



Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet

igazgató: Dr. Kivovics Péter egyetemi docens

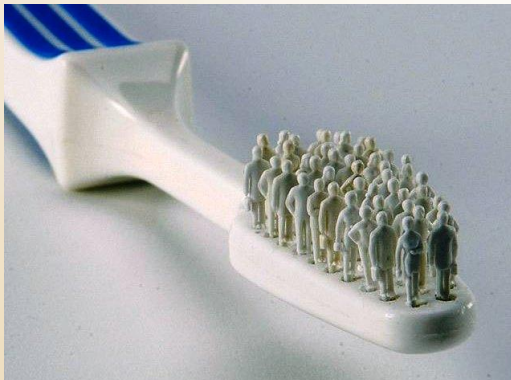
<http://semmelweis-egyetem.hu/fszoi/>

<https://www.facebook.com/fszoi>



Immunszuppresszált betegek szájüregi mellékhatásai

Dobos Bettina



2015



Konzulens
Dr. Németh Orsolya
osztályvezető főorvos

Immunszuppresszáns betegek

- Autoimmun betegség
- Graft versus host betegség
- Átültetett szerv rejekeciójának megelőzése
- Daganatos betegek

*HIV-fertőzött betegek

1. táblázat

Gyógyszer csoport	Gyógyszer	Molekularis célpont	Hatás
calcineurin gátló	cyclosporin, tacrolimus	calcineurin	T-sejt aktiváció, proliferáció IL-2 produkció
antimetabolitok	azathioprin, mycofenolat	esszenciális metabolitok és sejt mediátorok	T-sejt proliferáció
mTOR gátlók	sirolimus, everolimus	mTORC1, mTORC2	T-sejt aktiváció, differenciáció proliferáció
kortikoszteroidok	dexametason, prednisol	szteroid receptor	T-sejt proliferáció, diff.
JAK-STAT gátlók	tasocitinib	JAK-STAT szignál útvonala	T-sejt proliferáció
sejt-depléciót okozó szerek	alemtuzumab, antitymocyta immunglobulin	extracelluláris sejt-specifikus molekulák	immunsejt depléció
immunsejt mozgást gátló	fingolimod, kemokin receptor antagonisták	sphingosine-1-foszfát receptorok, kemokin receptor szignál	kilépés a lymphoid szövetből, belépés a target szövetbe
kostimulációt blokkolók	belatacept, alefacept	kostimulátor molekulák	T-sejt aktiváció

1. táblázat: Petti S, Polimeni A, Berloco P, Scully C. Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. Oral Diseases. 2013;19(1):18-36.

Mucositis

Tünetei: erythema, ödéma, égő, csípő érzés étkezéskor, később álhártya és fekély megjelenése, fájdalom

