

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM
PERIODONTIA**

**LEUCEMIA E DOENÇA PERIODONTAL - REVISÃO DE LITERATURA E RELATO
DE CASO CLÍNICO**

FELIPE KRYVORUCHCA DE MATTOS

Porto Alegre

2015

FELIPE KRYVORUCHCA DE MATTOS

Leucemia e doença periodontal – revisão de literatura e relato de caso clínico

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito obrigatório para obtenção de título de especialista em Periodontia.

ORIENTADOR:
Profa. Dra. MARILENE ISSA FERNANDES

Porto Alegre, 2015

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	4
2	OBJETIVOS.....	7
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	8
4	CASO CLÍNICO.....	13
6	CONCLUSÃO.....	17
	REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas podem apresentar sinais clínicos na cavidade oral, muitas vezes sendo observados em mucosa, na gengiva e nos tecidos periodontais. A leucemia aguda é uma das neoplasias hematológicas que mais frequentemente apresenta manifestações orais semelhantes as doenças periodontais. (Schlosser, Pirigyi, and Mirowski 2011)

As manifestações gengivais de leucemia podem se apresentar através de edema extenso, ulcerações, petéquias e eritema. Algumas vezes as manifestações orais conduzem ao diagnóstico de leucemia.(Lindhe 2005)

Em alguns casos os primeiros e, por vezes, os únicos sinais clínicos de leucemia e outras doenças hematológicas são as manifestações orais, colocando o dentista em um papel vital para o diagnóstico e tratamento multidisciplinar do paciente. (Hernandez-Juyol, Boj-Quesada, and Gallego Melcon 2003; Madrigal-Martinez-Pereda et al. 2009)

Essa patologia constitui um tipo de neoplasia que envolve a medula óssea e sangue periférico causada pela proliferação clonal de uma célula precursora. É dividida em leucemias agudas e crônicas, sendo as leucemias agudas subdivididas conforme a linhagem de sua célula de origem em linfóides e mielóides. (Lim and Kim 2014)

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica rara, que acomete principalmente adultos. São cerca de 12 mil novos casos nos EUA anualmente, a incidência é de cerca de 3.4 novos casos por 100 mil pessoas, sendo de 2 novos casos para cada 100 mil pessoas na população de menores de 65 anos e 15 novos casos para cada 100 mil pessoas na população com mais de 65 anos. Trata-se de uma doença maligna de progressão rápida, agressiva e invariavelmente fatal se não tratada. Os sinais e sintomas da LMA são consequência de citopenias (com exceção dos pacientes com antecedentes hematológicos de doenças como Síndrome mielodisplásica) na qual os pacientes apresentam-se com história recente de fadiga, sudorese e manifestações como sangramento gengival, epistaxe ou menorragia e por vezes febre. A infiltração extramedular de células leucêmicas na gengiva, pele, linfonodos e outros órgãos pode ocorrer. Devido a inespecificidade dos sintomas na apresentação, o exame físico e atenção aos achados em conjunto podem levar a suspeita do diagnóstico. (Hoffman R 2000)

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) corresponde a cerca de 75% das leucemias da infância, e a 23% das neoplasias diagnosticadas em crianças antes do 15 anos. Cerca de 2.400 crianças e adolescentes são diagnosticados com LLA a cada ano nos EUA. O pico de incidência ocorre por volta dos 4 anos de idade. Dados do relatório INCA de 2014 em nossa população, estimaram cerca de 5,2 casos novos para cada 100 mil homens e 4,2 para cada 100 mil mulheres. (Pui, Robison, and Look 2008; INCA 2014) Crianças com LLA apresentam sintomas e sinais inespecíficos, refletindo o grau de infiltração medular. Os sintomas mais comuns costumam ser febre, devido a infecções secundárias a neutropenia, fadiga devido a anemia, sangramento de mucosas devido a plaquetopenia e dor óssea secundária a infiltração blástica. A evolução dos sintomas pode levar de dias a semanas ou até meses. Ao exame, o paciente pode apresentar palidez cutânea, petequias, equimoses, e devido a natureza linfoproliferativa, linfadenopatias, esplenomegalia e hepatomegalia apesar de menos comuns. Sintomas menos frequentes incluem alterações visuais devido envolvimento ocular, nódulos subcutâneos e aumento de glândulas salivares. Além disso, aproximadamente 55% das leucemias linfoides T apresentam-se com massa mediastinal, em alguns casos podendo comprimir vasos e traquéia, resultando em tosse, dispnéia, disfagia e edema facial. (Hoffman R 2000)

