ДЕНТАЛЕН СТАТУС ПРИ ДЕЦА С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Трифонова Г., В. Калева¹, Е. Петева¹

Key words: *malignant diseases, children, chemotherapy, dental status, dental caries*

Увод

Онкологичните заболявания в детската възраст предизвикват сериозни патологични изменения в редица органи и системи. Те са особено силно изразени вследствие на прилаганата системна химиотерапия. Интересът към все още нерешените проблеми на диагностиката, клиниката и лечението на левкемията и солидните злокачествени тумори при децата непрекъснато расте в световен мащаб. Обсъждат се новите научни постижения в областта на геномиката, биологията и имунологията на остеосаркома в детската възраст и се анализират някои обещаващи стратегии за преодоляване на стагнацията на терапевтичния успех през последните три десетилетия (10). Въпреки значителния напредък по отношение на преживяемостта на децата с различни злокачествени заболявания, при остеосаркома и при саркома на Юинг, най-честите тумори на костите при децата, резултатите все още не са съпоставими (8). Обсъждат се геномиката на костните тумори и предизвикателствата на новите прицелни терапии с лекарствени средства.

Катедра по детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина,

¹Клиника по детска клинична хематология и онкология, Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна

DENTAL STATUS IN CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES

Trifonova G., V. Kaleva, E. Peteva

Oncological diseases in childhood cause severe pathological alterations of a series of organs and systems, particularly as a consequence of the systemic chemotherapy administered. The purpose of the present communication was to analyze the pathological findings of dental status in children with oncological diseases and in clinically healthy children. The dental status of 15 children, 10 boys and 5 girls at a mean age of $10,67 \pm 4,03$ years (range, 5 to 17 years) with acute leukemia or solid malignant tumors hospitalized in St. Marina University Hospital of Varna in 2017 as well as of 16 clinically healthy children, 10 boys and 6 girls at a mean age of $10,18 \pm 3,68$ years (range, 5 to 17 years) was examined. Between one and seven decayed, missing or filled teeth were diagnosed in 14 children with malignant diseases but between one and eight lesioned teeth - in 9 clinically healthy children. The difference concerning the mean values of DMF-T/dmf-t indexes between the patients and controls was not statistically significant ($t=1,59$; $p>0,10$). The necessity to monitor the dental status in the children with oncological diseases who undergo antineoplastic chemotherapy was emphasized.

Целта на настоящото съобщение е да се анализират патологичните находки на зъбния статус при деца със злокачествени заболявания при сравняване с клинично здрави деца.

Материал и методи

Ние проучихме денталния статус на 15 деца на средна възраст от $10,67 \pm 4,03$ г. (между 5 и 17 г.) с различни онкологични заболявания, хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна през 2017 г., и на 16 клинично здрави деца на средна възраст от $10,18 \pm 3,68$ г. (между 5 и 17 г.). Касае се за болни със следните заболявания: остра лимфобластна левкемия, Б- и Т-клетъчна левкемия, Ходжкинов лимфом, астроцитом, сарком на Юинг, кар-

цином на гръдния кош и назофарингеален карцином (табл. 1). Момчетата са общо 10 на средна възраст от $11,3 \pm 3,43$ г. (между 5 и 16 г.), а момичетата - 5 на средна възраст от $9,4 \pm 5,13$ г. (между 5 и 17 г.). Контролната група включва 10 момчета на средна възраст от $10,6 \pm 3,38$ г. (между 8 и 17 г.) и 6 момичета на средна възраст от $9,5 \pm 4,18$ г. (между 5 и 16 г.). Възрастовата разлика между болните и клинично здравите деца не е статистически достоверна ($t=0,55$; $p>0,10$). Разпределението на

Табл. 1. Разпределение на децата с онкологични заболявания

№ по ред	Диагноза	Момчета	Момичета	Общо
1.	Остра лимфобластна левкемия	4	2	6
2.	Ходжкинов лимфом	2	1	3
3.	Б-клетъчна левкемия	1	-	1
4.	Т-клетъчна левкемия	1	-	1
5.	Сарком на Юинг	-	1	1
6.	Астроцитом	1	-	1
7.	Назофарингеален карцином	1	-	1
8.	Карцином на гръдния кош	-	1	1
Общо		10	5	15

Табл. 2. Разпределение на децата по пол и възрастова група

Възрастова група	Болни		Клинично здрави		Общо	
	момчета	момичета	момчета	момичета	момчета	момичета
5-8 г.	2	3	2	3	4	6
9-12 г.	5	1	4	2	9	3
13-17 г.	3	1	4	1	7	2
Общо	10	5	10	6	20	11

Фиг. 1. Разпределение на болните и клинично здравите деца според броя на увредените зъби

децата по пол и възрастова група се вижда на табл. 2.

