

# ORALNE MANIFESTACIJE MALIGNIH LIMFOMA

Dragana Gabrić

**Maligne hematopoetske i limforetikularne bolesti, koje dijelimo na leukemije, maligne limfome i imunoproliferativne bolesti, mogu se manifestirati kao guste lokalne nakupine neoplastičnih stanica, kao tumor ili tumoru slična lezija. Oralne i maksilofacijalne manifestacije malignih limfoma uključuju mogućnost pojavljivanja svih ovih znakova u mekim tkivima i kostima. Bitno je za napomenuti da se inicijalni pokazatelji još neprepoznate maligne bolesti hematopoetskog sistema mogu naći u orofacijalnom području. Stoga je uloga stomatologa u ranoj dijagnostici od velike važnosti za bolju prognozu oboljelih od maligniteta krvi.**

*Zahvaljujem se Dr.sc. Vanji Vučićević- Boras na pomoći i recenziji ovog rada.*

## UVOD

Neoplazme limfocita obično predstavljaju maligni odjeljak u diskretnom stadiju normalne limfocitne diferencijacije. Maligni limfomi su primarne neoplastične bolesti limforetikularnog tkiva te su podijeljeni na osnovi kliničkih i patoloških obilježja u dvije osnovne skupine: Hodgkinov limfom i Ne-Hodgkinovi limfomi. Limfomi se pojavljuju unutar usne šupljine u manje od 5% slučajeva svih oralnih maligniteta i mogu se pojaviti kao primarni limfom ili kao inicijalna manifestacija već diseminirane bolesti. U području glave i vrata mogu se nalaziti unutar regionalnih limfnih čvorova ili unutar ekstranodularnog limfnog tkiva, poznati kao MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) limfomi, koji se protežu od

usne šupljine do analne regije. Intraoralno je limfno tkivo organizirano kao Waldeyerov limfatični prsten (jezična, nepčana i ždrijelna tonzila). U bazi jezika je to inkapsulirana limfna masa, dok u području mekog nepca, kao i unutar malih i velikih žlijezda slinovnica, limfno tkivo ima oblik duktalno organiziranih nakupina. Dijagnostički problemi počinju kada se limfomi razvijaju kao prethodno benigne limfoepitelijalne lezije unutar žlijezda slinovnica, što se može vidjeti kod pacijenata sa Sjögrenovim sindromom. Prepoznavanje određenog tipa limfoma je težak, ali potreban proces radi odabira terapije i procjene prognoze.

Maligni limfomi intraoralno obično stvaraju nedefinirane, mekane i bezbolne otekline koje mogu ulcerirati potaknute traumom. Najučestaliji ekstraoralni klinički znak je cervikalna limfadenopatija, gdje je poznavanje diferencijalne dijagnostike prema ostalim bolestima od velike važnosti (Tablica 1).

Oralne manifestacije malignih limfoma također mogu biti upala sluznice usne šupljine te povećana osjetljivost na bakterijske, virusne i gljivične infekcije zbog poremećaja u nastanku i funkciji stanica koštane srži, citotoksičnog efekta lijekova i kompromitiranog imunološkog statusa kod pacijenata na kemoterapiji ili radioterapiji.

Unatoč nepoznatoj etiologiji limfoma, postoje faktori rizika koje treba uzeti u obzir prilikom postavljanja dijagnoze, a to su: kronične imunološke bolesti (npr. reumatoidni artritis), Sjögrenov sindrom, benigne limfoepitelijalne lezije, tireoiditis, reakcije na egzogene antigene, celjakija, imunosupresivna terapija (osobito kod transplantacije organa), kemoterapija, AIDS i radijacija.