A presença de sangramento gengival, sangramento de mucosa oral, edema facial e dor óssea mandibular podem levar o paciente primeiramente a um profissional da saúde bucal. O conhecimento dos sinais e sintomas, historia natural da doença e fatores de risco podem levar a suspeição de leucemia aguda e conseqüentemente ao diagnóstico precoce, aumentando as chances de cura e evitando complicações conseqüentes da doença.

Por apresentar sinais clínicos semelhante ao das doenças periodontais, essa neoplasia faz parte do diagnóstico diferencial que o periodontista realiza em sua rotina. Diante disso, devido a sua baixa frequência, se faz necessário recorrer à literatura em busca de mais informações sobre tais doenças hematológicas, visando um diagnóstico preciso e precoce, favorecendo assim o prognóstico do paciente.

2 OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho inclui a revisão da literatura buscando compilar dados publicados sobre as principais manifestações periodontais nas doenças hematológicas com envolvimento oral mais comuns como as leucemias agudas. Assim como relatar o caso de um paciente encaminhado à clínica do curso de especialização em Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

3 REVISÃO DA LITERATURA

O objetivo principal deste estudo foi revisar a literatura em busca de manifestações periodontais da leucemia aguda com envolvimento oral ao diagnóstico.

O presente estudo utilizou a ferramenta de busca online PubMed, sistema de pesquisa para a informação em Saúde da U.S. National Library of Medicine (NLM). PubMed é um banco de dados que possibilita a pesquisa bibliográfica em mais de 25 milhões de citações de artigos na área da saúde.

Foram utilizados os termos “Periodontitis [AND] Leukemia” e “Periodontal Disease [AND] Leukemia” para a busca de artigos. Foram selecionadas as publicações com estudos em humanos, excluindo assim os estudos em animais. Foram excluídos os artigos relacionados as manifestações orais decorrentes do tratamento das neoplasias (quimioterapia ou radioterapia), mantendo somente os relatos e séries de casos e revisões de literatura, estudos que discutem os sintomas e sinais clínicos orais da neoplasia hematológica previamente selecionada.

Para o termo “Periodontitis [AND] Leukemia” foram selecionados 12 artigos, para o termo “Periodontal Disease [AND] Leukemia” foram selecionados 2 artigos, conforme a Figura 1.

