

Conducta odontológica en pacientes pediátricos portadores de leucemia

Dental care for pediatric patients with leukemia

Juliana dos Santos Oliveira^I; José Antonio Ventiades^{II}; Nilza Nelly Fontana Lopes^{III}; Cristiane Miranda França^{IV}

¹ Estudiante de Graduación en Odontología de la Universidad Ibirapuera.

² Cirujano Dentista. Posgrado de Maestría en Odontología de la Universidad Ibirapuera.

³ Cirujano Dentista. Máster en Radiología. Responsable del Servicio de Odontología del Instituto de Oncología Pediátrica, GRAACC-EPM-UNIFESP.

⁴ Cirujano Dentista. Profesora Doctora del Programa de Maestría en Odontología de la Universidad Ibirapuera.

RESUMEN

En el paciente infantil portador de leucemia pueden ocurrir diversas alteraciones sistémicas o bucales como consecuencia de la propia condición patológica o debido a los tratamientos a que son sometidos como drogas quimioterápicas o de la radioterapia. El papel del cirujano dentista en la atención a estos pacientes especiales es de vital importancia en lo que se refiere al diagnóstico, tratamiento y prevención de las manifestaciones bucales tanto precoces como tardías. En este trabajo se realiza una revisión de la literatura sobre aspectos importantes de la leucemia en niños, abordando las formas y fases del tratamiento, las manifestaciones bucales y las conductas terapéuticas preventivas y curativas existentes hacia las mismas.

Palabras clave: leucemia, quimioterapia / efectos adversos; asistencia odontológica para niños.

ABSTRACT

Several systemic alterations may take place in children patients with leukemia due to the neoplasia or to antineoplastic treatments (chemotherapy or radiotherapy). The role of the dental surgeon is of vital importance on the diagnosis, treatment and prevention of the early or late oral manifestations. So, the main of this work is to revise the current literature about the important aspects of the leukemia in children as treatment phases, oral manifestation and current preventive and therapeutic approach to them.

Key words: leukemia; chemotherapy / adversal effects; dental care for children

INTRODUCCIÓN

Entre las patologías malignas de la infancia, la leucemia es la más comunmente encontrada. Su origen es desconocido, probablemente relacionado con factores ambientales, hereditarios y bacteriológicos. Tiene como principal característica el acúmulo de células jóvenes anormales de la médula ósea, que sustituyen las células sanguíneas normales. Después de la a invasión medular, los elementos blásticos alcanzan la sangre circulante, donde van exteriorizar la configuración leucémica del hemograma. Distribuidas por la sangre, las células blásticas invaden todo el organismo, iniciando por los nódulos linfáticos, bazo e hígado, que forman parte de las estructuras hematopoyéticas.^{1,2}

El esquema de tratamiento odontológico al individuo leucémico debe tener en cuenta que la alteración de las células sanguíneas y la quimioterapia pueden provocar manifestaciones bucales importantes y complicar las lesiones estomatológicas ya existentes. De esta forma, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada de la literatura sobre los aspectos importantes de la leucemia para el cirujano dentista, en especial el significado de las fases del tratamiento quimioterápico, las combinaciones de drogas utilizadas, las principales manifestaciones odontológicas precoces y tardías, así como las conductas apropiadas para cada una de estas complicaciones.

REVISIÓN DE LITERATURA

Leucemia

El término leucemia es utilizado para describir neoplasias linfoides que presentan compromiso diseminado de la médula ósea, generalmente acompañado de gran número de células tumorales en la sangre periférica.¹

Se denomina leucemia linfóide cuando están presentes linfocitos precursores B o T, los linfoblastos; o en caso que se origina a partir de una célula progenitora que normalmente produce células de diferenciación terminal de la serie mieloide (eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas), se denomina leucemia mieloide. Dependiendo del aspecto clínico, pueden ser subclasificadas en aguda o crónica.¹ La leucemia linfóide aguda (LLA) representa el 25 % de todas las neoplasias en el

grupo etáreo de 0 a 14 años (pico entre 3-4 años) y en 75 % de los casos de las leucemias infantiles, con un ligero predominio en el sexo masculino.^{1,2}

Los primeros síntomas de la LLA pueden ser similares a los de la gripe o cualquier otra enfermedad común, incluyendo fiebre que no desaparece, cansancio constante, debilidad, palidez, petequias, equimosis, dolores en los huesos y/o articulaciones, adenopatías.^{1,2,3}

