

Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu choroby ogólnoustrojowej – na co należy zwrócić uwagę?

Maciej R. Czerniuk,¹ Agata Georgijewska²

¹Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Instytutu Stomatologii WUM

²Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Instytutu Stomatologii WUM

Adres do korespondencji

Zakład Chorób Błony Śluzowej
i Przyzębia, Instytut Stomatologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Miodowa 18, 00-246 Warszawa

Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (5): 66-70

Wprowadzenie

W przebiegu szpiczaka mnogiego (myeloma multiplex, MM) często opisywane są trzy główne objawy patognomiczne: obecność monoklonalnej immunoglobuliny w surowicy lub w moczu (białko Bence-Jonesa), ogniska komórek plazmatycznych w szpiku i/lub odsetek plazmacytów w szpiku przekraczający 15, oraz ogniska osteolityczne lub osteoporoza z towarzyszącą hiperkalcemią. Zmiany umiejscawiają się najczęściej w kościach czaszki, żebrach, kręgach, miednicy, kości udowej i ramiennej [1,2].

Szpiczak mnogi jest złośliwym chłoniakiem niezróżnicowanym wywodzącym się z limfocytów B. Jego istotę stanowi nowotworowy rozrost klonu plazmacytów syntetyzujących immunoglobulinę monoklonalną, który naciska szpik kostny, niszczy strukturę kości i uniemożliwia prawidłowe wytwarzanie elementów morfotycznych krwi [3,4]. Częstość występowania szpiczaka wynosi 3 na 100 000 osób na rok. Szczyt zachorowań przypada na 5-6 dekadę życia, przy czym okres utajenia może wynosić 20 lat i więcej. Chorzy zazwyczaj zgłaszają dolegliwości o charakterze reumatoidalnym – bóle kości (głównie odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa, żeber, bioder), ograniczenie ruchomości stawów, zaburzenia czucia, przykurcz palców rąk, osłabienie siły mięśniowej [5,6]. Wśród objawów ogólnych pacjenci podają osłabienie, zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe, zwiększoną podatność na infekcje, nocne poty oraz bóle kostne. Badania laboratoryjne wykazują przyspieszony odczyn Biernackiego (w typie wytwa-

rzającym łańcuchy lekkie może być w normie), białkomocz, zwiększenie stężenia białka całkowitego w surowicy, obecność białka monoklonalnego w surowicy, hiperkalcemię (w ok. 30% przypadków), niedokrwistość, wzrost wytwarzania α_2 -mikroglobuliny [7-14].

Wyróżniamy 4 typy szpiczaka mnogiego w zależności od rodzaju produkowanej immunoglobuliny: IgG (najczęściej, dotyczy 54% chorych), IgA, IgD oraz wytwarzający łańcuchy lekkie [3,4].

Opis przypadku

Pacjent w wieku 62 lat został skierowany przez neurologa do Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM) w celu konsultacji i ewentualnego leczenia zmian na błonie śluzowej jamy ustnej.

Z dostarczonej dokumentacji medycznej z przebiegu dotychczasowego leczenia oraz wywiadu ogólnomedycznego wynikało, że pacjent przeżył operację lewego nadgarstka z powodu zespołu cieśni nadgarstka w 2001 roku, otwarte wieloodłamowe złamanie nasady dalszej nogi prawej oraz złamanie kompresyjne kręgosłupa w odcinku Th10 w 2002 roku oraz operację odbarczenia kanału kręgowego w odcinku L3-L5 z powodu stenozy drogą fenestracji w 2007 roku. Ponadto pacjent był w trakcie diagnostyki uogólnionego włókniejącego stwardnienia mięśni i podejrzenia dystrofii miotonicznej typu 2.

Podczas pobytu pacjenta w Centrum Onkologii w Warszawie w ramach rozszerzonej diagnostyki i badania różnicującego obecność tkanki nowotworowej zdecydowano o pobraniu wycinka z wargi dolnej do badania histopatologicznego. Przebadany fragment tkanki mięśniowej wykazywał cechy szkliwienia i włóknienia oraz ogniska komórek olbrzymich wielojądrowych. Pozwoliło to na wykluczenie obecności tkanki o cechach metaplastyki nowotworowej.

