

## Przetrwały ból jamy ustnej u pacjenta z napadową nocną hemoglobinurią (PNH). Powikłania stomatologiczne i wyzwanie diagnostyczne

Persistent oral pain in a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patient. Dental complications and a diagnostic challenge

<sup>1</sup>Zakład Stomatologii Zintegrowanej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Izabela Strużycka

<sup>2</sup>Zakład Stomatologii Zachowawczej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Mielczarek

<sup>3</sup>Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Marta Wróblewska

<sup>4</sup>Zakład Radiologii Stomatologicznej i Szczękowo-Twarzowej, Wydział Lekarsko-Dentystyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Szopiński

### SŁOWA KLUCZOWE

napadowa nocna hemoglobinuria,  
leczenie stomatologiczne

### STRESZCZENIE

Napadowa nocna hemoglobinuria (PNH) jest rzadką chorobą, pojawiającą się w wyniku defektu klonalnego krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), prowadzącego do wzrostu wrażliwości erytrocytów na rozpad. Objawia się niedokrwistością hemolityczną, zakrzepicą i dystoniami mięśni gładkich, a także w niektórych przypadkach niewydolnością szpiku kostnego. Ten stan jest często leczony za pomocą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Niniejszy opis przedstawia przypadek pacjenta z PNH, który został skierowany do poradni stomatologicznej przez poradnię transplantacji szpiku kostnego, w celu wyeliminowania źródeł potencjalnego zakażenia w jamie ustnej. Przeszczep odłożono na kilka miesięcy z powodu pogorszenia stanu hematologicznego pacjenta. Po zakończeniu leczenia stomatologicznego pacjent zaczął cierpieć na poważne powikłania w obrębie jamy ustnej i okresowe silne bóle, które były spowodowane opóźnioną i błędną diagnozą.

### KEYWORDS

paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,  
dental treatment

### SUMMARY

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a clonal haematopoietic stem cell (HSC) disease that presents with haemolytic anaemia, thrombosis and smooth muscle dystonias, as well as bone marrow failure in some cases. This condition is often treated by a haematopoietic stem cell therapy. The present case report describes a patient with PNH, who

was referred to the dental clinic by the bone marrow transplant clinic, for elimination of oral sources of potential infection. The transplantation was postponed for several months due to deterioration in the patient's haematological condition. After completion of dental treatment, patient began to suffer from some serious oral complications and intermittent severe pain which was caused by delayed and erroneous diagnosis

## WSTĘP

Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria* – PNH) jest rzadką nienowotworową chorobą polegającą na niewydolności szpiku kostnego. Objawia się niedokrwistością hemolityczną, zakrzepicą i cytopenią krwi obwodowej. Pojawia się w wyniku defektu klonalnego krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell* – HSC), prowadzącego do wzrostu wrażliwości erytrocytów na rozpad. Brak dwóch białek zakotwiczonych w glikozylofosfatidyloinozytolu (GPI), CD55 i CD59, prowadzi do niekontrolowanej aktywacji dopełniacza, która odpowiada za hemolizę i inne objawy PNH (1).

Hamowanie końcowej fazy aktywacji dopełniacza białka C5 za pomocą ekulizumabu i allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) są jedynymi powszechnie skutecznymi terapiami dla pacjentów z klasyczną napadową nocną hemoglobinurią. Kortykosteroidy mogą poprawiać poziom hemoglobiny i zmniejszać hemolizę u niektórych pacjentów, ale długotrwała toksyczność i ograniczona skuteczność lecznicza ograniczają stosowanie tych środków (2).

Napadowa nocna hemoglobinuria, podobnie jak inne trombofilie, niesie ze sobą wysokie ryzyko żylniej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej. Postępowanie w tych stanach w dużej mierze obejmuje antykoagulację antagonistą witaminy K po początkowym okresie pozajelitowego podawania antykoagulantu tak długo, jak ryzyko zakrzepicy jest nadal obecne (3).

