

EWA KAROLEWSKA, ZBIGNIEW KOZŁOWSKI, TOMASZ KONOPKA, MAGDALENA MENDAK

## Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci – obraz kliniczny

### Oral Lesions in Children With Leukemia – Clinical Study

Zakład Patologii Jamy Ustnej Katedry Periodontologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Białaczki są najczęstszymi chorobami nowotworowymi wieku dziecięcego. Objawy kliniczne w jamie ustnej mogą występować we wczesnym okresie choroby i być podstawą do dalszej diagnostyki oraz mogą występować w czasie leczenia.

**Cel pracy.** Przedstawienie zmian klinicznych na błonie śluzowej jamy ustnej obserwowanych u dzieci w przebiegu i w czasie leczenia białaczek.

**Materiał i metody.** Zbadano 80 dzieci chorych na białaczki w wieku 3–18 lat (średnia 10,4 lat), w tym 51 chłopców i 29 dziewcząt. W grupie badanej było: 62 chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), 14 na ostrą białaczkę szpikową (AML) oraz 4 na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). Pacjentów podzielono na dwie grupy: leczonych z wykorzystaniem tradycyjnej chemioterapii (50) oraz poddanych przeszczepowi szpiku (30). Oceniano występowanie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej podczas kwalifikacji i w czasie leczenia hematologicznego.

**Wyniki i wnioski.** Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej występowały u 75% badanych. Największy procent stanowiły zmiany związane z działaniem ubocznym cytostatyków (*mucositis* – 41,25%). Drugie w kolejności były zakażenia oportunistyczne, głównie grzybicze (30%) oraz dwukrotnie rzadziej od nich obserwowane zakażenia wirusem *herpes simplex* (15%). Inne obserwowane zmiany to: wybroczyny (16,25%), nadżerki i owrzodzenia nie związane z *mucositis* (10%), złuszczone zapalenie warg (8,75%) oraz przerostowe zapalenie dziąseł (3,75%). Odpowiednia opieka stomatologiczna w przebiegu leczenia białaczek jest niezbędna w celu zapobiegania powikłaniom infekcyjnym i *mucositis* w jamie ustnej. W niektórych przypadkach może przyczynić się do wcześniejszego rozpoznania choroby (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 4, 675–681**).

**Słowa kluczowe:** białaczka, zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej, *mucositis*.

#### Abstract

**Background.** Leukemias are the most frequent childhood neoplastic diseases. Their clinical signs concerning oral cavity, can be observed in the early stages of the disease and be the starting point to further diagnostics and are also observed during treatment.

**Objectives.** The aim of the study is to present the most frequent oral lesions observed in children with leukemia at the beginning and during treatment.

**Material and Methods.** The study was carried out on 80 children with leukemia, 51 boys and 29 girls, aged 3–18 (mean 10.4), in this 51 boys and 29 girls. The study group consisted of 62 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 14 with acute myeloid leukemia (AML) and 4 with chronic myeloid leukemia (CML). Patients were divided into two groups: patients with bone marrow transplantation (BMT) treatment (n = 30) and patients treated with standard chemotherapy (n = 50). The presence of oral lesions was analysed at the time of qualification for hematological treatment and during its course.

**Results and Conclusions.** Oral lesions were present in 75% patients. The most common manifestations were lesions due to cytotoxic-agents' side effects (*mucositis*, 41.25%). Consecutively were opportunistic infections mainly fungal (30%) and two times less often observed *Herpes simplex* infections (15%). Other observed changes were petechiae/ecchymosis (16.25%), erosions or ulcerations not of *mucositis* origin (10%) *cheilitis exfoliativa* (8.75%) and gingival enlargement (3.75%). Adequate dental care in the course of leukemia is needed to prevent infectious complications and *mucositis* in the oral cavity. It can also in some cases attribute to earlier diagnosis of leukemia (**Dent. Med. Probl. 2004, 41, 4, 675–681**).

**Key words:** leukemia, oral mucosa lesions, *mucositis*.

Białaczki należą do częstych chorób u dzieci. Ze względu na przebieg wyodrębnia się postacie ostre (AL) i przewlekłe (CL). Białaczki ostre (limfoblastyczna – ALL i szpikowa – AML) występują odpowiednio w 80–85% i 10–15% zachorowań i stanowią drugą po wypadkach przyczynę zgonu dzieci powyżej pierwszego roku życia [1]. Białaczki przewlekłe występują głównie u osób dorosłych, u dzieci zdecydowanie rzadziej (5–10%) [1].

