

*Aktuelne teme/
Current topics*

TERAPIJA ORALNOG HRONIČNOG
ODBACIVANJA-KALEMA-PROTIV
DOMAĆINA

THE TREATMENT OF ORAL CHRONIC
REJECTION OF GRAFT-VERSUS-HOST
DISEASE

Correspondence to:

Doc.dr sci stom. **Dragana Daković**,
Military Medical Academy,
Dental Clinic, Crnotravska 17, 1100
Belgrade, Serbia;
Mobile +381 63 352362;
E-mail: dakovicdragana@gmail.com

Dragana Daković, Zoran Tatić, Tatjana Čutović

Klinika za stomatologiju, Vojnomedicinska Akademija, Medicinski
fakultet Univerziteta odbrane, Beograd, Republika Srbija

Ključne reči

Transplantacija matičnih ćelija
hematopoeze, hronično odbacivanje-
kalema-protiv domaćina, oralne
promene, lečenje

Key words

Transplantation of haematopoietic stem
cells, chronic rejection graft-versus-
host, oral changes, treatment.

Sažetak

Graft-versus-host oboljenje (GVHD) se javlja posle transplantacije kostne srži, a ponekad i posle transplantacije krvi, pri čemu limfociti iz grafta napadaju specifična tkiva domaćina. Hronični graft-versus-host-disease (cGVHD) posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) je značajan uzročnik morbiditeta i gubitka kvaliteta života u dugom periodu preživljavanja. Prisustvo oralnog cGVHD je česta, značajna i korisna komponenta u postavljanju dijagnoze cGVHD. Različiti simptomi i znaci oralnog cGVHD koji mogu da se jave u ranim i kasnim komplikacijama, idu od osetljivosti usne duplje i otežanog žvakanja, do stanja sekundarnog maligniteta koji mogu dovest do smrti bolesnika. Ovaj rad prikazuje pojavu kliničke simptomatologije, a naročito detaljan pristup lečenja obolelih od oralnog cGVHD. U tom pogledu, osnovni lekovi su, kao što su lokalna primena kortikosteroida i sistemska primena ciklosporina, suprimiraju imunski odgovor i smanjuju njegovu težinu. Uzajamna saradnja hematologa-onkologa i stomatologa je neophodna kako bi se na vreme primenio preventivni program, postavila dijagnoza, primenila terapija i procenile moguće komplikacije transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

Terapija oralnog hroničnog odbacivanja-kalema-protiv domaćina Graft-versus-host oboljenje (GVHD) se javlja posle transplantacije kostne srži, a ponekad i posle transplantacije krvi, pri čemu limfociti iz grafta napadaju specifična tkiva domaćina. Hronični GVHD se može javiti nezavisno, može nastati iz akutnog GVHD ili se pak može pojaviti posle izlečenja akutnog GVHD.

UVOD

Hronični graft-versus-host-disease (cGVHD) posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) je značajan uzročnik morbiditeta i gubitka kvaliteta života u dugom periodu preživljavanja ⁽¹⁾. Procenjuje se da 40-70% bolesnika preživi inicijalnu transplantaciju, eventualno razvijajući cGVHD, koji može da potraje nekoliko meseci do godina, i zahteva dugotrajno multidisciplinarno lečenje ⁽²⁾. Učestalost i težina cGVHD je u korelaciji sa imunskim faktorima uključujući neslaganje antigena humanih leukocita, godine i pol donora i domaćina, tip davaoca, poreklo progenitornih ćelija, i prisustvo akutnog GVHD ⁽³⁾. Hronični GVHD je poseban sindrom koji napada praktično svaki sistem organa, a najčešće kožu, oralnu, vaginalnu i sluzokožu konjunktive, pljuvačne i suzne žlezde i jetru. Hronični GVHD se često dijagnostikuje u toku

pogoršanja ili ubrzo posle završenog lečenja akutnog GVHD ⁽⁴⁾.

