

# Manifestações orais nas leucemias

## Oral manifestations of Leukemia

Leonardo da Silva, Ivo Bussoloti filho

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Correspondência: Rua Dr. Cesário Mota Jr, 112, 4º. Andar. Santa Cecília, São Paulo, SP, Brasil, CEP 01220-020

### RESUMO

**Objetivo** - Nosso objetivo com este trabalho é a elaboração de uma revisão bibliográfica e a análise crítica das diferentes manifestações orais que surgem durante o curso de variadas formas de leucemia. Estas manifestações orais são classificadas durante o estudo de acordo com sua fisiopatologia, reforçando-se assim a importância do conhecimento dos mecanismos que geram tais lesões orais. Esta classificação engloba: Manifestações orais primárias – processos infiltrativos; Manifestações orais secundárias – consequência da diminuição da função da medula óssea; Manifestações orais terciárias – decorrentes do tratamento da doença de base. **Material e Métodos**- Desta forma revisamos cerca de 90 trabalhos entre os períodos de 1940 e 1998, o trabalho nos permitiu a elaboração das seguintes conclusões: As manifestações orais iniciais das leucemias não são patognomônicas e são muito variadas. As manifestações orais das leucemias frequentemente são agravadas por fatores locais.

**Descritores:** leucemia, lesão, boca, revisão

### INTRODUÇÃO

A compreensão adequada dos mecanismos envolvidos na gênese das lesões orais nos permite uma visão ampla do que pode ser considerado “normal” e do que deve ser investigado mais a fundo como uma potencial complicação oral.

A boca pode ser considerada um monitor sensível das complicações tóxicas decorrentes da quimioterapia.

As infecções oportunistas como aspergilose e mucormicose são potencialmente fatais nos pacientes leucêmicos.

### ABSTRACT

**Aim** - The authors presented a review and a critical analysis about the different oral manifestations observed during the course of various forms of leukemia. These oral manifestations were classified during the study according to their fisiopathology, valuing the knowledge of the mechanisms that generate oral lesion for diagnostic and treatment. This classification includes: Primary oral manifestations – infiltratives lesions ; Secondary oral manifestations – consequent to the bone marrow disfunction; Tertiary oral manifestations – due to the causative treatment. **Material and Methods**. In this manner we reviewed 90 studies in the period from 1940 to 1998. **Conclusion**. This work permitted us to set the following conclusions: The adequate comprehension of the mechanism involved in the genesis of oral lesions gives us an ample view of what can be considered “normal” and of what should be better investigated as a potential oral complication. Oral manifestations are not patognomonic in the beginning and may present in various forms. The acute myelocytic leukemia is the form of the leukemia that most frequently presents oral manifestations and they may occur at the beginning and during the treatment. Leukemic oral manifestations commonly get worse because of local factors.

**Keywords:** leukemia, lesion, mouth, review

Os quimioterápicos que causam complicação oral com maior frequência são: vincristina, vimblastina, ciclofosfamida, methotrexate e daunorrubicina.

Quando o paciente não apresenta boas condições de saúde bucal antes do tratamento quimioterápico teremos mais complicações durante e após o tratamento.

Entre as leucemias, a leucemia mielocítica aguda é a que apresenta manifestações orais mais frequentes tanto inicialmente como ao longo do tratamento.

Os tratamentos quimioterápico e radioterápico, quando realizados em fase de crescimento, podem determinar a longo

prazo alterações no desenvolvimento dentário e oclusal, bem como o surgimento de segundos tumores.

Como conseqüência do trabalho sugerimos um protocolo de atendimento para os pacientes leucêmicos com lesões orais.

## OBJETIVO

Através da revisão da literatura, discorrer sobre as manifestações clínicas que podem surgir na boca como conseqüência das leucemias e de seu tratamento, chamando a atenção para seus aspectos fisopatológicos, visando a elaboração de protocolo de atendimento para diagnóstico e acompanhamento das lesões orais nos pacientes com leucemia.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada no sistema medline buscanso as palavras chave leucemia aguda e cavidade oral, durante os anos de 1990 a 1997.

