubinstein-Taybi, νευροϊνομάτωση<sup>7</sup>
- **ανοσολογικές διαταραχές**  
Αταξία-τελεαγγειεκτασία, σύνδρομο Wiscott-Aldrich, α-

γασσφαιριναίμια, νοσήματα κυτταρικής ανοσίας, ανοσοκαταστολή<sup>7</sup>

□ **διάφοροι κληρονομικοί παράγοντες**  
εμφάνιση της νόσου σε δίδυμα άτομα και σε περισσότερα του ενός άτομα της ίδιας οικογένειας<sup>19,20</sup>

□ **μόλυνση από συγκεκριμένους ιούς**  
Erstein-Barr virus [EBV] και human lymphotropic virus [HTLV]-1- (Λευχαιμία Burkitt -L3)<sup>2,6,7,12</sup>

□ **έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία<sup>12</sup>**

□ **κάπνισμα<sup>4,12,19,20</sup>**

□ **υβριδικά χρωμοσώματα**

Προκύπτουν από αντιμετάθεση μεταξύ του χρωμοσώματος 9 και 22 σε ασθενείς ΧΜΛ (Χρωμόσωμα Φιλαδέλφια). Για την κατανόηση του παθογενετικού μηχανισμού και για την καλύτερη πρόγνωση-θεραπεία της νόσου κρίνεται απαραίτητη η χρωμοσωμική ανάλυση<sup>6,7,12</sup>.

**ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Οι κλινικές εκδηλώσεις της οξείας λευχαιμίας είναι αποτέλεσμα του πολλαπλασιασμού και της διήθησης των λευχαιμικών κυττάρων στους ιστούς,

στα όργανα και στον μυελό των οστών<sup>2</sup>. Η διήθηση και ο πολλαπλασιασμός των λευχαιμικών κυττάρων στο μυελό των οστών δημιουργεί αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και ακοκυτταροπενία. Η αναιμία και θρομβοκυτταροπενία αποτελούν συχνά ευρήματα στο 90% των περιπτώσεων της οξείας λευχαιμίας, ενώ στο 65% των περιπτώσεων παρατηρούνται χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων<sup>8</sup>. Λόγω της βαθμιαίας ανάπτυξης και εξέλιξης των κυτταροπενιών, η εγκατάσταση της βλάβης μπορεί να μην γίνει άμεσα αντιληπτή<sup>2</sup>. Παρουσία ιστορικού με αίσθημα κόπωσης, συχνών λοιμώξεων, αιμορραγικής διάθεσης, λεμφαδενοπάθειας, έμετους, πυρετό, ρίγη, νυχτερινές εφιδρώσεις και άλλα συμπτώματα γρίπης, πόνο οστών, κεφαλαλγίες, και εύκολο σχηματισμό μωλώπων αποτελεί συχνό εύρημα. Συνεπώς, μερικά από τα πιο συνήθη ευρήματα της αρχικής εξέτασης είναι ο πυρετός, η ταχυκαρδία, οι αδενοπάθειες, η ηπατοσπληνομεγαλία, η διόγκωση όρχεων, η παρουσία πετεχειών και μωλώπων<sup>1,2,6</sup>.

**Στοματοπροσωπικές εκδηλώσεις της λευχαιμίας**

Στην στοματική κοιλότητα εκδηλώνονται αρκετά συχνά παθολογικές καταστάσεις<sup>6,11,14</sup>, αποτελώντας το πρώτο σύμπτωμα της νόσου της λευχαιμίας, ιδίως στις οξείες μορφές<sup>6,11</sup>. Στοματοπροσωπικά κλινικά σημεία και συμπτώματα έχουν αναφερθεί στο 75% των ενηλίκων και στο 29% των παιδιών. Το χαμηλό ποσοστό στα παιδιά μπορεί να οφείλεται στην εκδήλωση της νόσου σε νεαρή ηλικία καθώς και στον υψηλό επιπολασμό της ΟΛΛ στα παιδιά<sup>8</sup>. Η ΟΛΛ εμφανίζεται στα πρώτα χρόνια της

ζωής του παιδιού (περίπου 3 ετών) με αποτέλεσμα η εμφάνιση φλεγμονωδών αλλαγών στη στοματική κοιλότητα να μην είναι τόσο συχνή<sup>9</sup>. Αντιθέτως, η Akyol και συν., σε μια μελέτη 50 παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, ανέφερε ότι το 42% παρουσίασαν έντονες στοματικές εκδηλώσεις<sup>21</sup>.

Οι πιο συχνές αναφερόμενες εκδηλώσεις στις οξείες μορφές είναι: η περιοχική λεμφαδενοπάθεια, οι βλεννογονο - μεμβρανώδεις πετέχειες και εκχυμώσεις, η ουλορραγία<sup>6,7,11,12,14</sup> και η υπερπλασία των ούλων, η ωχρότητα των βλεννογόνων, διάφοροι τύποι λοιμώξεων, καθυστέρηση επούλωσης τραυμάτων<sup>6,7,11,12</sup> και τα μη συγκεκριμένης αιτιολογίας έλκη (ελκώσεις και νεκρώσεις)<sup>6,7,11,12,14</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η εντοπισμένη ή γενικευμένη διόγκωση των ούλων είναι αποτέλεσμα της διήθησης των ούλων από λευχαιμικά κύτταρα<sup>6,12</sup>. Παρατηρείται στο 36% των ατόμων με οξεία (κυρίως της ΟΜΛ) και στο 10% των ατόμων με χρόνια λευχαιμία<sup>12</sup>. Τα ούλα εμφανίζονται εξέρυθρα, με συχνά αυτόματη αιμορραγία καθώς και οιδηματώδη σε τέτοιο βαθμό όπου καλύπτουν κάποιες επιφάνειες ή σχεδόν ολόκληρα τα δόντια<sup>6,12</sup>. Ο συνδυασμός φτωχής στοματικής υγιεινής, διόγκωσης των ούλων και θρομβοκυττοπενίας οδηγεί στην αυξημένη αιμορραγία τους<sup>7,11,12</sup>. Ανωμαλίες των ούλων, συμπεριλαμβανομένων της υπερπλασίας και της αιμορραγίας είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΟΜΛ, ενώ οι πετέχειες και οι εκχυμώσεις σε ασθενείς με ΟΛΛ<sup>22</sup>. Οι εκκώσεις πιθανόν προέρχονται από διήθηση και θρόμβωση των μικρών αγγείων από λευχαιμικά κύτταρα και στην συνέχεια επιμολύνσεων τους από μικρόβια της στοματικής κοιλότητας<sup>6</sup>. Η παρουσία ουδετεροπενίας σ' αυτούς τους ασθενείς προκαλεί διάφορους τύπους λοιμώξεων όπως ερπητικές λοιμώξεις, καντιντίαση, ασπεργίλωση και λοιμώξεις από κόκκους και βακτηρίδια<sup>6,7</sup>. Ακόμα αναφέρονται η γαγγραινώδης στοματίτιδα και η φαρυγγίτιδα<sup>11</sup>. Πιο σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί: παραισθησία των χειλέων (κυρίως του κάτω) και του πώγωνα, οδοντικό άλγος, πόνος στις γνάθους, περιστεφανίτιδα, κινητικότητα δοντιών, επώδυνες διογκώσεις φαρυγγικών αμυγδαλών, κάτω γνάθου και παρωτίδας και στοματίτιδα<sup>7</sup>. Πιθανά ακτινογραφικά ευρήματα στις γνάθους αναφέρονται η απώλεια της lamina dura, οι απορροφήσεις ακρορριζίων και φατνιακής απόφυσης<sup>7,11</sup>. Όλες αυτές οι εκδηλώσεις μπορεί να εντοπιστούν σε όλους τους τύπους των λευχαιμιών με την περιοχική λεμφαδενοπάθεια να αποτελεί το πιο συχνό κλινικό εύρημα. Οι χρόνιες μορφές λευχαιμιών σπάνια εμφανίζουν στοματοφαρυγγικά σημεία και συμπτώματα σε σχέση με τις οξείες μορφές<sup>12</sup>.