ORALNI HRONIČNI GRAFT-VERSUS-HOST
DISEASE

Prisustvo oralnog cGVHD je česta, značajna i korisna komponenta u postavljanju dijagnoze cGVHD. Usna duplja je jedna od najčešće napadnutih anatomskih regiona u toku cGVHD, gde oko 80% bolesnika sa cGVHD pokazuje prisustvo oralnih manifestacija ⁽⁵⁾. U jednoj studiji, oralna mukoza je bila druga najčešće napadnuta površina kod onih kod kojih je razvijen cGVHD ⁽⁶⁾. Različiti simptomi i znaci oralnog cGVHD koji mogu da se jave u ranim i kasnim komplikacijama, idu od osetljivosti usne duplje i otežanog žvakanja, do stanja sekundarnog maligniteta koji mogu dovest do smrti bolesnika ⁽⁷⁾.

Glavna karakteristika oralnog cGVHD ispoljava se u vidu lihenoidnih promena, ulceracija, atrofije mukoze, disfunkcije salivarnih žlezda i otežanog otvaranje usta. Klinički nalazi koji su predloženi za uspostavljanje dijagnoze oralnog cGVHD su lihenoidne promene u obliku belih ploča i hiperkeratotičnog plaka, ili promene koje podsećaju na sklerodermu (8).

Prema novim kriterijumima Nacionalnog Instituta za Zdravlje (National Institute of Health) veličina mukoznih lezija može se dokumentovati pomoću skora koji određuje težinu i stepen oštećenja oralne mukoze (9).

cGVHD oralne mukoze. Kliničke studije pokazale su da su lezije oralne mukoze česte, i da zahvataju 45-83% bolesnika sa cGVHD (10). Hronični GVHD oralne mukoze karakteriše se lihenoidnom inflamacijom koja može da zahvati sve intraoralne površine, a najčešće bukalnu sluzokožu i dorzalnu površinu jezika (10). Klinički, ove lezije ispoljavaju se u vidu enanema i belih strija (hiperkeratotični plak) i opisane su kao retikularne, enanematozne, atrofične i ulcerativne, i mogu se rangirati od veoma ograničenih promena sa samo blagim retikulumom do veoma izraženih promena sa bolnim ulceracijama (11). Prostrane ulcerativne lezije mogu biti prekrivene pseudomembranama, i veoma su bolne (12). Meko nepce je retko napadnuto, mnogo češće su zahvaćene zadnje površine orofarinksa (13). Usne su takođe često zahvaćene istim promenama kao i one intraoralno, što bolesnicima stvara neprijatnost prilikom otvaranje usta i govora.

Osnovni simptom cGVHD oralne mukoze je osetljivost na inače normalno tolerantnu hranu, napitke, i sredstva za održavanje oralne higijene. Bol i neprijatnost mogu izazvati i začinjena, kisela i tvrda hrana i napici što onemogućava normalan unos hrane. Takođe, simptomi se mogu pogoršavati sa težim kliničkim manifestacijama, ali, i pacijenti sa samo retikularnim promenama mogu imati i teže simptome od onih koje su izazvane ulceracijama (13).

cGVHD pljuvačnih žlezda. Za razliku od cGVHD oralne mukoze čiji se simptomi i znaci lako klinički prepoznaju, teško je odrediti učestalost i stepen oštećenja pljuvačnih žlezda posle transplantacije. Faktori koji utiču na pojavu ovog entiteta su različiti: prisustvo cGVHD oralne mukoze, pridržavanje propisane terapije, poreklo transplantiranih ćelija, profilaktički protokol, godište bolesnika, celokupna ili radioterapija glave i vrata (14). Kserostomija, koja se tom prilikom javlja, može biti veoma izražena posle TMČH i trajati duži vremenski period (15). Pljuvačka, inače, ima značajnu ulogu u žvakanju, ukusu, govoru, remineralizaciji zuba, održavanje pH balansa i prevenciji oralnih infekcija (16). Svaki poremećaj u fiziološkom protoku pljuvačke može imati teške posledice na anatomske i funkcionalne osobine oralne mukoze.