Foram selecionados 80 artigos que mostravam alguma relação com a proposta do estudo, de um total de 220 trabalhos encontrados.

## RESULTADOS

Os dados encontrados são apresentados nas tabelas 1 a 8

## DISCUSSÃO

As manifestações orais iniciais das leucemias não são patognômicas e são muito variadas. Qualquer doença que cause imunodepressão, supressão da medula óssea e distúrbios dos órgãos hematopoiéticos pode determinar um ou mais sinais e sintomas semelhantes.

As manifestações orais das leucemias frequentemente são agravadas por fatores locais. As lesões podem tornar-

**Tabela 1 – Manifestações orais iniciais em crianças sem tratamento prévio e com diagnóstico de Leucemia Mielocítica e Linfocítica Aguda (LMA e LLA)**

Sinais	LLA %	LMA %
Petéquias e equimoses	12,2	13,7
Sangramentos	5,5	11,5
Palidez	8,4	2,3
Úlceras	8	9,1
Hiperplasia gengival	0	17,4
2 ou mais sinais	4,6	15,9

Fonte: Curtis, A.B. - Childhood leukemias: initial oral manifestations. JADA 83, 159-64, 1971.

**Tabela 2 – Pacientes com Leucemia aguda e seus achados clínicos**

Achados	LLA (N-63)	LMA (N-14)	Total (N-77)
Aumento linfonodal	20	10	30
Erosões da mucosa oral	18	5	23
Úlceras de mucosa oral	23	5	28
Eritem de mucosa oral	17	5	22
Palidez da mucosa oral	7	2	9
Cianose	1	2	3
Petéquias	39	7	46
Equimose	8	4	12
Sangramentos orais espontâneos	11	4	15
Candidíase oral	16	5	21
Queilite angular	4	2	6
Herpes simples	5	1	6
Hipertrofia gengival	3	5	8
Mobilidade dentária	3	0	3
Dor dentária	1	1	2
Parestesia de lábio	1	0	1
Defeitos de palato mole	2	1	3
Cútis leucêmica	1	0	1
Fácies cushingóide	13	1	14

Fonte: Michaud et col – Oral manifestation of acute leukemia in children. JADA 95 1145-50, 1977.

**Tabela 3 – Relação entre diagnóstico, idade e manifestação oral inicial**

Idade/diagnóstico	LMA	LLA
50	Úlcera no palato	-
13	-	Sangramento gengival
42	Sangramento gengival	-
25	Sangramento gengival	-

**Tabela 4 – Manifestações orais em crianças com leucemia**

Manifestação oral	LLA (N-47) %	LMA (N-18) %
Palidez	32 68,1	12 66,7
Hiperplasia gengival	2 4,3	1 5,6
Hiperpigmentação gengival	-	1 5,6
Petéquias	7 14,9	2 11,1
Sangramento gengival	3 6,4	4 22,2
Herpes labial	7 14,9	1 5,6
Candidíase oral	11 23,4	2 11,1
Estomatite	2 4,3	-
Queilite angular	2 4,3	-
Tumoração	-	-
Cianose oral	-	-
Úlcera aftóide	-	3 16,7

Fonte: Orbak, R Orbak, Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. J. Nihon Sch Dent 39, 67-70, 1997.

Tabela 5 – Incidência de alterações histológicas na mucosa oral durante quimioterapia ( 20 pacientes)

Alterações histológicas	Pacientes (N)
Hiperplasia	15
Degeneração do colágeno	15
Paraqueratose	11
Degeneração glandular	10
Displasia	7
Atrofia	7

Fonte Lockard, PB and Sonis, A. Alterations in oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *J Dermatol Surg Oncol* 7, 1019-25, 1981.