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της οξείας λευχαιμίας λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων, στηρίζεται κυρίως σε επαναλαμβανόμενες εξετάσεις και μετρήσεις των κυτταρικών τύπων του αίματος (γενική αίματος) και σε μυελόγραμμα (βιοψία μυελού)<sup>3,4</sup>. Η γενική αίματος στα παιδιά συνήθως είναι παθολογική. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι κάτω του φυσιολογικού, με παρουσία θρομβοπενίας, ουδετερο-

πείας, αναιμίας και αυξημένου αριθμού βλαστικών κυττάρων<sup>1,2,6,7,12</sup>. Ωστόσο, για την επιβεβαίωσή της απαιτείται η ανίχνευση περισσότερων από 25% των λευχαιμικών κυττάρων στο μυελό των οστών<sup>23</sup>. Η μορφολογία και τα κυτταροχημικά χαρακτηριστικά των βλαστών τους καθώς και η διερεύνηση των ανοσολογικών δεικτών επιφανείας και η μοριακή μελέτη των γονιδιακών αναδιατάξεων κρίνονται απαραίτητα τόσο για την ταξινόμηση της λευχαιμίας όσο και για την πρόγνωση και θεραπεία της νόσου<sup>2,12</sup>. Η χρήση των βιοχημικών τεστ αίματος μπορούν να καθορίσουν το βαθμό της νεφρικής και ηπατικής βλάβης καθώς και τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας στον ασθενή. Μεταλλάξεις στο SPRED 1 γονίδιο που έχει συσχετισθεί με προδιάθεση στην παιδική λευχαιμία, μπορούν να διαγνωστούν με γενετική εξέταση<sup>8-10,12</sup>.

Οι ασθενείς με ΧΜΛ συνήθως διαγιγνώσκονται με τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο ο οποίος αποκαλύπτει αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων (> 50.000/μL) στο αίμα. Η κυτταρογενετική ανάλυση αποκαλύπτει το χρωμόσωμα Φιλαδέλφια στο 90% των περιπτώσεων. Οι βιοχημικές εξετάσεις φανερώνουν αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης ή γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) και χαμηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης<sup>12</sup>.

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΩΝ

Οι περισσότερες μορφές λευχαιμίας θεραπεύονται με χημειοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία και η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελούν συχνά εναλλακτικές μορφές θεραπείας<sup>3,4,6</sup>. Η βασική θεραπεία της ΟΛΛ είναι λιγότερο επιθετική και μεγαλύτερης διάρκειας (21/2-31/2 χρόνια)<sup>19,22</sup>, (2-2,5 χρόνια)<sup>14</sup>, (2 χρόνια)<sup>5</sup>. Περιλαμβάνει 3 φάσεις<sup>12,14,19,22</sup>: Στην πρώτη φάση (εφόδου) της θεραπείας πραγματοποιείται η χορήγηση αντιλευχαιμικών φαρμάκων για ένα διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή των λευχαιμικών κυττάρων αλλά και στην διατήρηση της αναπαραγωγικής δραστηριότητας των μη κακοήθων αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών. Η δεύτερη φάση (εδραίωσης) περιλαμβάνει χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων (μεθοτρεξάτης σε συνδυασμό με ή χωρίς κυτοσύνης, αραβινοσίδης και υδροκορτιζόνης) με σκοπό την καταστροφή των λευχαιμικών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Χορηγείται στο νωτιαίο σωλήνα υποσκληρίδια γιατί τα περισσότερα αντιλευχαιμικά φάρμακα δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Τέλος, στην τρίτη φάση, (συντήρησης/διατήρησης) χρησιμοποιείται συνδυασμός μη τοξικών φαρμάκων σε μηνιαίες επισκέψεις του ασθενούς<sup>12,19,22</sup>.

Τα κριτήρια πλήρους ύφεσης της νόσου περιλαμβάνουν: αριθμό αιμοπεταλίων > 100.000/μL, ουδετεροφύλων > 1000/μL και τέλος βιοψία μυελού των οστών με < 5% βλάστες. Εάν ένας ασθενής υποτροπιάσει είναι δύσκολο να επιτευχθεί δεύτερη ύφεση και εάν επιτευχθεί πιθανότατα να είναι μικρότερης διάρκειας. Σε περιπτώσεις ασθενών < 45 ετών, με υποτροπή της 1<sup>η</sup> θεραπείας όπου υπάρχει συμβατός δότης ενδείκνυται η με-

ταμόσχευση μυελού των οστών<sup>12</sup>.

Η μακροπρόθεσμη θεραπευτική προσέγγιση της ΟΛΛ τις τελευταίες δεκαετίες παρουσιάζει εντυπωσιακή πρόοδο με σχεδόν 80% επιτυχία σε παιδιά και εφήβους<sup>24</sup> ενώ άλλοι συγγραφείς αναφέρουν 85-90%<sup>14</sup>. Παρά τα υψηλά ποσοστά ίασης, υποτροπή της νόσου εκδηλώνεται σε ποσοτό 20%, με το μυελό των οστών να καταλαμβάνει την πρώτη θέση και ακολουθεί το ΚΝΣ. Η εκδήλωση υποτροπών στη στοματική κοιλότητα είναι εξαιρετικά σπάνια στην ΟΛΛ<sup>24</sup>.

Η χημειοθεραπεία στην ΧΜΛ είναι μικρότερης διάρκειας αλλά εντατικότερη από αυτήν στην ΟΛΛ. Τα τελευταία χρόνια το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών πλησιάζει το 50% καθώς τα ποσοστά ύφεσης της νόσου παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση. Στις περιπτώσεις ασθενών με κακούς προγνωστικούς δείκτες, η μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων επιλέγεται ως θεραπεία εκλογής μετά την πρώτη ύφεση της νόσου<sup>1,2,25</sup>.

### Οδοντιατρική αντιμετώπιση

Στοματικές επιπλοκές αναφέρονται σε ποσοστό άνω του 90% σε παιδιά που θα λάβουν αντιλευχαιμική θεραπεία<sup>3</sup>. Η έγκαιρη και εξατομικευμένη οδοντιατρική φροντίδα παιδιών και εφήβων που λαμβάνουν ή πρόκειται να λάβουν χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών νοσημάτων μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στοματικών και συστηματικών επιπλοκών<sup>3,26</sup>. Η οδοντιατρική θεραπεία και πρόληψη παρέχεται πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής (χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας), κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωσή της<sup>12,27</sup>.

**Πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας/ακτινοθεραπείας**  
Στην φάση αυτή, ο ρολός του οδοντιάτρου κρίνεται υπεσθινής σημασίας καθώς καλείται να προετοιμάσει τον ασθενή κατάλληλα παρέχοντας του ένα ασυμπτωματικό και λειτουργικό στοματικό περιβάλλον. Στο στάδιο αυτό πραγματοποιείται η λήψη ιστορικού, ενδελεχής κλινικός και ακτινογραφικός έλεγχος, καταγραφή της οδοντοστοματολογικής κατάστασης, ενημέρωση και ενεργοποίηση του γονέα, προληπτικό πρόγραμμα και τέλος η οδοντιατρική θεραπεία ανάλογα με τον χρόνο έναρξης της θεραπείας της νόσου, την αιματολογική κατάσταση του ασθενούς και την σύμφωνη γνώμη του θεράποντα ιατρού<sup>27</sup>. Στόχος είναι η πρόληψη καθώς και η αποφυγή φλεγμονωδών αντιδράσεων κατά τη κρίσιμη περίοδο της θεραπείας<sup>14</sup>.

#### □ Πρόληψη/Στοματική υγιεινή

Το προληπτικό πρόγραμμα περιλαμβάνει βούρτσισμα<sup>14,28,29</sup> των δοντιών και της γλώσσας 2-3 φορές/ημέρα με μαλακή οδοντόβουρτσα. Η χρήση οδοντικού νήματος προτείνεται<sup>28,29</sup>. Για παιδιά προσχολικής ηλικίας, οι γονείς είναι αποκλειστικά υπεύθυνοι για τη στοματική υγιεινή του παιδιού, ενώ σε παιδιά σχολικής ηλικίας οι γονείς απλά επιβλέπουν<sup>26</sup>. Η χρήση οδοντόβουρτσας πρέπει να διακόπτεται και ο καθαρισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο με τη χρήση βρεγμένης γάζας ή βαμβακοφόρου στυλεού όταν τα ουδετερόφιλα είναι λιγότερα

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3

#### Δόσεις φθοριούχων τροχίσκων σε παιδιά ανάλογα με την ηλικία (περιεχόμενο φθόριο στο νερό <0.3 ppmF)

6 μηνών - 3 ετών	3 ετών - 6 ετών	>6 ετών
0.25mg	2 x 0.25mg	2 x 0.5mg

\*Πηγή: Oulis CJ, Raadal M, Martens L: Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document. Eur J Ped Dent 2000; 1(1): 7-12.

από 500/mm<sup>3</sup> και τα αιμοπετάλια λιγότερα από 20.000/mm<sup>3</sup><sup>26</sup>. Σε ασθενείς με κακή στοματική υγιεινή ή περιοδοντίτιδα μπορεί να δοθεί καθημερινά διάλυμα χλωρεξιδίνης<sup>8,29</sup>.