Simptomi cGVHD pljuvačnih žlezda vezani su i za pojavu rekurentnih površnih mukokela (17). Površne mukokele su subepitelne ekstravazacije sijalomucina koje se pojavljuju u epitelno-vezivnom tkivu i direktno su povezani sa pljuvačnim žlezdama. Razvijaju se kada se izvodni kanal pljuvačne žlezde fizički zatvori, potiskujući tako pljuvačku u okolna tkiva. Klinički, mukokele predstavljaju prostore ispunjene bistrim sdržajem, glatke površine, okružujući izvodne kanale malih pljuvačnih žlezda. Razvijaju se pri-

marno na nepcu, ali i na labijalnoj, bukalnoj mukozi i na jeziku, ili svuda gde postoje salivarne žlezde. Nastaju i sekundarno na već inflamiranim i oštećenim duktusima malih pljuvačnih žlezda i često se aktiviraju u toku jela zbog stimulacije žlezda.

Ograničeno otvaranje usta. Retka su u usnoj duplji, ali mogu nastati zbog dugotrajne inflamacije i ožiljaka na bukalnoj mukozi. Simptomi i znaci uključuju ograničeno otvaranje usta, sekundarne ulceracije, a zbog bola prilikom otvaranja usta bolesnici nisu u stanju da održavaju adekvatnu oralnu higijenu. Zbog ove komplikacije otežan je unos hrane koji dovodi do gubitka telesne težine, a to dalje povećava morbiditet i otežava oporavak bolesnika (10). Ipak, prisustvo fibroze može biti rezultat perioralne i kožne skleroze, kao deo generalizovanih sklerotskih promena.

Postoje druge oralne lezije i stanja koja bi morala biti prepoznata u toku cGVHD.

Oralna kandidijaza kod bolesnika sa oralnim cGVHD se često javlja u obliku pseudomembranozne i eritematozne forme, uglavnom kao posledica dugotrajne upotrebe lokalnih kortikosteroidnih rastvora. Obe forme su lako klinički prepoznatljive, ali je uvek preporuka da se dijagnoza kandidijaze postavi na osnovu laboratorijskih nalaza.

Infekcija rekurentnog herpes simplex virusa može se manifestovati u obliku solitarne ili multiple ulcerativne lezije koje napadaju sve regije sluzokože usne duplje i mogu se pojaviti bez obzira na antivirusnu profilaksu (11).

Oralni karcinom skvamoznih ćelija je retka, ali ozbiljna komplikacija udružena sa oralnim cGVHD. Ovaj karcinom je i jedan od najčešćih sekundarnih karcinoma kod transplantiranih bolesnika, i može se pojaviti u različitim formama, u vidu ulceracije, induracije, sa egzofitičnim i endofitičnim rastom (18). Neke studije su pokazale da su težak oblik cGVHD i stariji bolesnici za vreme transplantacije visoko rizični za nastanak karcinoma skvamoznih ćelija usne duplje, ali nije jasno da li je GVHD kao entitet ili lečenje ovog sindroma uzročno povezano sa razvojem tumora (19).

LEČENJE

Cilj terapije oralnog cGVHD je smanjenje simptoma, prevencija i lečenje sekundarnih komplikacija. Bolesnici bi trebalo da se edukuju o značaju održavanja oralne higijene, koji podrazumeva svakodnevno pranje zuba, upotrebu konca za zube i interdentalnih četkica. Ukoliko postoji osetljivost zuba prilikom pranja zuba, preporučuje se upotreba veoma blagih ili dečijih pasta za zube. Takođe, i jaki rastvori za ispiranje usta mogu da izazivaju osetljivost kod bolesnika. Predlaže se šestomesečna kontrola i uklanjanje mekih i čvrstih naslaga u stomatološkoj ordinaciji. Mnogi centri ne preporučuju posete stomatologu odmah posle transplantacije zbog imunske rekonstitucije (20).

Uspešnost lečenja obolelih od cGVHD oralne mukoze zavisi od mnogih faktora, i odluku o načinu lečenja ne donosi samo specijalista oralne medicine, već je neophodna multidisciplinarna saradnja. Osnovna svrha lečenja cGVHD oralne mukoze je da se umanjí bol obolelih, omogućí bolesniku normalna ishrana, a ostali klinički simptomi stave pod kontrolu. Na taj način se može poboljšati njihov kvalitet života i preduprediti nova oštećenja mekih tkiva sluzokože usne duplje i zuba.

Osnovno uporište u lečenju cGVHD oralne mukoze je intenzivna lokalna terapija kortikosteroidima⁽²⁰⁾. Efikasnost lokalne terapije zavisi od aktivnosti leka koja prodire kroz oralnu mukozu i regulacije limfocitne aktivnosti u subepitelnom vezivnom tkivu na mestu inflamacije⁽²¹⁾.