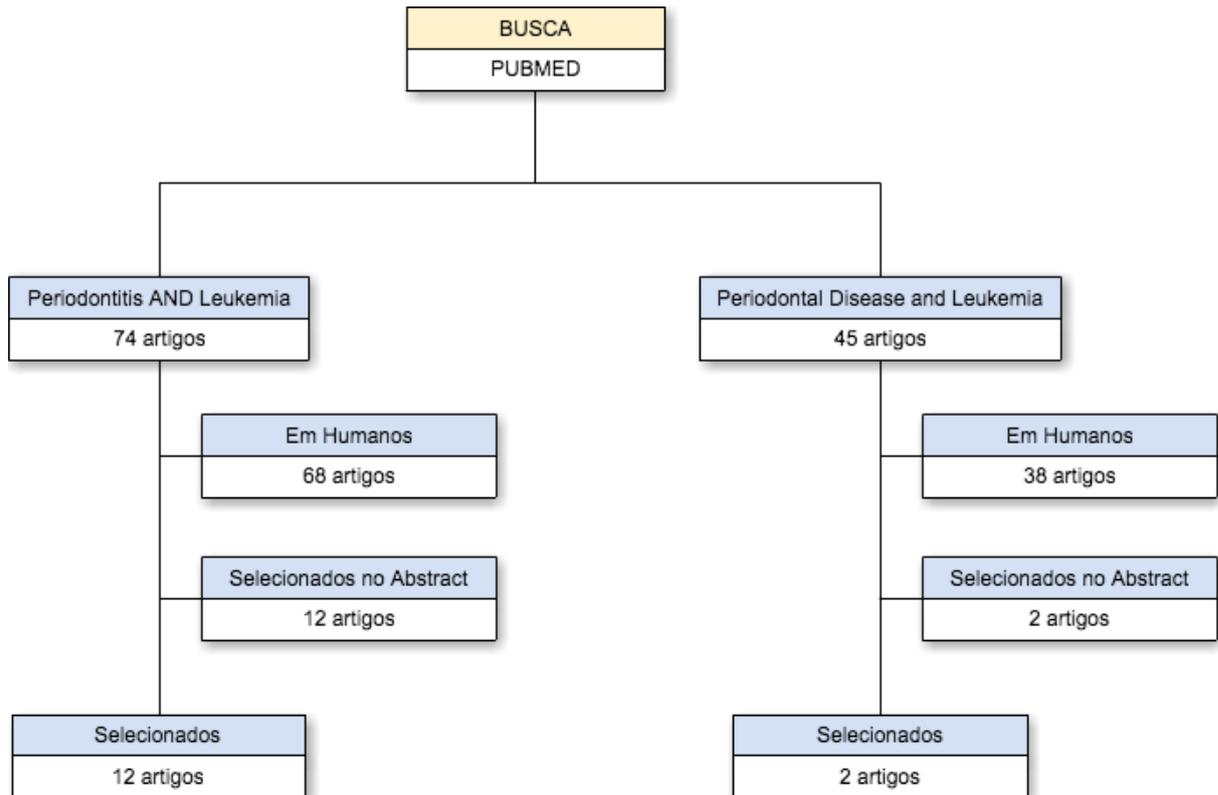


Figura 1 – Fluxograma da Pesquisa no PUBMED

Manifestações orais da Leucemia são frequentemente os primeiros sinais e sintomas da doença, na qual o diagnóstico e tratamento precoces podem aumentar a chance do paciente ter a remissão da patologia. A gengiva pode apresentar-se eritematosa ou cianótica, com hiperplasias e hemorragias podendo estar coberta por uma pseudomembrana. (Gordon, O'Neal, and Woodyard 1985)

Em maio de 2000 a Academia Americana de Periodontia publicou os parâmetros periodontais associados com condições sistêmicas, a qual descreve que na leucemia aguda a gengiva pode estar com aumento de volume e hemorrágica e com ou sem necrose. Os pacientes com leucemia crônica podem apresentar características periodontais semelhantes mas menos severas. ('Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. American Academy of Periodontology' 2000)

Em um estudo colombiano que acompanhou 45 pacientes durante 35 anos investigando a gengivite ulcerativa necrotizante como precursora da noma ou cancro oris; identificou que pacientes com leucemia linfóide aguda e crônica faziam parte de

grupo de alto risco para o desenvolvimento de doenças gengivais severas. (Jimenez et al. 2005)

Soga Y. e colaboradores descrevem, em um relato de caso no primeiro atendimento odontológico, uma paciente de 53 anos com histórico de leucemia tratada e curada há 3 anos, encaminhada pelo serviço de hematologia para avaliação odontológica de rotina pré- transplante de medula óssea. Ao exame clínico apresentava gengiva avermelhada, hipertrófica, com bolsas periodontais de 4 a 6 milímetros, contudo sem perda de inserção, e apesar do diagnóstico inicial de periodontite, constatou-se que as alterações gengivais eram decorrentes da recidiva da leucemia. (Soga et al. 2008)

Yamada publicou um relato de caso de uma paciente previamente hígida, com diagnóstico de leucemia linfóide aguda T (LLAT), cuja queixa inicial foi edema da face. Ao consultar um otorrinolaringologista, o mesmo a encaminhou ao serviço de odontologia por suspeitar tratar-se de uma infecção dental. Ao exame apresentava edema difuso doloroso na região maxilar direita, próximo aos molares, ausência do canino superior direito, além de parestesia periorbital ipsilateral. Investigação laboratorial incluindo hemograma, lactato desidrogenase e cálcio foram normais. Ao exame físico, não apresentava linfonodomegalias ou equimoses características da leucemia. O diagnóstico foi alcançado após biópsia da região maxilar direita que inicialmente pensou tratar-se de tecido de granulação. (Yamada et al. 2010)