La leucemia linfocítica aguda presenta 20 % o más de blastos con características linfocíticas en la médula ósea. Existe una clasificación morfológica propuesta por el grupo FAB (franco-americano-británico), que depende de la combinación de las características citológicas, inmunológicas y cariotípicas. Esa clasificación no refleja la gran diversidad biológica de la patología. Los linfoblastos leucémicos no presentan características citoquímicas o morfológicas específicas. De tal forma, el diagnóstico de LLA debe ser siempre que sea posible confirmado por linmunofenotipaje.^{1,4}

El objetivo inicial del tratamiento de la LLA es la inducción de la remisión completa con restauración de la hematopoyesis normal, y la quimioterapia (QT) es frecuentemente la primera opción; pero algunos protocolos indican la radioterapia (RXT) para complementar, y algunos casos resistentes son tratados con trasplante de médula ósea.^{2,4,5}

A pesar de ocurrir diferencias de abordaje en relación con la estratificación de los pacientes, los regímenes terapéuticos contemporáneos de la LLA dividen la terapia en 4 elementos principales: inducción de la remisión, terapia preventiva del SNC, consolidación/intensificación y manutención. El esquema inductorio, típicamente incluye la administración de un glicocorticoide (dexametasona o prednisona), el uso de vincristina, un antracíclico y de la L-asparaginasa. Regímenes inductorios intensivos con 4 o más drogas resultan controvertidos, en lo que se refiere a un aumento de la duración y de la remisión. La cura ocurre en la medida en que el tratamiento inicial es suficientemente eficaz en la erradicación de las células malignas, antes que estas adquieran mecanismo de resistencia a las drogas. Así, el concepto de que el tratamiento quimioterápico tiende a ser curativo, refuerza los estudios que proponen la terapia precoz intensa con un mayor número de agentes.⁵

La terapia preventiva del SNC es una terapia con altas dosis de metotrexate y, seguidamente se inicia la fase de consolidación después de la obtención de la remisión clínica completa (RCC) y permite aumentar la precoz destrucción de las células neoplásicas. Incluye el uso de drogas utilizadas anteriormente en dosis aumentadas (por ejemplo, metotrexate, aracytin) o introducción de nuevos agentes, con mínima resistencia cruzada entre sí, generalmente administradas en repetidos ciclos durante varios meses.^{4,5}

En lo que se refiere a la fase de manutención, algunos investigadores postulan la exposición prolongada de drogas necesarias para eliminar los blastos residuales de división lenta. Otros acreditan que en esta fase, el propio sistema inmune del paciente interfiere en la destrucción de los blastos. De esta forma, ocurre supresión de la multiplicación celular, permitiendo así la acción del mecanismo de muerte celular programada, la apoptosis. En realidad, la dosis de quimioterapia administrada y su frecuencia de administración son factores importantes en el éxito de la terapia de manutención. La terapia de manutención básica se basa en la administración semanal de metotrexate y diaria de 6-mercaptopurina.^{4,5}

ASPECTOS ODONTOLÓGICOS

Antes del diagnóstico:

Antes del diagnóstico de leucemia, las manifestaciones bucales son palidez de mucosa, sangramiento gingival, candidiasis, ulceraciones e hiperplasia gingival. (Lee ML de M. Análise de infusão curta ambulatorial do metotrexate em doses intermediárias em crianças portadoras de leucemia linfóide aguda. Dissertação de Maestría. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo _ Escola Paulista de Medicina; 1999).^{6,7}

Las radiografías panorámicas de niños con leucemia aguda normalmente indican alteraciones en el desenvolvimiento en las criptas dentarias, destrucción de la lámina dura, migración de dientes y poca definición radiográfica del hueso alveolar. Las primeras manifestaciones se observan en la región apical en las áreas de molares del hueso alveolar. La gran correlación entre evidencias clínicas de leucemia demuestra que este tipo de radiografía es de gran valor en el diagnóstico, principalmente en los casos de reincidencia.⁸⁻¹⁰

Durante el tratamiento:

La quimioterapia produce varios efectos colaterales que se manifiestan también en la cavidad bucal.^{11,12} El tipo y el grado de malignidad, la dosis de las drogas utilizadas, la duración de la QT, la edad y el nivel de higiene bucal antes y durante la terapia, son factores determinantes para la severidad de las complicaciones bucales. Estas están directamente relacionadas con el grado y el tipo de comprometimiento sistémico.^{13,14}