Diagnostyka białaczek i ich leczenie należy do lekarzy hematologów, ale ze względu na objawy wyprzedzające, występujące w jamie ustnej – szczególnie w przebiegu białaczek ostrych, niejednokrotnie lekarz stomatolog może zwrócić uwagę na niepokojące zmiany i skierować dziecko na dalsze badania [2–4]. Również podczas leczenia białaczek, ze względu na występujące powikłania w jamie ustnej, zachodzi konieczność stałego leczenia stomatologicznego.

Wśród najczęstszych objawów zwiastunowych, ważnych z punktu widzenia stomatologicznego, należy wymienić: gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych, ból gardła, przerost i krwawienie z dziąseł [2, 4, 5]. W przebiegu białaczek zmiany w jamie ustnej mogą występować jako: pierwotne (zależne od zaburzeń hematologicznych i nacieków leukocytarnych), wtórne (związane ze zmianą wirulencji drobnoustrojów) oraz zmiany polekowe.

Zmiany pierwotne charakteryzują się najczęściej występowaniem owrzodzeń, przerostu dziąseł, bladeścią błony śluzowej, samoistnymi krwawieniami, wybroczynami oraz trudnymi do określenia objawami bólowymi kości i miazgi zębów przy braku zmian radiologicznych [2–5].

Zmiany wtórne przebiegają w postaci zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych [6–8].

Przyjmowaniu leków cytotoksycznych towarzyszą często objawy uboczne związane z działaniem mukotoksycznym. Chemioterapia wpływa na zmniejszenie podziałów komórkowych w warstwie podstawnej nabłonka oraz może powodować uwalnianie interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), co przyczynia się do dalszego niszczenia nabłonka i rozwoju zapalenia [9]. Wszystko to razem prowadzi początkowo do ścięnięcia nabłonka jamy ustnej, a następnie jego ubytku. Powstają trudne do leczenia i zróżnicowania z objawami pierwotnymi zmiany martwicowrzodziejące określane jako *mucositis*. Zmiany te stanowią wrota zakażeń dla licznych drobnoustrojów o charakterze patogennym w jamie ustnej. Dochodzi do kolonizacji uszkodzonej tkanki drobnoustrojami, głównie bakteriami Gram-ujemnymi oraz grzybami. Mukotoksyczność zależy od rodzaju leku, dawki oraz długości trwania leczenia, jak również od innych leków jednocześnie przyjmowanych przez pacjenta [10]. Wydłużone i po-

wtórne stosowanie małych dawek leku cytotoksycznego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju *mucositis* w porównaniu z infuzjami w bolusie [cyt. wg 11]. Leki oddziałujące na syntezę DNA (tzw. swoiste dla fazy S podziału komórkowego, jak np. 5-fluorouracyl, metotreksat i cytarabina) wykazują najsilniejsze działanie mukotoksyczne [cyt. wg 11, 12]. Występowanie takich zmian jest powodem znacznego dyskomfortu chorych i wymusza niekiedy zmianę schematu leczenia, wydłużając okres hospitalizacji i zwiększając jego koszty. W skrajnych przypadkach mogą być przyczyną zgonu pacjenta z powodu uogólnienia zakażenia [6, 7, 11, 13].

Różnorodne objawy w jamie ustnej są również często obserwowane jako powikłanie po allogenicznym przeszczepie szpiku, jako ostra reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) [14].

Celem pracy było przedstawienie najczęstszych zmian obserwowanych na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek i podczas ich leczenia u dzieci.

## Materiał i metody

Badaniami objęto 80 dzieci chorych na białaczkę w wieku 3–18 lat (średnia 10,4 lat), w tym 51 chłopców i 29 dziewcząt, leczonych w Katedrze i Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu w latach 2000–2004. W grupie badanej było 62 chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), 14 na ostrą białaczkę szpikową (AML) oraz 4 na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). Pacjentów podzielono na dwie grupy: pacjentów leczonych z wykorzystaniem standardowej chemioterapii oraz pacjentów poddanych przeszczepieniu szpiku. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej były oceniane w chwili kwalifikacji do leczenia hematologicznego i w jego trakcie oraz dokumentowane fotograficznie. W diagnostyce różnicowej wykorzystywano dane z dokumentacji lekarskiej oraz z hodowli z wymazów z jamy ustnej w kierunku grzybów drożdżopodobnych oraz u niektórych osób z badań serologicznych w celu potwierdzenia zakażeń *Herpes simplex*. Wykorzystano również dane dotyczące protokołu leczenia hematologicznego.