Tabela 6 – Volume salivar (gm), concentração de amilase (unidades/ml), lisozima (Unidades/ml)IgA (gm/l) e escore de candida em pacientes com doenças malignas avançadas e grupo controle.

	volume	amilase	lisozima	IgA	Cândida
Controle (N=20)	6,94	4,57	705	0,16	0,5
Pacientes (N=38)	3,99	3,66	709	0,14	1,45

Fonte: Main et col. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg Med Oral Pathol* 58, 545-8, 1984.

Tabela 7 – Complicações orais da quimioterapia antileucêmica em 1500 pacientes

Complicação oral	Homens %	Mulheres %	Total %
Infecção	32,5	36,4	34,2
Mucosite	16,1	16,4	16,3
Hemorragia	12,6	14,9	13,6

Fonte: Dreizen et col. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Pathol.* 62, 650-3, 1986.

Tabela 8 – Complicações orais durante 57 internações hospitalares por leukemia aguda

grupo	Úlcera	sangramento	Úlcera neutropênica	Infecção HSV	Infecção candida	Infecção bactéria
LMA (N=47)	2	41	26	19	12	8
LLA (N=10)	2	3	2	3	5	1
Total	4	44	28	22	17	9

Fonte: Barret, AP. A long term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg Oral Pathol.* 63, 313-6, 1987.

## FONTES CONSULTADAS

- ALLEN, C. M.; KAPOOR,N; Verruciform xantoma in a bone marrow transplant recipient **Oral surg. Oral Méd. Oral Pathol.** 75: 591-4 1993
- ARCHARD,H.O.- Biology and pathology of the oral mucosa.
- In: FITZPATRICK,T.B.; EISEN, A.Z.;WOLFF,K.;FREEDBERG,I.M; AUSTEN,K.F.- **Dermatology in general medicine** terceira edição New York Mc Graw Hill1987 1152-1239
- BARRETT,A.P. – Gingival lesions in leukemia: a classification **J. Periodontol** 55: 585-8 1984
- BARRETT, A.P.- Oral changes as initial diagnostic indicators in acute leukemia **J. oral Med.** 41: 234-8 1986
- BARRETT, A.P. – Leukemic cell infiltrationof the gingivae **J. Periodontol** 57 579-81 1986
- BARRETT, A.P.- Patterns and significance of oral hemorrhage in acute leukemia **J. oral med.** 41: 193-6 1986
- BARRETT, A.P.- Clinical characteristicsand mechanisms involved in chemotherapy-induced oralulceration **Oral surg. Oral Med. Oral Pathol.**63: 424-8 1987
- BARRETT, A.P.- A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia **Oral surg. Oral Med. Oral pathol.** 63:313-6 1987
- BAUM, B.J. BODNER,L.; FOX, P.C.;IZUTSU,K.T.;PIZZO,P.A.;WRIGHT,W.E.- Therapy-induced dysfunction ofsalivary glands: implications for oral health **Spec care dent.**5:274-7 1985

se extremamente dolorosas, trazendo muito desconforto aos pacientes, prejudicando a ingesta de alimentos e de líquidos. O tratamento cuidadoso de tais complicações pode trazer grande melhora da condição oral e geral dos pacientes.

A compreensão adequada dos mecanismos envolvidos na gênese das lesões orais traz uma visão ampla do que pode ser considerado normal e do que deve ser investigado mais a fundo como uma potencial complicação oral.

A boca pode ser considerada um monitor sensível das complicações sistêmicas tóxicas decorrentes da quimioterapia. Ela reflete alterações sistêmicas como tendência a hemorragias e infecções com grande fidelidade, e está facilmente acessível do ponto de vista anatômico.

As infecções oportunistas como aspergilose e mucormicose são potencialmente fatais nos pacientes leucêmicos. Todas as lesões suspeitas devem ser biopsiadas e submetidas a exame histológico e microbiológico.