Lokalna terapija cGVHD oralne mukoze ima značajnu prednost (u odnosu na sistemsku ili injekcionu), osim manjih sistemskih neželjenih efekata i eventualne interakcije sa drugim lekovima. Kritični faktori u određivanju efektivnosti lokalne terapije su svakako jačina supstance, nosilac aktivne materije, oblik i učestalost njegove primene. Značajan problem sa kojim se takođe suočavamo je vlažna sredina u usnoj duplji zbog protoka pljuvačke, pa se lokalni lekovi brzo i lako izlučuju i/ili isperu. Iako se danas aktivno ispituje način prodiranja leka kroz mukozu, postoji nekoliko lekova koji su veoma efikasni u terapiji oralne mukoze⁽²²⁾.

Najčešće uporebljivani nosioci lokalne terapije cGVHD su rastvori i gelovi, koji su hidrofili i lako se aplikuju intraoralno. Rastvori su najlakši za upotrebu i najefektivniji u lečenju mnogih oralnih oboljenja mukoze i na teško dostupnim mestima kao što je zadnja bočna strana jezika. Postoji nekoliko studija u kojima je ispitivana efikasnost lokalne kortikosteroidne terapije u lečenju cGVHD oralne mukoze ili u kojima su upoređivani lokalni i sistemski efekti u lečenju oralnog GVHD⁽²³⁾. Bazirano na Nacionalnom Institutu za zdravlje i kliničkim iskustvom, neki autori preporučuju rastvor oralnog deksametazona (0,5 mg/mL) kao inicijalnu terapiju, sa izričitim instrukcijama da bolesnici ispiraju i grgure rastvor (ako je zahvaćeno meko nepce), a zatim ispljnu⁽²⁰⁾. Rezultati kliničkih ispitivanja lokalnog rastvora budesonida (3mg/10mL) pokazala su dobru efikasnost, ali teško je uporediti unakrsne rezultate⁽²⁴⁾. Park i sar.⁽²⁵⁾ su zaključili da je lokalna primena budesonida ili deksametazona dovela do smanjenja bola i simptoma oralnog cGVHD posle 30 dana upotrebe, ali i da su ova dva leka podjednako efikasna bez statistički značajne razlike između njih. Obzirom da je važno vreme kontakta između rastvora i mukoze, pacijenti bi trebalo da zadrže rastvor u ustima 5 minuta pre nego što ga ispljnu. Važno je i da bolesnici ne jedu ili ne piju 10-15 minuta posle ispiranja kako bi izbegli povećano lučenje salive i kako se ne bi isprao rastvor na površini mukoze. Ponekad je potrebno ispirati rastvor 4 puta dnevno. U slučajevima ograničenih oralnih oboljenja, ili gde je intenzivna sekundarna terapija neophodna, visoko potencijalni (fluocinonid) i ultra-potencijalni (klobetazol) gelovi mogu da se primene direktno na mukozu. Oštećenu površinu mukoze trebalo bi prvo posušiti gazom, i u slučajevima kada je teško izolovati salivu, lek se može aplikovati gazom direktno na mukozu i ostaviti nekoliko minuta, ili se gel može pomešati sa mukoadhezivnom bazom (Orabase, Colgate-Palmolive mix 1:1 sa kortikosteroidnim gelom i naneti direktno na oštećenu mukozu)⁽¹¹⁾. Predlaže se upotreba leka dva puta dnevno, a ponekad i 4-6 puta dnevno uz dobru kontrolu. Ukoliko ova prva linija odbrane nije zadovoljavajuća, ili u slučajevima teškog oblika oralnog cGVHD sa prisutnim bolnim ulceracijama, ukoliko klobetazol propionat ne daje rezultate, može se pokušati sa rastvorom budesonida⁽¹¹⁾.

U brojnim ispitivanjima opisani su mogući efekti lokalne primene takrolimusa u lečenju oralnog cGVHD-a⁽²⁶⁾.