INFEKCIJE	NEOPLAZME	OSTALO
<b>Bakterijske</b>	<b>Primarne</b>	Sarkoidoza
Dentalne, tonzilarnе i facijalne infekcije	Hodgkinova bolest	Kawasakijeva bolest
Tuberkuloza	Ne-Hodgkinovi limfomi	Bolesti vezivnog tkiva
Sifilis	Leukemija (osobito limfocitna)	Angiofolikularna hiperplazija (Castelmanova bolest)
Bolest mačjeg ogreba		Reakcije na lijekova (osobito na fenitoin)
Lajmska bolest	<b>Sekundarne</b>	Sinusna histiocitoza
	Metastaze karcinoma (oralnih, žlijezda slinovnica ili nazofaringealnih)	
	Mezenhimalni tumori (maligni melanom, Ewingov sarkom, rabdomiosarkom...)	
<b>Virusne</b>		
Stomatitis herpetica		
Infekciozna mononukleoza		
CMV infekcije		
HIV infekcije		
<b>Parazitarne</b>		
Toksoplazmoza		
<b>Gljivične</b>		
Duboke gljivične infekcije		

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza cervikalne limfadenopatije

# ORALNE MANIFESTACIJE MALIGNIH LIMFOMA



Slika 1. Hodgkinova bolest

## HODGKINOVA BOLEST (MORBUS HODGKIN)

Hodgkinova bolest primarno zahvaća limfno tkivo i karakterizirana je neoplastičnom proliferacijom atipičnih forma velikih limfoidnih stanica nazvanih Reed-Sternbergove stanice. One su nužne za dijagnozu ove bolesti i karakteristične su po jezgrama s velikim nukleolima, oko kojih se

nalazi svijetla zona pa čitava jezgra ima izgled poput sovinog oka. Stanice slične Reed-Sternbergovim mogu se naći kod pravih virusnih oboljenja kao što je infektivna mononukleoza i Burkittov limfom, ali i kod pacijenata liječenih od limfocitnog limfoma, kronične limfocitne leukemije i nekih imunoblastičnih proliferacija.

Bolest klinički zauzima širok spektar unutar dobnih skupina. Prva ugrožena dobnja skupina je ona od 15 do 35 godina, a druga ona preko 50 godina, sa nešto većim postotkom muških pacijenata. 20 % svih slučajeva se pojavljuje prije dvadesete godine života. Bolest je karakterizirana bezbolnim i progresivnim povećanjem pojedinačnih limfnih čvorova ili grupe nodula, uglavnom u cervikalnoj (49%) ili supraklavikularnoj i medijastinalnoj regiji (38%).

Ekstranodularno zahvaćena područja mogu biti slezena, jetra, periferni živci, kosti, koštana srž i plućni parenhim. Bolest može biti praćena anoreksijom, gubitkom tjelesne težine, vrućicom, noćnim znojenjem, kaheksijom, pruritusom i dijaforezom. Tijek neliječene Hodgkinove bolesti podrazumijeva difuzno širenje na regionalne limfne čvorove te zahvaćanje slezene, jetre i koštane srži. (Tablica 2) Osim ove kliničke klasifikacije, važno je spomenuti i onu histološku pa tako razlikujemo 4 tipa bolesti: limfocitna predominacija, miješana celularnost, limfocitna deplecija i nodularna skleroza.

Tablica 2. Ann Arbor klasifikacija Hodgkinovih limfoma

Stadij	Distribucija bolesti
<b>I</b>	Zahvaćen jedan čvor jedne regije (I) ili zahvaćen jedan ekstralimfatični organ ili mjesto (I <sub>E</sub> )
<b>II</b>	Zahvaćene dvije ili više regija limfnih čvorova iznad ili ispod dijafragme (II) ili zahvaćeno nekoliko susjednih ekstralimfatičnih organa ili tkiva (II <sub>E</sub> )
<b>III</b>	Zahvaćeni limfni čvorovi s objiju strana dijafragme (III), a može biti zahvaćena i slezena (III <sub>S</sub> ), ograničena zahvaćenost susjednih ekstralimfatičnih organa (III <sub>E</sub> ) ili oboje (III <sub>ES</sub> )
<b>IV</b>	Brojna ili rasprostranjena žarišta u jednom ili više ekstralimfatičnih organa ili tkiva sa zahvaćenim limfnim čvorovima ili bez njih

\* Bolest je subklasificirana na osnovi prisustva (A) ili odsutnosti (B) općih simptoma.