Os quimioterápicos que causam complicação oral com maior frequência são a vincristina, vimblastina, ciclofosfamida, metotrexate e daunorubicina.

Quando o paciente não apresenta boas condições de saúde bucal antes do tratamento quimioterápico teremos mais complicações durante e após tratamento.

Entre as leucemias, a mielocítica aguda é a que apresenta manifestações orais mais frequentes, tanto inicialmente como no decorrer do tratamento. Os pacientes desta forma de leucemia devem ser considerados de risco para desenvolvimento de lesões orais.

Os tratamentos quimioterápicos e radioterápico, quando realizados em fase de crescimento do paciente, podem desencadear alterações de desenvolvimento dentário e oclusais.

## CONCLUSÃO.

As manifestações orais iniciais das leucemias não são patognomônicas e são muito variadas. As manifestações orais das leucemias frequentemente são agravadas por fatores locais.

11. BERGMANN, O.J.- Oral infections and septicemia in immunocompromised patients with hematologic malignancies **J.Clin.Microbiol.** **26:** 2105-9 1988
12. BIREK,C.;PATTERSON,B.;MAXIMIW,W.C.;MINDEN,M.D. – EBV and HSV infections in a patient who had undergone bonemarrow transplantation: oral manifestations ad diagnosis by in situ niclec acid hybridization **Oral Surg. Oral med. Oral Pathol** **68:** 612-7 1989
13. BOTTOMLEY, W.K.;ERLIN,E.; ROSS,G.R.-Antineoplastic agents and their oral manifestations **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **44:** 527-34 1977
14. BUCCI,E.;NICOLÓ,M.;MATARASSO,S.; VELA,F.-Ruolo dell'odontostomatolo nella diagnosi precoce delle leucemie e dei linfomi **min.Stom.** **31:**349-53 192
15. BUDAK-ALPDOGAN,T.;DEMIRÇAY,Z.;ALPDOGAN,H.D.;ERGUN,T.;BAYIK,M.;AKOGLU,T.-Behçet's disase in patients with chronic myelogenous leukemia: possible role of interferon-alpha treatment in the occurrence of Behçet's symptoms **Ann Hematol** **74:** 45-8 1996
16. BURKET, L.W.- A histopathologic explanation for the oral lesions in the acute leuce-mias **Oral Surg.** **30:**516-23 1944
17. CAMISA,C.;HELM,T.N.;LIU,Y.;VALENZUELA,R.;ALLEN,C.;BONA,S.;LARRIMER,N.;KORMAN,N.J.- Paraneoplastic pemphigus:a report of three cases including one long-term survivor. **Jam.Acad.Dermatol.****27:**547-53 1992
18. CARL,W.;HIGBY,D.J.-Oral manifestations of bone marrow transplantation **Am J Clin Oncol.****8:**81-7 1985
19. CHAUDHRY,A.P.;SABES,W.R.;GORLIN,R.J.-Unusual oral manifestations of chronic lymphatic leukemia **Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.****15:**446-9
20. CHILDERS,N.K.;STINNETT,E.A.;WHEELER,P.;WRIGHT,J.T.;CASTLEBERY,R.P.;DASANAYAKE,A.P.-Oral complications in children with cancer **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** **75:** 41-7 1993
21. CLARKSON,B.- As leucemias crônicas. In:WYNGAARDEN,J.B.;SMITH JR., L.H.S.-**Cecil tratado de medicina interna** décima sexta edição Rio de Janeiro Interamericana 1984 937-45
22. COTRAN,R.S. – Leucemias e doenças linfoproliferativas. In\_\_\_\_\_ **Patologia estrutural e funcional** quarta edição Rio de Janeiro Guanabara Koogan S.A. 1991 577-619
23. COTRAN,R.S. – Doenças dos leucócitos, linfonodos e baço. In\_\_\_\_\_ **Patologia estrutural e funcional** quinta edição Rio de Janeiro Guanabara Koogan S.A. 1996 574-584