Istniejące niedotlenienie może stymulować wytwarzanie cytokiny, czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), a poziomy VEGF w surowicy silnie koreluje ze stopniem hipoksemii nocnej. Zwiększony stres oksydacyjny w nocy może również prowadzić do upośledzenia dopływu krwi w regionie, co wyjaśnia, dlaczego pacjenci mogą odczuwać napady bólu w nocy; może to utrudniać diagnozę występujących okresów przewlekłego bólu (3). Odnowa kości i powrót do zdrowia po urazie, takim jak ekstrakcja, może być wyzwaniem u pacjenta z PNH z powodu zaburzeń procesów utleniania.

Celem niniejszego opisu przypadku było przedstawienie powikłań stomatologicznych i medycznych u pacjenta z rozpoznaniem napadowej nocnej hemoglobinurii, u którego uporczywy i przerywany ból w okolicy jamy ustnej stanowił wyzwanie diagnostyczne dla lekarza stomatologa.

## OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna lat 35 został skierowany w celu leczenia stomatologicznego, w ramach przygotowań do allogenicznego

transplantacji komórek krwiotwórczych – allo-HSCT. Z wywiadu medycznego wynikało, że pacjent był leczony z powodu nocnej napadowej hemoglobinurii i przyjmował lek przeciwzakrzepowy (dalteparyna).

Jego status hematologiczny był następujący: krwinki białe (WBC)  $5,75 \times 10^3/\mu\text{L}$ , krwinki czerwone (RBC)  $3,01 \times 10^6/\mu\text{L}$ , hemoglobina (HGB) 8,4 g/dL, hematokryt (HCT) 36,5%, płytki krwi (PLT)  $111 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Pacjent zgłaszał utrzymujący się od 4 miesięcy ból w jamie ustnej, zlokalizowany w okolicy bocznych zębów dolnych po stronie lewej, o nasileniu 3/10 w skali numerycznej NRS (Numerical Rating Scale). Skala zawiera 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, natomiast 10 najgorszy wyobraźalny ból (4). W badaniu klinicznym stwierdzono obrzęk dziąseł oraz krwawienie po stronie prawej i lewej, w okolicy dolnych zębów przedtrzonowych. Obecne było uogólnione, umiarkowane zapalenie dziąseł, związane z gromadzeniem się płytki nazębnej. Na powierzchni policzkowej zęba trzonowego 36 stwierdzono próchnicę głęboką.

Badanie radiologiczne wykazało częściowo zatrzymane dolne trzecie zęby trzonowe, skierowane mezialnie, i całkowicie zatrzymany górny prawy ząb trzonowy (ryc. 1). Plan leczenia obejmował: instruktaż w zakresie higieny jamy ustnej, usunięcie kamienia nazębnego, zastosowanie płynu do płukania jamy ustnej z chlorheksydyną, leczenie ubytku próchnicowego pierwszego lewego dolnego zęba trzonowego oraz ekstrakcję dolnych trzecich zębów trzonowych, jako potencjalnych ognisk infekcji podczas immunosupresji związanej z allo-HSCT. Zakończono leczenie stomatologiczne, a miejsca ekstrakcji dolnych trzecich zębów trzonowych zostały zagojone. Jednak zabieg przeszczepu został opóźniony z powodu infekcji dróg moczowych pacjenta.

Pacjent zgłosił się ponownie do lekarza stomatologa po 5 miesiącach, z objawami obrzęku i krwawienia dziąseł, z towarzyszącym bólem o natężeniu 4/10 w skali NRS. Pacjent przez 4 dni przyjmował doustnie klindamycynę przepisaną przez hematologa, jednak bez znaczącej poprawy.