Premda se simptomi bolesti rijetko pojavljuju u usnoj šupljini, opisano je nekoliko slučajeva zahvaćenosti mekih tkiva maksilarnog i mandibularnog područja. Ponekad oralne manifestacije mogu postojati kao inicijalna faza ili čak kao jedini znak bolesti, dok u većini slučajeva manifestacije u usnoj šupljini prati i

cervikalna limfadenopatija te ostali znakovi progresivne bolesti. Povećanje tonzila je obično unilateralno i znak je rane faze bolesti, a u fazi širenja na ekstralimfatična područja, submukozne nakupine mogu se naći u području gingive, jezika i bukalne sluznice udružene sa mukoznim ulceracijama i erozijama.



Slika 2. Ulceracije na nepcu kod HIV pozitivnog bolesnika uzrokovane kemoterapijom



Slika 3. Hodgkinova bolest tretirana kemoterapijom. Velike herpetične vezikule na dorzalnoj strani jezika.

# ORALNE MANIFESTACIJE MALIGNIH LIMFOMA

## NE-HODGKINOVIM LIMFOMI (NON HODGKIN LYMFOMA)

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) su karakterizirani neoplastičnom proliferacijom B limfocita, T limfocita i, rijetko, histiocita, što je u skladu sa stadijem razvoja i aktivnosti, razlikujući međusobno pojedine tipove tumora. Najčešće su zahvaćeni limfni čvorovi (65%), a rjeđe limfno tkivo parenhimatoznih organa (35%). Ekstranodularni limfomi su najčešći u području tonzila, crijeva, bronha, žlijezda slinovnica i štitnjače. NHL su za kliničku uporabu podijeljeni u tri prognostičke grupe. (Tablica 3.) Kliničaru više praktičnija podjela, na osnovi najčešćih kliničko-patoloških entiteta, sastoji se od 5 grupa:

- Limfomi malih limfocita
- Folikularni limfomi
- Difuzni limfomi velikih stanica
- Limfoblastični limfom
- Limfom malih nezarezanih stanica (Burkittov limfom)

**Tablica 3.** Radna klasifikacija NHL za kliničku upotrebu

### Niski stupanj malignosti

Limfom malih limfocita

Folikularni, pretežno male zarezane stanice

Folikularni, miješane male zarezane i velike stanice

### Srednji stupanj malignosti

Folikularni, pretežno velike stanice

Difuzni, male zarezane stanice

Difuzni, miješane male i velike stanice

Difuzni, velike stanice

### Visoki stupanj malignosti

Imunoblastični, velike stanice

Limfoblastični

Limfom malih nezarezanih stanica (Burkittov)

**Razno**



**Slika 5:** Non Hodgkin limfom - manifestacija na mekom nepcu. Preuzeto iz *Journal of the Hellenic Society of Haematology, 2002: Vol 5, No.4.*

NHL se uglavnom pojavljuju u srednjoj životnoj dobi, sa nešto većim brojem muških pacijenata. Karakterizirani su postupnim, asimptomatskim i fokalnim povećanjem limfnih čvorova te mogu biti postojani u toj fazi određeni period, čija dužina ovisi o tipu limfoma. Ekstranodularna zahvaćenost područja glave i vrata označava prisutnost promijenjenih stanica unutar limfoidnih nakupina Waldeyerova prstena i sluzničkog limfnog tkiva (Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue). Povećana incidencija ovih promjena je uočena kod pacijenata sa AIDS-om.