Esse foi o primeiro caso relatado de LLAT desenvolvido a partir de uma infecção periodontal advinda de um dente impactado. Já que atualmente sabe-se do papel da ativação celular pela inflamação crônica e sua associação com o processo de linfomagenese. (Rauch et al. 2009)

Um trabalho compilando as alterações gengivais e periodontais identificadas em uma coorte de 73 pacientes diagnosticados com LMA previamente ao início da quimioterapia demonstrou associação entre má higiene e aumento de placa com o nível de edema gengival e da perda de inserção. A análise desses pacientes, mostrou que a presença concomitante de rápido aumento de volume gengival e sangramento espontâneo são altamente sugestivos de infiltração gengival por blastos e a referência desses pacientes a um hematologista deve ser feita para explorar a possibilidade do diagnóstico de leucemia. (Shankarapillai et al. 2010)

Sonoi e colaboradores descrevem um caso de leucemia mielomonocítica

aguda com aumento de volume gengival pré-quimioterapia resolvido após remissão da doença de base. Os autores afirmam que, devido a importância da doença periodontal no contexto de neoplasias hematológicas, em seu serviço, há intensa colaboração entre periodontistas e hematologistas. A leucemia mielomonocítica apresenta envolvimento gengival em cerca de 18% dos casos, e a monocítica em cerca de 67% dos casos conforme análise de 1076 pacientes publicada por Dreizen e colegas. (Sonoji et al. 2012; Dreizen et al. 1983)

Em artigo de revisão, publicado por Javed e colegas, analisando o status da saúde bucal de crianças com LLA mostrou que a prevalência de inflamação gengival foi maior em pacientes com leucemia quando comparados com controles saudáveis. (Javed et al. 2012)

Epstein e Moore, em seu trabalho revisando a doença periodontal em pacientes com câncer, citam que o sangramento gengival pode ser consequência da plaquetopenia desenvolvida pela infiltração medular por blastos na apresentação da leucemia, mas também pode estar relacionada ao tratamento quimioterápico. Em pacientes com neutropenia a resposta inflamatória pode ser limitada ou ausente, levando ao surgimento de lesões de tecidos gengivais com difícil cicatrização. A persistência das lesões a despeito de tratamento adequado, pode levar a suspeição de doenças sistêmicas associadas a neutropenia, incluindo as leucemias. Esse mesmo artigo descreve que as manifestações orais da leucemia podem variar de exuberantes como na hiperplasia gengival hemorrágica, até mínimos achados, como a palidez da mucosa relacionada a presença de anemia secundária a leucemia aguda. (Epstein and Stevenson-Moore 2001)

Em contraponto, Viera e colegas analisaram a gengivite em 40 pacientes pediátricos com leucemia linfóide aguda e encontraram resultados distintos aos já descritos no presente trabalho, uma vez que nesse trabalho não houve diferença na prevalência de gengivite em pacientes com leucemia quando comparados a controles saudáveis. Possivelmente essas discrepâncias devem-se aos diferentes índices de avaliação gengival utilizados nos estudos. (Viera et al. 2004)

Wu e colaboradores descrevem o caso de um paciente caucasiano de 53 anos que à primeira consulta apresentava história de perda de peso e fadiga. Ao exame clínico se constatou aumento gengival generalizado, áreas focais hemorrágicas e palidez mucosa. Laboratorialmente apresentava leucocitose importante, anemia e plaquetopenia. A gengiva foi biopsiada e apresentava infiltrado

hiperplásica, de células monocitóides, por vezes com indentação nuclear central, nucléolo evidente e citoplasma eosinofílico, a análise imuno-histoquímica confirmou o diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda. (Wu, Fantasia, and Kaplan 2002)