При всяко дете ние отчетохме стойностите на специфичните индекси за кариесни, липсващи или obturirani зъби при временно и при постоянно съзъбие (DMF-T/dmf-t).

Резултати

Общо 7 клинично здрави деца са без нито един увреден зъб, а всички зъби са интактни само при едно дете с онкологично заболяване. С по 8 и с по 6 увредени зъба са по 2 от клинично здравите деца. При едно дете с онкологично заболяване се диагностицират 7, а при други две деца - по 6 увредени зъба. Поради сравнително малкия обем на извадката разликата по отношение на средните стойности на индексите DMF-T/dmf-t между болните деца и контролите не е статистически значима ($t=1,59$; $p>0,10$).

Тези резултати са съпоставени на фиг. 1.

Дискусия

През последните години се появиха редица научни съобщения в чуждестранната литература, посветени непосредствено на различни заболявания на зъбите при децата, подложени на продължителна химиотерапия по повод на злокачествени заболявания.

Редица системни патологични състояния, към които спада и левкемията, предизвикват сериозни нарушения в развитието на зъбите на децата, изразяващи се с дефекти на емайла и дентина (1).

В резултат на издирване на релевантни публикации по въпросите на оралното здраве на децата с остра лимфобластна левкемия в базите-данни PubMed/MEDLINE и Google-Scholar през периода от 1977 г. до 2011 г. вкл., се установява статистически значимо по-висока честота на периодонтита и на морфологичните нарушения на зъбите (агенеза, микродонтия, къси корени и дефекти в развитието на емайла и дентина), отколкото при децата без левкемия (9). Поради на-

малената слюнчена секреция болните деца са по-често склонни към появата на зъбен кариес.

Обобщават се съвременните постижения по въпросите на оралните усложнения при децата с остра лимфобластна левкемия, лекувани с химиотерапевтични средства и трансплантация на стволови клетки (20). Зъбният кариес е една от честите патологични находки. Наблюдава се и нарушено развитие на съзъбието.

Резултатите от крос-секционно проучване в Техеран, Иран, при деца на възраст между осем и 12 г. със злокачествени заболявания показват преобладаване на острата лимфобластна/лимфоцитна левкемия (при 33% от 76 случая) (16). При съпоставянето на болните деца с контролната група от 85 здрави деца се установява, че болните деца са с по-нисък ръст ($p=0,03$), бащите и майките им са с по-ниско образование (съответно $p=0,01$ и $p=0,001$). Оценката на денталния статус с помощта на индекса DMFT по отношение на цялото съзъбие показва статистически по-високи стойности при децата със злокачествени заболявания ($p=0,001$), разликите между болните и здравите деца по отношение на стойностите на индекса DMFT при четирите първи постоянни кътници (ляв, десен, горен и долен) се характеризират с гранична статистическа достоверност ($p=0,06$).

Протокол № 8 на Китайската група за левкемия в детската възраст е приложен при общо 114 деца с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия (3). Свързаната с терапията токсичност се оценява съгласно Общите терминологични критерии за страничните ефекти, версия 4.0. Дентална язва е налице при 23 болни (при 20,18% от случаите).

При изследването на 150 деца, идентифицирани в Датския раков регистър в детската възраст и подложени на химиотерапия във възрастта под 8 години, се диагностицира микродонтия при 88 зъби на 29 деца (при 19,33% от случаите) (18). Тя се среща по-често, когато лечението

започва през по-ранна възраст. Откриват се общо 27 липсващи предкътници и постоянни кътници при 14 деца (при 9,33% от случаите) и само 18 липсващи предкътници и постоянни кътници при 8 от 193 здрави деца (при 4,14% от случаите).

Честотата на зъбния кариес сред 90 деца на възраст между 4 и 10 години с остра лимфобластна левкемия е по-висока, отколкото сред 30 здрави лица (6).