Ryc. 1. Zdjęcie pantomograficzne przed leczeniem

W badaniu wewnątrzustnym miejsce ekstrakcji dolnego lewego trzeciego zęba trzonowego pozostało zagojone, ale stwierdzono występowanie ciężkiego zapalenia dziąseł z obrzękiem brodawek dziąsłowych, krwawieniem, dużą tkliwością błony śluzowej wyrostka zębodołowego po stronie przedsiolkowej zębów dolnych oraz obfite miękkie złogi nazębne (ryc. 2). Pełna morfologia krwi wykazała cechy anemii. Po konsultacji z hematologiem zastosowano miejscowo leczenie periodontologiczne, przeciwzapalne, w tym płyn do płukania jamy ustnej z chlorheksydyną. Terapia spowodowała znaczne złagodzenie dolegliwości pacjenta.

Po miesiącu jednak pacjent ponownie zaczął skarżyć się na silny (7/10), zlokalizowany, przerywany ból po lewej stronie żuchwy, z epicentrum w okolicy dolnych lewych pierwszych i drugich zębów trzonowych. Ból obejmował trzon żuchwy i promieniował do policzka i ucha. Dodatkowo podawał istnienie uczucia mrowienia dolnej wargi po lewej stronie, co zostało zdiagnozowane przez neurologa jako neuralgia nerwu trójdzielnego i leczona nieskutecznie kilkoma lekami (tramadol, meloksykam, gabapentyna, duloksetyna, klonazepam). Badanie TK (tomografia komputerowa) czaszki nie wykazało patologii. W badaniu zewnątrzustnym stwierdzono powiększenie i tkliwość węzłów chłonnych podżuchwowych grupy C.

Badanie wewnątrzustne wykazało zaczerwienienie i tkliwość błony śluzowej dystalnie od lewego dolnego drugiego zęba trzonowego oraz wygórowanie na wyrostku zębodołowym, w okolicy po ekstrakcji lewego dolnego trzeciego zęba trzonowego od strony językowej. Wykonano badanie tomografii stożkowej (ang. *cone beam computed tomography* – CBCT), które wykazało cechy przewlekłego zapalenia kości.

Proces zapalny rozpoczął się w żębodole lewego dolnego trzeciego zęba trzonowego, który był usuwany i rozprzerztał się na dystalną powierzchnię dalszego korzenia dolnego lewego drugiego zęba trzonowego, obejmując górną ścianę kanału żuchwowego, o długości około 14 mm.

Wewnątrz obszaru osteolizy widoczny był fragment korzenia dolnego lewego trzeciego zęba trzonowego (o wymiarach

około 2,5 x 1,9 x 4 mm) (ryc. 3). W trakcie hospitalizacji usunięto fragment korzenia lewego dolnego trzeciego zęba trzonowego oraz lewy dolny drugi ząb trzonowy z powodu rozlanego zapalenia kości otaczającej korzenie tego zęba. W tym czasie pacjent został włączony do badania klinicznego leku hamującego układ dopełniacza i terapia HSCT została anulowana. Pacjent pozostał pod stałą opieką stomatologiczną i nie stwierdzono nieprawidłowości w obrębie jamy ustnej.