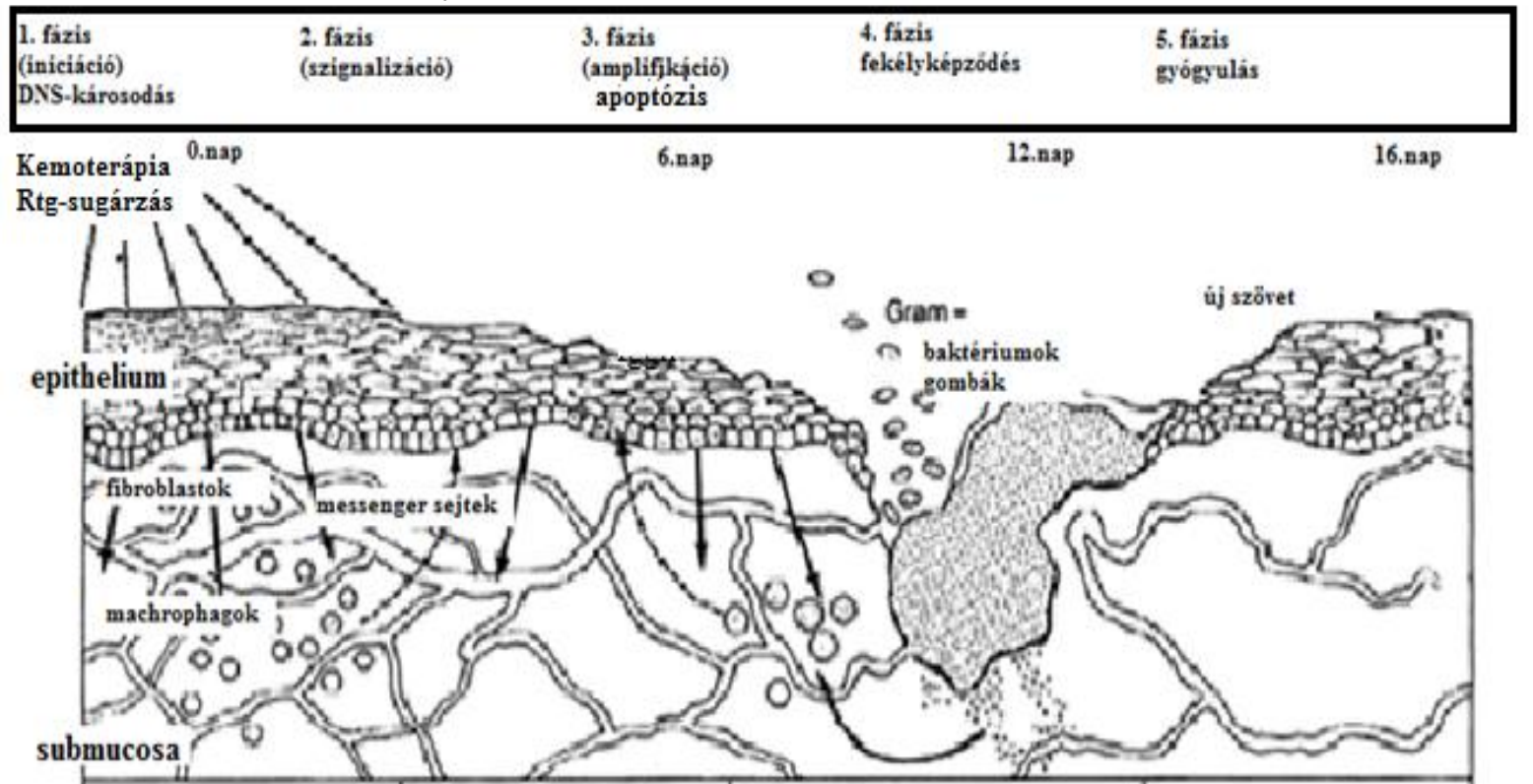
WHO: musocitis-súlyosság

1. Stádium 0: nincs elváltozás
2. Stádium 1: erythema/fájdalom
3. Stádium 2: erythema és fekélyek, de a páciens még tud szilárdat enni
4. Stádium 3: fekélyek, a páciens csak folyékony táplálékot tud fogyasztani
5. Stádium 4: orális táplálkozás nem lehetséges

1.kép:Mucositis



1. ábra: Mucositis patomechanikája



- Megjelenéstől számított két-három hét után kezd gyógyulni

Terápia: lokális fájdalomcsillapítók, szisztémás antibiotikumok, cryoterápia, fotóterápia (LED), gyulladáscsökkentők, növekedési faktorok és biológiai mucosa védők

Gyógyszer indukált íny hiperplázia

- Cyclosporin
- Tacrolimus
- Sirolimus

Egyéb:

- Nifedipin
- Ca-csatorna blokkoló
gyógyszerek
- Vérnyomás csökkentő szerek
- Hydantion-származékok

Hajlamosító tényezők: életkor, egyéni hajlam, parodontium állapota, lokális irritatív tényezők jelenléte

A folyamat az interdentalis papillák területéről indul.

2.kép: Gyógyszer okozta ínyhiperplázia



Főleg gyermekeknél, 3 hónappal a gyógyszereszedés követően

Kezelés: szájhygiéne rendezése, ha szükséges gyógyszerelváltás

Parodontitis



3.kép: Krónikus parodontitis



4. kép: Agresszív parodontitis

Etiológia: rossz szájhigiéne, dohányzás, örökletes tényezők, immunológiai rendellenességek súlyosbíthatják a kórképet

HIV-ben (CD4+ és T sejt $<500/\text{mm}^3$) korrelációt találtak a gingivalis és a BOP (*Bleeding on probing*) indexel, viszont nem találtak összefüggést a klinikai tapadásvesztéssel

Agranulocytosis A szövetpusztulás és tapadásvesztés gyors, az ínyfekélyeket nem öleli körül gyulladós udvar. Leukémiás betegeknél-jellemző a celluláris infiltrátum miatt létrejövő ínyduzzanat, fekély, spontán ínyvérzés, fertőződésre való hajlam

Nekrotizáló fogágybetegség

5.kép: NUG



Jellemzői:

- ínypapillán indul az elváltozás
- Fájdalom
- Nekrózis, fekély
- Sárgás-fehér pseudomembrán, mely letörölhető, utána vérzés marad hátra
- Foetor ex ore
- Ált. nincsenek mély tasakok