W 2007 roku chory był operowany z powodu stenozы kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym (L3-L4 i L4-L5) z objawami chromania neurogennego. Operacja ta nie przyniosła jednak poprawy. W lipcu 2008 roku pacjent przebywał w Klinice Neurologii WUM z powodu postępującej od 2 lat sztywności mięśni. Badania diagnostyczne wykazały obecność białka monoklonalnego (białko Bence-Jonesa) w surowicy i moczu oraz zwiększone stężenie α_2 -makroglobuliny, co stanowiło wskazanie do trepanobiopsji. Wokół drobnych, powierzchniowych naczyń stwierdzono niewielkie nacieki zapalne o przewlekłym charakterze oraz włóknienie i pogrubienie powięzi z wnikaniem tkanki łącznej włóknistej pomiędzy włókna mięśniowe. Wykazywały one ogniskowe cechy zwyrodnienia – wakuolizacja i cechy rozpadu. Pozwoliło to na postawienie podejrzenia MM. Chory był następnie hospitalizowany w Klinice Hematologii WUM, gdzie przeprowadzono dwa autoprzeszczepy szpiku.

W badaniu stomatologicznym podmiotowym chory podawał regularne wizyty w gabinecie stomatologicznym – średnio dwa razy w ciągu roku. Obejmowały one leczenie z zakresu stomatologii zachowawczej (wypełnienia ubytków próchnicowych), endodoncji (leczenie kanałowe), chirurgii stomatologicznej (ekstrakcje zębów), periodontologii (scaling – zdejmowanie kamienia nazębnego z następczym polerowaniem powierzchni korzeni zębów), a także protetyki (uzupełnienia protetyczne stałe – korony w szczęce i ruchome – szkielec w żuchwie).

Na podstawie badania przedmiotowego błony śluzowej jamy ustnej stwierdzono wyczuwalne palpacyjnie zmiany o charakterze przerostu włóknistego w obrębie błony śluzowej wargi górnej i dolnej oraz sklepienia i dna przedsionka jamy ustnej oraz symetrycznie w okolicy kątów ust, utrzymujące się, jak podaje chory, od kilku miesięcy (ryc. 1-4). Miały one jednolitą strukturę, nieregularny kształt i niejednakowe rozmiary, były niebolesne i nie krwawiły. Stwierdzono także nieznaczną twardość (sklerodermię) błony śluzowej w obszarach objętych zmianami. W badaniu mikroskopowym wycinka mięśniowego zauważono włókna o prawidłowej średnicy, nieregularnie przemieszane, wykazujące cechy zanikowe. Nie stwierdzono włókien zawierających centralnie położone jądra, wykazano obecność kilku skupisk jąder typu nuclear clumps wraz z układem pęczkowym włókien. Zastosowanie barwienia enzymatycznego zachowało różnicowanie włókien na trzy typy metaboliczne z przewagą włókien typu 1 oraz zanik włókien typu 2 (o wyraźnie mniejszej średnicy). Pozwoliło to na stwierdzenie zmian niecharakterystycznych sugerujących dystrofię miotoniczną typu 2.



RYCINA 1

Przerost włóknisty w obrębie błony śluzowej wargi dolnej (ze zbiorów Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM, dzięki uprzejmości dr. med. Macieja R. Czerniuka).



RYCINA 2

Przerost błony śluzowej policzka w okolicy kąta ust po stronie prawej (ze zbiorów Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM, dzięki uprzejmości dr. med. Macieja R. Czerniuka).



RYCINA 3

Przerost błony śluzowej policzka w okolicy kąta ust po stronie lewej (ze zbiorów Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM, dzięki uprzejmości dr. med. Macieja R. Czerniuka).



RYCINA 4

Przerost błony śluzowej wargi górnej (ze zbiorów Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM, dzięki uprzejmości dr. med. Macieja R. Czerniuka).



RYCINA 5

Przerost włóknisty na powierzchni grzbietowej języka (ze zbiorów Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia IS WUM, dzięki uprzejmości dr. med. Macieja R. Czerniuka).

Ze względu na prowadzone leczenie hematologiczne w Klinice Hematologii WUM z bardzo rygorystyczną procedurą terapeutyczną dotyczącą m.in. aseptyki i antyseptyki po konsultacji z lekarzem prowadzącym zlecono leczenie zachowawcze preparatami witaminy E. Roztwór olejowy tego preparatu zlecono do nanoszenia na chorobowo zmienioną śluzówkę jamy ustnej 3 razy na dobę po 5-7 kropli do rozprowadzenia językiem. Wykluczono z jadłospisu potrawy ostre, piekące. Zlecono stosowanie płukanek osłonowych w postaci letnich naparów z kwiatu malwy, siemienia lnianego i rumianku do stosowania 3 razy na dobę po posiłkach.

