

Dental management of patients with haematological disorders



E. Piperi¹, N. Nikitakis², K. Tosios¹, A. Sklavounou¹

Benign and malignant disorders of the haematopoietic and lymphoreticular tissues encompass a great number of diseases in which the red blood cells, the white blood cells and/or the haemostatic mechanisms may be affected. Benign haematological disorders may show a variety of intraoral manifestations, presenting for example as mucosal pallor and atrophy, angular cheilitis and recurrent aphthous ulcerations (anaemias), as ulcerative lesions and increased susceptibility to periodontal disease and other infections (leukopenias) or as petechiae, ecchymoses and increased tendency to gingival and mucosal bleeding (purpuras and haemophilias). Oral and maxillofacial manifestations of malignant haematopoietic and lymphoreticular disorders, which include leukaemias, malignant lymphomas and immunoproliferative diseases, may present with either primary clinical features, e.g. gingival swellings or osteolytic lesions with ill-defined borders due to the accumulation of neoplastic cells in soft tissues and bones, respectively, or as secondary manifestations due to the bone marrow infiltration by neoplastic cells and the subsequent suppression of normal haematopoietic elements (pallor, necrotic ulcers, spontaneous bleeding, increased susceptibility to infections etc).

Early recognition of the oromaxillofacial manifestations of these diseases, which may often represent the initial clinical presentation of the underlying disease, may lead to prompt diagnosis and early appropriate therapeutic intervention.

On the other hand, maintenance of oral hygiene is considered necessary for the prevention of serious complications in these patients, since the oral cavity may serve as a port of entry for systemic infections in immunocompromised patients, as in malignant haematological diseases. Since evidence-based protocols for the dental management of these patients are not available, a detailed medical and drug history as well as communication with the attending clinician are mandatory before any dental procedure is attempted.

Key words: hematological disorders, malignant disorders, benign disorders, dental management, oral manifestations.

Odontostomatological Progress 2014, 68 (2): 282-292

1. DDS, MS, Dr.Dent
2. DDS, MD, PhD

Department of Oral Pathology and Medicine, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, 2 Thivon Str., Goudi, 115 27 Athens

Η οδοντιατρική αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικές διαταραχές



Ε. Πιπέρη¹, Ν. Νικητάκης², Κ. Τόσιος², Α. Σκλαβούνου³

Οι αιματολογικές νόσοι αφορούν σε καλοήθειες (π.χ. αναιμίες, λευκοπενίες, διαταραχές πήξης) ή κακοήθειες διαταραχές (π.χ. λευχαιμίες, λεμφώματα) του αιμοποιητικού συστήματος και εμφανίζουν μία πληθώρα εκδηλώσεων από τη στοματοπροσωπική περιοχή. Οι καλοήθειες αιματολογικές διαταραχές μπορεί να ευθύνονται για την παρουσία ωχρότητας και ατροφίας του βλεννογόνου, συγγχειλίτιδας και υποτροπιαζουσών αφθών (σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία), να συσχετίζονται με ευπάθεια σε λοιμώξεις, εξελκώσεις και αιμορραγική διάθεση (απλαστική αναιμία), να προδιαθέτουν σε ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα με πρώιμη εμφάνιση και ταχεία εξέλιξη, ελκώσεις ή διαβρώσεις (ακοκκιοκυτταραιμία, κυκλική ουδετεροπενία) ή να εκδηλώνονται ως πετέχειες, εκχυμώσεις και αυξημένη αιμορραγική διάθεση (πορφύρες, αιμορροφιλίες). Οι στοματικές εκδηλώσεις στις κακοήθειες αιματολογικές διαταραχές μπορεί να οφείλονται είτε στη διήθηση των μαλακών μορίων και οστών από νεοπλασματικά κύτταρα (π.χ. διόγκωση σύλων, ακτινοδιαυράσεις με ασαφή όρια) είτε σε ποιοτικές ή/και ποσοτικές διαταραχές στη σύνθεση των κυττάρων του αίματος ως αποτέλεσμα της κατάληψης του μυελού από τον νεοπλασματικό κλώνο (π.χ. ωχρότητα, ελκώσεις, αυτόματες ουλорραγίες, αυξημένη προδιάθεση για την εμφάνιση λοιμώξεων κ.ά.). Οι εκδηλώσεις αυτές είναι δυνατόν να αποτελούν το πρώτο κλινικό σημείο της συστηματικής νόσου, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της υποκείμενης αιματολογικής διαταραχής. Η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα εάν τελούν υπό ανοσοκαταστολή (π.χ. κακοήθη αιματολογικά νοσήματα) είναι πρωταρχικής σημασίας για την αποφυγή σοβαρών επιπλοκών, καθώς η στοματική κοιλότητα μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου συστηματικών λοιμώξεων. Η οδοντιατρική αντιμετώπιση των ασθενών με αιματολογικές διαταραχές εξαρτάται από το αιματολογικό τους προφίλ και απαιτείται λήψη ενδεδειγμένου ιατρικού και φαρμακευτικού ιστορικού και στην πλειονότητα των περιπτώσεων προσυνηννόηση με τον θεράποντα ιατρό. Στην παρούσα εργασία παρατίθενται συνοπτικά τα βασικά χαρακτηριστικά των αιματολογικών διαταραχών και οι εκδηλώσεις τους από τη στοματοπροσωπική περιοχή, καθώς και οι ιδιαιτερότητες στην οδοντιατρική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Λέξεις ευρετηρίου: αιματολογικές διαταραχές, κακοήθειες διαταραχές, καλοήθειες διαταραχές, στοματικές εκδηλώσεις, οδοντιατρική αντιμετώπιση

Οδοντοστοματολογική Πρόοδος 2014, 68 (2): 282-292

1. Λέκτορας
2. Επίκουρος Καθηγητής
3. Καθηγήτρια, Διευθύντρια Εργαστηρίου Στοματολογίας

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Θηβών 2, Γουδή, 115 27 Αθήνα