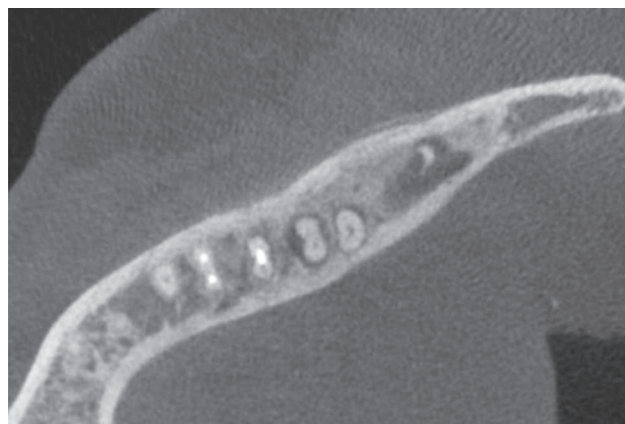
## DYSKUSJA I WNIOSKI

Przygotowanie jamy ustnej odgrywa bardzo ważną rolę w zapobieganiu powikłaniom ogólnoustrojowym u pacjentów z chorobami krwi, zwłaszcza przed planowanym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (5). Jednak wieloprzyczynowa etiologia patologii jamy ustnej towarzyszących ogólnym chorobom krwi sprawia, że prawidłowa diagnostyka i leczenie stomatologiczne bywa niekiedy bardzo trudne. Niejednokrotnie przeszkody pojawiają się już na etapie diagnostyki i planowania postępowania stomatologicznego. Przede wszystkim choroba podstawowa i/lub skutki jej leczenia mogą manifestować się w jamie ustnej objawami przypominającymi schorzenia o etiologii miejscowej. Owrzodzenia, przerost dziąseł bywają objawem m.in. niedokrwistości, szak krwotocznych i niedoborów odporności. Ponadto często obserwuje się stomatologiczne symptomy miejscowych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych rozwijających się na podłożu chorób ogólnych (6).

Niniejszy opis przedstawia przypadek pacjenta z napadową nocną hemoglobinurią, który został skierowany do leczenia stomatologicznego przez poradnię transplantacji szpiku kostnego, w celu wyeliminowania źródeł potencjalnego zakażenia w jamie ustnej, przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych krwi. Przeszczep odłożono na kilka miesięcy z powodu pogorszenia stanu hematologicznego pacjenta. Po zakończeniu leczenia stomatologicznego pacjent zaczął cierpieć na poważne powikłania w obrębie jamy ustnej i okresowe silne bóle, które były spowodowane, jak się okazało, opóźnioną i błędną diagnozą.



Ryc. 2. Stan błony śluzowej po 5 miesiącach od zakończenia leczenia



Ryc. 3. CBCT żuchwy po stronie lewej

Stomatologiczne leczenie pacjentów obciążonych chorobami układu krwiotwórczego może stwarzać istotne trudności diagnostyczno-terapeutyczne wynikające z wieloprzyczynowej, miejscowej i ogólnoustrojowej etiologii stanów patologicznych w jamie ustnej tych pacjentów.

Nawracające dolegliwości bólowe, przewlekłe zapalenie kości i zapalenie kości i szpiku bywają silnie związane z patologiami dotyczącymi zębów, ale mogą być również spowodowane przez zaburzenia normalnego przepływu krwi, w stanach takich, jak anemia sierpowata i napadowa nocna hemoglobinuria (7).

U chorych na PNH często występuje triada objawów klinicznych: anemia hemolityczna, zakrzepica oraz zaburzenia wynikające z niewydolności szpiku (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia). Chorzy skarżą się m.in. na uczucie osłabienia, bóle głowy, brzucha, pleców, dysfagię, skłonność do krwawień i tworzenia krwawych wylewów. Niedokrwistość hemolityczna może się okresowo zaostrzać pod wpływem infekcji, urazu, zabiegu chirurgicznego, ciąży i stresu.

W dostępnej literaturze opisano tylko kilka przypadków powikłań stomatologicznych u pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (7-9). W jednym z przypadków silny ból napadowy był skorelowany z wysokim stresem oksydacyjnym i przełomem hemolitycznym oraz ekstrakcją zęba z przewlekłym zapaleniem kości, który posłużył jako czynnik wyzwalający rozwój ciężkiego zapalenia kości i szpiku (5). Podobne objawy zaobserwowano w opisywanym przypadku.

