

Hematologie en tandheelkunde

Deel V. Klinische verschijnselen van hematologische maligniteiten in de mondholte

G.J. Ossenkoppele,
internist-hematoloog

Samenvatting. Hematologische maligniteiten waaronder acute en chronische leukemie en maligne lymfomen kunnen op zich of ten gevolge van de behandeling aanleiding geven tot afwijkingen in de mondholte. De herkenning van deze ziektebeelden, alsmede de complicaties van de behandeling zoals die zich in de mondholte kunnen manifesteren, zijn van groot belang voor de tandarts.

Uit de afdeling hematologie van het Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Trefwoorden: Leukemie – Maligne lymfoom – Ziekte van Hodgkin – Ziekte van Kahler

Datum van acceptatie: 3 november 1995.

OSSENKOPPELE GJ. Hematologie en tandheelkunde. Deel V. Klinische verschijnselen van hematologische maligniteiten in de mondholte. Ned Tijdschr Tandheelkd 1996; 103: 210-212.

Adres: Dr. G.J. Ossenkoppele, AZVU, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

1 Inleiding

Maligne bloed- of lymfeklierziekten kunnen aanleiding geven tot afwijkingen in de mond. Bovendien kan de behandeling van dergelijke ziekten aanleiding geven tot symptomen die in de mondholte kunnen worden waargenomen. In dit overzicht zullen drie belangrijke hoofdgroepen van maligne bloed- en lymfeklierziekten worden besproken, te weten leukemieën, maligne lymfomen en, als derde, plasmacel-dyscrasieën (tab. I).

2 Leukemie

In het beenmerg vindt de vorming van rijpe bloedcellen uit onrijpe voorlopercellen plaats. De drie soorten cellen die daarbij ontstaan, zijn: 1. erythrocyten, nodig voor het zuurstoftransport; 2. trombocyten, nodig voor de bloedstelping; en 3. leukocyten, met als belangrijkste taak de afweer tegen infecties.

Leukemieën worden geclassificeerd naar de predominerende cel van origine. Het belangrijkste onderscheid wordt gemaakt tussen lymfatische en myeloïde leukemieën. De incidentie is drie à vier per 100.000 inwoners per jaar. De aetiologie is multifactorieel: virussen, oncogenen, radiatie, toxische stoffen en congenitale chromosomale afwijkingen lijken alle een rol te spelen bij het ontstaan van acute leukemie.

De behandeling bestaat uit agressieve chemotherapie, al of

niet in combinatie met stamceltransplantatie, met als doel de maligne populatie te vernietigen waarna weer uitgroei van de normale effectorcellen kan optreden. Daarnaast wordt ondersteunende therapie gegeven in de vorm van transfusie van bloedproducten en antibiotische profylaxe (selectieve darmdecontaminatie) waarbij de pathogene darmflora grotendeels wordt vernietigd.

2.1 Acute leukemie

Bij acute leukemie is er sprake van een uitrijpingsstoornis van de voorlopercellen in het beenmerg. Daardoor ontstaat een ophoping van abnormale leukemische voorlopercellen, leidend tot verdringing van de normale cellen. De symptomen van acute leukemie zijn: anemie (t.g.v. een tekort aan erythrocyten), hemorragische diathese (t.g.v. trombocytopenie) en infecties (t.g.v. granulocytopenie, lymfocytopenie). De symptomatologie in de mondholte kan bestaan uit:

- Bleekheid van de slijmvliezen ten gevolge van anemie.
- Infiltratie van de gingiva door leukemische blasten waardoor er gingivahyperplasie optreedt (afb. 1). Hierbij wordt het tandvlees rood, oedemateus en bloedt gemakkelijk.
- Hemorragische diathese ten gevolge van de trombocytopenie, zich uitend in petechiën, ecchymosen en gingivabloedingen, spontaan optredend of na het tandenpoetsen.

Afb. 1. Infiltratie van de gingiva door leukemische blasten waardoor er gingivahyperplasie optreedt. Het tandvlees wordt dan rood, oedemateus en bloedt gemakkelijk.

Afb. 2. Ulcus van de tong als eerste uiting van acute leukemie





Afb. 3. Gingivazwelling bij patiënte met chronische leukemie



Afb. 4. Ulcererende zwelling van het palatum berustend op een non-Hodgkin lymfoom



Afb. 5. Multipiele radioluenties in de onderkaak bij patiënte met de ziekte van Kahler

d. Stomatitis ten gevolge van de chemotherapie. Deze stomatitis kan variëren van mild tot zeer ernstig waarbij grote ulceraties aanwezig zijn (afb. 2), patiënten parenteraal gevoed moeten worden en veelal morfine-achtige analgetica nodig hebben.

e. Infecties waarvan de meest voorkomende oorzaken zijn:

1. *Bacterieel*: veelal ulceraties waarbij Gram-negatieve organismen geïsoleerd kunnen worden. Bacteriële infecties worden tegenwoordig bij adequate antibiotische darmdecontaminatie weinig meer gezien.