Pacjent przebywał stale na Oddziale Hematologicznym WUM, gdzie jego stan był monitorowany przez lekarza prowadzącego i konsultowany telefonicznie. Po roku nastąpiło zaostrzenie stanu błony śluzowej jamy ustnej. Podjęto decyzję o transporcie chorego i konsultacji w Zakładzie Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej i Przyzębia WUM.

Do obecnych już przed rokiem zmian dołączyły nowe, liczne, położone także w obrębie błony śluzowej języka po stronie grzbietowej, a także na jego krawędziach (ryc. 5). Powiększeniu uległy zmiany w obrębie warg

i błony śluzowej policzków. Pacjent podaje utrudnione szerokie otwieranie ust, spożywanie pokarmów oraz użytkowanie ruchomego uzupełnienia protetycznego w obrębie dolnego łuku zębodołowego.

Dyskusja

Autorzy pragną zwrócić uwagę nie tylko na nieswoiste i rzadkie zmiany w jamie ustnej, z jakimi może spotkać się lekarz stomatolog, ale także na złożoność wielospecjalistycznej terapii pacjenta, u którego rozpoznano MM. Przedstawiony przypadek po raz kolejny wskazuje hematologom, internistom, kardiologom i stomatologom, w jakich okolicznościach i dlaczego lekarze różnych specjalności proszą nawzajem o konsultacje i wymieniają swoje opinie dotyczące optymalizacji postępowania w rzadkich i złożonych przypadkach terapeutycznych. Z drugiej strony, często uzgodnione i zaplanowane leczenie interdyscyplinarne nie może być wdrożone z przyczyn niezależnych od samych lekarzy. Poprawa stanu błony śluzowej jamy ustnej – chociaż częściowa – wydaje się jednak u tego pacjenta ważnym elementem terapii objawowej w przypadku konieczności jego przebywania na oddziale hematologicznym.

W dostępnym piśmiennictwie brakuje przekonujących danych, że postępowanie takie może zmniejszyć progresję zmian błony śluzowej jamy ustnej w przyszłości, ale istnienie takiego związku, nawet hipotetyczne, pozwala uznać zaprezentowane postępowanie za godne zalecenia u takich pacjentów, jak opisany.

Piśmiennictwo

1. Dinges HP, Werner R, Watzek G: The incidence and significance of amyloid deposits in gingival, buccal and rectal mucous membranes. *Wien Klin Wochenschr* 1978, 90 (12): 431-5.
2. Stoopler ET, Alawi F, Laudenbach JM, Sollecito TP: Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006, 101 (6): 734-40.
3. Kokot F: Choroby wewnętrzne. PZWL 2002.
4. Jabłońska S: Dermatologia. PZWL 2001.
5. Giuliani R, Marchetti C, Mietti E: An unusual case of generalized amyloidosis with localizations in the oral cavity. *Minerva Stomatol* 1979, 28 (3): 215-24.
6. Bestard Matamoros O, Poveda Monje R, Ibernón Vilaró M, Carrera Plans M, Grinyó Boira JM: Systemic AA amyloidosis induced by benign neoplasms. *Nefrologia* 2008, 28 (1): 93-8.
7. Pereira CM, Gasparetto PF, Correa ME, Vigorito AC, de Almeida OP: Primary oral and perioral amyloidosis associated with multiple myeloma. *Gen Dent* 2005, 53 (5): 340-1.
8. Ariyaratnam S, Sweet C, Duxbury J: Low grade multiple myeloma that presented as a labial swelling — a case report. *Br Dent J* 2005, 199 (7): 433-5.
9. Stoopler ET, Sollecito TP, Chen SY: Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, 95 (6): 674-80.
10. Kojima M, Sugihara S, Iijima M, Ono T, Yoshizumi T, Masawa N: Marginal zone B-cell lymphoma of minor salivary gland representing tumor-forming amyloidosis of the oral cavity. A case report. *J Oral Pathol Med* 2006, 35 (5): 314-6.