O diagnóstico diferencial do aumento gengival envolve as infiltrações neoplásicas, a gengivite hiperplásica, o aumento gengival medicamentoso (verapamil, nifedipina, ciclosporina, fenitoína), e a fibromatose comumente relacionada a doenças genéticas como Síndrome de Cross, Rutherford e Ramon, sendo, nesses casos, associadas a retardo mental e erupção dental tardia além de apresentação antes dos 20 anos de idade. (Wu, Fantasia, and Kaplan 2002)

As infiltrações neoplásicas precoces podem passar despercebidas quando mascaradas por um componente inflamatório crônico dominante. Stafford, avaliando 500 pacientes com leucemia, identificou que 65% deles apresentavam alguma manifestação oral que contribuiu ou levou a busca do serviço de saúde ou que pelo menos foi o primeiro achado clínico sugestivo no exame. (Stafford et al. 1980)

Apesar de vários trabalhos mostrarem a correlação de má higiene e inflamação crônica com infiltração gengival leucêmica, sabe-se que pacientes com ótima higiene e cuidado oral podem apresentar envolvimento gengival. Se levarmos também em consideração que a incidência de hiperplasia gengival leucêmica é menor em pacientes edêntulos, pode-se inferir que esse processo sofra influência de fatores irritantes locais relacionados ao periodonto. (Dreizen et al. 1983; Barrett 1986)

Wu e colegas concluem que os dentistas são responsáveis por iniciar o diagnóstico em 25% a 33% das leucemias mielóides agudas e que esses profissionais devem ser devidamente treinados e capacitados para identificar os sinais dessa doença, conseqüentemente possibilitando o diagnóstico precoce e tratamento adequado. (Wu, Fantasia, and Kaplan 2002)

4 CASO CLÍNICO

Paciente gênero masculino, 31 anos, procedente de Tramandaí, relatou na entrevista dialogada ser fumante, consumir bebidas alcoólicas frequentemente e fazer uso contínuo de Lorazepam 2mg por dia em decorrência de transtorno de ansiedade generalizada. Foi encaminhado por um Periodontista do interior do estado do RS para o curso de especialização em Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FO-UFRGS), considerando a dificuldade em estabelecer o diagnóstico referente as lesões gengivais.

O paciente relatou dor gengival associada a aumento de volume gengival em vários sítios, dificuldade para se alimentar em decorrência das lesões e perda de peso em um curto intervalo de tempo (figura 2).



Figura 2 – Fotografia inicial evidenciando as lesões gengivais.

Ao exame intraoral foram identificadas lesões em tecidos moles nas duas arcadas, tanto nas faces vestibulares como nas linguais e palatinas. Apresentando aumento de volume gengival generalizado com áreas ulceradas, zonas avermelhadas e esbranquiçadas (figuras 3, 4 e 5). A avaliação do Índice de Placa Visível e Sangramento Gengival mostraram ausência de placa e sangramento. No entanto, as lesões ulceradas apresentavam sangramento provocado. O exame de profundidade de sondagem mostrou bolsas rasas assim como não foi observado perda de inserção.