Rodzice wszystkich badanych dzieci wyrazili zgodę na badanie stomatologiczne przy łóżku chorego.

## Wyniki i omówienie

Zmiany w jamie ustnej występowały u 60 pacjentów, co stanowi 75% badanych. Rozpoznanie zestawiono w tabelach 1 (ogólnie) oraz 2 i 3 (w za-

**Tabela 1.** Zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci**Table 1.** Oral mucosa lesions observed in the course of leukemia in children

Rozpoznanie (Diagnosis)	ALL	AML	CML	Razem (Total)	
				n	%
<i>Mucositis</i>	16	5	1	33	41,25
Kandydoza (Candidiasis)	19	3	1	24	30
Wybroczyny ( <i>Petechiae</i> , <i>ecchymosis</i> )	6	1	0	13	16,25
Opryszczkowe zapalenia jamy ustnej i dziąseł/opryszczka wargowa ( <i>Gingivostomatitis herpetica/herpes labialis</i> )	9	1	0	12	15
Nadżerki/owrzodzenia (Erosions/ /ulcerations)	8	6	0	8	10
Złuszczone zapalenie warg ( <i>Cheilitis exfoliativa</i> )	5	2	0	7	8,75
Rozrostowe zapalenie dziąseł (Gingival enlargement)	0	3	0	3	3,75

**Tabela 2.** Zmiany na błonach śluzowych obserwowane u dzieci w przebiegu białaczek leczonych metodą przeszczepienia szpiku**Table 2.** Oral lesions observed in leukemic children with bone marrow transplantation treatment

Rozpoznanie (Diagnosis)	Razem (Total)	
	n	%
<i>Mucositis</i>	19	63,3
Kandydoza (Candidiasis)	11	36,7
Wybroczyny ( <i>Petechiae</i> , <i>ecchymosis</i> )	5	17,7
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i dziąseł/opryszczka wargowa ( <i>Gingivostomatitis herpetica/herpes labialis</i> )	4	13,3
Złuszczone zapalenie warg ( <i>Cheilitis exfoliativa</i> )	2	6,7

leżności od rodzaju leczenia). Na rycinach 1–10 przedstawiono najbardziej charakterystyczne obrazy kliniczne obserwowanych zmian.

Najczęściej obserwowanymi zmianami na błonie śluzowej jamy ustnej były zmiany o charakterze *mucositis* (41,25%). Wśród pacjentów pod-

**Tabela 3.** Zmiany na błonach śluzowych obserwowane w przebiegu białaczek u dzieci poddanych chemioterapii**Table 3.** Oral lesions observed in leukemic children treated with standard chemotherapy

Rozpoznanie (Diagnosis)	ALL	AML	CML	Razem (Total)	
				n	%
<i>Mucositis</i>	11	3	0	14	28
Kandydoza (Candidiasis)	9	3	1	13	26
Nadżerki/owrzodzenia (Erosion/ulcerations)	5	3	0	8	16
Opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i dziąseł/opryszczka wargowa ( <i>Gingivostomatitis herpetica/herpes labialis</i> )	7	1	0	8	16
Wybroczyny ( <i>Petechiae</i> , <i>ecchymosis</i> )	6	2	0	8	16
Złuszczone zapalenie warg ( <i>Cheilitis exfoliativa</i> )	3	2	0	5	10
Rozrostowe zapalenie dziąseł (Gingival enlargement)	0	3	0	3	6

danych przeszczepowi szpiku aż u 63,3% występowały objawy uboczne stosowania cytostatyków. U pacjentów tych obserwowano głównie najcięższe stadia *mucositis*, czyli zmiany wrzodziejące obejmujące duże obszary, głównie strefy wyściełającej błony śluzowej jamy ustnej, jak policzki, wargę górną i dolną, dno jamy ustnej oraz podniebienie miękkie. W piśmiennictwie występowanie wrzodziejącej postaci *mucositis* ocenia się na 28,6–100% u pacjentów poddanych terapii mieloablacyjnej przed przeszczepem [10, 13, 15]. Niższy odsetek występowania *mucositis* u pacjentów leczonych standardową chemioterapią (28%) wiąże się nie tylko z mniejszymi dawkami przyjmowanych cytostatyków, ale również z tym, iż większa część badanych pacjentów była w czasie pierwszego cyklu chemioterapii. Ryzyko wystąpienia *mucositis* zwiększa się podczas kolejnych cykli chemioterapii [11].