2. *Viraal*: meestal betreft het een reactivering van het herpes-simplex-virus, zich manifesterend als blaasjes op een rode basis die openbarsten waarna korstvorming optreedt. Onbehandeld kan dat aanleiding geven tot uitgebreide ulceraties en korstvorming.

3. *Gisten*: meest voorkomend is *Candida stomatitis* die zich voordoen als een aaneengesloten witte membraan, doch ook als gescheiden plekken. Bij profylactisch gebruik van fungostatica neemt de incidentie af; infecties door resistente gisten komen voor.

2.2 Chronische leukemie

Het beloop van chronische leukemieën is vaak veel indolenter. Zij worden meestal bij toeval ontdekt, bijvoorbeeld bij een routinematige bloedcontrole. De orale mucosa wordt veel minder frequent aangetast dan bij acute leukemie (afb. 3). Wanneer de ziekte progressief is, kunnen in principe dezelfde afwijkingen in de mondholte worden aangetroffen als bij acute leukemie.

3 Maligne lymfoom

Maligne lymfomen ontstaan door woekeringen van lymfatische cellen. Naar de soort van de lymfoïde cel die maligne ont-aard is, wordt het lymfoom onderverdeeld in diverse typen. De twee belangrijkste groepen zijn: morbus Hodgkin en het non-Hodgkin-lymfoom.

Na het stellen van de diagnose door pathologisch-anatomisch onderzoek van een weefselbiopsie, vindt stadiëringsonderzoek plaats om de uitbreiding van het maligne lymfoom vast te stellen. Het stadiëringsonderzoek behelst minimaal: volledig lichamelijk onderzoek, keel-, neus- en oorinspectie, CT-scan van thorax en abdomen en beenmergbiopsie. Hierna kan de ziekte in stadia worden ingedeeld.

Stadium I: één lymfekliergroep aangedaan;

Stadium II: twee lymfekliergroepen aangedaan aan één zijde van het diafragma;

Stadium III: lymfekliergroepen aangedaan aan beide zijden van het diafragma;

Stadium IV: behalve lymfeklieren zijn ook andere organen aangetast.

Aan het stadium wordt de letter A toegevoegd als er geen en de letter B als er wel algemene symptomen zijn (koorts, nachtsweeten, vermagering).

3.1 Non-Hodgkin-lymfoom

De presentatie van het non-Hodgkin-lymfoom bestaat meestal uit pijnloze lymfeklierzwellingen. Veel minder vaak vormen algemene symptomen of symptomen gerelateerd aan extranodale lokalisaties de eerste verschijnselen.

Het non-Hodgkin-lymfoom wordt doorgaans ingedeeld in lymfomen van lage en van hoge maligniteitsgraad. Lymfomen van lage maligniteitsgraad komen vaker op oudere leeftijd voor en vertonen meestal een geprotaheerd beloop. De benadering is veelal expectatief, omdat vroegtijdige behandeling de overleving niet gunstig beïnvloedt. Als behandeling geïndiceerd is, bestaat deze meestal uit milde chemotherapie. Bij jonge patiënten wordt tegenwoordig vaker voor een agressieve behandeling gekozen teneinde te proberen een langere ziekte-vrije periode te creëren. Het non-Hodgkin-lymfoom van hoge maligniteitsgraad kent onbehandeld een zeer slechte prognose. Ook bij gelokaliseerde processen wordt agressieve chemotherapie gegeven waarbij een remissie van 70% wordt bewerkstelligd en een uiteindelijke overleving van ongeveer 40%.

Het orale lymfoom kan de primaire en enige lokalisatie zijn en manifesteert zich vaak als een diffuse pijnloze zwelling. Het meest aangedaan zijn: tonsilregio, palatum, tongbasis, gingiva en mondbodem (afb. 4). In wat verder gevorderde gevallen kan ulceratie optreden. De diagnose kan alleen door middel van punctie en biopsie gesteld worden. Meestal behoren de orale lymfomen tot de lymfomen van hoge maligniteitsgraad en zij worden dan ook met agressieve chemotherapie behandeld. Soms bestaat de behandeling uit radiotherapie. Door de behandeling kan een stomatitis ontstaan die chemisch kan zijn, doch ook kunnen infecties optreden zoals bij de acute leukemieën.

3.2 Morbus Hodgkin

Hoewel cervicale lymfadenopathie frequent voorkomt, wordt bij patiënten met m. Hodgkin de mondholte zeer zelden aangetast. Bij gelokaliseerde ziekte bestaat de behandeling uit radiotherapie.

De radiotherapie bij de ziekte van Hodgkin bestaat veelal

Tabel 1. Hematologische maligniteiten die afwijkingen in de mondholte kunnen veroorzaken.