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι αιματολογικές νόσοι αφορούν σε καλοήθειες ή κακοήθειες διαταραχές του αιμοποιητικού συστήματος και εμφανίζουν μία πληθώρα εκδηλώσεων από τη στοματοπροσωπική περιοχή, οι οποίες συχνά μπορεί να αποτελούν το πρώτο κλινικό σημείο της συστηματικής νόσου. Η οδοντιατρική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών εξαρτάται από το αιματολογικό τους προφίλ και στην πλειονότητα των περιπτώσεων απαιτείται προσυνηννόηση με τον θεράποντα ιατρό. Στην παρούσα εργασία παρατίθενται συνοπτικά τα βασικά χαρακτηριστικά των αιματολογικών διαταραχών και οι εκδηλώσεις τους από τη στοματοπροσωπική περιοχή, καθώς και οι ιδιαιτερότητες στην οδοντιατρική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι καλοήθειες αιματολογικές διαταραχές περιλαμβάνουν διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως η σιδηροπενική αναιμία, οι αιμολυτικές αναιμίες (π.χ. έλλειψη G-6-P-D), οι αιμοσφαιρινοπάθειες (θαλασσαιμίες, δρεπανοκυτταρική αναιμία) και οι υποπλαστικές αναιμίες (έλλειψη βιταμίνης B12, έλλειψη φυλλικού οξέος, απλαστική αναιμία), διαταραχές των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, κυκλική ουδετεροπενία) και διαταραχές της πήξης (πορφύρες).

ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Οι αναιμίες περιλαμβάνουν μία πληθώρα κληρονομικών ή επίκτητων αιματολογικών διαταραχών των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. Τα συμπτώματα και σημεία ποι-

κίλλουν ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της αναιμίας.

Η **σιδηροπενική αναιμία (iron deficiency anemia)** αποτελεί τη συχνότερη μορφή αναιμίας και μπορεί να οφείλεται: α) σε χρόνια απώλεια αίματος π.χ. έμμηнос ρύση, χρόνια πεπτικό έλκος, εκκολπωμάτωση εντέρου, β) σε αυξημένες απαιτήσεις του οργανισμού σε σίδηρο (π.χ. εγκυμοσύνη, γ) σε μειωμένη πρόσληψη σιδήρου λόγω πτωχής διατροφής (π.χ. νεογνά ή ηλικιωμένα άτομα) ή δ) σε μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου (π.χ. χρόνιες διάρροιες λόγω ευαισθησίας στη γλουτένη).

Οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία εμφανίζουν γενικά συμπτώματα κόπωσης, δύσπνοια εκ μόχθου, ταχυκαρδίες, χωρότητα βλεννογόνων (επιπεφυκότας, κοίτη ούλων) και κοιλονυχία. Εργαστηριακά ανευρίσκονται υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία και μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλά επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης και υψηλά επίπεδα τρανσφερίνης και ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας (Total Iron Binding Capacity-TIBC). Η θεραπεία συνίσταται σε αναπροσαρμογή της διαίτας και στη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου.

Ενδοστοματικά μπορεί να παρατηρηθούν χωρότητα και ατροφία του βλεννογόνου, ατροφική γλωσσίτιδα με εικόνα λείας γλώσσας λόγω απώλειας των τριχοειδών θηλών και συνοδό ευαισθησία ή καύσο, ιδιαίτερα κατά την κατανάλωση καυστικών τροφών, καθώς και συγγειλίτιδα (εικ. 1). Οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση για την εμφάνιση καντιντίασης, ενώ μπορεί να αναφέρουν τη συχνή εμφάνιση ελκώσεων με την εικόνα υποτροπιάζουσών αφθών.

Η **μεγαλοβλαστική αναιμία (Biermer's anemia)** προσβάλλει συνηθέστερα άτομα > 40 ετών και οφείλεται σε έλλειψη της βιταμίνης B12 (κυανοκοβαλαμίνη) και σπανιότερα του φυλλικού οξέος, είτε λόγω μειωμένης πρόσλη-

ψης (π.χ. υποσιτισμός, χορτοφαγία) είτε λόγω διαταραχών στην απορρόφηση (π.χ. ανεπαρκής έκκριση του απαιτούμενου για την απορρόφηση της B12 από το στομάχο ενδογενούς παράγοντα), στη μεταφορά ή στο μεταβολισμό της B12. Η έλλειψη της B12 συνεπάγεται την εμφάνιση κλινικών σημείων από το αιμοποιητικό σύστημα (αναιμία, μακροκυττάρωση), το νευρικό σύστημα (ευερεθιστότητα, παραισθησίες, αταξία, επιληπτικές κρίσεις, άνοια) και την ψυχική σφαίρα (κατάθλιψη, ψύχωση). Επιπρόσθετα, μπορεί να παρατηρούνται αδυναμία, υπέρχρωση του δέρματος, ανορεξία, έμετοι, δυσκοιλιότητα, διάρροια και ίκτερος. Εργαστηριακά παρατηρείται μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μακροκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και ανισοκυττάρωση.

Οι ασθενείς παραπονούνται συνήθως για στοματοδυνία, καυσalgία και δυσγευσία, ενώ κλινικά παρατηρούνται εξέρυθρες περιοχές του βλεννογόνου, εξέρυθρη και οιδηματώδης αρχικά γλώσσα με βαθμιαία ατροφία των θηλών (γλωσσίτιδα του Hunter) και σπανιότερα συγγειλίτιδα. Η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση φαρυγγίτιδας, ελκώσεων του στοματικού βλεννογόνου και συγγειλίτιδας, ενώ δεν παρατηρούνται συνοδές νευρολογικές διαταραχές. Η αντιμετώπιση συνίσταται στην παρεντερική χορήγηση βιταμίνης B12 και στην *per os* χορήγηση φυλλικού οξέος.