Pod *mucositis* najczęstszymi zmianami w jamie ustnej badanych dzieci były zakażenia grzybicze (30%). Dreizen et al. [cyt. wg 7] oceniają powikłania infekcyjne w 34% przypadków. Nieznacznie wyższy odsetek zakażeń (36,7%) w materiale własnym w grupie pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku można tłumaczyć immunosupresją wynikającą z terapii kondycyjnej niszczącej wszystkie komórki szpiku, w pełni pozbawiającej pacjenta jego własnej odporności. Podstawowymi ko-



**Ryc. 1.** Pacjent T. W., lat 8 AML typu M4, rozrostowe zapalenie dziąseł

**Fig. 1.** Patient T. W., age 8, AML type M4, gingival hyperplasia



**Ryc. 2.** Pacjentka E. Z., lat 17 ALL, złuszczone zapalenie warg

**Fig. 2.** Patient E. Z., age 17 ALL *cheilitis exfoliativa*



**Ryc. 3.** Pacjent K. P., lat 17, ALL, zakażenie wirusem *Herpes simplex*

**Fig. 3.** Patient K. P., age 17, ALL, HSV infection

mórkami, związanymi z mechanizmem odporności nieswoistej w stosunku do zakażeń grzybiczych, są granulocyty obojętnochłonne oraz makrofagi. Pacjenci z zaburzeniami liczby i funkcji granulocytów, w tym chorzy na białaczkę, są narażeni na występowanie ciężkich zakażeń grzybiczych. Odpowiedź swoista obejmuje głównie odpowiedź



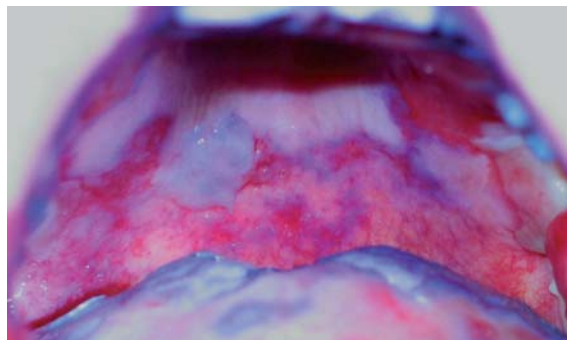
**Ryc. 4.** Pacjent P. O., lat 7, ALL, wybroczyny, trombocytopenia

**Fig. 4.** Patient P. O., age 7, ALL, ecchymosis, thrombocytopenia



**Ryc. 5.** Pacjent A. S., lat 11, ALL, *mucositis*

**Fig. 5.** Patient A. S., age 11, ALL, *mucositis*



**Ryc. 6.** Pacjent A. S., lat 11, ALL, *mucositis*

**Fig. 6.** Patient A. S., age 11, ALL, *mucositis*

typu komórkowego. W ograniczaniu rozprzestrzeniania się zakażenia biorą udział zarówno limfocyty CD8<sup>+</sup>, jak i CD4<sup>+</sup> (zwłaszcza Th1) [16]. Utrata ciągłości nabłonka jamy ustnej, leukopenia, zmiany w składzie i wydzielaniu śliny sprzyjają rozwojowi zakażeń oportunistycznych u chorych na białaczkę. Zakażenie grzybicze u pacjentów w stanie immunosupresji stanowi zagrożenie życia. Przyjmuje się, iż uogólniona infekcja grzybicza jest odpowiedzialna za 1/3 przypadków zgonu po zabiegu przeszczepienia szpiku [10, 17].