- Később általános tünetek, spontán ínyfájdalom, lymphadenopathia, gyengeség

6.kép: NUP kezelés előtt



Jellemzői:

- A gyulladás és fekély ráterjedhet a rögzítő apparátusra – tapadásvesztés, csontpusztulás
- Nincsenek mély tasakok, mert az íny visszahúzódott
- Negatív ínykontúr

- Gyakori HIV-ben – teszt!
- Leukémiában az elváltozás szürkés

Rizikótényezők:

- rossz szájhigiéne
- AIDS
- alkoholizmus
- dohányzás, fiatal életkor
- legyengült immunrendszer
- stressz
- korábbi fogágybetegség

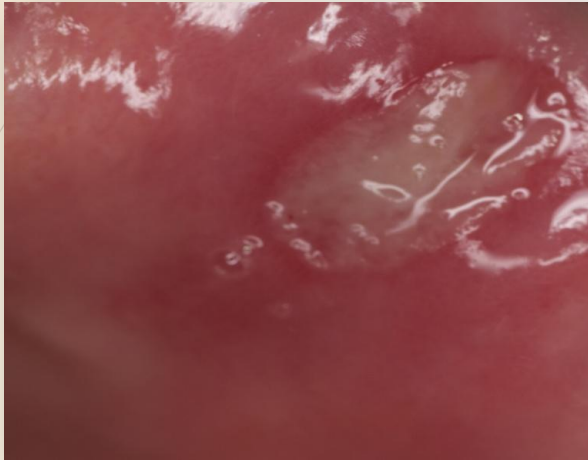
7.kép: NUP kezelés után



Terápia:

1. 3 %-os hidrogén-peroxidos lepedék eltávolítás, supraginivalis depurálás
2. Depurálás, szisztémás tünetnél antibiotikum, chlorhexidines öblögetés,
3. Subgingivalis depurálása (ha szükséges)

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS)



8.kép: Mikulicz-aphtha



9.kép: Sutton-aphtha



10.kép: Cook-aphtha

- Vas, folsav, B12 vitaminhiány
- Genetika, stressz, dohányzás, trauma
- Glutén szenzitív enteropathia, celiakia
- Hormonális, sodium lauryl sulfat
- Immunszuppresszió (sirolimus)/ egyéb gyógyszerek

9. kép: Deshmukh RA, Bagewadi AS. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 2014;4(3):138-141. doi:10.4103/2230-973X.138346.

10. kép: <https://www.studyblue.com/notes/n/mucosal-diseases-1-pics/deck/1029051> (2014-12-05)

2. táblázat: Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammah N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2004;33(3):221-34.

Kategória	Hatásmechanizmus	Terápiás hatás
Antimikrobiás készítmények		gyorsítják a gyógyulást
-Chlorhexidin	0,2%-os szájöblögető vagy 1%-os gél formájában	fekély-mentes napok száma nő
-Triclosan	anti-inflammatorikus, anti-mikrobiális,	csökkent fájdalom, rövidebb fekélyes fázisok
-Tetracyclin	gyulladásgátló hatású szájöblögető formában	csökkent gyógyulási idő és fájdalom,
-Penicillin G	Tetracyclin-aureomycin, 5%-os tetracyclin mint szájvíz	hatékonyan redukálja a fekély méretét
-Szteroidok	szájöblítőkben, kenőcsökben, krémekben,	csökkenti a tüneteket, gyorsítja a gyógyulást
Immunmodulátorok		
-Thalidomide	TNF-α szintet csökkenti, különösen	fekély számot csökkenti, protektív a RAS-al szemben
-Pentoxifylline	hatékon HIV-pozitív RAS-ban szenvedőknél 200 mg naponta 4 hétig	
-Colchicine	csökkenti a neutrophil fagocita funkciót	
-Levamisole	gátolja: TNF-α, neutrophil fagocita funkciót és kemotaxist	
-Egyéb:Dapsone, Cimetidine	400 mg 3X naponta	csökkent fekély szám és méret, növekedett fekély-mentes napok száma; fájdalomcsökkentő, csökkenti a fekély kiterjedését, segíti a gyógyulást
Helyi fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők		
Benzdamine	szájöblögető Benzdamine hydrochloride	fájdalom enyhülése, gyorsuló gyógyulás
Amlexanox	anti-allergén és gyulladáscsökkentő 5%-os amlexanox pasztában helyi alkalmazásra	
Barrier helyi hialuronsav cyanoacrilate adhezívek	0,2 % gél mint barrier barrier funkció	segíti a helyi szövetek hidratációját, anti-oxidáns hatás
Sucralfate		fekély-protektív, enyhíti a szöveteket a hozzátapadás révén
fizikai terápia	sebészi eltávolítás lézer abláció alacsony denzitású ultrahang	