Οι **αιμοσφαιρινοπάθειες** αποτελούν μία ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από την παρουσία μη φυσιολογικής δομικά αιμοσφαιρίνης και περιλαμβάνουν τις θαλασσαιμίες και τη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Οι **θαλασσαιμίες** (*thalassaemias*) χαρακτηρίζονται από τη μειωμένη σύνθεση ενός ή περισσότερων αλύσεων αιμοσφαιρίνης, συνήθως των 2α και 2β, λόγω μεταλλάξεων ή απώλειας των υπεύθυνων γονιδίων. Οι ετερο-



Εικόνα 1. Λεία γλώσσα με απόπτωση των τριχοειδών θηλών σε ασθενή με σιδηροπενική αναιμία.

ζυγώτες είναι σιωπηλοί φορείς του γονιδίου, ενώ οι ομοζυγώτες συνήθως εμφανίζουν βαριά κλινική εικόνα και πρόγνωση. Ο πιο συχνός τύπος είναι η θαλασσαιμία-β (*β-thalassaemia*) ή νόσος του Cooley (*Cooley's anemia*) ή Μεσογειακή αναιμία (*Mediterranean anemia*). Η νόσος χαρακτηρίζεται από ωχρότητα, αδυναμία, ηπατοσπληνομεγαλία και δομικές ανωμαλίες του κρανίου και των μακρών οστών λόγω αντισταθμιστικής υπερπλασίας του μυελού των οστών. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς εμφανίζουν διόγκωση και προπέτεια της άνω γνάθου και των ζυγωματικών οστών με αποτέλεσμα την εμφάνιση μογγολοειδούς προσώπειου, προπέτεια του άνω χείλους και ευμεγέθεις τομείς της άνω γνάθου. Ακτινογραφικά παρατηρούνται οστεοπόρωση των γνάθων με ιδιαίζουσα διάταξη των οστικών δοκίδων, διεύρυνση των μυελικών χώρων, λέπτυνση των συμπαγών πετάλων και της lamina dura και κοντές ρίζες των δοντιών. Ο στοματικός βλεννογόνος είναι ωχρός, ενώ οι ασθενείς παραπονούνται για καύσο. Επώδυνη διόγκωση των σιαλογόνων αδένων έχει επίσης αναφερθεί. Η θεραπεία συνίσταται στις περιοδικές μεταγγίσεις αίματος.

Η **δρεπανοκυτταρική αναιμία** (*sickle cell anemia*) αποτελεί χρόνια αιματολογική δια-

ταραχή η οποία μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στη β-άλυσο της αιμοσφαιρίνης και συγκεκριμένα από την αντικατάσταση του β6 γλουταμινικού οξέος από βαλίνη, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μιας ανώμαλης αιμοσφαιρίνης, της αιμοσφαιρίνης S. Στους ομοζυγώτες της νόσου παρατηρείται υπερπλασία και έκπτυξη του μυελού των οστών ως αποτέλεσμα της αντισταθμιστικής του αύξησης για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Οι ασθενείς εμφανίζουν επώδυνες κρίσεις με εντόπιση στην κοιλιακή χώρα, στις αρθρώσεις και στα οστά. Τα οστά των γνάθων συμμετέχουν στην αιμοποίηση και ως εκ τούτου σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται οστεοπόρωση, ανώμαλη διεύρυνση των μυελικών χώρων και μείωση της δοκίδωσης, ενώ η lamina dura των δοντιών δεν επηρεάζεται. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική.¹

Η **απλαστική αναιμία (aplastic anemia)** χαρακτηρίζεται από μείωση όλων των κυτταρικών σειρών του αίματος (πανκυτταροπενία). Η αιτιολογία είναι συνήθως άγνωστη, αν και ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες, όπως λοιμώξεις (HIV, Epstein-Barr virus, HCV, παρβοϊοί), έκθεση σε χημικά και αντίδραση σε φάρμακα. Η αναιμία Fanconi αποτελεί τη συχνότερη κληρονομούμενη διαταραχή που οδηγεί σε απλαστική αναιμία. Η νόσος μπορεί να είναι αντιστρεπτή αλλά είναι δυνατόν να αποβεί μοιραία για τον ασθενή. Οι ασθενείς εμφανίζουν εύκολη κόπωση, ατονία, δύσπνοια, ωχρότητα και ευπάθεια στις λοιμώξεις. Ενδοστοματικά ο βλεννογόνο είναι ωχρός και ατροφικός και μπορεί να παρατηρούνται πετέχειες, εκχυμώσεις, εξελκώσεις και αυτόματες αιμορραγίες (π.χ. ουλορραγίες, επίσταξη), ενώ πρόωμη εκδήλωση μπορεί να αποτελούν οι λοιμώξεις του στοματοφάρυγγα ή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η αντιμετώπιση συνίσταται στη μεταμόσχευση αρχέγονων αι-

μοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ).^{2,3}

ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η οδοντιατρική αντιμετώπιση του ασθενούς με αναιμία εξαρτάται κυρίως από τον τύπο της αναιμίας και είναι σε μεγάλο βαθμό εμπειρική, καθώς δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες οδηγίες που να βασίζονται σε κλινικές μελέτες. Στον ασθενή με ιστορικό αναιμίας ή με σημεία και συμπτώματα αναιμίας είναι απαραίτητη η λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού, ώστε να διαπιστωθεί ο ακριβής τύπος της αναιμίας, η ακολουθούμενη αγωγή και η πρόγνωση της νόσου, ενώ είναι απαραίτητη η συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό.

Κοινό εύρημα στις περισσότερες μορφές αναιμίας (σιδηροπενική, δρεπανοκυτταρική, θαλασσαιμία) είναι το χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης που μειώνει το ιξώδες του αίματος και επηρεάζει αρνητικά το σχηματισμό αιμοπεταλιακών θρόμβων, με αποτέλεσμα κίνδυνο αιμορραγίας και μειωμένη επουλωτική ικανότητα. Επίπεδα αιμοσφαιρίνης <10g/dL θεωρούνται απαγορευτικά για αιμορραγικές επεμβάσεις, όπως η εξαγωγή δοντιού ή η περιοδοντική θεραπεία, μέχρι την ανάταξή τους.