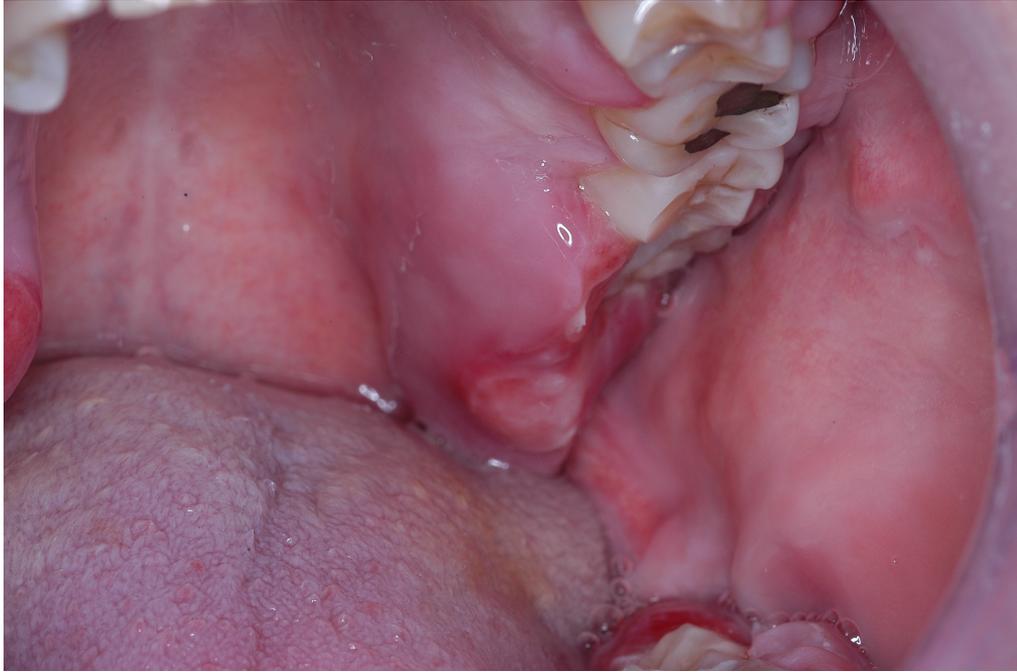


Figura 3 – Lesões por vestibular e palatino na região posterior esquerda.



Figura 4 – Lesões por vestibular e palatino na região posterior direita.



Figura 5 – Lesões na região lingual e vestibular posterior esquerda.

Inicialmente foram descartadas as hipóteses de gengivite e periodontite devido a ausência de: perda de inserção, placa visível e sangramento gengival à sondagem. No diagnóstico diferencial com outras patologias foram também descartadas as hipóteses de fibromatose gengival, já que os primeiros sintomas surgiram após os 20 anos de idade e não havia relato de familiares com lesões semelhantes. Aumento de volume gengival associado ao uso de medicamentos foi excluído, pois a única medicação em uso pelo paciente, não apresenta este efeito adverso. Aumento de volume gengival causado por uma reação inflamatória também foi descartado devido a ausência de acúmulo do biofilme. Foi considerado na avaliação das lesões a hipótese do aumento de volume gengival ser em virtude de alguma alteração sistêmica dado o conjunto de achados ao exame e informações da anamnese que incluíam as características das lesões, a presença de sangramento e histórico de perda de peso involuntária.

Foi então solicitada avaliação laboratorial incluindo hemograma com contagem de plaquetas. No primeiro exame o paciente apresentava plaquetas no limite inferior da normalidade, não apresentava anemia, mas leucocitose discreta as custas de monocitose relativa significativa. Um segundo hemograma, solicitado pela equipe de odontologia, realizado cerca de duas semanas após o primeiro, mantinha o achado de monocitose, mas já apresentava sinais de progressão da doença devido a

presença de plaquetopenia. As alterações laboratoriais hematológicas encontradas, corroboraram à hipótese diagnóstica inicial, e levaram ao encaminhamento do paciente ao hematologista, mais tarde sendo confirmado o diagnóstico de leucemia mielóide aguda.

5. CONCLUSÃO

Conforme demonstra a literatura após análise do conjunto de relatos de casos e artigos anteriormente descritos, o profissional de saúde bucal pode ser um dos primeiros a atender o paciente com leucemia aguda. A hipótese diagnóstica pode ser levantada diante do reconhecimento de achados do exame físico e correlação com informações da anamnese relacionadas à história natural da doença.

Compilados abaixo estão os principais achados relacionados à leucemia aguda visando facilitar o raciocínio clínico e auxiliar no diagnóstico diferencial dessa patologia pelo periodontista.

Na entrevista dialogada, sugere-se observar o uso de medicações associadas a aumento de volume gengival como anticonvulsivantes, nifedipina, ciclosporina entre outros. Verificar história familiar de fibromatose gengival, questionar história pessoal prévia de doenças hematológicas associadas a maior risco de desenvolvimento de leucemia, tais como síndromes mielodisplásicas, doenças mieloproliferativas, como Trombocitose Essencial e Policitemia Vera. Importante também no momento da anamnese, verificar a presença de sintomas constitucionais como febre, perda de peso, sudorese, além de surgimento de hematomas espontâneos, fadiga ou dores ósseas concomitantes ou de início próximo ao período do surgimento das lesões orais.