Xerostomia

Az okok, melyek hiposalivatiót és következményes xerostomiát okozhatnak:

- neurotranszmitter receptor elégtelenség (muszkarinos, andrenerg és más receptorok)
- nyálmirigy állományának károsodása (graft versus host betegség)
- nem megfelelő immunszabályozás akadályozhatja a nyálszekréciót
- rtg-indukált sejt DNS-károsodás
- a nyál és a benne lévő elektrolitok változása (GYÓGYSZEREK-*triciklikus antidepresszánsok, antipszichotikumok, antihisztaminok, szimpatomimetikumok, β 2 agonisták, antihipertenzív gyógyszerek, citotoxikus szerek és HIV-ellenes gyógyszerek*)
- ezek kombinációja

11.kép: Xerostomia



Következmények:

- nyelési nehézség
- beszéd közbeni diszkomfort érzés
- fertőzések iránti fogékonyság
- mucosa kiszáradása
- magasabb cariesfrekvencia
- ízérzés problémák
- gingivitis
- mucositis
- glossodynia
- mucosa kiszáradása

Candida albicans

- Pseudomembranosus - letörölhető
- Akut atrófiás - leginkább a nyelvháton
- Cheilitis angularis - ajakzug



12.kép: Candida albicans

Oropharingealis candidosis

- Malignus hematológiai daganatos betegek gombás fertőzésének 70%-a disszeminált, AIDS

Terápia:

- Nystatin tableta
- Clotrimazol (Canesten)
- Ketoconazol (Nizoral)
- Myconazol (Klion- D)
- Fluconazol (Diflucan)
- Amphotericin B

helyileg

- Canesten 1-2%-os oldata
- Neomagnolos/Clorhexidines öblögetés

Mély gombás fertőzések



13.kép: Histoplasmosis



14.kép: Mucormycosis

- Histoplasmosis – *Histoplasma capsulatum*
 - szájüregi tünetek az esetek 30-40 %-ban
 - primer akut pulmonális, krónikus és **disszeminált**
 - tuberculosisra, syphilisre hasonlító granulómák, melyek szétesése után fekély, nekrozis marad
- Cryptococcosis – *Cryptococcus neoformans*
 - elsődlegesen a tüdőben, másodlagosan a bőrön
 - utóbbi gyakran disszeminált formával jár együtt
 - szájüregben papulák és fekélyek alakulnak ki a **mucocutan** fertőzés részeként
 - gyakori szervtranszplantáltakban
- Mucormycosis – *Mucor genus speciosei*
 - **rhinocerebralis**, pulmonalis, disszeminált, cutan és gastrosintestinalis
 - nekrozis, osteomyelitis

Terápia: antimikotikumok, hiperbárikus oxigén
(mucormycosisban)

Herpes simplex HHV-1, HHV-2

15.kép:
Gingivo-
stomatitis
acuta
herpetica



16.kép:
Herpes
simplex
recidi-
vans



Gingivostomatitis acuta herpetica

- láz, fejfájás, nyirokcsomó duzzanat, szájüregben vezikulák, majd erodált fekélyes felszín
- Pospischill-Feyrter-féle aphthoid
- meningoencephalitis, vulvovaginitis, keratoconjunctivitis, szepszis
- 7-14 nap múlva gyógyul

Herpes simplex recidivans

- Primer fertőzés után a környéki ganglionokban megbújik a kiváltó hatásig
- Ált.enyhébb mint a primer fertőzés
- Herpes labialis, vagy a szájnyálkahártyán jelennek meg 1-2 mm herpeses hólyagok
- 7-10 nap alatt gyógyul

Herpes simplex disseminatus (Pustulosus Varicelliformis Juliusberg-Kaposi)

- Testszerte hemorraghiás pörkök
- Szájüregből a felső légutak irányába terjed (tracheobronchitis herpetica)

15. kép: Ficarra G, Birek C. Oral Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy: What Are the Concerns? Journal of the Canadian Dental Association. 2009;75(7):523-6

16.kép: . http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0032_magyar/ch02s06.html

Herpes zoster (övsömör)



17.kép:Ramsay-Hunt szindróma

Terápia: acyclovir, passzív immunizálás (72 h), aktív immunizálás (attenuált vírussal), neuralgiára carbamazepin szárm., E-vitamin, rtg, Stazepin, Tegretol