Στις μεγαλοβλαστικές αναιμίες η διαταραχή στη σύνθεση DNA μπορεί να προκαλέσει, εκτός από αναιμία, λεμφοπενία και ουδετεροπενία, γεγονός που αυξάνει την ευπάθεια των ασθενών σε λοιμώξεις. Η παρουσία επίσης συγχειλίτιδας, που αποτελεί συχνή και κοινή εκδήλωση πολλών μορφών αναιμίας, όπως η σιδηροπενική και οι μεγαλοβλαστικές, δυσκολεύει τους οδοντιατρικούς χειρισμούς και για αυτό είναι σκόπιμο να αντιμετωπίζεται πριν από τη θεραπεία με την τοπική εφαρμογή αλοιφής που περιέχει αντιμικροβιακό και αντιμυκητιασικό παράγοντα σε συνδυασμό με υδροκορτιζόνη, αλλά και να προφυλάσσονται οι συγχελίες

στη διάρκεια της θεραπείας με την κάλυψή τους με ελαιώδη ουσία. Η χρόνια συγγειλίτιδα μπορεί επίσης σπάνια να οδηγεί σε μειωμένη διάνοξη του στόματος. Ασθενείς με σιδηροπενική ή μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί επίσης να εμφανίζουν δυσανεξία στην τοποθέτηση οδοντοστοιχιών λόγω της ατροφίας του βλενογόνου, ενώ στο σύνδρομο Plummer-Vinson η αντικειμενική ξηροστομία σχετίζεται με κίνδυνο πολυτερηδονισμού και πρόωρης απώλειας δοντιών, αλλά και αδυναμίας συγκράτησης οδοντοστοιχιών.

Οι ασθενείς με θαλασσαιμίες και δρεπανοκυτταρική αναιμία υποβάλλονται συχνά σε μεταγγίσεις αίματος (πολυμεταγγιζόμενοι), με αποτέλεσμα να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατίτιδας ή HIV-λοίμωξης, γεγονός που επιβάλλει αυξημένα μέτρα πρόληψης διασποράς λοιμώξεων, καθώς και οργανική ή και πολυοργανική ανεπάρκεια λόγω της εναπόθεσης αιμοσιδηρίνης στους ιστούς (αιμοχρωμάτωση). Κατά συνέπεια, επιβάλλεται επί παραδείγματι να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία που επηρεάζει τη λήψη φαρμάκων, όπως τοπικών αναισθητικών, αντιβιοτικών, κ.λπ., αλλά και την ηπικτικότητα του αίματος (μειωμένη παραγωγή παραγόντων πήξης, μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης Κ). Ανάλογα μπορεί να επηρεάζεται σε αυτούς τους ασθενείς η καρδιά, το πάγκρεας, ο σπλήνας, κ.λπ., απαιτώντας ανάλογες προφυλάξεις πριν από την οδοντιατρική θεραπεία.

Στις θαλασσαιμίες και στη δρεπανοκυτταρική αναιμία παρατηρείται επίσης αυξημένη συχνότητα εμφάνισης οδοντικών και περιοδοντικών προβλημάτων, επειδή προφανώς οι ασθενείς παραμελούν τη στοματική τους υγεία λόγω των πολλαπλών άλλων προβλημάτων που αντιμετωπίζουν καθημερινά. Ιδιαίτερα στη δρεπανοκυτταρική αναιμία η στάση και αιμόλυση των παθολογικών αιμοσφαιρίων στην τελική τριχοειδική κυκλοφορία μπορεί να

προκαλέσει ισχαιμία του μυελού με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεομυελίτιδας. Συνεπώς, στους ασθενείς αυτούς ενδείκνυται η χημειοπροφύλαξη πριν από αιματηρές οδοντιατρικές επεμβάσεις, αλλά δεν υπάρχει αντένδειξη στη χρήση τοπικών αναισθητικών με αγγειοσπαστικό. Επίσης, επειδή οι λοιμώξεις μπορεί να πυροδοτήσουν απλαστική κρίση, είναι σημαντική η πρόληψη των οδοντικών και περιοδοντικών λοιμώξεων μέσω της διδασκαλίας της στοματικής υγιεινής και της συχνής οδοντιατρικής παρακολούθησης.

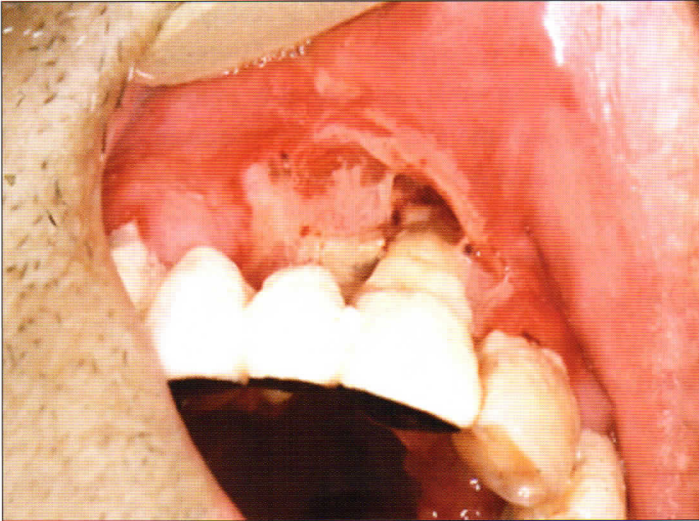
Στους ασθενείς με απλαστική αναιμία, η οποία αποτελεί συνήθως μέρος πανκυτταροπενίας και συνδυάζεται με αιμορραγική διάθεση και ευπάθεια σε λοιμώξεις, ακόμη και μία εντοπισμένη λοίμωξη μπορεί να προκαλέσει βακτηριαίμια, για αυτό επιβάλλεται ο συστηματικός οδοντοστοματολογικός έλεγχος των ασθενών.^{4,5}

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΕΣ

Οι **ουδετεροπενίες (leukopenias)** χαρακτηρίζονται από μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ποικίλης αιτιολογίας και ταξινομούνται στην ουδετεροπενία, την ακοκκιοκυτταραιμία και την κυκλική ουδετεροπενία.

