

Akute Leukämien

Manifestationen und Therapiefolgen im Mundbereich

Ein Bericht von Dr. med. Daniela Sauter und PD Dr. med. Karsten Spiekermann

Akute Leukämien können einen fulminanten Krankheitsverlauf nehmen und bedürfen oft einer unverzüglichen Therapieeinleitung. Klinisch präsentieren sie sich jedoch häufig durch unspezifische Symptome, welche eine rasche Diagnosefindung erschweren. Es existieren eine Reihe charakteristischer Krankheitsmanifestationen im Mundbereich, die den Verdacht auf eine hämatologische Systemerkrankung lenken sollten. So kann durch interdisziplinäre Kooperation eine gezielte Diagnostik gewährleistet werden. Auch im Rahmen der Therapie einer akuten Leukämie kann die Mundhöhle vielfältig betroffen sein. Die notwendigen prophylaktischen Maßnahmen und eine adäquate Therapie können schwerwiegendere Komplikationen verhindern.

Der Begriff „Leukämie“ bedeutet „weißes Blut“ und wurde 1845 durch Rudolf Virchow geprägt. Der Berliner Mediziner und Begründer der modernen Pathologie beschrieb damit die verbreiterte Leukozytenmanschette des Blutes eines an Leukämie erkrankten Patienten. Nach der modernen Definition stellt eine Leukämie eine maligne Erkrankung des hämatopoetischen Systems dar; die klonale Proliferation einer leukozytären Zellreihe führt zu deren generalisierter Ausbreitung im blutbildenden Knochenmark, Ausschwemmung ins periphere Blut und eventuell zur Infiltration extramedullärer Organe. Je nach klinischem Verlauf kann zwischen akuter und chronischer Leukämie unterschieden werden, je nach Linienzugehörigkeit der entarteten Zellreihe erfolgt die Unterteilung in myeloische oder lymphatische Leukämie. In diesem Artikel sollen die Veränderungen innerhalb der Mundhöhle beschrieben werden, die sich entweder direkt oder sekundär als Folge von Grunderkrankung oder Therapie im Rahmen einer Leukämie in der Mundhöhle entwickeln können. Der Schwerpunkt liegt dabei auf dem Krankheitsbild der akuten myeloischen Leukämie (AML), auch wenn die meisten Manifestationen bei allen Leukämie-Formen auftreten können. Bei der AML führt die maligne Transformation einer myeloischen Vor-

läuferzelle zu deren ungehemmter Proliferation mit Ausbreitung unreifer Blasten im Knochenmark, peripheren Blut und seltener auch in extramedullären Organen. Die Inzidenz der Erkrankung beträgt in etwa 2,5/100 000 Einwohner pro Jahr, zwei Drittel der Patienten sind über 60 Jahre alt.

Klinik der akuten myeloischen Leukämie

Klinisch äußert sich die AML im Wesentlichen durch die Zeichen einer Knochenmarksinsuffizienz, unspezifische Symptome sowie die Folgen einer lokalen Infiltration durch leukämische Blasten. Zu den unspezifischen oder B-Symptomen zählen Fieber, Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust. Die Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks durch Leukämiezellen kann zu Leukopenie, Anämie und Thrombopenie führen, welche sich klinisch als Infektneigung, Abgeschlagenheit und Blutungsneigung manifestieren können. Auch wenn die Leukozytenzahlen im peripheren Blut normal, erniedrigt oder erhöht



Foto: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Folwaczny

Abb. 1: Die Gingivahyperplasie stellt eine orale Manifestation der AML dar.



Abb. 2: Die Gingivahyperplasie tritt bei 3 bis 5 Prozent der Patienten mit AML auf.

sein können, besteht oft ein Mangel an reifen und funktionsfähigen Granulozyten, welcher insbesondere für Bakterien- und Pilzinfektionen prädisponiert. Die Blutungsneigung bei ausgeprägter Thrombopenie schlägt sich vor allem in punktförmigen bis flächigen Haut- und Schleimhautblutungen nieder. Die extramedulläre Infiltration leukämischer Zellen ist weniger häufig, kann aber prinzipiell jedes Organ betreffen. Speziell im Mundbereich können unterschiedliche Symptome einer akuten myeloischen Leukämie manifest werden: Eine ausgeprägte Anämie kann sich in Blässe der Schleimhäute und Lippen widerspiegeln.

Petechien, also stecknadelkopfgroße Einblutungen, können die gesamte Mundschleimhaut betreffen. Neutropenische Ulzerationen treten besonders am harten Gaumen auf; ihre Ursache ist nicht vollständig geklärt, es wird aber am ehesten eine infektiöse Genese in Phasen tiefer Neutropenie angenommen.