- HHV-3
- Varicella fertőzésen átesetteken
- Első tünet lehet a szájüregi hólyagok megjelenése
- Provokatív hatásra reaktiválódik vagy ritkábban szuperinfekció
- Dermatómának megfelelően
- Tünetek féloldaliak, nem haladják meg a középvonalat
- A pörkök 2-3 hét múlva lökődnek le
- Posztherpeses neuralgia
- N. trigeminus I-III. ág érintettség esetén szájüregi tünetek !!
- Ramsay-Hunt szindrómánál hallásvész és facialis paresis is

Cytomegalovírus, HHV-5

Immunrendszer gyengülésével párhuzamosan okozhat:

- Retinitis
- Gastroszintestinalis tünetek
- Interstitialis pneumonia
- Kp-i idegrendszeri gyulladás
- Disszeminált fertőzésnél a bőrön fekélyek megjelenése

- Nagy számban replikálódik többek között a nyálmirigyekben, melynek fontos szerepe van a vírus terjedésében!
- Szervtranszplantáció után a vírus a mucosában reaktiválódhat- szerológiai vizsgálat érdemes

18.kép: Cytomegalovírus fertőzés



Tünet: gingiva hipertrófia, parodontális elváltozások, fekélyek, érintheti az arcot, oesophagitis

Terápia: gancyclovir iv 2-3 hétig

Ebstein-Barr vírus, HHV-4



19.kép: Hajas leukoplákia

Ép immunrendszerénél: Pfeiffer-féle mirigyláz, nasophariengalis carcinoma, Burkitt-lymphoma

Immunkomprimáltakban: lymphoproliferatív kórképek

Hajas leukoplákia:

- ált. a nyelv szélén, papillomatosus, fájdalomtalan elváltozás
- Szövettanilag: hiperparakeratózis, epithelialis hiperplázia, gyulladásos infiltrátumok jelenléte
- Gyakori AIDS-ben, DE! más immunhiányos állapotokban is, pl. szervtranszplantáltak

Terápia: nem szükséges, AIDS-ben antiretroviralis terápia, pedophyllum resin, retinoidok

Daganatok

20.kép: Kaposi sarcoma



- Vírus-asszociált daganatok: EBV, HPV, Kaposi sarcoma herpesvírus, Hepatitis C, B, Helicobacter pylori
- Gyakori a squamosus sejt carcinoma – ajakrák

Kaposi sarcoma:

- ❖ HHV-8 fontos szerepe
- ❖ 4 típusa: epidémiás, endémiás, klasszikus és az immunszuppresszióhoz társuló
- ❖ Hisztológiailag: foltos, plakkos, nodularis
- ❖ Malignus vascularis tumor, testszerte barnásvörös csomókkal, esetek háromnegyedében szájüregi tünettél – főként nyelven, buccan, palatumon

Terápia: rtg, sebészi kimetszés, elektronbesugárzás, alfa interferon kezelés, vinblastin, bleomycin

Lymphoproliferatív betegségek

Típus	Megjelenési forma
korai lézió	reaktív plazma sejt hiperplázia mononukleosis infectiosa-szerű
polimorf PTLD (polimorf B-sejt hiperplázia, polimorf B-sejt lymphoma)	poliklonális
monomorf PTLD	monoklonális B-, T-sejtes neoplasmák Burkitt/Burkitt-szerű lymphomák plasmasejtes myeloma diffúz nagy B-sejtes lymphoma (immunoblastos, centroblastos, anablastos) Plazmacytoma-szerű
Hodgkin-lymphoma és Hodgkin lymphoma-szerű PTLD	ritka típusú (gamma/delta, T/ölő sejtek)

3.téblázat: Lymphoproliferatív betegségek osztályozása

- Ok: T sejt depresszió miatti abnormális lymphoid proliferáció
- 2001-től a WHO elkülönítette a többi nem transzplantációhoz köthető lymphomáktól
- B sejt
- 4 típus

Terápia: immunszuppresszió mérséklése, antivirális gyógyszerek adása

21.kép: Lymphoproliferatív elváltozás



3.táblázat: Elad S, Meyerowitz C, Shapira MY, Glick M, Bitan M, Amir G. Oral posttransplantation lymphoproliferative disorder: an uncommon site for an uncommon disorder. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology. 2008;105(1):59-64

21.kép: Ojha J, Islam N, Cohen DM, Marshal D, Reavis MR, Bhattacharyya I. Post-transplant lymphoproliferative disorders of oral cavity. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontology



Köszönöm a megtisztelő
figyelmet !