Η **ουδετεροπενία (neutropenia)** χαρακτηρίζεται από μείωση του απόλυτου αριθμού των ουδετερόφιλων <1.000/ml και μπορεί να αφορά σε μία μόνο κυτταρική σειρά, π.χ. κοκκιοκύτταρα.

Η **ακοκκιοκυτταραιμία (agranulocytosis)** χαρακτηρίζεται από τη μειωμένη αμυντική ικανότητα του οργανισμού λόγω μείωσης ή και πλήρους απουσίας των κοκκιοκυττάρων από το περιφερικό αίμα και μπορεί να συνοδεύεται από πρόδρομα σημεία κόπωσης και πυρετού, ακολουθούμενα από βαριά κυνάγχη και γενικευμένες λοιμώξεις. Ενδοστοματικά παρατηρούνται ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα με πρώιμη



Εικόνα 2. Νεκρωτική έλκωση με καταστροφή του φατνιακού οστού σε ασθενή με ακοκκιοκυτταραιμία.

εμφάνιση και ταχεία εξέλιξη, νεκρωτική ελκώδης ουλίτιδα, σιαλόρροια, κακοσμία, οστεομυελίτιδα καθώς και επώδυνα νεκρωτικά έλκη που καλύπτονται από φαιοκίτρινες ψευδομεμβράνες, τα οποία χαρακτηριστικά δεν περιβάλλονται από ερυθρή άλω λόγω απουσίας φλεγμονώδους αντίδρασης (εικ. 2).

Η **κυκλική ουδετεροπενία (cyclic neutropenia)** είναι σπάνια διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από την περιοδική ανά 21 περίπου ημέρες σοβαρή μείωση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, η οποία ακολουθείται από την αποκατάστασή τους. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν πυρετό, κόπωση, αρθραλγίες, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και λοιμώξεις. Ενδοστοματικά παρατηρούνται ουλίτιδα, ελκώσεις ή διαβρώσεις, καθώς και σοβαρή περιοδοντίτιδα με καταστροφή του φατνιακού οστού, ιδιαίτερα στα παιδιά, λόγω των επανειλημμένων επεισοδίων και της περιοδικότητας της νόσου.^{6,7}

ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ

Κοινό εύρημα στην ακοκκιοκυτταραιμία,

στην ουδετεροπενία και στην κυκλική ουδετεροπενία αποτελεί ο μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, κυρίως ουδετερόφιλων, γεγονός που προκαλεί αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις. Η στοματική κοιλότητα αποτελεί συνήθη εντόπιση ποικίλων λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Συνεπώς, απαιτούνται συχνές οδοντιατρικές επισκέψεις με κατάλληλη περιοδοντική θεραπεία και ορθή τήρηση των οδηγιών στοματικής υγιεινής εκ μέρους του ασθενούς. Σε περίπτωση αιματηρών οδοντιατρικών επεμβάσεων (π.χ. εξαγωγές, ριζικές αποξέσεις κ.λπ.), ο οδοντίατρος θα πρέπει να λάβει υπόψη την προδιάθεση για καθυστερήσεις στην επούλωση και την ανάπτυξη λοιμώξεων και να χορηγήσει κατάλληλη αντιβιοτική προφύλαξη, ανάλογα και με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (συνολικός αριθμός <2.000κυτ./mm³) και ειδικότερα των ουδετερόφιλων (συνολικός αριθμός <1.500κυτ./mm³). Σε κάθε περίπτωση απαιτείται συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό (παθολόγο, αιματολόγο) και ενημέρωση για τη βαρύτητα και την πρόγνωση του υποκείμενου νοσήματος και την επιλογή του καταλληλότερου αντιβιοτικού σχήματος.

Όσον αφορά στην κυκλική ουδετεροπενία ειδικότερα, οι οδοντιατρικές επεμβάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατά τις περιόδους της αποκατάστασης του αριθμού των ουδετερόφιλων κατόπιν αξιολόγησης του τρέχοντος αιματολογικού προφίλ.

Επίσης, ο οδοντίατρος πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για την αναγνώριση και αντιμετώπιση (ή κατάλληλη παραπομπή) άλλων λοιμώξεων που εμφανίζονται στο πλαίσιο της λευκοπενίας, όπως βακτηριακών λοιμώξεων, καντιντίασης και ερπητολοίμωξης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι μία αρχικά εντοπισμένη λοίμωξη σε έναν ουδετεροπενικό ασθενή (π.χ. ένα περιακρορριζικό ή περιοδοντικό απόστημα) μπορεί να εξελιχθεί σε βακτηριαίμια και σηψαιμία και συνεπώς απαιτεί άμεση αντιμετώπιση και κα-

τάλληλη αντιβιοτική αγωγή.⁸⁻¹⁰

ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι **λευχαιμίες (leukaemias)** αποτελούν τις πιο συχνές κακοήθεις διαταραχές των λευκών αιμοσφαιρίων και διαχωρίζονται ανάλογα με την κλινική τους πορεία σε οξείες και χρόνιες, ενώ ανάλογα με την ιστογένεσή τους σε μυελογενείς και λεμφογενείς. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα των λευχαιμιών οφείλονται στον ανεξέλεγκτο μονοκλωνικό πολλαπλασιασμό κακοήθων λευκών αιμοσφαιρίων και στην κατάληψη του μυελού των οστών από τον νεοπλασματικό κλώνο, γεγονός που οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής όλων των έμμορφων συστατικών του αίματος και στην εμφάνιση μίας ποικιλίας κλινικών εκδηλώσεων λόγω της μείωσης των ερυθροκυττάρων, των αιμοπεταλίων, αλλά και των φυσιολογικών λευκοκυττάρων, ενώ η επακόλουθη έξοδος νεοπλασματικών κυττάρων στην κυκλοφορία και η διήθηση ιστών και οργάνων έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δύσπνοιας και κόπωσης, ηπατοσπληνομεγαλίας και λεμφαδενίτιδας.¹¹