#### □ Φθόριο

Συνιστάται η χρήση φθοριούχου οδοντόκρεμας<sup>14,30</sup> περιεκτικότητας από 500 ppmF μέχρι 1450 ppmF. Επιπλέον, σε ασθενείς υψηλού τερηδονικού κινδύνου μπορεί να χορηγηθούν συμπληρώματα φθορίου (τροχίσκοι NaF) ανάλογα με την ηλικία (Πίν. 3)<sup>30</sup>. Η τοπική φθορίωση στο ιατρείο κάθε 3 μήνες μπορεί να γίνει είτε με φθοριούχα ζελέ είτε με βερνίκι 5% NaF. Η χρήση φθοριούχων στοματικών διαλυμάτων συνιστάται σε ηλικίες άνω των 6 ετών λόγω του κινδύνου κατάποσης<sup>29</sup>.

#### □ Διατροφή

Ο οδοντίατρος πρέπει να συμβουλεύσει τους γονείς για μια μη τερηδονογόνο διατροφή<sup>14,26,29</sup> και για τους κινδύνους των τροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες. Σε περιπτώσεις λήψης αντιβιοτικών ή συμπληρωμάτων διατροφής πλούσια σε σάκχαρα πρέπει να γίνεται πιο εντατική εφαρμογή προληπτικών μέτρων<sup>26,29</sup>.

#### □ Πρόληψη τριισμού

Οι μασητήριοι μύες των ασθενών που θα λάβουν ακτινοθεραπεία κεφαλής τραχήλου μπορεί να αναπτύξουν τρισμό. Οι μυϊκές ασκήσεις είναι καλό να αποτελούν κομμάτι της γενικότερης οδοντιατρικής φροντίδας πριν την έναρξη της ακτινοβολήσης και να συνεχιστούν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας<sup>26,29</sup>.

#### □ Οδοντιατρική θεραπεία

Πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας/χημειοθεραπείας, πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο οι απαραίτητες οδοντιατρικές θεραπείες κατόπιν πάντα συνεννόησης με τον αιματολόγο-ογκολόγο/ακτινοθεραπευτή<sup>26,29</sup>. Η αιματολογική κατάσταση του ασθενούς θα καθορίσει την απόφαση για οδοντιατρική θεραπεία<sup>14,26,29</sup>.

#### Αριθμός ουδετεροφίλων

Σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων > 1000/mm<sup>3</sup> δεν απαιτείται χημειοπροφύλαξη. Σε ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων < 1000/mm<sup>3</sup> αναβάλλεται η οδοντιατρική θεραπεία μέχρι να ανέβουν τα ουδετερόφιλα. Σε έκτακτες περιπτώσεις πρέπει να προηγηθεί συζήτηση με το αιματολόγο/ογκολόγο για τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης (Πίν. 4). Η οδοντιατρική θεραπεία ίσως απαιτεί συνθήκες νοσοκομείου<sup>29</sup>. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι σε αριθμό ουδετεροφίλων < 500/mm<sup>3</sup> χορηγείται εμπειρικά χημειοθεραπεία<sup>12</sup>.

#### Αριθμός αιμοπεταλίων

Σε αριθμό αιμοπεταλίων > 75.000/mm<sup>3</sup> δεν χρειάζεται κάτι επιπρόσθετο, απλά ο οδοντίατρος θα πρέπει να είναι προετοιμασμένος για παρατεταμένη αιμορρα-

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 4</b> <b>Χορήγηση προφυλακτικής αντιβίωσης</b> <b>σε παιδιά υπό θεραπευτική αγωγή για ΟΛΛ</b>	
Πενικιλίνη, per os	50mg/kg Αμοξικιλίνη (μέγιστη δόση 2gr) 1 ώρα πριν την οδοντιατρική επέμβαση
Πενικιλίνη, IM ή IV	20mg/kg Αμπικιλίνη IM ή IV 30 λεπτά πριν την οδοντιατρική επέμβαση
Αλλεργία στην πενικιλίνη, per os	20mg/kg Κλινδαμυκίνη (μέγιστη δόση 2gr) 1 ώρα πριν την οδοντιατρική επέμβαση
Αλλεργία στην πενικιλίνη, IM ή IV	25mg/kg Κεφαλοζίνη IM ή IV 30 λεπτά πριν την οδοντιατρική επέμβαση

*\*Πηγή: Καβαδαία Κ: Οδοντιατρική Αντιμετώπιση Παιδιών και Εφήβων με Νεοπλασματικές Νόσους. Σημειώσεις Παιδοδοντιατρικής ΙΙ. Αθήνα. 2009: 171-86.*

για<sup>29</sup>. Σε αριθμό αιμοπεταλίων <40.000/mm<sup>3</sup> χρειάζεται μετάγγιση αιμοπεταλίων πριν και 24 ώρες μετά την επέμβαση ενώ αποφεύγουμε την στελεχιαία αναισθησία όπου είναι δυνατόν. Σε αριθμό αιμοπεταλίων <40.000/mm<sup>3</sup> αναβάλλεται η οδοντιατρική θεραπεία. Σε έκτακτες περιπτώσεις πρέπει να προηγηθεί συζήτηση με το υπεύθυνο γιατρό για μετάγγιση αιμοπεταλίων και έλεγχο της αιμορραγίας<sup>12,26</sup>.

#### Οδοντιατρικές διαδικασίες

Τα επίπεδα του αίματος στους ασθενείς αρχίζουν να πέφτουν 5-7 ημέρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, παραμένουν χαμηλά για 14-21 ημέρες και στη συνέχεια επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα. Ιδανικά η οδοντιατρική θεραπεία καλό είναι να ολοκληρωθεί πριν την έναρξη της θεραπείας<sup>3,12</sup>. Όταν δεν μπορούν να γίνουν όλες οι θεραπείες πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας δίνεται προτεραιότητα στις λοιμώξεις, εξαγωγές και στη θεραπεία του περιοδοντίου<sup>3,14,26,29</sup>. Στις αρχόμενες τερηδονικές βλάβες τοποθετείται φθόριο ή καλύψεις οπών και σχισμών. Οι γομφίοι που έχουν ανατείλει μερικώς είναι πηγή λοίμωξης λόγω κινδύνου ανάπτυξης περιστεφανίτιδας και γι αυτό καλό είναι να αφαιρείται η καλύπτρα<sup>3,26,29</sup>.

**Πολυική θεραπεία στα νεογιλά δόντια:** παρόλο που δεν υπάρχουν συγκεκριμένες μελέτες, οι περισσότεροι κλινικοί προτιμούν τη λύση της εξαγωγής σε νεογιλά δόντια με εμπλοκή πολφού ή περιακρορριζική αλλοίωση, γιατί πιστεύουν ότι κατά τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής μια τέτοια φλεγμονή μπορεί να απειλήσει τη ζωή του ασθενούς<sup>3,14,26,29</sup>.

**Ενδοδοντική θεραπεία σε μόνιμα δόντια:** συμπτωματικά νεκρά δόντια πρέπει να θεραπευτούν τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Αν αυτό δεν είναι εφικτό η θεραπεία εκλογής είναι η εξαγωγή<sup>3,14,26,29</sup>. Μετά την εξαγωγή πρέπει να δίνεται αντιβίωση για μια εβδομάδα<sup>3,26,29</sup>.

**Ορθοδοντικές συσκευές:** σε ασθενείς με κακή στοματική υγιεινή πρέπει να αφαιρούνται<sup>3,14,26,29</sup>. Οι κινητές συσκευές πρέπει να καθαρίζονται καθημερινά και να εμποτίζονται σε αντιμικροβιακό διάλυμα<sup>26,29</sup>.

**Εξαγωγές:** οι χειρουργικές διαδικασίες πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ατραυματικές και να γίνεται ικανοποιητική συρραφή των τραυμάτων. Τα νεογιλά δόντια με κινητικότητα πρέπει να αφήνονται να αποπέσουν φυ-

σιολογικά και να συμβουλευόμαστε τον ασθενή να μην τα πειράζει για να αποφευχθεί η βακτηριαμία<sup>3,4,26,29</sup>. Μη αποκαταστάσιμα δόντια, ρίζες, δόντια με περιοδοντικούς θυλάκους >6 χιλ, συμπτωματικά έγκλειστα δόντια, δόντια με οξεία φλεγμονή, απώλεια οστού, εμπλοκή διχασμού ή κινητικότητα πρέπει να αφαιρούνται ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας<sup>4,26,29</sup>, για άλλους συγγραφείς 10 ημέρες<sup>14</sup>, άλλοι 3 εβδομάδες<sup>3</sup>, ενώ άλλοι αναφέρουν ιδανικά 3 εβδομάδες πριν την έναρξη ακτινοθεραπείας, 5 ημέρες για την άνω γνάθο και 7 για την κάτω πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας<sup>12</sup>.

#### Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής

Κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας οι μικροί ασθενείς περνούν σε φάση απλασίας, με αποτέλεσμα την πτώση των ουδετεροφίλων (<500/mm<sup>3</sup>) και των αιμοπεταλίων (<40.000/mm<sup>3</sup>), 5-7 ημέρες μετά την χορήγηση της. Ακόμα σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης μυελού των οστών λαμβάνεται χημειοθεραπεία και η φάση απλασίας του μυελού διαρκεί 15-25 ημέρες μετά την μεταμόσχευση. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται συχνά από έντονα συμπτώματα ναυτίας και εμέτου με έντονο αντανακλαστικό του, δυσκολία στην ύπτια θέση και μειωμένη ανοχή εργαλείων στο στόμα τους<sup>31</sup>.

Οι στόχοι της στοματικής φροντίδας είναι η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής-πρόληψη, η οδοντιατρική θεραπεία και η διαχείριση οποιασδήποτε επιπλοκής στη στοματική κοιλότητα σαν συνέπεια της θεραπείας<sup>29,31</sup>.

#### Πρόληψη/Στοματική υγιεινή

Το προληπτικό πρόγραμμα είναι σχεδόν ίδιο με αυτό πριν την έναρξη της θεραπείας<sup>7,14,31</sup> και θα πρέπει να εξατομικεύεται σε κάθε ασθενή<sup>7,31</sup>. Ακόμα επιθετική στοματική υγιεινή θα πρέπει να εφαρμόζεται καθόλη την διάρκεια της θεραπείας ανεξάρτητα της αιματολογικής κατάστασης του ασθενούς<sup>3</sup>. Ωστόσο σε περίπτωση εμφάνισης επιπλοκών στους μαλακούς ιστούς (π.χ. βλεννογονίτιδα) θα πρέπει να χρησιμοποιείται πολύ μαλακή οδοντόβουρτσα<sup>1,3,14,31</sup> και φθοριούχα οδοντόκρεμα, χωρίς ερεθιστικές ουσίες<sup>1,3,31</sup>. Η βούρτσα θα πρέπει να στεγνώνεται καλά πριν την επόμενη χρήση της. Εάν το βούρτσισμα με τα παραπάνω δεν είναι ανεκτό, ο καθαρισμός των δοντιών πραγματοποιείται με βαμβακοφόρο στυλεό ή γάζα ή σπόγγους<sup>3,27</sup>. Η χρήση μεσοδόντιων βουρτσών καθώς και οδοντικού νήματος θα πρέπει να γίνεται με προσοχή<sup>1,3,27,31</sup>. Προτείνεται η λήψη μη τερηδογόνου διατροφής και η μείωση των μεσογευμάτων. Η κατανάλωση των σακχαρούχων τροφών καλό είναι να ακολουθεί τα κύρια γεύματα, σύμφωνα πάντα με τις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Τα συμπληρώματα φθορίου συνεχίζονται και πάλι ανάλογα με την περίπτωση<sup>1,27,31</sup>. Η χρήση στοματοπλυμάτων βοηθάει στην εφύγρυνση και στην απολύμανση των βλεννογόνων, ανακουφίζοντας τους τυχόν φλεγμαινόντες ιστούς<sup>1,3,27,31</sup>. Τα πιο συχνά προτεινόμενα διαλύματα είναι: τα διαλύματα επανασβεστίωσης και το διάλυμα χλωρεξιδίνης 0,12% χωρίς οινό-

πνευμα μέχρι 4 φορές ημερησίως<sup>1,27,31</sup>. Ακόμα συστήνεται η συχνή ενυδάτωση των χειλέων με νερό ή σκευάσματος βαζελίνης<sup>3</sup>. Τέλος, 1-2 εβδομάδες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, κρίνεται απαραίτητη η επίσκεψη του ασθενούς στον οδοντίατρο για έλεγχο τυχόν στοματικών επιπλοκών, εφαρμογή του προληπτικού προγράμματος καθώς και για τον προγραμματισμό των επανελέγχων<sup>31</sup>.

### Οδοντιατρική Θεραπεία

Κατά τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής δεν πρέπει να παρέχεται καμία οδοντιατρική θεραπεία. Η αντιμετώπιση σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης (οδοντικό απόστημα, πολφίτιδα) πραγματοποιείται έπειτα από συνεννόηση με τον ιατρό του ασθενούς<sup>11,14,31</sup>, όσο πιο συντηρητικά γίνεται συνήθως με χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής<sup>11,31</sup>. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, για να πραγματοποιηθεί επείγουσα εξαγωγή θα πρέπει ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων να είναι > 1000 mm<sup>3</sup> από τα οποία τα μισά θα πρέπει να είναι ουδετερόφιλα, ενώ τα αιμοπετάλια θα πρέπει να είναι άνω των 100.000 mm<sup>3</sup> και όχι < 30.000 mm<sup>3</sup><sup>11</sup>. Η διάγνωση των οδοντικών λοιμώξεων μπορεί να φέρει δυσκολίες λόγω απουσίας σχηματισμού πυώδους εξιδρώματος και επικρουστικών<sup>31</sup>. Γενικά ο ασθενής καλό είναι να παρακολουθείται ανά τρίμηνο για να εκτιμάται η οδοντιατρική του κατάσταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας<sup>29</sup>.

### Στοματικές επιπλοκές

Οι μικροί ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία είναι υποψήφιοι για πολλές στοματικές διαταραχές όπως: βλεννογονίτιδα, στοματικές λοιμώξεις, μεταβολές γεύσης, ξηροστομία, διαταραχές διατροφής, οδοντική ευαισθησία, αιμορραγικές βλάβες θρομβοπενία, νευροτοξικότητα, στοματικές εκδηλώσεις της οξείας και χρόνια νόσου του μασχέματος κατά ξενιστή<sup>4,12,14,27,31</sup>.

**Βλεννογονίτιδα:** ο βλεννογόνος του στόματος και του γαστρεντερικού σωλήνα αυξάνεται ταχύτητα και επηρεάζεται συχνότερα και περισσότερο από την χημειοθεραπεία λόγω ελάττωσης της ταχύτητας ανανέωσης του επιθηλίου αυτών<sup>12,31</sup>. Οι μικρότεροι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης βλεννογονίτιδας και μεγαλύτερης βαρύτητας βλάβης<sup>12</sup>. Η βλεννογονίτιδα αποτελεί μια σοβαρή, επώδυνη και οξεία φλεγμονώδη επιπλοκή. Ο κίνδυνος εμφάνισής της εξαρτάται από το είδος και τη δόση της θεραπείας, όπως και τον τύπο του νεοπλασματος. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι το επίπεδο στοματικής υγιεινής, το φύλο, η ηλικία, η έκκριση σάλιου, ο δείκτης σωματικής μάζας, η νεφρική λειτουργία και γενετικοί παράγοντες<sup>31</sup>. Η εμφάνισή της αναμένεται 5-7 ημέρες από την έναρξη της χημειοθεραπείας<sup>3,14</sup> ενώ η βαρύτητά της αυξάνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αρχικά εμφανίζεται ερύθημα το οποίο εξελίσσεται σε εξελκώσεις<sup>3,12,31</sup>. Συνήθως επηρεάζει τον στοματοφάρυγγα, την μαλακή υπερώα, τις παρειές, το έδαφος του στόματος και τέλος την κάτω και τις πλάγιες επιφάνειες της γλώσσας<sup>3</sup>. Η διάρκεια των συμπτωμάτων είναι ανάλογη του θεραπευτικού σχήματος καθώς και της εμφάνισης λοιμώξεων και μπο-