11. Odell EW, Lombardi T, Shirlaw PJ, White CA: Minor salivary gland hyalinisation and amyloidosis in low-grade lymphoma of MALT. *J Oral Pathol Med* 1998, 27 (5): 229-32.
12. Sashima M, Satoh M, Suzuki A: Oral senile amyloidosis in senescence accelerated mouse (SAM). *J Oral Pathol Med* 1990, 19 (8): 381-4.
13. Dinges HP, Watzek G, Jesch W: The value of tracing amyloid in the gingiva in the diagnosis of general amyloidosis (author's transl). *Wien Klin Wochenschr* 1977, 89 (12): 421-5.
14. Hachulla E, Grateau G: Diagnostic tools for amyloidosis. *Joint Bone Spine* 2002, 69 (6): 538-45.



for. Jakub Wróbel

Komentarz

dr n. med. Artur Jurczyszyn
Prezes Fundacji „Centrum Leczenia Szpiczaka” w Krakowie
Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

OSTEONEKROZA KOŚCI SZCZĘK ORAZ ZMIANY NA BŁONIE ŚLIZOWEJ JAMY USTNEJ U CHORYCH ZE SZPICZAKIEM MNOGIM LUB AMYLOIDOZĄ

Z wielkim zainteresowaniem przeczytałem artykuł pt. „Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu choroby ogólnoustrojowej – na co należy zwrócić uwagę?” autorstwa dr. Macieja R. Czerniuka i Agaty Georgijewskiej.

W krótkim komentarzu oraz uzupełnieniu do tego tekstu pragnę omówić trzy zagadnienia: zmiany w jamie ustnej w przebiegu amyloidozy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (mucositis) po przeszczepieniu szpiku kostnego w szpiczaku mnogim oraz martwicę kości szczęk po leczeniu bisfosfonianami (osteonecrosis of the jaws) u chorych z nowotworami.

Amyloidoza jest chorobą długo nie dającą objawów, a rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu amyloidu w biopsji tkanki [1]. W wielu przypadkach amyloidozę można określić jako chorobę, w której dochodzi do pogarszania się stanu ogólnego bez oczywistej przyczyny. Klinicznie charakteryzuje się niewydolnością nerek lub serca albo polineuropatią obwodową, zespołem cieśni nadgarstka, powiększeniem wątroby, zespołem złego wchłaniania o nieustalanej przyczynie bądź hipotonią ortostatyczną. Charakterystycznym objawem klinicznym jest znaczne powiększenie języka w jamie ustnej. Leczenie amyloidozy zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania, a także od wieku pacjenta i chorób towarzyszących [1]. Zasadnicza decyzja dotyczy kwestii, czy pacjent kwalifikuje się, czy też nie do przeszczepienia szpiku kostnego.

Szpiczak mnogi (MM) należy do najczęstszych nowotworów hematologicznych. Szacuje się, że w 2010 roku w Polsce dojdzie do ok. 1500-1800 nowych zachorowań na MM. Zachorowalność rzędu 4-5 na 100 000 na rok [2] lokuje go na drugim miejscu po chłoniakach złośliwych i wzrasta z wiekiem. Należy się spodziewać dalszego wzrostu zachorowalności w miarę wydłużania się przeciętnego czasu życia w populacji. Statystyki wskazują, że około połowa rozpozna nastę-

puje w wieku do 65 roku życia, rośnie też liczba pacjentów w grupie poniżej 40 lat. Naturalne zatem jest, że coraz więcej chorych na MM oczekiwac będzie od zespołu leczącego terapii dającej realną szansę na wyleczenie, a nie tylko łagodzącej objawy choroby. Leczenie z użyciem autologicznych komórek macierzystych ma umożliwić bezpieczne podanie dużych dawek chemioterapii, zwiększających szansę na całkowite wyleczenie. Procedura polega na zastosowaniu wysokodozowanej terapii o sile, która niszczy szpik (mieloablacja), a następnie podaniu własnych komórek macierzystych umożliwiających szybką regenerację układu krwiotwórczego.