Oralne manifestacije su rijetko primarne i često su sekundarni pokazatelj progredirajućeg limfoma, a pojavljuju se u obliku mekanih, difuznih i asimptomatskih edema, često sa ulceracijama. Najčešća područja zahvaćenosti su tonzile, nepce, bukalna sluznica, gingiva, jezik, dno usne šupljine, žlijezde slinovnice i retromolarna regija. Karakteristični znakovi čeljusne zahvaćenosti su gubitak alveolarne kosti sa edemom i boli koja oponaša periodontalnu upalu, neosjetljivost usne- i patološke frakture. Moguća je istovremena pojava paraneoplastičnog pemfigusa oralne sluznice i NHL, ali izuzetno rijetko.

Dolje opisani tipovi malignih limfoma iz skupine NHL su od velike važnosti za stomatologa jer se često razvijaju unutar oralne i maksilofacijalne regije te imaju prepoznatljivu kliničku sliku.

**Burkittov limfom** je limfom visokog stupnja malignosti, koji se učestalo javlja u istočnoj Africi, ali se sporadično javlja i na ostalim prostorima. Ova bolest je dominantno ekstranodularna i zahvaća čeljust, jajnike i crijeva, ali su opisani i zahvaćenost cervikalnih limfnih čvorova i koštane srži. U 90% slučajeva endemskog Burkittovog limfoma nađen je genom Epstein-Barr virusa te su takve B stanice neotporne na stečene mutacije, kao što je translokacija između 8. i 14. kromosoma, koja rezultira aktivacijom c-myc onkogena. Aktivacijom ovog onkogena gubi se sposobnost upravljanja rastom, posljedica čega je izrazita proliferacija stanica. Ovo je uzrok zbog kojeg je ovaj tip limfoma najbrži rastući tumor u čovjeka. U Africi na njega otpada 50% svih malignih oboljenja u djece. Bolest često inicijalno počinje u posteriornoj regiji gornje čeljusti, šireći se kasnije i na sva četiri kvadranta usne šupljine. Posljedice širenja limfoma su povećana pomičnost zuba, intraoralne nakupine tkiva, bol, parestezija usne i zubobolja zbog zahvaćanja pulpne komore zuba. Radiološki se dobro mogu uočiti proširenost promjena, infiltracija mekih tkiva, korteksa kosti i eventualna perforacija. Američki tip



**Slika 4:** Non Hodgkin limfom. Ekstranodularna lokalizacija.

# ORALNE MANIFESTACIJE MALIGNIH LIMFOMA

ovog limfoma je učestaliji u osoba starosti 11 godina. Burkittov limfom može biti komplikacija imunosupresivne terapije i infekcije virusom HIV-a.

**T-stanični limfomi niske malignosti** najčešće zahvaćaju kožu uz prateći osip te drenažne limfne čvorove. Klinički razlikujemo dva entiteta, Mycosis fungoides i Sezaryjev sindrom, koji se, iako rijetko, pojavljuju u oralnoj i maksilofacijalnoj regiji. Kod ovih oblika bolesti neoplastični T limfociti migriraju u epidermis uzrokujući pojavu eritematoznog osipa. Bijeli plakovi i eritematozna područja, koja u središtu mogu nekrotizirati, te nespecifične ulceracije su glavni oralni znakovi Mycosis fungoides. Opisana je i povezanost ovog tipa limfoma sa HTLV-1 virusom. Progresivna faza Sezaryjeva sindroma je karakterizirana gustim plakovima stanica limfoma u koži.

**Angiocentrični periferni T-stanični limfom** nazofarinksa ima prepoznatljivu kliničku sliku u kojoj dominira postupna nekroza, rezultat čega je perforacija nepčane kosti. Neliječena bolest ima izrazito progresivni tijek.