ρεί να διαρκέσει από λίγες ημέρες έως και εβδομάδες. Η βαριά ή έντονη βλεννογονίτιδα είναι πολύ επώδυνη και μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή, μείωση ή διακοπή της θεραπευτικής αγωγής θέτοντας σε κίνδυνο τη θεραπεία. Γύρω στο 20% των ασθενών που θα λάβουν χημειοθεραπεία θα εμφανίσουν βαριά βλεννογονίτιδα και περισσότεροι από το 10% αυτών θα διακόψουν την θεραπεία<sup>31</sup>. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν εμφάνιση στο 50-80% των παιδιών<sup>14</sup> ενώ άλλοι 20-40% των ασθενών που λαμβάνουν συμβατική χημειοθεραπεία, στο 80% σε αυτούς με υψηλή δόση χημειοθεραπείας, ενώ εμφανίζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ακτινοβολίας κεφαλής-τραχήλου<sup>32</sup>. Η λύση της συνέχειας του επιθηλίου προκαλεί τόσο την τοπική όσο και τη συστηματική αναπυξή λοιμώξεων (μυκητιάσεις, ερπητικές και βακτηριακές λοιμώξεις). Η τοπική ανάπτυξη λοιμώξεων επιδεινώνει την υπάρχουσα βλεννογονίτιδα και αυξάνει τη διάρκεια επούλωσης<sup>31</sup>. Η βλεννογονίτιδα θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τις ψευδομεμβράνες μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας. Το ιστορικό του ασθενή, η κλινική εικόνα, ο χρόνος εμφάνισης των βλαβών και η εξέταση επιχρίσματος από τις βλάβες βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση<sup>31</sup>. Η θεραπευτική αντιμετώπισή της έγκειται στην εξάλειψη τοπικών τραυματογόνων παραγόντων (οξύαιμα δόντια, κακότεχνες εμφράξεις)<sup>12,31</sup>, στην αποφυγή σκληρών, ερεθιστικών και όξινων τροφών ενώ συστήνεται η κατανάλωση κρύων, μαλακών και υδαρών τροφών. Προτείνεται η τήρηση των κανόνων στοματικής υγιεινής ενώ συστήνεται η χρήση στοματοπλυμάτων όπως αναφέρθηκε στο προληπτικό πρόγραμμα<sup>31</sup>. Ακόμα χορηγούνται αναλγητικά συστηματικά ή και τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη 2%) για την μείωση του πόνου πριν από τα γεύματα<sup>1,12,14,31</sup>. Επίσης για την μείωση του πόνου χρησιμοποιείται η κρουοθεραπεία. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ακόμα η χρήση καλυπτικών παραγόντων (αλγινικό νάτριο, γάλα μαγνησίας, καολίνη-πεκτίνη και σουκραλφάτη) όπως και υγραντικών σε μορφή ζελέ που λειτουργούν ως προστατευτικό και ενυδατικό, για το βλεννογόνο, στρώμα καθώς και αυξητικών παραγόντων (GM-CSF, KGF)<sup>11,31</sup>, χρήση χαμηλού επιπέδου ενέργειας laser<sup>4,14</sup> ενώ σε ήπια συμπτωματολογία αναφέρεται η χρήση 3% διαλύματος H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ή σόδας σε αλατόνερο 4-5 φορές την ημέρα<sup>14</sup>. Τέλος, σε περιπτώσεις έντονης φλεγμονής χορηγείται τοπικά και στη συνέχεια με κατάποση συστηματικά πρεδνιζολόνη 40-80 mg./ημέρα το πολύ για 1 εβδομάδα<sup>31</sup>. Ωστόσο σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την στοματική βλεννογονίτιδα (MASCC/ISOO, 2014) δεν υπάρχουν έγκυρες θεραπευτικές επιλογές παρα μόνο επιλογές για την πρόληψη, και την αντιμετώπιση του πόνου της βλεννογονίτιδας (Πίν. 5)<sup>32</sup>.

**Στοματικές λοιμώξεις:** Η παρακολούθηση του ασθενούς για την έγκαιρη διάγνωση μυκητιασικών, ιικών ή βακτηριακών λοιμώξεων είναι μεγάλης σημασίας. Η καντιντίαση του βλεννογόνου του στόματος είναι αποτέλεσμα της αποίκισής του από τον μύκητα Candida, όπου μετά τη βλεννογονίτιδα και τις αιμορραγικές βλάβες, αποτελεί την συχνότερη επιπλοκή σε χημειοθεραπευμένους ασθενείς, ενώ είναι υπεύθυνη για το 30% των θα-

<b>ΠΙΝΑΚΑΣ 5</b> <b>Κατευθυντήριες οδηγίες για την στοματική βλεννογονίτιδα</b>			
Υπέρ της χρήσης		Κατά της χρήσης	
Συστάσεις όταν γίνεται λήψη:		Συστάσεις όταν γίνεται λήψη:	
bolus χ/θ με 5-Φθοριοουρακίλη	30' στοματική κρυοθεραπεία (Π)	α/θ για K	παστίλιες: PTA (Π) BCoG (Π)
υψηλής δόσης χ/θ & ΟΑΣ, ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων	60μg/kg/ημέρα KGF-1/ παλιφερμίνη (Π) 3 ημέρες πριν 3 ημέρες μετά	υψηλής δόσης χ/θ, με ή χωρίς ΟΑΣ, για HSCT, ή α/θ ή σύγχρονη α/θ, χ/θ για K	SOL isegapan (Π)
		υψηλής δόσης χ/θ, με ή χωρίς ΟΑΣ, για HSCT	ενδοφλέβια γλουταμίνη (Π)
υψηλής δόσης χ/θ, με ή χωρίς ΟΑΣ & HSCT	Χαμηλού επιπέδου ενέργειας laser (Π) 650nm 40mW 2 J/cm <sup>2</sup>	χ/θ για Ca α/θ ή σύγχρονη χ/θ, α/θ για K	SOL σουκραλφάτης (Π)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• χ/θ για Ca</li> <li>• α/θ για K</li> </ul>	SOL σουκραλφάτης (Θ)
HSCT	Μορφίνη (ΘΠ)		
μέτριας δόσης α/θ (50Gy) για K, χωρίς σύγχρονη χ/θ	SOL βενζουδαμίνης (Π)		
Προτάσεις όταν γίνεται λήψη:		Προτάσεις όταν γίνεται λήψη:	
υψηλής δόσης μελφalanής, με ή χωρίς ΟΑΣ	Στοματική κρυοθεραπεία (Π)	α/θ για K	SOL χλωρεξιδίνης (Π) SOL μισοπροστόλης (Π)
α/θ, χωρίς σύγχρονη χ/θ για K	Χαμηλού επιπέδου ενέργειας laser (Π) 632.8nm	υψηλής δόσης χ/θ, για αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων	SOL GM-CSF (Π)
συμβατικής ή υψηλής δόσης χ/θ, με ή χωρίς ΟΑΣ	διαδερμική Φεντανύλη (ΘΠ)	μεταμόσχευση μυελού των οστών	Πεντοξυφυλλίνη (Π)
σύγχρονη χ/θ, α/θ για K	SOL Μορφίνης 2% (ΘΠ)	α/θ για K υψηλής δόσης χ/θ, με ή χωρίς ΟΑΣ, για HSCT	Πιλοκαρπίνη (Π)
στοματική βλεννογονίτιδα	SOL Δοξεπίνης 0,5% (ΘΠ)		
α/θ ή σύγχρονη χ/θ, α/θ	συμπληρώματα Ψευδαργύρου (Π)		
όλοι οι τύποι θεραπείας καρκίνου και ηλικιακές ομάδες	πρωτόκολλα στοματικής φροντίδας		
<b>KGF-1: Ανασυνδυσασμένος-Ανθρώπινος Αυξητικός Παράγοντας Κερατινοκυττάρων-1</b> <b>HSCT: μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων</b> <b>PTA: πολυμυξίνη, τομπρακυκλίνη, αμφοτερικίνη Β</b> <b>BCoG: βακτριακίνη, κλοτριμαζόλη, γενταμικίνη</b> <b>GM-CSF: παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μακροφάγων</b> <b>Ca: καρκίνος</b> <b>SOL: στοματικό διάλυμα</b>		<b>χ/θ: χημειοθεραπεία</b> <b>α/θ: ακτινοθεραπεία</b> <b>Π: για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας</b> <b>Θ: για την θεραπεία της βλεννογονίτιδας</b> <b>ΘΠ: θεραπεία για τον πόνο</b> <b>K: ca κεφαλής-τραχήλου</b> <b>ΟΑΣ: ολική ακτινοβολία σώματος</b>	
<i>*Πηγή: Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al: MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014; 120(10): 145361.</i>			

νάτων των λευχαιμικών ασθενών που βρίσκονται σε θεραπεία μεταμόσχευσης του μυελού των οστών<sup>31</sup>. Η ένταση και η διάρκεια της ουδετεροπενίας, η παρουσία βλεννογονίτιδας και ξηροστομίας αποτελούν παράγο-

ντες κινδύνου εμφάνισής της<sup>14,31</sup>. Η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος τύπος<sup>12,31</sup> ο οποίος εμφανίζεται κλινικά ως λευκές ψευδομεμβράνες που αποκολλώνται εύκολα αφήνοντας στην θέση τους ε-