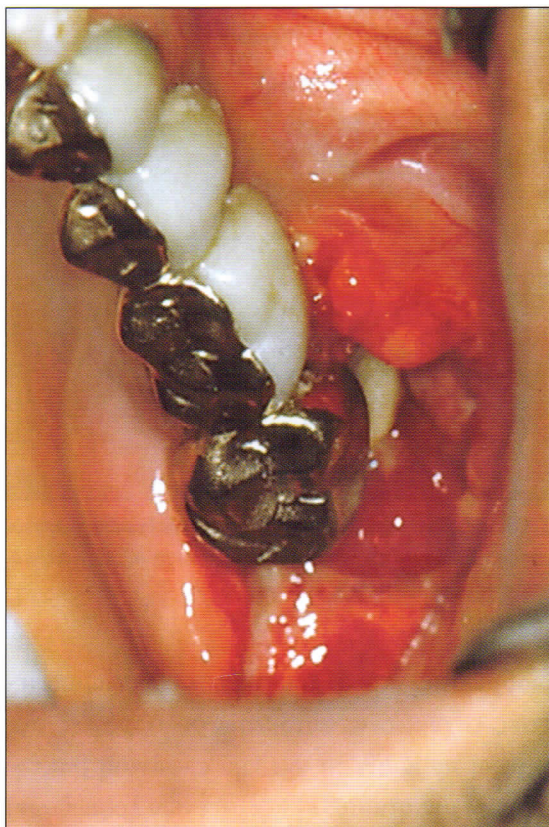
Όλες οι μορφές λευχαιμιών, ιδιαίτερα οι οξείες μονοκυτταρικές και οι οξείες μυελομονοκυτταρικές, είναι δυνατόν να συνοδεύονται από στοματικές εκδηλώσεις σε ποσοστό 18-80%. Οι κλινικές εκδηλώσεις των λευχαιμιών διακρίνονται: 1) στις πρωτοπαθείς, λόγω λευχαιμικής διήθησης των μαλακών ιστών και των οστών των γνάθων (π.χ. διόγκωση των ούλων, χλώρωμα, τραχηλική λεμφαδενίτιδα, διήθηση και καταστροφή του οστού με συνοδό πόνο και μετατόπιση των δοντιών, λευχαιμική διήθηση του πολφού των δοντιών, νευραλγία τριδύμου νεύρου, κ.ά.) [εικ. 3], 2) στις δευτεροπαθείς, ως αποτέλεσμα ποσοτικών ή ποιοτικών διαταραχών στη σύνθεση των κυττάρων του αίματος (ωχρότητα βλεννογόνου, ερύθημα ή κυάνωση,



Εικόνα 3. Εξεσημασμένη διόγκωση με εξελκώσεις προστομακών και υπερώγων ούλων σε ασθενή με οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία.

διαβρώσεις και νεκρωτικές ελκώσεις, πετέχειες, εκχυμώσεις, αυτόματες ουλорραγίες, αυξημένη προδιάθεση για την εμφάνιση βακτηριακών, μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων) και 3) στις τριτοπαθείς, ως συνέπεια της τοξικότητας της χημειο/ακτινοθεραπευτικής αντιμετώπισης (βλεννογονίτιδα, ξηροστομία, λοιμώξεις) ή της ανάπτυξης αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή (Graft versus Host disease) μετά από Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (ΜΑΑΚ). Η αναγνώριση και έγκαιρη αντιμετώπιση των ενδοστοματικών λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς είναι ιδιαίτερης σημασίας, καθώς η στοματική κοιλότητα αποτελεί πύλη εισόδου μικροοργανισμών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμία λόγω της υποκείμενης ανοσοκαταστολής.

Το **μη Hodgkin λέμφωμα (non-Hodgkin's lymphoma)** προέρχεται στο 85% περίπου των περιπτώσεων από Β-λεμφοκύτταρα και αναπτύσσεται συνηθέστερα στους λεμφαδένες. Ενδοστοματικά το λέμφωμα αναπτύσσεται ως εξωαδενική βλάβη στα μαλακά μόρια με τη μορφή ανώδυνων, συχνά εξελκωμένων εξέρυθρων διογκώσεων συχνότερα στην άνω γνάθο, στην υπερώα και στα ούλα. Οι ενδοοστικές



Εικόνα 4. Κακόηθες μη-Hodgkin λέμφωμα στη φατνιακή ακρολοφία της άνω γνάθου με εικόνα ευμεγέθους εξελκωμένης διόγκωσης ερυθρής χροιάς.

βλάβες μπορεί να συνοδεύονται από παραισθησία, πόνο και κινητικότητα των δοντιών και ακτινογραφικά εκδηλώνονται ως ακτινοδιαυγάσεις με ασαφή όρια, ενώ σε μετέπειτα στάδια μπορεί να προκαλούν διόγκωση του οστού και διάτρηση του υπερκείμενου βλεννογόνου¹² (εικ. 4).

Η νόσος Hodgkin (Hodgkin's disease) αναπτύσσεται κυρίως στους λεμφαδένες και συνήθως στους τραχηλικούς και μπορεί να συνοδεύεται από κνησμό, νυχτερινούς ιδρώτες, απώλεια βάρους ή πυρετό. Σπάνια μπορεί επίσης να εμφανίζεται ως ετερόπλευρη συνήθως διόγκωση των αμυγδαλών ή ως υποβλεννογόνια οζίδια στα ούλα, στη γλώσσα ή στην παρειά ή σπανιότερα ενδοοστικά.