Los efectos colaterales de la QT son variables. Los efectos precoces más comunes son náuseas, vómitos, caída de cabello, parada de la hematopoyesis, lo que aumenta el riesgo de infecciones, anemia y hemorragias. Las complicaciones bucales asociadas con la QT resultan en una interacción compleja con múltiples factores y pueden ser: mucositis, xerostomía, infecciones y hemorragias.^{13,14}

a) Mucositis:

La mucositis es una inflamación y ulceración de la mucosa, frecuente y dolorosa, que aparece de 3 a 7 días después del inicio de la QT y con una duración de varios días. La primera señal es el eritema en el paladar blando, mucosa yugal, vientre de la lengua y piso bucal, seguido de edema, ulceración con posible sangramiento y/o exudado (fig. 1).^{14,15} Como consecuencia, existen tanto posibilidades de infecciones secundarias y oportunistas, principalmente por *Candida albicans*, como perjuicio serio en la condición nutricional del paciente, que puede llegar a anorexia, deshidratación y desnutrición evidente.^{7,13}

Todo enjuagatorio que contenga alcohol o fenol es contraindicado, pues provoca descamación e irritación de la mucosa. Una de las alternativas de tratamiento para la mucositis es mediante láser de baja intensidad, agua bicarbonatada, clorexidina al 0,12 %. La crioterapia (cubos de hielo para vasoconstricción) no es utilizada, pues el 5-fluorouracil no forma parte del protocolo de tratamiento de la LLA.¹⁶⁻¹⁸

b) Xerostomía:

Es una complicación frecuente en la mayoría de los tratamientos antineoplásicos, pues la acción de drogas altera temporalmente el mecanismo cuantitativo y cualitativo de la saliva, reduciendo la amilasis salival e IgA, aumentando la viscosidad salival; en consecuencia los pacientes se quejan de ardor y dolor en la

boca, dificultad de deglutir alimentos secos, dificultad de hablar, disminución del gusto y aumento de consumo de líquidos.¹⁹⁻²¹

Cuando está asociada con la mucositis, la xerostomía, puede llevar a ulceraciones, intensificando el dolor además de favorecer las infecciones oportunistas. Como alternativa, el flujo salival podrá ser estimulado por la ingestión de gomas de mascar y *drops* de limón, ambos sin azúcar. Podrán ser también usados sustitutos de saliva y sialogogos, paliativos estos que alivian temporalmente las molestias. La saliva artificial es un lubricante formulado a partir de enjuagatorios bucales a base de carboximetilcelulosas, disponibles en forma de gel y *spray*, con la finalidad de reducir la tensión superficial, lubricar e hidratar la mucosa bucal, posibilitando al paciente sensación de *confort*.¹⁹⁻²¹

c) Infecciones:

Pueden ser consecuencias de la supresión de la médula ósea por la QT, que lleva a modificaciones cuantitativas y cualitativas de la microflora bucal, o pueden surgir por comprometimiento de la barrera epitelial causada por la mucositis y por la xerostomía. Las infecciones más frecuentes según el agente etiológico son:^{12,22}

- Bacterianas: las más comunes son las gramnegativas, afectan dientes, encía y mucosa, y la sintomatología habitual está enmascarada por la mielosupresión.

- Fúngicas: la más frecuente es la candidiasis, que puede ocurrir en la forma pseudomembranosa caracterizada por placas, o en las formas eritematosa, atrófica crónica y queilitis angular. En casos más graves, puede haber sepsis por la diseminación hematógena.

- Viral: normalmente ocurren lesiones herpéticas por el herpes simples y por el herpes zóster, comprometiendo la mucosa intrabucal o peribucal, acompañada de linfadenopatía y fiebre.

d) Hemorragia:

Las hemorragias gingivales se deben a la plaquetopenia. También pueden aparecer lesiones púrpuras en la mucosa bucal, semejantes a equimosis cutáneas.²²

Cada intervención en los pacientes bajo quimioterapia debe ser analizada individualmente considerándose el estado general del individuo, tipo de medicación y posología, pero como guía general para realizar cualquier procedimiento quirúrgico odontológico, los valores hematológicos deben ser: leucocitos: $3 \times 2000/\text{mm}^3$; neutrófilos: $3 \times 500/\text{mm}^3$; plaquetas: $3 \times 100\,000/\text{mm}^3$.^{7,21,22}