ρυθιματώδη βάση η οποία πολλές φορές αιμορραγεί<sup>31,33</sup>. Διαφορική διάγνωση γίνεται από τη βλεννογονίτιδα, κυρίως με κλινικά κριτήρια καθώς εργαστηριακά δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η λοίμωξη λόγω του ότι το 75% των ογκολογικών ασθενών είναι φορείς. Η συμμετρική ερυθρότητα στη ράχη της γλώσσας ή οι συμμετρικές βλάβες στις συγγειλίες όπως και η εύκολη αποκόλληση ψευδομεμβρανών βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση<sup>31</sup>. Προληπτικά όπως και θεραπευτικά, χορηγείται αντιμικροβιακή αγωγή<sup>1,6,31</sup> όπως νυστατίνη, μικοναζόλη κ.α<sup>14</sup>. Η λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα πραγματοποιείται κυρίως λόγω αναζωπύρωσης λανθάνουσας λοίμωξης<sup>12,31</sup>. Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης είναι ο τραυματισμός του βλεννογόνου όπως και η ανοσοανεπάρκεια<sup>31</sup> και η ανοσοκαταστολή από τη χημειοθεραπεία<sup>14,31</sup> όπου το μέγεθος της τελευταίας κρίνει τη σοβαρότητα της λοίμωξης (εντοπισμένη, γενικευμένη μορφή)<sup>14</sup>. Κλινικά εμφανίζεται ως επώδυνες ελκώσεις, καλυπτόμενες από ψευδομεμβράνες. Ωστόσο μπορεί να εμφανίζεται και με μορφή φυσαλίδων. Η λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα ενοχοποιείται για πρώιμη έναρξη, επιδείνωση και παρεπώδισή της επούλωσης σε περιπτώσεις βλεννογονίτιδας. Διαφορική διάγνωση από την βλεννογονίτιδα γίνεται με εργαστηριακό έλεγχο επιχρίσματος<sup>31</sup>. Τόσο προφυλακτικά όσο και θεραπευτικά χορηγούνται αντιερπητικά φάρμακα συστηματικά<sup>1,7,12,31</sup>. Τέλος, οι βακτηριακές λοιμώξεις αποτελούν βασικό παράγοντα νοσηρότητας κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας όπου τόσο ο βαθμός όσο και η διάρκεια της ουδετεροπενίας επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης. Συνήθως οι βακτηριακές λοιμώξεις είναι αίτιο μη συνηθισμένων βακτηριακών παθογόνων (*Pseudomonas Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*). Κλινικά παρατηρούνται ελκώσεις με περιφερική σκληρία. Θεραπευτικά χορηγούνται εμπειρικά σχήματα ευρέως φάσματος αντιβιοτικών<sup>12,31</sup>.

**Μεταβολές γεύσης:** Εμφανίζονται 1 εβδομάδα περίπου από την έναρξη της αγωγής και ποικίλλουν από την αίσθηση δυσάρεστης γεύσης (πολύ γλυκιά ή πικρή, μεταλλική) μέχρι και την πλήρη απώλειά της. Το κύριο αίτιο είναι η επίδραση της χημειοθεραπείας στους γευστικούς κάλυκες και σε κάποιο βαθμό η ελάττωση ταχύτητας ροής του σάλιου. Σε 10 περίπου ημέρες μετά το πέρας της αγωγής η γεύση επανέρχεται πλήρως<sup>31</sup> ενώ άλλοι αναφέρουν 6-12 μήνες<sup>14</sup>. Τέλος, ανακουφιστικά συστήνονται στοματοπλύσεις άλατος ή σόδας, καλή στοματική υγιεινή, λήψη μη ερεθιστικών τροφών<sup>31</sup> και χορήγηση θεϊκού ψευδαργύρου μαζί με τα γεύματα<sup>14</sup>.

**Ξηροστομία:** Η ποσοτική και ποιοτική μεταβολή του σάλιου παρατηρείται 2 ημέρες μετά την χορήγηση της αγωγής, ενώ παρέχεται μετά τη διακοπή της. Το αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι η μείωση της έκκρισης σάλιου, με συνέπεια αυτό να μετατρέπεται σε πιο όξινη και παχύρρευστη σύσταση<sup>31</sup>. Ακόμα μειώνονται οι φυσιολογικές του λειτουργίες, όπως η καθαριστική του ικανότητα, η αντιμικροβιακή δράση, η ρυθμιστική ικανότητα και τέλος η ικανότητα επανασβεσίωσης. Οι αλλαγές αυτές προκαλούν τόσο την εμφάνιση νέων τερηδόων όσο και τη γρήγορη εξέλιξη των παλαιών<sup>31</sup>. Ακόμα

προκαλεί αύξηση λοιμώξεων και επηρεάζει την ομιλία, τη μάσηση και την κατάποση<sup>14</sup>. Η Ξηροστομία στους μικρούς ασθενείς, αντιμετωπίζεται με τη μασητική και γευστική διέγερση των σιελογόνων αδένων (μάσηση τσίχλας χωρίς ζάχαρη, με γεύση κίτρου, μέντας ή κανέλας)<sup>14,31</sup>, αποφυγή λήψης ερεθιστικών τροφών και συχνή λήψη νερού<sup>31</sup>, υγραντικών με μορφή γέλης (ζελέ) ή τεχνητού σάλιου<sup>14,31</sup>, καθώς και η χρήση, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, υγραντήρων χώρου. Στα παιδιά και στους εφήβους δεν ενδείκνυται η συστηματική χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας<sup>31</sup>.

**Διαταραχές διατροφής:** Διαταραχές στον μεταβολισμό, στην απορρόφηση θρεπτικών ουσιών, ναυτία, έμετος, διάρροια ή δυσκοιλιότητα είναι κάποιες από τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας, σχετικές με τη διατροφή<sup>31</sup>. Οι ασθενείς αυτοί δεν διαιτώνται σωστά τόσο λόγω της ίδιας ασθένειας όσο και λόγω των επιπλοκών της θεραπείας στο γαστρεντερικό σύστημα (π.χ. βλεννογονίτιδα) και ειδικότερα από τις διαταραχές της στοματικής κοιλότητας (βλεννογονίτιδα στόματος, λοιμώξεις, Ξηροστομία)<sup>14,31</sup>. Ωστόσο επειδή η σωστή διατροφή είναι πολύ σημαντική σε αυτούς τους ασθενείς, ο οδοντίατρος θα πρέπει σε συνεργασία με τον ογκολόγο και τον διατροφολόγο να βοηθούν στην καλύτερη σίτισή του<sup>31</sup>.

**Οδοντική ευαισθησία:** Σχετίζεται με μειωμένη έκκριση σάλιου και χαμηλό Ph. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αλκαλικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να παρουσιάζουν συνεχή πόνο συνήθως στους κάτω γομφίους χωρίς εμφανή οδοντική αιτιολογία. Ο πόνος αυτός συνήθως είναι παροδικός και υποχωρεί μετά την παύση της χημειοθεραπείας<sup>26,29,31</sup>.

**Αιμορραγικές βλάβες-Θρομβοπενία:** Η χημειοθεραπεία έχει πολλές φορές ως αποτέλεσμα την θρομβοπενία λόγω ελάττωσης των αιμοπεταλίων. Έτσι παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος αιμορραγιών από το στόμα (κυρίως από τα ούλα) ιδιαίτερα εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 20.000/mm<sup>3</sup>. Εάν η περιοδοντική νόσος θεραπευτεί πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας τόσο ο κίνδυνος όσο και η βαρύτητα των αιμορραγικών επεισοδίων μειώνεται<sup>12,31</sup>. Τοπικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν πλύσεις με αντιόδοιολιτικούς παράγοντες<sup>12</sup>. Θεραπευτικά, χορηγούνται από τους θεράποντες ιατρούς αυξητικοί παράγοντες των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή/και ο ασθενής υποβάλλεται σε μετάγγιση αίματος<sup>12,31</sup>.

**Νευροτοξικότητα:** Η βλάβη των νεύρων εξαρτάται τόσο από τη διάρκεια όσο και από τη δόση της θεραπείας<sup>31</sup> ενώ για κάποιους και από το είδος της (αλκαλοειδή, βινκριστίνη)<sup>14</sup> και εκδηλώνεται ως έντονος πόνος ή νευροπάθεια των άκρων<sup>31</sup>. Στο στόμα μιμείται πόνο οδοντικής<sup>14,31</sup> ή περιοδοντικής αιτιολογίας ή αναφέρεται ως καυσalgία. Δεν υπάρχει ειδική αγωγή για τη θεραπεία της, ενώ εάν τα συμπτώματά της είναι σοβαρά προτείνεται αλλαγή του είδους ή της δόσης του χημειοθεραπευτικού σχήματος. Μετά το τέλος της αγωγής τα συμπτώματα, συνήθως, υποχωρούν<sup>14,31</sup>.