24. CURTIS,A.B.-Childhood leukemias: initial oral manifestations **JADA** **83:**159-64 1971
25. DECLERCK,D.;VINCKIER,F. –Oral complications of leukemia **Quint.Int.****19:**575-83 1988
26. DREIZEN,S.-Stomatotoxic manifestations of cancer chemotherapy **J. Prosthet. Dent.****40:**650-5 1978
27. DREINZEN,S.;MCCREDIE,K.B.;KEATING,M.J.-Chemoterapy-induced oral mucositis in adult leukemia **Postgrad.Med.****69:**103-12 1981
28. DREINZEN,S.;MCCREDIE,K.B.;KEATING,M.J.;LUNA,M.A.- Malignant gingival and skin "infiltrates" in adult leukemia **Oral Surg. Oral med. Oral Pathol.****55:**572-9 1983
29. DREINZEN,S.;MCCREDIE,K.B.;KEATING,M.J.- Chemoterapy-associated oral hemorrhages in adults with acute leukemia **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** **57:** 494-8 1984
30. DREINZEN,S.;BODEY,G.P.;MCCREDIE,K.B.;KEATING,M.J.-Orofacial aspergillosis in acute leukemia **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **59:** 499-504 1985
31. DREINZEN,S.;BODEY,G.P.;MCCREDIE,K.B.;KEATING,M.J.- Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **62:** 650-3 1986
32. DREINZEN,S.;MCCREDIE,K.B.;KEATING,M.J.;MENKIN,D.J.;O'NEILL,P.- Effect of anti-leukemia chemotherapy on on marrow, blood, and oral granulocyte counts **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **71:** 45-9 1991
33. DUFFY,J.H.;DRISCOLL,E.J.-Oral manifestations of leukemia **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.****11:** 484-90 1958
34. EPSTEIN,J.B.;VICKARS,L.;SPINELLI,J.;REECE,D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplan-tations **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **73:** 682-9 1992
35. EPSTEIN,J.B.;SHERLOCK,C.H.;WOLBER,R.A.-Hairy leukoplakia after bone marrow transplatation **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **75:** 690-5 1993
36. FAYLE,S.A.;CURZON M.E.J.-Oral complications in pediatric ancology patients **Pe-diatr Dent.****13:** 289-95 1991
37. FERGUSON,M.M.;ATEPHEN,K.W.;DAGG,J.H.;HUNTER,I.P.-The presentation and ma-nagement of oral lesions in leukemia **J.Dent.****6:** 201-206 1987
38. FICARRA,G.;SILVERMAN,S.;QUIVEY,J.M.;HENSEN,L.S.;GIANNOTTI,K.- Granulocytic sarcoma (chloroma) of the oral cavity: a cas with aleukemic presentation **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** **63:** 709-14 1987
39. GALILI,D.;DONITZA,A.;GARFUNKEL,A.;SELA,M.N-Gram-negative enteric bacteria in the oral cavity of leukemia patients **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **74:** 459-62 1992
40. GARFUNKEL,A.A.;GLICK,M-Common oral findings in two different diseases- leukemia and aids: part 2 **Compend Contin Educ Dent.****13:** 289-95 1991
41. GLICK,M.;GARFUNKEL,A.A.-Common oral findings in two different diseases-leukemia and aids: part 1 **Compend Contin Educ Dent.****13:** 432-46 1992
42. GOMBOS,F.-Aspetti anatomo-patologici macroscopici della mucosa orale nelle leuce-mie acute **Min. Stom.** **29:**131-46 1980
43. GONZALEZ,N.M.;GALDÓS,C.A.-Complicaciones orales asiadas com el tratamiento neoplásico en el paciente pediátrico **Pract.Odontol.****11:**13-19 1990