Preliminarna ispitivanja pokazuju pozitivna svojsva ovog lokalnog terapeutika, ali i određene neželjene efekte⁽²⁷⁾. Takrolimus inhibira aktivnost T ćelija blokirajući IL-2, i učestvuje direktno na infiltraciju ćelija. Takrolimus za lokalnu aplikaciju jedino je dostupan komercijalno u obliku masti (Protopic 0,1% i 0,03%, Astellas Pharma US; 0,1% može da se koristi u lečenju oralnog cGVHD), koji se veoma teško aplikuje intraoralno, naročito na teško dostupnim delovima oralne mukoze⁽¹¹⁾. Takrolimus mast je lek izbora ukoliko je prisutna atrofija usana koja je nastala kao posledica dugotrajne upotrebe kortikosteroida. Nedostatak ovog leka odnosi se na blago peckanje prilikom aplikacije. Ipak lečenje je prilično efikasno, i za kratko vreme simptomi se smanjuju. Takrolimus se takođe može koristiti i u obliku rastvora (0,1 mg/mL) i kombinovati sa lokalnim kortikosteroidnim rastvorom⁽²⁸⁾. Bez obzira da li se unosi lokalno ili sistemski, trebalo bi da kontroliše nivo takrolimusa u serumu nekoliko nedelja od početka terapije⁽²⁹⁾.

Intralezijska kortikosteroidna terapija se koristi za uporne bolne ulcerativne lezije izazvane cGVHD-om. Pojedini autori koriste Kenalog 40 (triamcinolon acetamid 40 mg/mL) i aplikuje se ~0,1-0,2 mL/cm², odmah ispod lezije⁽¹¹⁾. Potrebno je da se ova procedura ponovi jednom nedeljno ili svake druge nedelje, u toku nekoliko nedelja dok ne dođe do potpunog zarastanja.

Sistemski imunosupresivi se koriste u terapiji cGVHD koji zahvata mnoge organe i sisteme organa. Osnovna ograničenja sistemske imunosupresivne terapije je povećani rizik za nastanak oportunističkih infekcija, koje su glavni uzročnik mortaliteta kod transplantiranih bolesnika. Danas se najčešće koriste dva sistemska imunosupresivna leka – ciklosporin i kortikosteroidi. Ciklosporin, kalcineurinski inhibitor vrši supresiju proliferacije T ćelija i prevenira transkripciju gena za IL-2, IL-2 receptora, i IFN- γ ⁽²³⁾. Tako, bolesnici koji primaju ciklosporine, ali i kortikosteroide, imaju veći rizik za nastanak oralnih mukoznih infekcija kao oralna kandidijaza i herpetične infekcije.

Lečenje pljuvačnih žlezda u toku cGVHD: Primarni simptom oboljenja pljuvačnih žlezda cGVHD su suva usta, ali bolesnici takođe opisuju i kao osećaj žarenja i pečenja, kao i povećanu osetljivost sluzokože usta. Cilj lečenja ovih bolesnika je da se poveća komfor i smanji rizik od karijesa⁽³⁰⁾. Da bi osigurali dobru hidrataciju usta koriste se preparati za suva usta (rastvori, sprejevi, gelovi) i salivarni stimulatori (žvake i bombone bez šećera) koji mogu pomoći u kontroli ovih simptoma. Zbog povećanog rizika od zubnog karijesa, bolesnici bi morali da izbegavaju rafinisane karbohidrate i napitke koji sadrže šećere, kao i da što češće peru zube posle jela.

Lekovi koji povećavaju hidrataciju usta uključuju holinergijske agoniste pilokarpina ili cevimalina HCl koji povećavaju preostali protok pljuvačke, „veštačku“ pljuvačku ili lekove koji vlaže sluzokožu usne duplje, i bombone i žvakaće gume bez šećera koji stimulišu protok pljuvačke putem mehaničke i gustatorne stimulacije. Oko 50% bolesnika reaguje na terapiju povećanjem protoka pljuvačke i smanjenjem simptoma. Prvo poboljšanje se javlja već za 1-2 nedelje od početka terapije, a potpun odgovor se očekuje za 8-12 nedelja. Preporučuje se upotreba pilokarpina (Salagen, 5 mg oralno tri puta dnevno) kao inicijalna terapija

ja, ili cevimelina (Evovac, 30 mg tri puta dnevno) za one koji ne reaguju na primarnu terapiju. Lečenje se može produžiti na 8 nedelja, a inicijalna terapija se može udvostručiti (11). Terapija sijalogogama nije imunosupresivna, ali je kontrindikovana kod bolesnika sa pulmonalnom cGVHD ili drugim opstruktivnim plućnim oboljenjima, zbog mogućnosti stimulacije pulmonalne sekrecije koja dovodi do otežanog disanja.