**Ryc. 7.** Pacjent A. S., lat 11, ALL, *mucositis*, stan po 5 dniach

**Fig. 7.** Patient A. S., age 11, ALL, *mucositis*, after 5 days



**Ryc. 8.** Pacjent A. S., lat 11, ALL, *mucositis*, stan po 5 dniach

**Fig. 8.** Patient A. S., age 11, ALL, *mucositis*, after 5 days

Innym zakażeniem oportunistycznym obserwowanym u badanych pacjentów było zakażenie wirusem *Herpes simplex* (15%), występujące w postaci *gingivostomatitis herpetica* oraz *herpes labialis*. Podobny odsetek chorych na białaczkę z takim rozpoznaniem (12,3%) podają Orbak i Orbak [18]. Reaktywacja wirusa HSV według innych autorów dotyczy 50–90% pacjentów, szczególnie serododatnich i poddanych terapii mieloablacyjnej [8, 10]. W obserwacjach własnych zakażenie wirusem HSV dotyczyło 13,3% pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku oraz 16% pozostałych. Nie można odnieść liczby zakażeń HSV do serododatnich pacjentów z powodu braku takich oznaczeń u wszystkich badanych. Wczesne, nieswoiste mechanizmy odpowiedzi przeciwwirusowej obejmują działanie dopełniacza, interferonu i komórek NK. W miarę trwania zakażenia istotną rolę zaczynają odgrywać przeciwciała, zwłaszcza klasy IgG, które zapobiegają zakażeniu innych komórek (przeciwciała neutralizujące). Właściwości neutralizujące mają IgA działające na wirusy, dla których wrotami zakażenia są błony śluzowe przewodu pokarmowego i dróg oddechowych. Naj-



**Ryc. 9.** Pacjentka E. Z., lat 17, ALL, *mucositis* – faza naczyniowa, 1 dzień

**Fig. 9.** Patient E. Z., age 17, ALL, *mucositis* – inflammatory phase 1<sup>st</sup> day



**Ryc. 10.** Pacjentka E. Z., lat 17, ALL, *mucositis* – faza gojenia, 7 dzień

**Fig. 10.** Patient E. Z., age 17, ALL, *mucositis* – healing phase 7<sup>th</sup> day

ważniejszą rolę w przeciwwirusowej odpowiedzi immunologicznej odgrywają limfocyty CD8<sup>+</sup> cytotoksyczne [16].

U badanych pacjentów obserwowano również zmiany nadżerkowe i owrzodzeniowe niezwiązane z *mucositis* (17,3%). Z uwagi na obraz zmian – brak rąbka zapalnego oraz status hematologiczny – wykwyty te w dużej części miały charakter owrzodzeń związanych z neutropenią.

Wybroczyny na błonie śluzowej jamy ustnej (16,25%), będące wyrazem trombocytopenii, były obserwowane szczególnie w miejscach narażonych na uraz, takich jak błona śluzowa policzków w linii zgryzowej oraz wargi dolna. W badaniach przeprowadzanych przez innych autorów występowanie wybroczyn dotyczyło 10,8% pacjentów [18]. Wybroczyny pojawiają się często, gdy liczba płytek spada < 50 000/mm. Spadek liczby płytek sprzyja również krwawieniom z dziąseł, tego typu dolegliwości nie były jednak zgłaszane przez badanych pacjentów. Wielu z nich przy tak małej liczbie trombocytów rezygnowało ze szczotkowania zębów na korzyść płukanek antyseptycznych.

W AML znacznie częściej niż w ALL obser-

wuje się pozawęzłowe nacieki komórek białaczkowych. Jama ustna, a szczególnie dziąsła, są miejscem najczęściej objętym naciekiem białaczkowym, objawiającym się przerostem dziąseł. Zmiany te najczęściej obserwuje się w podtypie M4, M5 białaczek szpikowych [2, 4, 19, 20]. Należy zaznaczyć, iż zmiany te występują wyłącznie we wczesnym okresie choroby, przed podjęciem leczenia i szybko się wycofują po jego rozpoczęciu. W obserwacji własnej dotyczyło to zaledwie 3,7% przypadków.

Obserwacje kliniczne wskazują, jak złożony jest problem symptomatologii zmian w jamie ustnej w przebiegu białaczek. Potwierdzają również istotną rolę stomatologa zarówno w badaniach diagnostycznych choroby, jak i w przebiegu leczenia. Największym problemem dla pacjentów i lekarzy

są zmiany typu *mucositis*, które w znacznym stopniu obniżają komfort życia chorych. Profilaktyka i leczenie *mucositis*, a także współistniejących zakażeń oportunistycznych jest obecnie jednym z najważniejszych problemów leczenia onkologicznego. Ze względu na lokalizację tych zmian jest konieczna stała współpraca stomatologa z hematologiem w rozpoznawaniu i leczeniu. Zapobieganie ich powstawaniu polega głównie na eliminacji ognisk zakażenia w jamie ustnej, dotyczy więc szeroko pojętego leczenia stomatologicznego oraz edukacji pacjentów w zakresie wykonywania zabiegów higienizacyjnych w jamie ustnej. Podjęte przez autorów badania kliniczne służą opracowaniu modelu stomatologicznej opieki profilaktyczno-leczniczej u dzieci chorych na białaczkę.