44. GORDON,M.R.;O'NEAL,R.B.;WOODYARD,S.G.-A variation from classic oral manis-festations associated with acute myeloblastic leukemia **J.Periodontol.****56:**285-7 1985
45. GREENBERG,M.S.;COHEN,S.G.;MCKITRICK,J.CASSILETH,P.A.- The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **53:** 36-6 1982
46. GREENBERG,M.S.;COHEN,S.G.;BOOSZ,B.;FRIEDMAN,H.-Oral herpes simplex infec-tions in patients with leukemia **JADA** **114:** 483-5-1987
47. GUGGENHEIMER,J.;VERBIN,R.S.;APPEL,B.N.SCHMUTZ,J.- Clinicopathologic affects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.****44:**58-63 1977
48. JONES,A.C.;BENTSEN,T.Y.;FREEDMAN,P.-Mucormycosis of the oral cavity **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.****75:**455-66 1993
49. KOLBINSON,D.A.;SCHUBERT,M.M.;FLOURNOOY,N.;TRUELOVE,E.L.-Early oral changes following bone marrow transplantation **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.****66:** 130-8 1988
50. LEVEQUE,F.G.-An unusual presentation of chronic graft-versus-host disease in an unrelated bone marrow transplantation **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.****69:** 581-4 1990
51. LI,F.P.-Epidemiology of chronic leukemias.In:WIERNICK,P.H. **Neoplastic diseases of the blood** segunda edição New York Churchill Livingstone 1991 7-12
52. LIMONGELLI,W.A.;CLARK,M.S.;WILLIAMS,A.C.-Nomalike lesion in a patient with chronic lymphocytic leukemia **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.****41:**40-51 1976
53. LOCKHART,P.B.; SONIS,S.T.-Alterations in the oral mucosa caused by chemothera-peutic agents-ahistologic study **J.Dermatol.Surg.Oncol.****7:**1019-25 1981
54. HEIMDAHL,A.;MATTSSON,T.;DAHLOOF,G.;LONNQUIST,B.;RINHÉN,O.- The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **68:**711-6-1989
55. HOFFBRAND,A.V.;PETTIT,J.E.-Acute leukemias,In:\_\_\_\_\_ **Clinical Haematology** se-gunda edição Londres Mosby-Wolfe 1994 149-178
56. LEE,L.;MILLER,P.A.;MAXYMIW,W.G.;MESSNER,H.A.;ROTSTEIN,L.E.-Intraoral pyoge-nic granuloma after allogeneic bone marrow transplant – report of three cases **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol** **78:** 607-10 1994
57. LUKENS,J.N. – Acute lymphocytic leukemia In: LEE,G.R. ;BETHELL, T.C.;FOERSTER,J ;ATHENS, J.W.;LUKENS,J.N. **Wintrobe Clinical Haematology** nona edição Philadel-phia Lea & Febiger
58. MAGUIRE,A.;CRAFT,A.W.;EVANS,R.G.B.;AMINIDDINE,H.;KENAHAN,J.;MACLEOD,R. I.;MURRARR, J.J.;WELBURY,R.R.-The long therm effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease **Cancer** **60:**2570-5 1987
59. MAGUIRE,A.;WELBURY,R-Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and ra-diotherapy on dental development **Dent.Update** **5 :** 188-94 1996
60. MAIN,B.E.;CALMAN,K.C.;FERGUSON,M.M.;KAYE,S.B.;MCFARLANE,T.W.;MAIRS,R. J.;SAMARANAYAKE,J.W.;WELSH,J.-The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.****58:**545-8 1984
61. MATTSSON,T.;ARVIDSON,K.;HEIMDAHL,A.;LJUNGMAN,P.;DAHLOR,G.;RINGÉN,O.-Alterantiond in taste acuity associated with allogeneic bone marrow transplantations **J.Oral Pathol.Med.****21:**33-7 1992
62. MICHAUD,M.;BAEHNER,R.L.;BIXLER,D.;KAFFRAWY,A.H.-Oral manifestations of acute leukemia in children **JADA** **95:** 1145-50 1977