W okresie pancytopenii po przeszczepie pacjenci często cierpią z powodu zapalenia błony śluzowej (mucositis) jamy ustnej i wymagają okresowo podawania narkotycznych leków przeciwbólowych oraz żywienia parenteralnego. Na podstawie swojego doświadczenia i obserwacji muszę stwierdzić, że mucositis jest bardzo bolesnym stanem, w przebiegu którego często dochodzi do nadkażenia bakteryjnego, wirusowego lub grzybiczego śluzówek jamy ustnej. Mimo że szpiczak mnogi pozostaje chorobą w większości nieuleczalną, to jednak wprowadzenie nowych leków (najpierw talidomidu, a następnie bortezomibu [Velcade] oraz lenalidomidu [Revlimid]) istotnie zmieniło przebieg choroby [3,4]. Do lat 90. ubiegłego wieku żadne metody leczenia, z wyjątkiem chemioterapii wysokodozowanej, nie wydłużały istotnie życia chorym z MM, w porównaniu z klasyczną, mało skuteczną chemioterapią wg schematu MP (melfalan, prednizon). Ostatnia dekada przyniosła znaczny postęp w leczeniu tej choroby. Złożyło się na to wiele czynników, w tym rozwój wiedzy podstawowej, intensywna analiza nowych cząstek w badaniach przedklinicznych oraz konsekwentne wprowadzanie obiecujących związków do badań klinicznych z ich szybką rejestracją. Postęp ten spowodował wydłużenie życia chorych ze średnio 2-3 lat w końcu ubiegłego dziesięciolecia do obecnych 6-7, a nawet 10 lat [5].

Martwica kości szczęk, czyli osteonekroza, pojawia się najczęściej po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów. Osteonekroza zdecydowanie częściej występuje

u chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy leczeni byli kwasem zoledronowym (Zometa) w porównaniu z terapią kwasem pamidronowym (Aredia) [8]. Martwica kości szczęk może jednak wystąpić wcześniej w przypadku obecności czynników predysponujących, takich jak zabieg w obrębie jamy ustnej, np. ekstrakcja zęba lub stan zapalny, a także nieprzestrzeganie higieny jamy ustnej [6]. Osteonekroza to obszar odsłoniętej kości w okolicy szczękowo-twarzowej, widoczny w badaniu przedmiotowym podczas zabiegu dentystycznego lub na zdjęciach radiologicznych albo objawiająca się samoistnie, bez oznak gojenia po sześciu tygodniach leczenia i opieki stomatologicznej [7]. Przed włączeniem terapii bisfosfonianami należy zawsze przeprowadzić badanie stomatologiczne oraz sanację jamy ustnej. Stomatolodzy powinni starannie usuwać wszelkie ogniska zakażenia w obrębie jamy ustnej przed lub w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania bisfosfonianów. Według standardów amerykańskich, zaczerpniętych z Mayo Clinic, bisfosfoniany u chorych ze szpiczakiem mnogim powinno podawać się przez co najmniej dwa lata, a potem w zależności od stanu pacjenta [9]. W trakcie terapii należy zaniechać ekstrakcji zębów, wprowadzania implantów, a inne interwencje stomatologiczne należy przeprowadzać bardzo ostrożnie. Powinno się unikać rozległych zabiegów chirurgicznych. W przypadkach martwicy kości szczęk podczas leczenia bisfosfonianami ewentualny zabieg stomatologiczny może pogorszyć stan miejscowy [10].

Omawiany artykuł wskazuje na konieczność kompleksowej terapii i interdyscyplinarnego spojrzenia na leczenie chorych ze szpiczakiem mnogim i/lub amylo-

idozą. Oprócz hematologa, który kieruje leczeniem, potrzebny jest często nefrolog, radioterapeuta, ortopeda, psychoonkolog, rehabilitant, neurolog, a także stomatolog i chirurg szczękowy. Wspólne wielospecjalistyczne działanie pozwoli osiągnąć optymalny wynik leczenia, przedłużyć pacjentom życie i poprawić jego jakość.

Piśmiennictwo

1. Jędrzejczak WW. Zasady rozpoznawania i leczenia amyloidozy AL. *Acta Haemat Pol* 2009, 40 (2): 363-367.
2. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma *N Engl J Med* 2004, 351 (18): 1860-1873.
3. Dimopoulos M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007, 357 (21): 2123-32.
4. San Miguel JF, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008, 359 (9): 906-17.
5. Kumar SK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008, 111 (5): 2516-20.
6. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systemic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006, 144: 753-761.
7. Szyszkowska A, Puławska M, Karczmarek-Borowska B. Bisfosfoniny a ryzyko martwicy kości szczęk. *Współczesna Onkologia* 2008, 12 (2): 72-76.
8. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005, 353: 99-102.
9. Lacy MQ, et al. Mayo Clinic Consensus Statement on the Use of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006, 81 (8): 1047-1053.
10. Kraj M, Poglód R, Maj S, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate in the treatment of myeloma bone disease. *Acta Haemat Pol* 2004, 35: 227-41.