1. Leukemie	- acuut (myeloïd, lymfatisch) - chronisch (myeloïd, lymfatisch)
2. Maligne lymfomen	- non-Hodgkin-lymfoom - m. Hodgkin
3. Plasmacel-dyscrasie	- plasmocytoom - m. Kahler - amyloïd

uit mantelveldbestraling en daarbij ligt een klein deel van de kaak en speekselklieren in het bestralingsveld. Ook al is de hoeveelheid directe straling gering, de effecten van strooistraling kunnen groeistoornissen van bot en tanden tot gevolg hebben, vooral bij kinderen. De veranderingen aan de speekselklieren na bestraling kunnen, zoals bekend, aanleiding geven tot verandering in volume en samenstelling van het speeksel, hetgeen predestineert voor cariës en parodontale ziekten. Cariëspreventie kan worden uitgevoerd door chloorhexidinespoelingen en eventueel fluoride-applicaties.

Naast de effecten op de dentitie leidt atrofie van speekselklieren tot het onaangename syndroom van xerostomie. Gelukkig treedt dit bij de behandeling van de ziekte van Hodgkin niet zo vaak op, daar het bestralingsveld maar een klein deel van de mondholte beslaat.

4 Plasmacel-dyscrasie

Plasmacel-dyscrasie is een kwaadaardige woekering van plasmacellen, cellen die zorgdragen voor de antistofproductie. De ziekte kan gelokaliseerd zijn (solitair plasmocytoom) of haardsgewijs in het beenmerg voorkomen (morbus Kahler = multipel myeloom). De maligne populatie produceert een afwijkend immuunglobuline (paraproteïne) dat terug te vinden is in het eiwitspectrum van het serum. De haardsgewijze woekering in het beenmerg leidt tot botdestructie die weer leidt tot karakteristieke afwijkingen op skeletfoto's. De ziekteverschijnselen bestaan uit pijn door bothaarden, hyperviscositeitsklachten – zoals hoofdpijn, visusstoornissen, bloedingen en verlaagd bewustzijn – door het afwijkende immuunglobu-

line, nierfunctiestoornissen, hypercalcemische verschijnselen – zoals misselijkheid, braken, polydipsie, polyurie, constipatie en dehydratie – en verdringing van normaal beenmerg.

4.1 Plasmocytoom

Dit is een gelokaliseerde ophoping van plasmacellen. Primair mucosa-geassocieerde plasmocytomen ontstaan vaak in het bovenste deel van de tractus respiratorius. De orale mucosa is niet frequent aangetast. Meestal betreft het lokaliseringsgebied op palatum en gingiva en minder vaak op buccale mucosa, mondboodem en tong. De ziekte heeft geen karakteristiek aspect en presenteert zich vaak als een pijnloze, weke zwelling met een glad oppervlak dat zelden ulcereert. De behandeling van geïsoleerde plasmocytomen bestaat uit radiotherapie, die in deze gevallen vaak curatief is.

Een deel van de patiënten met solitaire plasmocytomen blijkt later toch een gegeneraliseerde ziekte te ontwikkelen: multiple myeloom.

4.2 Multiple myeloom (ziekte van Kahler)

Extramedullaire laesies van het multipel myeloom zijn zeldzaam. Botlaesies in mandibula en maxilla komen nogal eens voor en kunnen aanleiding geven tot pijn (afb. 5). Ongeveer 10% van de patiënten met multipel myeloom ontwikkelt amyloïdose, eiwitdeposities in weke delen. De macroglossie die hierbij nogal eens optreedt, is het enige klinische verschijnsel, naast bloedingen die soms in de mondholte optreden.

De standaardbehandeling voor de ziekte van Kahler, zeker wanneer deze op oudere leeftijd optreedt, bestaat uit milde chemotherapie, die echter vaak gecombineerd wordt met corticosteroiden. Hoge doseringen corticosteroiden geven nogal eens aanleiding tot candidose in de mondholte.

Literatuur

- Hoffbrand AV, Pettit JE. Essential haematology. 3e druk. Oxford: Blackwell Secunlife Publications, 1994; hfdst 10-14.
- Dreizen SA, Brown LR, Handler S, et al. Radiation-induced xerostomia in cancer patients. *Cancer* 1976; 38: 273-7.
- Katz S. The use of fluoride and chlorhexidine for the prevention of radiation caries. *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 164-176.
- Main JHP. Dental care for cancer patients. *Can Med Onc J* 1983; 128: 1062-4.
- Fleming TJ. Use of topical fluoride by patients receiving cancer therapy. *Curr Probl Cancer* 1983; 7: 37-8.

Summary

BLEEDING DISORDERS AND DENTAL SURGERY

PART V. ORAL MANIFESTATION OF HAEMATOLOGIC MALIGNANCIES

Key words: Leukemia – Malignant lymphoma – Morbus Hodgkin – Plasma cell disorders

Haematological malignancies like acute and chronic leukemias, malignant lymphoma and plasma cell disorders may exhibit oral manifestation during their course. In this article the oral manifestation of a number of haematological malignancies presented in the oral cavity as well as the complications of the treatment are described.