Aspectos odontológicos después del tratamiento:

Los efectos tardíos se originan del cese de división celular impuesta por el tratamiento quimio y radioterápico durante la fase de crecimiento infantil, y hoy pueden observarse debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes con cáncer infantil. Estos efectos se intensifican cuanto menor es la edad de inicio de la terapia antineoplásica, si hay asociación de QT y RXT o dependiendo del régimen de QT utilizado. Las alteraciones más frecuentes son disturbios en el desenvolvimiento dental, caries rampantes, desmineralización dental, alteración en la coloración de los dientes y neurotoxicidad.^{8,9,23,24}

a) Desenvolvimiento dentario anormal:

Se puede observar: encortamiento radicular, raíces conoides, coronas pequeñas, hipoplasia del esmalte (fig. 2), hipocalcificación del esmalte, dilaceración apical de la raíz, inhibición del crecimiento del diente permanente por completo o solamente de la raíz, erupción prematura de los dientes permanentes, obliteración precoz de los ápices permanentes, ensanchamiento de la cámara pulpar, afinamiento de raíces, anodoncia, microdoncia, retardo en la odontogénesis, encortamiento dental.^{8,9,23,24}

b) Caries rampante y desmineralización:

Formación rápida de la caries o erosión de los dientes (fig. 3). Puede ocurrir debido a la alteración del flujo salival y a la consistencia y calidad de la alimentación, que tiende a ser pastosa o líquida en presencia de xerostomía o mucositis.^{23,24}

c) Alteración de la coloración dental:

La tetraciclina torna las estructuras dentales calcificadas irreversiblemente cambiando el color de las mismas, cuando se administra esta durante el estadio de calcificación de formación del diente.

d) Neurotoxicidad:

Representa el 6 % de las complicaciones bucales, causando malestar y dolor semejante a la pulpitis, constante y usualmente de comienzo agudo. Es un dolor profundo que imita dolor de diente, o sensación de ardor, sin que se encuentre una causa probable en los dientes o en la mucosa. Ocurre porque compromete los nervios bucales, con mayor incidencia en los molares inferiores. Al examen clínico no encontramos nada importante, ya en el radiográfico podemos observar espesamiento del ligamento periodontal en dientes con pulpa viva.^{8,9,23,24}

DISCUSIÓN

Según lo expuesto en la revisión de la literatura, se evidencia que el papel del cirujano dentista frente a la leucemia y sus consecuencias prioriza:

1. Ofrecer información a los padres o responsables sobre los aspectos deletéreos de la enfermedad, del tratamiento de la misma, su repercusión en la cavidad oral y sus anexos.
2. Concientizar a los pacientes y responsables sobre los debidos cuidados con la higiene oral y dental.
3. Promover tratamiento odontológico previo a la quimioterapia para reducir el índice de complicaciones.

Este tratamiento básicamente consiste en la adecuación del medio bucal, profilaxia contra placa bacteriana, tratamiento emergente de dientes cariados, tratamientos endodóncicos si fuera necesario, aplicación de flúor tópico, recubrimiento o protección de cuellos dentarios expuestos con RC o ionómero de vidrio (especialmente en los casos que van a ser complementados con radioterapia), remoción de focos infecciosos, con lo que se evita que niños con lesiones cariosas activas durante el tratamiento QT o RXT corran riesgos evidentes como dolor,

dificultad para alimentación y principalmente abscesos en función de la inmunodepresión.

En los niños cuyo esquema terapéutico incluye la RXT en la región de la cabeza y cuello, están sujetas a complicaciones tales como mucositis, xerostomía, caries de irradiación (en este caso deben ser realizadas las restauraciones previas con composites o ionómeros, así como cambiar restauraciones de amalgama por estos materiales para evitar dispersión de radiación), además de disturbios de formación en la región maxilofacial.

En resumen, todos los niños portadores de esta patología y que van a ser sometidos a tratamiento antineoplásico, necesitan de asistencia odontológica preventiva y/o restauradora previa, en los intervalos y después del término del tratamiento, con el propósito de identificar y minimizar las complicaciones previas y secuelas futuras. El tratamiento odontológico necesita ser adecuado para cada fase con seguimientos clínicos y radiográficos frecuentes.

Algunos efectos tardíos como las hipoplasias de esmalte, caries y alteraciones de coloración, deberán detectarse precozmente y tratarse de modo adecuado por parte del profesional.