Bolesnici sa smanjenim lučenjem pljuvačke imaju i veći rizik za karijes i gljivične infekcije. U tom slučaju preporučuje se premazivanje zuba koncentrovanim fluoridom (5% natrijum fluorid koji sadrži fluorid od 25000 ppm) u toku nekoliko minuta, i praćenje ovih bolesnika na svaka 3 meseca (11).

Površne mukokele su uglavnom asimptomatske i obično ne zahtevaju terapiju. A ukoliko je indikovana, lokalna kortikosteroidna terapija može da smanji učestalost i broj mukokela.

Ograničeno otvaranje usta u toku oralnog cGVHD je retka komplikacija. Bolesnici sa trizmusom mogu se lečiti fizikalnom terapijom, ili intralezijskom primenom kortikosteroida.

Zubni karijes. Zbog smanjenog lučenja pljuvačke, smanjuje se i njena antikariogena i antifungalna aktivnost, što dovodi do pojave rasprostranjenog karijesa. Zubni karijes se najčešće razvija u vratnom delu i aproksimalnim površinama zuba gde se akumulira dentalni plak. Pogoršanje ovog problema nastaje i ukoliko bolesnici sa oralnim cGVHD zapostave oralnu higijenu zbog neprijatnosti i bola prilikom pranja zuba.

Prevenција zubnog karijesa je najvažnija komponenta ove komplikacije. Ona podrazumeva kontinuiranu edukaciju i remotivaciju bolesnika u održavanju oralne higijene, ali i važnosti primene nekariogene dijete. Ukoliko je prisutna izražena hipofunkcija pljuvačnih žlezda, preporučuje se često ispiranje usta vodom. Gel natrijum fluorida (1,1%) bi trebalo da se nanosi na zube noću, kao i upotreba veoma mekane četkice za zube⁽³¹⁾. Stomatolozi bi trebalo da nanose fluor u obliku laka dva puta godišnje u toku kontrolnih pregleda. Radiografski snimci zuba bi trebalo da se urade jednom godišnje kako bi se eventualno dijagnostikovali aproksimalni karijesi, a novostvorene karijese zuba bi trebalo odmah sanirati.

Lečenje kandidijaze. Sekundarna kandidijaza se često razvija u prvoj nedelji upotrebe kortikosteroida. Bolesnici bi trebalo da se upoznaju sa mogućim simptomima i znacima kandidijaze, obzirom da imaju povećani rizik za nastanak ove bolesti. Kandidijaza se pojavljuje u obliku belih pseudomembranoznih lezija, ili u obliku difuznog enanema sa različitim simptomima kao osećaj žarenja i disgeuzije. Aktivna infekcija *Candida albicans* bi trebalo da se leči upotrebom rastvora nistatina (5 mL, koji može da se ispira u isto vreme kad i lokalni kortikosteroid) i fluconazola u dnevnoj dozi od 100 ili 200 mg tableta u toku jedne nedelje (11).

Karcinom skvamoznih ćelija: Preventivni kontrolni pregledi usne duplje i submandibularnih i cervikalnih limfnih žlezda su veoma važni u ranom otkrivanju eventualnih sumnjivih lezija, kao što su fokalne mase, atipično pojavljivanje fiksno plaka, duboke, nekrotične ulceracije koje ne zarastaju, i indurirane tumefakcije. Limfne žlezde se pregledaju pažljivom palpacijom, a sluzokoža usne duplje detaljnom inspekcijom.

Kada je u pitanju lečenje, onda treba napomenuti da je od lekova koji se danas u lečenju oralnog cGVHD upotrebljavaju u svetu, kod nas registrovana jedna trećina preparata manje (32).

To nije zadovoljavajuće, pa bi bilo neophodno da se u narednom periodu preduzmu mere da se broj lekova u ovoj oblasti poveća i na taj način njihov asortiman osavremenjeni i uskladi sa savremenim dostignućima u svetu.