Το **πολλαπλό μύελωμα (multiple myeloma)** αποτελεί κακοήθη διαταραχή των πλασματο-

κυττάρων και συνιστά το 50% όλων των οστικών νεοπλασιών. Προσβάλλει άτομα 60-70 ετών και σύννηθες αρχικό σύμπτωμα αποτελεί ο ενδοοστικός πόνος, ο οποίος μπορεί να συνοδεύεται από παθολογικό κάταγμα και υπερασβεστιαμία λόγω εκτεταμένης καταστροφής του οστού. Ακτινογραφικά παρατηρούνται πολλαπλές ακτινοδιαυγάσεις με ασαφή συνήθως όρια. Οι γνάθοι προσβάλλονται στο 70-90% περίπου των περιπτώσεων και συχνότερα η κάτω γνάθος. Κλινικά οι βλάβες μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να συνοδεύονται από πόνο, παραισθησία, κινητικότητα των δοντιών και παθολογικά κατάγματα. Η παραγωγή μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών (πρωτεΐνες Bence-Jones) μπορεί να οδηγεί στην εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας ή στην εναπόθεση αμυλοειδούς στους μαλακούς ιστούς, π.χ. στη γλώσσα, η οποία εμφανίζει διάχυτη, οζώδη, υπόσκληρη διόγκωση.

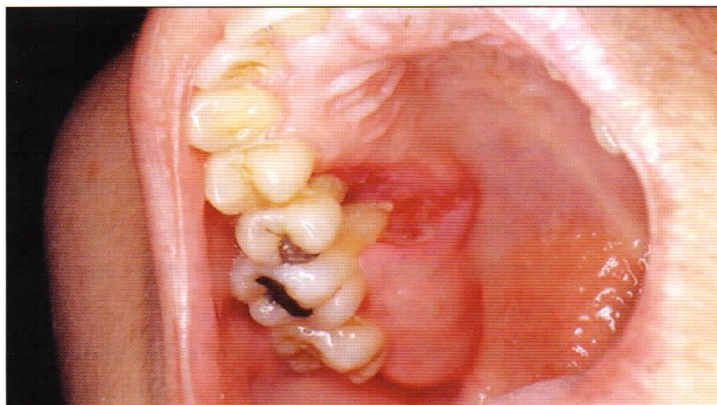
Η **Ιστιοκυττάρωση από κύτταρα Langerhans (Langerhan's cell disease)** αποτελεί μία ομάδα νοσημάτων (νόσος *Hand-Schuller-Christian* ή πολυεστιακή νόσος κυττάρων Langerhans, νόσος *Letterer-Siwe* ή οξεία διάχυτη νόσος κυττάρων Langerhans και **ηωσινόφιλο κοκκίωμα**) που χαρακτηρίζονται από τον πολλαπλασιασμό ιστοκυττάρων με χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο (CD1+, S-100+) και κυττάρων Langerhans με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Το **ηωσινόφιλο κοκκίωμα (eosinophilic granuloma)** αποτελεί την πιο συχνή και μονοεστιακή μορφή της νόσου και συναντάται κυρίως σε ενήλικες, ενώ εμφανίζει την καλύτερη πρόγνωση μεταξύ των τριών τύπων. Οι βλάβες μπορεί να εμφανίζονται ως εντοπισμένες ή πολυεστιακές ενδοοστικές βλάβες συνήθως στην περιοχή των γομφίων-προγομφίων της κάτω γνάθου, με τη χαρακτηριστική εικόνα των «δοντιών που επιπλέουν» (floating teeth), οι οποίες συνοδεύονται από πόνο, ευαισθησία και παθολογικά κατάγματα και συχνά από κι-

νητικότητα και απόπτωση των δοντιών. Η νόσος μπορεί επίσης να εκδηλώνεται με τη μορφή εξελκωμένων φλεγμονωδών διογκώσεων, συνηθέστερα στα ούλα, οι οποίες συνοδεύονται από καταστροφή του περιοδοντίου και έκθεση των ριζών των δοντιών μιμούμενες συχνά την εικόνα περιοδοντικής νόσου ή περιοδοντικού αποστήματος (εικ. 5). Θεραπευτικά συνιστάται η εξαγωγή των δοντιών και ο χειρουργικός καθαρισμός των προσβεβλημένων ιστών.¹³

ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Στους ασθενείς με κακόηθες αιματολογικό νόσημα οι τροποποιήσεις του σχεδίου θεραπείας και οι κατάλληλες προφυλάξεις κατά την οδοντιατρική πράξη θα πρέπει να γίνονται με γνώμονα το αιματολογικό προφίλ του ασθενούς, τη θεραπευτική αγωγή που λαμβάνει ή πρόκειται να λάβει και τη βαρύτητα και πρόγνωση του συστηματικού νοσήματος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σε γενικές γραμμές δεν υπάρχουν σαφή και κοινά αποδεκτά πρωτόκολλα οδοντιατρικής αντιμετώπισης των αιματολογικών νεοπλασμάτων βασισμένα σε ενδείξεις και οι αποφάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται εξατομικευμένα για τον κάθε ασθενή και πάντα σε συνεννόηση με τον θεράποντα ογκολόγο.

Σε σχέση με την προδιάθεση για εμφάνιση περιοδοντικής νόσου και άλλων λοιμώξεων και την αντιμετώπισή τους, ισχύουν γενικά τα όσα αναφέρθηκαν στο πλαίσιο της λευκοπενίας, η οποία συνοδεύει τις αιματολογικές κακοήθειες. Επιπλέον, η συνυπάρχουσα θρομβοκυτταροπενία (σε συνδυασμό με διαταραχές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων) προκαλεί αυξημένη ουλορραγία δυσχεραίνοντας περαιτέρω την εφαρμογή ορθής στοματικής υγιεινής. Επίσης, κατά το σχεδιασμό της περιοδοντικής



Εικόνα 5. Ηωσινόφιλο κοκκίωμα στην υπερώα με κλινική εικόνα έλκωσης που συνοδεύεται από καταστροφή των περιοδοντικών ιστών.