## ZAKLJUČAK

Premda oralne i maksilofacijalne manifestacije malignih limfoma nisu patognomonične, mogu predstavljati inicijalne znakove prikrivene hematološke bolesti. Primarni klinički znakovi postoje u slučaju neoplastične infiltracije oralnog tkiva, sekundarni kod širenja već postojeće bolesti, a tercijarne su posljedica terapije. Svaki naizgled bezazleni znak, kao što su anemija, oralne ulceracije i edemi sluznice, mogu ukazivati na postojeću malignu bolest. Važna uloga stomatologa je prepoznati oralne manifestacije koje su prije navedene i nisu specifične te na taj način doprinijeti ranom otkrivanju bolesti i što bržem početku terapije, o čemu uvelike ovisi preživljavanje pacijenta.

## Literatura

1. Cohen MA, Bender S, Struthers PJ. Hodgkin's disease of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 413-417.
2. Grooth RH, van Merkesteyn JPR, Bras J. Oral manifestation of non-Hodgkin's lymphoma in HIV-infected patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990; 19: 194-196.
3. Mathews FR, Appleton SS, Wear DJ. Intraoral Hodgkin's disease. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 47: 502-504.
4. Tanaka J, Yoshida K, Suzuki M, Sakata Y. Hodgkin's disease of the maxillary gingiva. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 45-46.
5. Gleeson M, Bennett MH, Cawson RA. Lymphomas of salivary glands. *Cancer* 1986; 58: 699-704.
6. Haidar Z. A review of non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. *J Oral Med* 1986; 41: 197-200.
7. Zanakis SN, Kambas I, Gourlas P. A non-Hodgkin's lymphoma in the buccal mucosa. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 340-342.
8. Evans GE, Delziel KL. Mycosis fungoides with oral involvement: a case report and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987; 16: 634-637.
9. Sirois DA, Miller AS, Harwick RD et al. Oral manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. A report of eight cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 700-705.

## PARODONTOLOŠKI ASPEKTI OKLUZIJE II.

**Dalibor Lisko**

*student 5. godine Studija Stomatologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci*

**U prošlom broju "Sonda" objavljen je prvi dio ovoga članka "Parodontološki aspekti okluzije" koji je svojim sadržajem nastojao evaluirati etiologiju i patogenozu okluzalnih disbalansa. U nastavku iste teme autor će vam pokušati približiti osnovne informacije vezane za dijagnostiku- identifikaciju i sanaciju okluzijskih poremećaja prije svega s parodontološkog aspekta.**

### DIJAGNOSTIKA OKLUZALNIH POREMEĆAJA

Algoritam evaluacije okluzalnih poremećaja naziva se analiza funkcije. Analiza funkcije nedvojbeno predstavlja opsežnu kliničku analizu koja nam daje vrijedne podatke o stanju stomatognatog sustava. Ova klinička evaluacija treba pored analize okluzije, o kojoj će na ovome mjestu posebno biti govora, uključivati anamnezu, analizu TMZ, mišića i ligamenata. To je izuzetno važno jer, ne izuzimajući iz vida objedi-

njenost funkcije cijeloga stomatognatog sustava, moramo imati na umu da je okluzija samo jedan dio istoga. No, zbog tematske ograničenosti autor se u ovome tekstu ograničava na dijagnostiku i terapiju okluzalnih poremećaja.

Analiza, a napose terapija okluzalnih poremećaja izvodi se intraoralno, u ustima pacijenta te ekstraoralno, instrumentalno u artikulatu.

### INTRAORALNA ANALIZA

Zbog svoje se jednostavnosti često primjenjuje, a zbog svoje nepreciznosti ne smije biti i jedina metoda koja vodi odluku k okluzalnoj terapiji (Slika 1). Stoga intraoralna analiza smije služiti samo kao dijagnostička metoda. Prije provođenja intraoralne analize neki autori predlažu relaksaciju muskulature na način da se usta nekoliko minuta drže maksimalno otvorenim. Relaksacija mišića je neophodna jer je pacijentova muskulatura nerijetko u spazmu što otežava analizu.