ZAKLJUČAK

Oralni cGVHD je česta i potencijalno ozbiljna komplikacija posle alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. Bol i disfunkcija oralne mukoze, ograničavajući pregled usne duplje i sekundarne komplikacije su problemi sa kojima se hematolozi svakodnevno susreću kod obolelih od oralnog cGVHD. Sa druge strane, prisutnost specijalista oralne medicine u transplantacionim centrima bi omogućio bolji pristup u dijagnostici, lečenju, kontroli simptoma, a naročito prevenciji komplikacija oralnog cGVHD. Uzajamna saradnja hematologa- onkologa i stomatologa je neophodna kako bi se na vreme primenio preventivni program, postavila dijagnoza, primenila terapija i procenile moguće komplikacije transplantacije matičnih ćelija hematopoeze.

Abstract

Graft-versus-host disease (GVHD) occurs following bone marrow transplantation and sometimes blood transfusion, in which lymphocytes from the graft attack specific tissue in the host. Chronic GVHD (cGVHD) after allogeneic stem transplantation of haemopoietic cells (TASC) in long-term survivors is an important cause of morbidity and loss of the quality of life. The presence of oral cGVHD is frequent, significant and useful component in GVHD diagnosis. Different symptoms and signs of oral cGVHD which may occur as early or late complications vary from the sensitivity of oral cavity and render chewing more difficult up to the state of secondary malignancy which may be the cause of patients death. This paper describes the appearance of clinical symptomatology, with the special approach to the details of treatment of oral GVHD. In this respect, the basic drugs, such as local steroids and systemic cyclosporin suppress the immune reaction and reduce its severity. Inter-disciplinary collaboration between haematological oncologists and dental practitioners is necessary for the timely application of prevention programme, established diagnosis, undertake the treatment and evaluate the possible complications of transplanted hematopoietic stem cells.