θεραπείας, όπως και κάθε άλλης οδοντιατρικής χειρουργικής παρέμβασης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αιμορραγικής διάθεσης με εφαρμογή κατάλληλων προληπτικών μέτρων που ποικίλλουν από τοπικά αιμοστατικά μέσα έως μετάγγιση αιμοπεταλίων. Σε περίπτωση σοβαρής συνυπάρχουσας αναιμίας, η πιθανότητα μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων ή χορήγησης ερυθροποιητίνης θα πρέπει να συζητηθεί με τους θεράποντες. Επίσης, ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή (π.χ. λήψη στεροειδών ή διφωσφονικών) και διάφορες συν-νοσηρότητες (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια) περαιτέρω τροποποιήσεις του οδοντιατρικού σχεδίου θεραπείας και κατάλληλες προφυλάξεις είναι συχνά επιβεβλημένες.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος του οδοντιάτρου πριν από την έναρξη της συστηματικής θεραπείας των αιματολογικών κακοηθειών, η οποία μπορεί να συνιστάται σε διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα ή και σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τη σπουδαιότητα της επιμελούς στοματικής υγιεινής. Οι οδοντιατρικές ανάγκες θα πρέπει να καλύπτονται πριν από την έναρξη της συστηματικής αγωγής με εξάλειψη πιθανών εστιών λοίμωξης, οι οποίες θα μπορούσαν να

αποτελέσουν αίτιο μικροβιαμίας ή και σηψαιμίας κατά τη φάση της μυελοκαταστολής. Ειδικότερα, ασθενείς με παθήσεις του περιοδοντίου, του πολφού ή περιστεφανίτιδα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σηψαιμίας και οι αντίστοιχες εστίες θα πρέπει να αποκαθίστανται τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.¹⁴⁻¹⁷

Μετά την έναρξη της συστηματικής αγωγής ο οδοντίατρος θα πρέπει να συστήσει μία σειρά από προφυλακτικά μέσα, όπως ήπιο οδοντικό

καθαρισμό με γάζα ή μαλακή βούρτσα, χρήση φθοριούχων σκευασμάτων, διατήρηση υγρού στοματικού περιβάλλοντος με συχνές στοματοπλύσεις (π.χ. με χαμομήλι και σόδα) και μαλακή δίαιτα με αποφυγή πιθανώς ερεθιστικών τροφών. Η πρόληψη και η αντιμετώπιση της χημειοβλεννογονίτιδας και/ή των στοματικών λοιμώξεων (βακτηριακών, μυκητιασικών ή ιογενών) απαιτεί συνεργασία με τον θεράποντα ογκολόγο και κατάλληλα εξειδικευμένο στοματολόγο.¹⁸⁻²⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Agnihotri R, Bhat KM, Bhat GS, Pandurang P. Periodontal management of a patient with severe aplastic anemia: a case report. *Spec Care Dentist* 2009; 29(3): 141-144.
2. Antonio AG, Alcantara PC, Ramos ME, de Souza IP. The importance of dental care for a child with severe congenital neutropenia: a case report. *Spec Care Dentist* 2010; 30: 261-265.
3. Brennan MT, Sankar V, Baccaglini L, Pillemer SR, Kingman A, Nunez O, et al. Oral manifestations in patients with aplastic anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(5): 503-508.
4. Brennan MT, Woo SB, Lockhart PB. Dental treatment planning and management in the patient who has cancer. *Dent Clin North Am* 2008; 52: 19-37, vii.
5. Burke VP, Startzell JM. The leukemias. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2008; 20: 597-608.
6. Cheretakis C, Locker D, Dror Y, Glogauer M. Oral health-related quality of life of children with neutropenia. *Spec Care Dentist* 2007; 27: 6-11.
7. Cutando Soriano A, Gil Montoya JA, Lopez-Gonzalez Garrido Jde D. Thalassemias and their dental implications. *Med Oral* 2002; 7(1): 36-40, 1-5.
8. DeRossi SS, Raghavendra S. Anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 131-141.
9. DeRossi SS, Garfunkel A, Greenberg MS. Hematologic diseases. In: Greenberg MS, Glick M. *Burket's Oral Medicine Diagnosis & Treatment*. 10th ed. BC Decker Inc. Hamilton, Ontario; 2003: pp. 429-453.
10. Javed F, Correa FO, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orofacial Manifestations in Patients With Sickle Cell Disease. *Am J Med Sci* 2013; 345(3): 234-237.
11. Little JW, Falace D, Miller C, Rhodus NL. Disorders of white blood cells. In: Little and Falace's *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. 8th ed. Elsevier Mosby. St. Louis, MI; 2013: pp. 384-408.
12. Mawardi H, Cutler C, Treister N. Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: e19-33.
13. Paikos S, Piperi E, Sklavounou-Andrikopoulou A. Oral and maxillofacial manifestations of haematopoietic and lymphoreticular disorders. Part II. Section A. Oral and maxillofacial manifestations of malignant haematological disorders. *Haema* 2002; 5(4): 305-319.
14. Pontes HA, Neto NC, Ferreira KB, Fonseca FP, Vallinoto GM, Pontes FS, et al. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *J Can Dent Assoc* 2009; 75(7): 533-537.
15. Sepulveda E, Brethauer U, Rojas J, Le Fort P. Oral manifestations of aplastic anemia in children. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(4): 474-478.
16. Sklavounou-Andrikopoulou A, Piperi E, Iakovou M, Paikos S. Oral and maxillofacial manifestations of haematopoietic and lymphoreticular disorders. Part I. Oral and maxillofacial manifestations of benign haematological disorders. *Haema* 2002; 5(3): 222-229.
17. Sklavounou-Andrikopoulou A, Piperi E, Paikos S. Oral and maxillofacial manifestations of haematopoietic and lymphoreticular disorders. Part II. Section B. Oral and maxillofacial manifestations of malignant haematological disorders. *Haema* 2003; 6(1): 48-53.
18. Stoopler ET, Vogl DT, Stadtmauer EA. Medical management update: multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 599-609.
19. Valdez IH, Patton LL. Aplastic anemia: current concepts and dental management. *Spec Care Dentist* 1990; 10(6): 185-189.
20. Xavier AM, Hegde AM. Preventive protocols and oral management in childhood leukemia--the pediatric specialist's role. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11: 39-43.