CONCLUSIONES

- Tanto la LLA como la quimio y radioterapia en la región de cabeza y cuello, causan alteraciones bucales importantes que necesitan de intervención odontológica.
- El tratamiento odontológico debe iniciarse lo más rápido posible, a fin de prevenir y tratar tanto los focos de infección, como los efectos colaterales de la quimio y radioterapia.
- El profesional necesita realizar un seguimiento clínico y radiográfico a largo plazo del paciente para identificar y corregir secuelas tardías de desenvolvimiento dentario y óseo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Contran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins: patología estructural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2000.
2. No authors - Leukemia _ Nacional Cancer Institute _ NIH. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/healthprofessional> (acessado em 10/08/07).
3. Oliveira BM de, Diniz M dos S, Viana MB. Leucemias agudas na Infância. Rev Med Minas Gerais 2004; 14 Supl.1: S33-S9.
4. Wu J, Fantasia JE, Kaplan R. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: A case report and review of the classification of leukemias. J Periodontol 2002; 73: 664-8.

5. Krug U, Serve H, Muller-Tidow C, Mesters RM, Steffen B, Buchner T, Berdel WE. New molecular therapy targets in acute myeloid leukemia. *Recent Results Cancer Res* 2007;176:243-62.
6. Hou GL, Huang JS, Tsai CC. Analysis of oral manifestations of leukemia: a retrospective study. *Oral Dis* 1997;3:31-8.
7. Orbak R, Orbak Z. Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. *J Nihon Univ Sch Dent* 1997;39:67-70.
8. Ribeiro K de CB, Esteves ARF, Dib LL, Bianchi A. Atuação odontológica na prevenção e tratamento de complicações orais da terapêutica oncológica em crianças. *Acta Oncol Bras* 1997;17:29-32.
9. Lopes NN, Petrilli AS, Caran EM, Franca CM, Chilvarquer I, Lederman H. Dental abnormalities in children submitted to antineoplastic therapy. *J Dent Child (Chic)* 2006; 73:140-5.
10. Duggal MS. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol* 2003;39:178-83.
11. Albuquerque MA, Migliari DA, Sugaya NN, Kuroishi M, Capuano AC, Sousa SO, Cavalcanti MG. Adult T-cell leukemia/lymphoma with predominant bone involvement, initially diagnosed by its oral manifestation: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:315-20.
12. Guggenheimer J. Oral manifestations of drug therapy. *Dent Clin N Am* 2002;857-68.
13. Gomes MF, Kohlemann KR, Plens G, Silva MM, Pontes EM, da Rocha JC. Oral manifestations during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Quintessence Int* 2005;36:307-13.
14. Martins A de CM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum Maringá* 2002;24:663-670.
15. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews/Cancer* 2004;4:277-84.
16. Kroetz FM, Czulniak GD. Alterações bucais e condutas terapêuticas em pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamentos anti-neoplásicos. *Publ UEPG Ci Biol Saúde* 2003;9:41-8.
17. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538-51.
18. Labbate R, Lehn CN, Denardin OVP. Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003;69:349-54.
19. Gordón-Nuñez MA, Oliveira PT de, Pinto LP. Mucosite bucal e status de saúde bucal em pacientes pediátricos com câncer. *Revista Brasileira de Patologia Oral* 2002;1:5-12.

20. Santos VI dos, Anbinder AL, Cavalcante ASR. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. *Ciênc Odontol Bras* 2003;6:49-57.
21. Dean AK, Ferguson JW, Marvan ES. Acute leukaemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service. *Aust Dent J* 2003;48:195-7.
22. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001;37:613-9.
23. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1997,11:792-96.
24. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res* 2003;27:45-50.

Recibido: 2 de octubre de 2007.

Aprobado: 25 de octubre de 2007.

Cristiane Miranda França. Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, 948 apto 93 _ Vila Mariana 04014-002, São Paulo- SP, Brasil. Fone/fax: 55 11 5081 4037. e-mail: cristiane321@gmail.com
Universidade Ibirapuera, São Paulo, Brasil



Fig. 1. Mucositis que se presenta como una ulceración extensa en la mucosa yugal recubierta por pseudomembrana gris (*).



Fig. 2. Hipoplasia del esmalte de los incisivos permanentes debido a quimioterapia durante la odontogénesis.



Fig. 3. Caries rampante en infante de 3 años tratado con radioterapia en región de cabeza y cuello.