**Οξεία και χρόνια νόσος του μασχέματος κατά ξενι-**

**σπή:** Η επιβλαβής δράση των Τ-λεμφοκυττάρων του δότη σε περίπτωση μη πλήρους ιστοσυμβατότητας του ασθενή με τον δότη έχει ως αποτέλεσμα την οξεία και χρόνια νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή<sup>1,4,11,12,31</sup>. Η νόσος αυτή αποτελεί μία από τις πιο συχνές επιπλοκές της αλλογενούς μεταμόσχευσης μαζί με την απόρριψη του μοσχεύματος και τις λοιμώξεις. Η οξεία νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή παρατηρείται σε συχνότητα 50-80% μετά από κάποιες ημέρες έως και εβδομάδες (2-3) από την μεταμόσχευση. Τα όργανα στόχοι είναι το δέρμα, το στόμα, το ανοσοποιητικό σύστημα, το ήπαρ και ο γαστρεντερικός σωλήνας<sup>1,11,12,31</sup>. Τα παιδιά εμφανίζουν πολύ χαμηλό ποσοστό της χρόνιας νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή<sup>1,11,31</sup>. Η χρόνια νόσος εμφανίζεται 3-5 μήνες μετά την μεταμόσχευση και τα κύρια όργανα στόχοι είναι το δέρμα, το ήπαρ, το ανοσοποιητικό σύστημα, οι βλεννογόνοι και οι εξωκρινείς αδένες. Τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια, το στόμα και το δέρμα προσβάλλονται συχνότερα. Κλινικά, στο δέρμα, εμφανίζονται δυσχρωμασία, βλαβες των ονύχων, των τριχών και των ιδρωτοποιών αδένων, ξηροδερμία, σκληροδερμία, απολέπιση και ληχεινοειδείς βλάβες<sup>1,11,12,31</sup>. Το στόμα προσβάλλεται σε ποσοστό 80-100%<sup>1,11,31</sup> όπου ο πόνος και η ξηροστομία είναι τα πρώτα συμπτώματα<sup>1,11,12,31</sup>, ενώ οι πιο χαρακτηριστικές εκδηλώσεις είναι οι λευκές βλατίδες που εναλλάσσονται με ερυθρές ατροφικές περιοχές σχηματίζοντας δίκτυα, όπως και στον λειχήνα<sup>1,11,31</sup>. Οι βλατίδες μπορεί να συρρέουν και να σχηματίζουν πλάκες. Σε βαρύτερες καταστάσεις παρατηρούνται και επώδυνες ελκώσεις, ενώ επειδή ο βλεννογόνος είναι ατροφικός και ξηρός καθίσταται ιδιαίτερα ευαίσθητος σε εξελκώσεις από τραύμα. Οι ασυμπτωματικές, επιφανειακές βλενώδεις κύστει του βλεννογόνου του στόματος μπορεί να αποτελούν ένα άλλο εύρημα<sup>1,11,31</sup>. Τέλος, συστήνεται η συχνή παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν ανάπτυξη βλαβών (π.χ. ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα), η τήρηση των κανόνων σωστής στοματικής υγιεινής και πρόληψης, ενώ για την αντιμετώπιση των ελκώσεων και των ληχεινοειδών αντιδράσεων χορηγείται συστηματική ανοσοκατασταλτική αγωγή ή τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών ή κυκλοσπορίνης<sup>1,11,12,31</sup>.

### Μετά την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αγωγής

Λόγω της αποτελεσματικότητας των σύγχρονων θεραπειών κατά της λευχαιμίας έχουμε πολύ μεγάλα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών. Έτσι ο οδοντίατρος είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζει τις ιδιαιτερότητες της οδοντιατρικής αντιμετώπισης που προκύπτουν λόγω του ιατρικού ιστορικού των ασθενών αυτών<sup>31</sup>.

Η εφαρμογή του εξατομικευμένου προληπτικού προγράμματος συνεχίζεται με έλεγχο της στοματικής υγιεινής και της σχολαστικής εφαρμογής των κανόνων αυτού<sup>6,14,31</sup>. Ακόμη συνεχίζεται η εφαρμογή φθοριούχων τόσο στο οδοντιατρείο όσο και στο σπίτι σύμφωνα με το εξατομικευμένο πρόγραμμα κάθε ασθενή. Οι επανέλεγχοι ορίζονται κάθε 3 μήνες για τον 1<sup>ο</sup> χρόνο<sup>3,4</sup>, τόσο λόγω ελέγχου εφαρμογής του προληπτικού προγράμματος και έγκαιρης αντιμετώπισης οδοντιατρικών προβλημάτων όσο και για πιθανή εμφάνιση μεταστατικού καρκίνου

στο στόμα. Μετά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο οι επανέλεγχοι ορίζονται ανάλογα με τον οδοντοστοματολογικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής<sup>31</sup>. Ωστόσο πολλές φορές η κόπωση από την θεραπεία της νόσου τόσο του παιδιού όσο και του γονέα μειώνουν την συμμόρφωση στην εφαρμογή του προληπτικού προγράμματος ενώ το φαινόμενο είναι πιο έντονο στους έφηβους ασθενείς<sup>14</sup>.

Η οδοντιατρική θεραπεία εξαρτάται τόσο από την αιματολογική κατάσταση του παιδιού (λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, πηκτικός μηχανισμός) όσο και το είδος της φαρμακευτικής αγωγής που συνεχίζει να λαμβάνει. Πολλές φορές λόγω των παραπάνω παραγόντων απαιτείται αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη για οποιαδήποτε αιματηρή οδοντιατρική θεραπεία για την αποφυγή ανάπτυξης λοιμώξεων πάντα σε συνενόηση με τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς (Πίνακας 4)<sup>12,31</sup>. Εάν ο ασθενής δεν λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, οι αιματολογικές εξετάσεις του είναι φυσιολογικές και παρακολουθείται ιατρικά θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως τους υγιείς συνομήλικούς του<sup>4,11,12</sup>. Τα παιδιά με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μπορούν να αντιμετωπιστούν οδοντιατρικά μετά την ανοσολογική και αιματολογική αποκατάστασή τους η οποία πραγματοποιείται 9-12 μήνες μετά την μεταμόσχευση<sup>3,31</sup>.

Η χημειοθεραπεία στα παιδιά μπορεί να επηρεάσει την αύξηση και την ανάπτυξη τόσο των οδόντων όσο και του σκελετού του προσώπου<sup>34</sup>. Στα παιδιά που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία μπορεί οι γνάθοι να σταματήσουν να αυξάνονται λόγω βλάβης στα αυξητικά κέντρα<sup>1,3,4,12,14,31,34</sup>. Η μειωμένη αύξηση των γνάθων έχει ως αποτέλεσμα την μικρογναθία, τον οπισθογναθισμό των γνάθων και τις διαταραχές σύγκλεισης<sup>1,3,4,12,31,34</sup>. Οι βλάβες που παρατηρούνται στα δόντια είναι η αυξημένη κινητικότητα, οι κοντές ρίζες, η μικροδοντία, ταυροδοντία και υποδοντία, οι διαταραχές ενασβεστώσεως και πολφού και τέλος οι διαταραχές και ανωμαλίες διάπλασης και ανατολής των μόνιμων δοντιών<sup>1,3,4,12,14,31,34</sup>.

Η ορθοδοντική θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει μετά από 2 χρόνια πλήρους ίασης χωρίς υποτροπή αφού προηγηθεί έλεγχος διάπλασης των ριζών και των δοντιών. Συστήνεται η χρήση ήπιων δυνάμεων όπως και η χρήση συσκευών που δεν επιβαρύνουν την ρίζα των δοντιών. Γενικά επιλέγονται εύκολες μέθοδοι καθώς και μικρότερης διάρκειας θεραπείες<sup>31</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οδοντιατρική αντιμετώπιση παιδιών και εφήβων με λευχαιμία περιλαμβάνει:

- ένα καλό προληπτικό πρόγραμμα (βούρτσισμα των δοντιών με μαλακή οδοντόβουρτσα και φθοριούχα οδοντόκρεμα 2-3 φορές/ημέρα, ενημέρωση για μη τερηδονογόνο διατροφή και συμπληρώματα φθορίου όπου χρειάζεται) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας.