Pacjent wykazywał klasyczne zmiany dotyczące stanu dziąseł związane z supresją szpiku kostnego, wpływające na liczbę i czynność płytek krwi i skutkujące powiększeniem, obrzękiem i krwawieniem dziąseł. Zapalenie dziąseł miało charakter nawracający i z trudem poddawało się leczeniu ogólnoustrojowemu i miejscowemu. Ze względu na objawy kliniczne uznano, że podstawową rolę w etiopatogenezie tego

schorzenia odgrywał czynnik ogólnoustrojowy, natomiast czynniki miejscowe, w tym płytka nazębna, stanowiły element podtrzymujący proces zapalny. Utrzymujący się nawracający ból w dolnym obszarze żuchwy mógł być wyjaśniony niedotlenieniem kości w okolicy związanej ze zwiększonym stresem oksydacyjnym, a długotrwałe zapalenie kości w miejscu zębodołu poekstrakcyjnego przeprowadzoną ekstrakcją, ponieważ proces PNH może mieć wpływ na jakość gojenia kości (9, 10). Jednakże dopiero pogłębiona diagnostyka radiologiczna pozwoliła na całkowite rozwiązanie problemu pacjenta. W opisywanym przypadku decydującą rolę odegrały właściwe obrazowanie radiologiczne i interpretacja wyników, które pokazało pozostawiony korzeń resztkowy w zębodole.

Leczenie stomatologiczne w tej grupie chorych, zwłaszcza przygotowywanych do transplantacji komórek krwiotwórczych, wymaga od stomatologa z jednej strony opanowania wiedzy ogólnomedycznej, ale z drugiej bezwzględnej konieczności ścisłego przestrzegania standardów i procedur postępowania stomatologicznego (9).

Nadmierne koncentrowanie się na chorobie ogólnej może skutkować przypisywaniem temu schorzeniu i/lub skutkom jego leczenia błędnych objawów stomatologicznych.

W efekcie mogą zostać przeoczone miejscowe przyczyny dolegliwości, co ostatecznie skutkuje przedłużeniem terapii miejscowej i odroczeniem leczenia ogólnoustrojowego.

Prawidłowa diagnostyka i leczenie jamy ustnej pacjentów przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych jest niezwykle ważne – znacząco zmniejsza ryzyko wczesnych i późnych powikłań potransplantacyjnych, mających źródło w jamie ustnej. Niestety jednocześnie może stwarzać istotne powikłania diagnostyczno-terapeutyczne wynikające z wieloprzyczynowej – zlokalizowanej lub ogólnoustrojowej – etiologii stanów patologicznych w jamie ustnej tych pacjentów.

## KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

## ADRES DO KORESPONDENCJI

\*Izabela Strużycka  
Zakład Stomatologii Zintegrowanej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Binieckiego 6, 02-097 Warszawa  
tel.: (+48) 606-758-619  
istruzycka@gmail.com

nadesłano:

6.09.2021

zaakceptowano do druku:

27.09.2021

## PIŚMIENNICTWO

1. Brodsky RA: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124(suppl. 18): 2804-2811.
2. Devalet B, Mullier F, Chatelain B et al.: Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol* 2015; 95(3): 190-198.
3. Skeith L: Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. *Blood* 2018; 132(21): 2219-2229.
4. Dobrogowski J, Wordliczek J, Kocot-Kępska M (red.): *Ból*. Termedia, Poznań, 2020.
5. Span LF, Stokman MA, van Winkelhoff AJ et al.: Effect of leaving chronic oral foci untreated on infectious complications during intensive chemotherapy. *Br J Cancer* 2016; 114: 972-978.
6. Anand PS, Sagar DK, Ashok S, Kamath KP: Association of aggressive periodontitis with reduced erythrocyte counts and reduced hemoglobin levels. *J Periodontol Res* 2014; 49(6): 719-728.
7. Kharazmi M, Carlson K, Björnstad L et al.: Mandibular osteomyelitis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40(12): 1441-1444.
8. Cohen CI, Zimmerman DR: Periodontal surgery for a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Periodontol* 1988; 59(2): 115-117.
9. Super S, Shields JT: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of case with odontogenic infection. *Oral Surg* 1981; 39(5): 389-392.
10. Haverman TM, Raber-Durlacher JE, Rademacher WM et al.: Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 378281. doi: 10.1155/2014/378281.