С помощта на DMF-T се регистрира поне една зъбна аномалия при 45 от 56 деца (при 80,36% от случаите) с остра лимфобластна анемия, подложени на химиотерапия, лъчелечение и костно-мозъчна трансплантация (13). Началото на онкологичното заболяване е при средна възраст от $5,3 \pm 2,6$ г., като болните са на средна възраст от $11,8 \pm 4,2$ г. по време на изследването. Децата на възраст под пет години също са статистически значимо по-често засегнати от аномалии на зъбите ($p=0,031$).

Честотата на аномалиите на зъбите е изследвана при 423 деца, преживели остра лимфобластна левкемия (11). Касае се за закърняване на корена (при 103 деца или 24,35% от случаите), микродонтия (при 80 деца или 18,91% от случаите), хиподонтия (при 36 деца или 8,51% от случаите), тауродонтия (разширени камери на пулпата) (при 25 деца или 5,91% от случаите) и прекомерна ретенция на млечните зъби (при 17 деца или 4,02% от случаите). Тези аномалии са по-чести във възрастта ≤ 8 г., отколкото във възрастта >8 г. при започване на лечението.

При изследването на 24 деца на възраст по 18 г. (на средна възраст от $9,2 \pm 5,0$ г.) с остра левкемия, подложени на химиотерапия в Хонг Конг, се установява липса на дентален кариес при 38% от случаите (12). Зъбният кариес се среща по-често при децата, които не са родени в Хонг Конг, подложени са на активна химиотерапия, посещават денталния кабинет в тяхното училище и чиито родители са с по-ниско ниво на образование.

Дълготрайните ефекти на химиотерапията, проведена във възрастта от $4,29 \pm 1,71$ г. по повод на злокачествено заболяване, върху денталния статус се проследяват при 38 деца в Будапеща, Унгария, на средна възраст от $12,2 \pm 0,5$ г. (17). Общо 40 деца със сходни демографски и обществено-икономически характеристики се използват като контролна група. Броят на кариозните, на липсващите и на obtурираните постоянни зъби е статистически достоверно по-голям при болните, отколкото при здравите деца (съответно $4,61 \pm 3,71$; $3,97 \pm 4,45$ и $0,58 \pm 0,14$ спрямо $2,1 \pm 1,01$; $0,84 \pm 1,82$ и $1,18 \pm 1,07$). Най-често се наблюдават малформация на корена (при 20 деца 52,63% от случаите) и агенеза (при 18 деца или 47,37% от случаите).

Поне една зъбна аномалия (забавено развитие на зъбите, микродонтия, хипоплазия, агенеза, V-образен корен и скъсен корен) се диагностицира при 63 от общо 76 деца, подложени на химиотерапия по повод на остра лимфоидна левкемия (при 82,89% от случаите) (15). Тези нарушения са предизвикани най-вероятно от вида, интензитета и честотата на химиотерапията, както и от по-младата възраст на болните.

Описват се две деца с ювенилна миеломоноцитна левкемия, лекувани с бусулфан и циклофосфамид, при които настъпват следните сериозни усложнения: микродонтия, увреждания на корените на зъбите, агенеза на голям брой зъби, непълно калциране, хипоплазия на емайла, незряла апекс-фиксация и хиподонтия (4). Съобщава се за 12-годишно момиче с десностранен оток на горната челюст като първи симптом при диагностиката на рецидив на остра лимфобластна левкемия, лекувана с химиотерапия (5), за дете с хронична миелоидна левкемия, при което в резултат на химиотерапия с иматиниб настъпва дентална хиперпигментация (19), както и за 33-годишен болен в Германия, лекуван на 11-годишна възраст с химио- и радиотерапия във ви-

соки дози по повод на остра лимфатична левкемия с рецидиви (7). При този болел се наблюдават силно изразени изменения в зъбите и загуба на зъби въпреки адекватната грижа за зъбите и оралната хигиена.

Съобщава се за четиригодишно момче дете с остра лимфобластна левкемия с Т-свързано родословие, при което въпреки проведената химиотерапия съгласно протокола на Бразилската група за лечение на левкемията в детската възраст (ALL-99) след четири години се появява изолиран рецидив на заболяването в устната кухина (2). Една година и четири месеца след приключване на лечението са налице болки и оток в устната кухина и в дясната половина на горната челюст. Ороскопията открива оток във вестибуларната област на временните първи и втори десен максиларен кътник и в постоянния първи десен максиларен кътник. Този оток се разпространява напред в лигавицата на небцето. Засегнатите зъби са с патологична подвижност, но без кариес.