- τη θεραπεία όλων των δοντιών με φλεγμονή ιδανικά πριν την έναρξη της θεραπείας,

σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης κατά τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής, πρέπει να πραγματοποιείται συνεν-

νόηση με το θεράποντα γιατρό.

- σε περίπτωση στοματικών εκδηλώσεων/επιπλοκών πρέπει να γίνεται αντιμετώπιση τους.
- σε περίπτωση ορθοδοντικών ανωμαλιών λόγω της ακτινοθεραπείας, συνιστάται η παραπομπή στον ειδικό για τη κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση.

## SUMMARY

### Dental treatment in children and adolescents with leukemia

Zoumpoulakis Michail, Katsouda Maria

*hellenic hospital dentistry 10: 35-46, 2017*

*Leukemia is characterized as a group of abnormal and malignant hematological tumors and is the most common form of childhood malignancy. There are 4 main types of leukemia: acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), chronic lymphocytic leukemia (CLL) and chronic myeloid leukemia (CML), depending on the leukemia cells origin. ALL is the most common type of leukemia in children. No causative factor has been associated with the onset of leukemia underlying the multifactorial nature of the disease. Nevertheless, there is a wide range of inherited, genetic and environmental factors that can increase the risk of the clinical manifestation of leukemia. The orofacial signs and symptoms can manifest either due to associated decline normal marrow elements or due to infiltration of leukemic cells and they, frequently, are the first and the only clinical sign of leukemia. Due to the non-specific signs and symptoms, the diagnosis is based on repeated blood and bone marrow tests. The combination of pharmaceutical, radiation and chemotherapy is the treatment of choice in most types of leukemia's. In certain cases, bone marrow transplantation is inevitable. Several oral manifestations and complications can occur due to the aforementioned medical treatment. Hence, the oral health status is significantly deteriorated. According to the patients' hematological indices, certain dental protocols have been proposed and presented thoroughly before the beginning, during and after the cancer treatment (chemotherapy/radiotherapy). Preventive maintenance has been described to be of high importance for the patient's overall health. In conclusion, early and personalized dental care for children and adolescents receiving or about to receive chemotherapy, radiation or stem cell transplantation, reduces the risk of oral and systemic complications. The aim of this study is to cite the main classification/incidence of leukemia, the pre-disposing factors, diagnosis, treatment, clinical manifestations of leukemia and finally propose the best dental treatment approach during the stages of leukemia's therapy.*

**Key words:** leukemia; dental treatment; chemotherapy; radiation therapy; mucositis.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cameron A, Widmer RP. Μπφρ Ζαμπέλη Δ: Κλινικός Οδηγός Παιδοδοντιατρικής. 1η έκδοση. Αθήνα. Οδοντιατρικές Εκδόσεις Μπονισέλ. 2010: 298-9, 301-7.
2. Κανακούδη-Τσακαλίδου Φ, Κάζος Γ: Βασική Παιδιατρική. 2η έκδοση. Αθήνα. University Studio Press. 2007: 489-94.
3. Xavier AM, Hegde AM: Preventive Protocols and Oral Management in Childhood Leukemia - the Pediatric Specialists Role. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010; 11(1): 39-43.
4. Lowal KA, Nader Ahmed Alaizari, Bassel Tarakji, Waleed Petro, Khaja Amjad Hussain, Mohamed Abdullah Alsakran Altamimi: Dental considerations for leukemic pediatric patients: An updated review for general dental practitioner. *Mater Sociomed* 2015; 27(5): 359-62.
5. Gawkrödger DJ: Human Disease for Dentists. 1st edition. Oxford. Blackwell Munksgaard 2004: 99.
6. Λάσκαρης ΓΧ: Κλινική Στοματολογία, Διάγνωση - Θεραπεία. 3η έκδοση. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. 2012: 620-622.
7. Scully C, Dios PD, Kumar N: Special Care in Dentistry, Handbook of Oral Health Care. 1st edition. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2007: 283-8.
8. McDonald R, Avery D: Dentistry for the child and adolescent. 9th edition. Indiana, U.S.A. Mosby Elsevier. 2011: 498-506.
9. Pinkham J, Cassamasimo P: Pediatric dentistry infancy through adolescence. 4th edition. St. Louis, Missouri. Elsevier Saunders. 2005: 33, 80-1.
10. Γαρδικας ΚΔ: Αιματολογία. 5η έκδοση. Αθήνα. Παρισιάνος. 1989: 57-62.
11. Τσούνιας Β, Ραπίδης Α, Πατσιόγιαννης Γ: Εισαγωγή στη Νοσοκομειακή Οδοντιατρική. 1η έκδοση. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. 2014: 201-5.
12. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management of the Medically Compromised Patient. 8th edition. St. Louis. Mosby, an imprint of Elsevier Inc. 2013: 386-394, 403-7.
13. Moore RS, Hobson P: A classification of medically handicapping conditions and health risks they present in the dental care of children. Part II. *J Paediatr Dent* 1990; 6: 1-14.
14. Κοτσάνος ΝΙ: Παιδοδοντιατρική: συνολική φροντίδα με τεκμηρίωση. 1η έκδοση. Θεσσαλονίκη. Εκδόσεις Φυλάτος 2015: 481-4.
15. Nasim VS, Shetty YR, Hegde AM: Dental health status in children with acute Lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent* 2007; 31(3): 210-3.
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33(4): 4518.
17. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-302.
18. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, Maryland. 1999: 23.
19. Miller KB, Pihan G: Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. *Hematology: basic principles and practice*. 5th ed. Philadelphia. Churchill Livingstone Elsevier. 2009: 933-63.
20. Κατριού Δ, Κρεμενόπουλος Γ: Παιδιατρική. 2η έκδοση. Θεσσαλονίκη. Εκδόσεις Γιαχούδη. 2000: 446-447.
21. Akyol H, Uysal KM, Ören H: The incidence of oral

- complications in pediatric patients receiving high dose chemotherapy. *Med Ped Oncol* 1997; 29(5): 442.
22. Κασφίκης Γ, Αντωνιάδης Κ: Λοιμώξεις στόματος και αντινεοπλασματική αγωγή. *Στομα* 2007; 35(4): 299-307.
  23. Brito AC, Capistrano HM, Torres ML, Ramos G, Viana MB, de Oliveira BM: Isolated relapse in the oral cavity of a child with T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Braz Dent J* 2012; 23(6): 711-5.
  24. Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008; 371(9617): 1030-43.
  25. Καββαδία Κ, Νικολάτου-Γαλίτη Ο, Κίτρα-Ρούσσου Β: Οδοντιατρική αντιμετώπιση παιδιών με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. *Παιδοδοντία* 2001; 15(4): 173-81.
  26. Καββαδία Κ: Οδοντιατρική Αντιμετώπιση Παιδιών και Εφήβων με Νεοπλασματικές Νόσους. Σημειώσεις Παιδοδοντιατρικής II. Αθήνα. 2009: 171-86.
  27. Ζών Β, Πολυμέρη Κ, Ροϊνιώτη Τ: Πρωτόκολο στοματικής φροντίδας παιδιών με νεοπλασίες: ανάγκη ενημέρωσης γονέων και νοσηλευτικού προσωπικού των ογκολογικών τμημάτων. *Παιδοδοντία* 2001; 15(1): 32-7.
  28. Cho SY, Cheng AC, Cheng MC: Oral care for children with leukemia. *Hong Kong Med J* 2000; 6(2): 203-8.
  29. American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation therapy. *Pediatr Dent* 2013; 35(5): 185-93.
  30. Oulis CJ, Raadal M, Martens L: Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document. *Eur J Ped Dent* 2000; 1(1): 7-12.
  31. Αθανασούλη Θ, Νικολάτου-Γαλίτη Ο, Τζούτζας Ι, Καββαδία Κ, Πεπελάση Ε: Στοματική υγεία και ογκολογικός ασθενής. 1η έκδοση. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 2007: 1-50, 133-44.
  32. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al: MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120(10): 1453-61.
  33. Αλμπανίδου-Φαρμάκη Ε: Καντιντίαση του βλεννογόνου του στόματος, Ανοσολογική προσέγγιση. 1η έκδοση. Θεσσαλονίκη. University Studio Press 2002: 19.
  34. Khojastepour L, Zareifar S, Ebrahimi M: Dental anomalies and dental age assessment in treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2014; 4(4): 1727.

---

**Διεύθυνση για επικοινωνία:**

Μιχαήλ Ζουμπουλάκης

Παπαοικονόμου 3,

Τ.Κ. 71601, Ηράκλειο Κρήτης

Τηλ.: 6936257326

E-mail: zmike251987@windowslive.com