LITERATURA

1. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, Ringden O, Antin JH, Cahn JY, Carabasi MH, Gale RP, Giral S, Hale GA, Ilhan O, McCarthy PL, Socie G, Verdonck LF, Weisdorf DJ, and Horowitz MM. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood*. 2002; 100: 406-414.
2. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, Parker P, Forman S, Weisdorf D, Gurney JG, Baker KS. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*. 2006; 108:2867-2873.
3. Perez-Simon JA, Sanchez-Abarca I, Diez-Campelo M, Caballero D, San Miquel J. Chronic graft-versus-host disease: Pathogenesis and clinical management. *Drugs*. 2006; 66: 1041-1057.
4. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM. Pathogenesis and treatment of graft-versus-host disease after bone marrow transplant. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 29-52.
5. Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, Arora M, Weisdorf DJ, Flowers ME, Martin PJ, Palmer J, Jacobsohn D, Pavletic SZ, Vogelsang GB, Lee SJ. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*. 2011; 118(15): 4242-4249.
6. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensing WI, Storb R, Appelbaum FR, Forman SJ, Blume KG, Martin PJ. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002; 100(2): 415-419.
7. Hull KM, Kerridge I, Schifter M. Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(2): 265-270.
8. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Littleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11(12): 945-956.
9. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, Turner ML, Akpek G, Gilman A, McDonald G, Schubert M, Berger A, Bross P, Chein JW, Couriel D, Dunn JP, Fall-Dickson J, Farrell A, Flowers ME, Greinix H, Hirschfeld S, Gerber L, Kim S, Knobler R, Lachenbruch PA, Miller FW, Littleman B, Papadopoulos E, Parsons SK, Przepiorka D, Robinson M, Ward M, Reeve B, Rider LG, Shulman H, Schultz KR, Weisdorf D, Vogelsang GB; Response Criteria Working Group. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host-Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12(3): 252-266.
10. Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. 2008; 52: 79-109.
11. Treister N, Duncan C, Cutler C, Lehmann L. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2012; 120: 3407-3418.
12. Sari I, Altuntas F, Kocyigit I, Sisman Y, Ester B, Unal A, Fen T, Ferahbas A, Ozturk A, Unal A, Cetin M. The effect of budesonide mouthwash on oral chronic graft versus host disease. *Am J Hematol*. 2007; 82(5): 349-356.
13. Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(1): 110-115.
14. Heimdal A, Johnson G, Danielsson KH, Lonqvist B, Sundelin P, Rongden O. Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia. Follow-up 1 year after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985; 60: 498-504.
15. Imanguli MM, Atkinson JC, Mitchell SA, Avila DN, Bishop RJ, Cowen EW, Datiles MB, Hakim FT, Kleiner DE, Krumlauf MC, Pavletic SZ. Salivary gland involvement in chronic graft-versus-host disease: prevalence, clinical significance, and accommodations for evaluation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(10): 1362-1369.
16. Kaufman E, Lamster IB. The diagnosis applications of saliva: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13(2): 197-212.
17. Balasubramaniam R, Alawi F, DeRossi S. Superficial mucocoeles in chronic graft-versus-host disease: a case report and review of the literature. *Gen Dent*. 2009; 57(1): 82-88.
18. Mawardi H, Elad S, Correa ME, Stevenson K, Woo SB, Almazroa S, Haddad R, Antin JH, Soiffer R, Treister N. Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(6): 884-891.
19. Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, Kohno A, Maruyama F, Yano K, Kitaori K, Goto S, Lida H, Morishima Y, Kodaera Y, Naoe Y, Morishita Y. Silod tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(2): 115-121.
20. Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, Bolaños-Meade J, Treister NS, Gea-Banacloche J, Shaughnessy P, Hymes S, Kim S, Wayne AS, Chein JW, Neumann J, Mitchell S, Syrjala K, Moravec CK, Abramovitz L, Liebermann J, Berger A, Gerber L, Schubert M, Filipovich AH, Weisdorf D, Schubert MM, Shulman H, Schultz K, Mittelman B, Pavletic S, Vogelsang GB, Martin PJ, Lee SJ, Flowers ME. Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12(4): 375-396.
21. Gonzales-Moles MA, Scully C. Vesiculo-erosive oral mucosal disease: management with topical corticosteroids: I. Fundamental principles and specific agents available. *J Dent Res*. 2005; 84(4): 294-301.
22. Sankar, V, Hearnden V, Hull K, Juras DV, Greenberg MS, Kerr AR, Lockhart PB, Patton LL, Porter S, Thornhill M. Local drug delivery for oral mucosal diseases: challenges and opportunities. *Oral Dis*. 2011; 17(1): 73-84.
23. Imanguli MM, Pavletic SZ, Guadagnini JP, Brahim JS, Atkinson JC. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: review of available therapies. *Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101: 175-183.
24. Elad S, Zeevi I, Finke J, Koldehoff M, Schwerdtfeger R, Wolff D, Mohrbacher R, Greinwald R, Shapira MY. Improvement in oral chronic graft-versus-host disease with the administration of effervescent tablets of topical budesonide—an open, randomized, multicenter study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(1): 134-140.
25. Park AR, La HO, Cho BS, Kim SJ, Lee BK, Rhie JY, Gwak HS. Comparison of budesonide and dexamethasone for local treatment of oral chronic graft-versus-host disease. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013; 70: 1383-1391.
26. Sanchez AR, Sheridan PJ, Rogers SJ. Successful treatment of oral lichen-planus-like chronic graft-versus-host disease with topical tacrolimus: a case report. *J Periodontol*. 2004; 75(4): 613-619.
27. Albert MH, Becker B, Schuster FR, Klein B, Binder V, Adam K, Nienhoff C, Führer M, Borkhardt A. Oral graft vs. host disease in children—treatment with topical tacrolimus ointment. *Pediatr Transplant*. 2007; 11(3): 306-311.
28. Mawardi H, Stevenson K, Gokani B, Soiffer R, Treister N. Combined topical dexamethasone/tacrolimus therapy for management of oral chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 1062-1067.
29. Prot-Labarthe S, Therrien R, Champagne MA, Duval M, Joubert C. Toxic serum levels of tacrolimus after topical administration in an infant with severe cutaneous graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 40(3): 295-296.
30. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am*. 2005; 49: 309-326.
31. Marinho VC. Evidence-based effectiveness of topical fluorides. *Adv Dent Res*. 2008; 20: 3-7.
32. Registar Lekova (Ur. Lj. Ivanovic). BB-Soft, Beograd 2015.