Съобщава се за дете, преживяло рецидив на остра лимфобластна левкемия на едногодишна възраст (14). При него се наблюдават екстремни аномалии на повечето от постоянните зъби и многобройни кариозни зъби.

В заключение би трябвало да се подчертае назрялата необходимост от системно контролиране на денталния статус при децата с онкологични заболявания, подложени на химиотерапия, и в нашата страна.

Литература

1. Atar M, Körperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: a literature review. *J Dent.* 38, 2010, No 4, 296-306.
2. Brito AC, Capistrano HM, Torres ML, Ramos G, Viana MB, de Oliveira BM. Isolated relapse in the oral cavity of a child with T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Braz Dent J.* 23, 2012, No 6, 711-715.
3. Chen B, Xian Y, Su YC, Wen XH, Guan XM, Zheng QC, et al. A clinical study of drug-related toxicities of CCLG-ALL 08 protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 15, 2013, No 9, 737-742.
4. Cossellu G, Seramondi R, Benedicenti S, Farronato G, Olivi G, Angiero F. Tooth developmental anomalies in severe combined immunodeficiency disease and juvenile myelomonocytic leukemia: common clinical features and treatment outcomes. *Eur J Paediatr Dent.* 14, 2013, No 4, 328-332.
5. Fallahinejad Ghajari M, Moshref M, Taghipour E. Maxilla unilateral swelling as the first diagnostic symptom of acute lymphoblastic leukemia relapse: a case report. *J Dent (Tehran).* 8, 2011, No 1, 44-47.
6. Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. *J Clin Pediatr Dent.* 35, 2011, No 3, 319-323.
7. Herrmann T, Dörr W, Koy S, Lesche A, Lehmann D. Frühzeitiger Zahnverlust nach Leukämiebehandlung im Kindesalter. Fallbericht und Literaturübersicht. *Strahlenther Onkol.* 180, 2004, No 6, 371-374.
8. Jackson TM, Bittman M, Granowetter L. Pediatric malignant bone tumors: a review and update on current challenges, and emerging drug targets. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 46, 2016, No 7, 213-228.
9. Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit*

- Rev Oncol Hematol. 83, 2012, No 3, 303-309.
10. Kager L, Tamamyan G, Bielack S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma. Future Oncol. 13, 2017, No 4, 357-368.
 11. Kaste SC, Hopkins KP, Jones D, Crom D, Greenwald CA, Santana VM. Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 11, 1997, No 6, 792-796.
 12. Kung AY, Zhang S, Zheng LW, Wong GH, Chu CH. Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study. Open Dent J. 9, 2015, 21-30.
 13. Maciel JC, de Castro CG Jr, Brunetto AL, Di Leone LP, da Silveira HE. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. Pediatr Blood Cancer. 53, 2009, No 3, 361-365.
 14. Maeda S, Suda M, Ishii M, Tomoyasu Y, Higuchi H, Okazaki Y, et al. Extreme tooth abnormalities and treatment under general anesthesia in a child with chronic GVHD surviving relapse of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Pediatr Dent. 37, 2012, No 2, 199-201.
 15. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. Leuk Res. 27, 2003, No 1, 45-50.
 16. Mortazavi H, Tashvighi M, Azizian M, Khalighi HR, Sabour S, Movahhedian A, et al. Evaluation of relationship between demographics and dental status in a defined group of Iranian paediatric patients undergoing cancer therapy. J Clin Diagn Res. 9, 2015, No 9, ZC80-ZC83.
 17. Nemeth O, Hermann P, Kivovics P, Garami M. Long-term effects of chemotherapy on dental status of children cancer survivors. Pediatr Hematol Oncol. 30, 2013, No 3, 208-215.
 18. Pedersen LB, Clausen N, Schröder H, Schmidt M, Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy. Int J Paediatr Dent. 22, 2012, No 4, 239-243.
 19. Singh N, Bakhshi S. Imatinib-induced dental hyperpigmentation in childhood chronic myeloid leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 29, 2007, No 3, 208-209.
 20. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Pasquet M, Vaysse F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. J Oral Pathol Med. 44, 2015, No 7, 483-489.

Адрес за кореспонденция:

д-р Гертана Трифонова
Катедра по детска дентална
медицина, Факултет по дентална
медицина, Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ -
Варна, гр. Варна 9002, бул. „Цар
Освободител“ № 84
E-mail: gtrifonova@gmail.com