Ao exame clínico a presença de sangramento e aumento de volume gengival, palidez da mucosa, ausência de gengivite e perda de inserção, lesões na mucosa não associadas com biofilme que não são compatíveis com os descritores de doença periodontal e que não se resolvem com o controle do biofilme devem ser considerados como um alerta a um diagnóstico diferencial.

Um exame físico minucioso associado a uma anamnese completa e criteriosa pode levar o clínico ou o especialista em periodontia ao diagnóstico diferencial dessa patologia potencialmente fatal, porém tratável, quando corretamente diagnosticada e precocemente tratada, levando a um melhor prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARRETT, A. P. Leukemic cell infiltration of the gingivae, *J Periodontol*, 57: 579-81, 1986.
- DREIZEN, S. et al. Malignant gingival and skin "infiltrates" in adult leukemia, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 55: 572-9; 1983.
- EPSTEIN, J. B.; STEVENSON-MOORE, P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer, *Oral Oncol*, 37: 613-9, 2001.
- GORDON, M. R.; O'NEAL, R. B.; WOODYARD, S.G. A variation from classic oral manifestations associated with acute myeloblastic leukemia. A case report, *J Periodontol*, 56: 285-7, 1985.
- HERNANDEZ-JUYOL, M.; BOJ-QUESADA, J.R.; GALLEGO MELCON, S. Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis. Case study of a two-year-old boy, *Med Oral*, 8: 19-25, 2003.
- HOFFMAN, R.; BENZ, E.J.; SHATTI, S.J. *Hematology: Basic Principles and Practice* (Churchill Livingstone: New York), 2000.
- INCA, Instituto Nacional do Câncer -. 2014. 'Estimativa 2014'.
- JAVED, F. et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia, *Crit Rev Oncol Hematol*, 83: 303-9, 2012.
- JIMENEZ, L. M. et al. Necrotizing ulcerative periodontal diseases in children and young adults in Medellin, Colombia, 1965--2000, *J Int Acad Periodontol*, 7: 55-63, 2005.
- LIM, H. C.; KIM, C.S. Oral signs of acute leukemia for early detection, *J Periodontal Implant Sci*, 44: 293-9, 2014.
- LINDHE, J; KARRING, T.; LANG, N.P. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantodontia Oral*. (Guanabara Koogan: Brasil), 2005.
- MADRIGAL-MARTINEZ-PEREDA, C. et al. Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14: E222-8, 2009.
- Parameter on periodontitis associated with systemic conditions. American Academy of Periodontology. *J Periodontol*, 71: 876-9, 2000.
- PUI, C. H.; ROBISON, L.L.; LOOK, A.T. Acute lymphoblastic leukaemia, *Lancet*, 371: 1030-43, 2008.
- RAUCH, D. et al. T-cell activation promotes tumorigenesis in inflammation-associated cancer, *Retrovirology*, 6: 116, 2009.
- SCHLOSSER, B. J.; PIRIGYI, M.; MIROWSKI, M.G. Oral manifestations of hematologic and nutritional diseases, *Otolaryngol Clin North Am*, 44: 183-203, vii, 2011.
- SOGA, Y. et al. Appearance of multidrug-resistant opportunistic bacteria on the gingiva during leukemia treatment, *J Periodontol*, 79: 181-6, 2008.
- SHANKARAPILLAI, R., M. A. NAIR, R. GEORGE, AND L. J. WALSH. Periodontal and gingival parameters in young adults with acute myeloid leukaemia in Kerala, South India, *Oral Health Prev Dent*, 8: 395-400, 2010.
- SONOI, N. et al. Histological and immunohistochemical features of gingival enlargement in a patient with AML, *Odontology*, 100: 254-7, 2012.
- STAFFORD, R. et al. Oral pathoses as diagnostic indicators in leukemia, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 50: 134-9, 1980.

- VIERA, N. T. et al. Gingivitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children and adolescents suffering from Leukemia, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 9: 399-402; 396-8, 2004.
- WU, J.; FANTASIA, J.E.; KAPLAN, R. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias, *J Periodontol*, 73: 664-8, 2002.
- YAMADA, T. et al. A case of ATLL (adult T-cell leukemia/lymphoma) mimicking odontogenic infection, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109: e51-5, 2010.