### Piśmiennictwo

- [1] RADWAŃSKA U.: Białaczki u dzieci. Volumes, Wrocław 1998.
- [2] KOZŁOWSKI Z., POTOCZEK J.: Przypadek ostrej białaczki szpikowej (mielomonocytarnej) u 9-letniego chłopca. Wrocł. Stomat. 1993, 175–178.
- [3] ZIĘTEK M., SZCZEPAŃSKA H.: Przypadek białaczki mieloblastycznej ze zmianami w jamie ustnej. Wrocł. Stomat. 1988, 217–222.
- [4] SZCZEPAŃSKA H., NOWICKA J.: Przerost dziąseł towarzyszący ostrej białaczce monocytowej – opis przypadku. Wrocł. Stomat. 1988, 209–212.
- [5] HOU G. L., HUANG J. S., TSAI C. C.: Analysis of oral manifestations of leukemia: a retrospective study. Oral Dis. 1997, 3, 31–38.
- [6] HEIMDAHL A., NORD C. E.: Oral infections in immunocompromised patients. J. Clin. Periodontol. 1990, 17, 501–503.
- [7] NIKOSKELAINEN J.: Oral infections related to radiation and immunosuppressive therapy. J. Clin. Periodontol. 1990, 17, 504–507.
- [8] MEYERS J. D., FLUORNOY N., YHOMAS E. D.: Infection with *herpes simplex* virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. J. Infect. Dis. 1980, 142, 338–346.
- [9] EPSTEIN J. B., SCHUBERT M. M.: Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1999, 88, 273–176.
- [10] BODEY G. P., BUCKLEY M., SATHE Y. S., FREIREICH E. J.: Quantative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann. Intern. Med. 1966, 64, 328–340.
- [11] KÖSTLER W. J., HEJNA M., WENZEL C., ZIELINSKI C. C.: Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. Cancer J. Clin. 2001, 51, 290–315.
- [12] RAS C., ALBERTIONI F., SCHRODER H., PETERSON C.: Oral mucositis in children with acute lymphoblastic after high-dose methotrexate treatment without delayed elimination of methotrexate. Pediatr. Hematol. Oncol. 1996, 13, 359–367.
- [13] SONIS S. T., OSTER G., FUCHS H., BELLM L., BRADFORD W. Z., EDELSBERG J., HAYDEN V., EILERS J., EPSTEIN J. B., LEVEQUE F. G., MILLER C., PETERSON D. E., SCHUBERT M. M., SPIJKERVET F. K. L., HOROWITZ M.: Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. J. Clin. Oncol. 2001, 19, 2201–2205.
- [14] DEEG H. J., SPITZER T. R., COTTLER-FOX M., CAHILL R., PICKLE L. W.: Conditioning-related toxicity and acute graft-versus-host-disease in patients given methotrexate/cyclosporin prophylaxis. BMT 1991, 7, 193–198.
- [15] WOO S. B., SONIS A.: A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. Cancer 1993, 72, 1612–1617.
- [16] GOŁĄB J., JAKÓBISIAK M., LASEK W.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002, 348–353.
- [17] EPSTEIN J. B., RANSIER A., LUNN R., CHIN E., JACOBSON J. J., LE N., REECE D.: Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1996, 81, 291–296.
- [18] ORBAK R., ORBAK Z.: Oral condition of patients with leukemia and lymphoma. J. Nihon Univ. Sch. Dent. 1997, 39, 67–70.
- [19] PARISI E., DRAZNIN J., STOOPLER E., SCHUSTER S. J., PORTER D., SCOLLECITO T. P.: Acute myelogenous leukemia: Advances and limitations of treatment. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 2002, 93, 257–63.
- [20] ABDULLAH B. H., YAHYA H. I., KUMMOONA R. K., HILMI F. A., MIRZA K. B.: Gingival fine needle aspiration cytology in acute leukemia. J. Oral Pathol. Med. 2002, 31, 55–58.

**Adres do korespondencji:**

Zbigniew Kozłowski  
Zakład Patologii Jamy Ustnej Katedry Periodontologii AM  
ul. Kuźnicza 43/45  
50-138 Wrocław  
tel./fax: +48 71 342 42 16  
e-mail: oralpat@stom.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.07.2004 r.  
Po recenzji: 11.08.2004 r.  
Zaakceptowano do druku: 11.08.2004 r.

Received: 19.07.2004  
Revised: 11.08.2004  
Accepted: 11.08.2004