Eine weitere orale Manifestation der AML stellt die Gingivahyperplasie dar (Abb. 1 und 2). Neben der charakteristischen progredienten Vergrößerung besonders der interdentalen Papillen treten in diesem Zusammenhang auch Foetor oris, ulzerative und infektiöse Gingivitis und Schleimhautblutungen auf. Die Gingivahyperplasie tritt bei 3 bis 5 Prozent der Patienten mit AML auf, seltener auch bei akuter lymphatischer oder chronischer Leukämie. Die Existenz prädisponierender Faktoren wie zum Beispiel schlechte Mundhygiene, konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden. Wie in zytologischen Untersuchungen gezeigt wurde, können der Gingivahyperplasie ätiologisch sowohl leukämische Infiltrate als

auch reaktive Veränderungen zugrunde liegen (Abb. 3). Zuletzt stellen infektiöse Komplikationen wie orale Candida- oder Herpesinfektionen eine häufige klinische Manifestation der akuten Leukämie dar; auf diese Entität soll im Rahmen Therapie-assoziierten Komplikationen näher eingegangen werden.

Diagnostik der akuten Leukämien

Besteht der klinische Verdacht auf eine akute Leukämie, steht an erster Stelle der Diagnostik die Erstellung eines Blutbildes (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten) und Differential-Blutbildes. Hier ist zumeist der Nachweis von Blasten (unreifen myeloischen Vorläuferzellen, die normalerweise nicht ins periphere Blut ausgeschwemmt werden) wegweisend, wobei sich häufig bereits eine oder mehrere Blutzellreihen zahlenmäßig vermindert zeigen. Die Leukozytenzahl selbst ist kein zuverlässiger Hinweis, da sie normal, erniedrigt oder auch erhöht sein kann. Zusätzlich muss eine breite laborchemische Diagnostik einschließlich Elektrolyten, Nieren- und Leberwerten, Entzündungsparametern, LDH und Gerinnung durchgeführt werden, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen. Die weitere Diagnostik sollte in einem spezialisierten hämatologischen Labor durchgeführt werden. Hier dient als Untersuchungsmaterial meist ein Knochenmarksaspirat (oft in Kombination mit einem Biopsat). Laut WHO-Richtlinie definiert ein Blastenanteil über 20 Prozent im Knochenmark eine akute Leukämie. Die weitere Subklassifikation wird anhand der Morphologie, Zytochemie, Immunfluoreszenz und Molekulargenetik vorgenommen. Die so vorgenommene Einteilung in

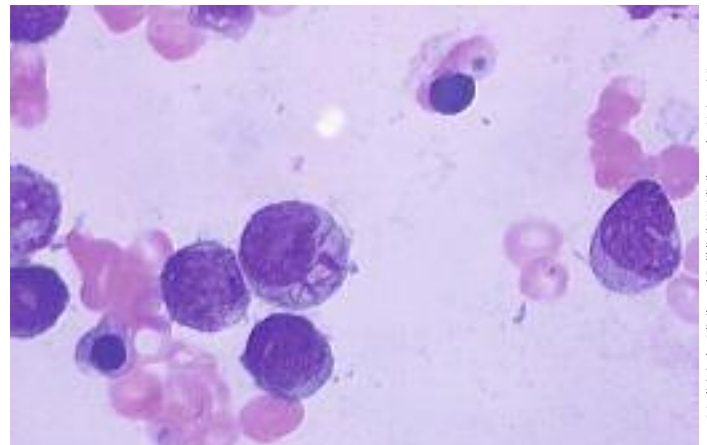


Abb. 3: Myeloische Blasten mit Auerstäbchen (AML M3)



Abb. 4: Eine häufige Komplikation im Bereich der Mundhöhle, die nach chemotherapeutischer Behandlung akuter Leukämien oder anderer Malignome auftritt: die Mukositis.

verschiedene Subgruppen hat unmittelbaren Einfluss auf therapeutische Entscheidungen; in die Definition der verschiedenen Risikogruppen fließen zunehmend molekulargenetische Kriterien ein.

Therapie der akuten myeloischen Leukämie

Bei Behandlungsbedürftigkeit und nach Ausschluss von Kontraindikationen (zum Beispiel unkontrollierte Infektionen, schwere Organdysfunktionen) sollte nach Abschluss der Diagnostik möglichst umgehend mit der Einleitung der Therapie in einem spezialisierten Zentrum begonnen werden. Grundlage stellt eine systemische Chemotherapie dar, die möglichst im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt werden sollte und sich je nach Protokoll aus unterschiedlichen Chemotherapeutika zusammensetzt. Die verschiedenen Abschnitte der Leukämie-Behandlung umfassen mehrere Schritte; nach dem Protokoll der AMLCG-Studiengruppe bestehen diese aus Induktion und Konsolidierung (vier bis sechs Monate) und zyklischer Erhaltungstherapie (zirka drei Jahre). Während die Induktion dem initialen Erreichen einer Remission dient, soll diese in der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie durch die Vernichtung residueller Leukämiezellen dauerhaft gefestigt werden. Für Hochrisiko-Patienten wird nach Erreichen der ersten Remission und bei Vorhandensein eines geeigneten Spenders die allogene Knochenmarkstransplantation angestrebt. Diese zieht besondere Komplikationen nach sich, die auf einer Immunreaktion des transplantierten Knochenmarks gegen den Körper des

Empfängers gründen (Graft versus Host Disease, GvHD).

Therapie-assoziierte Erkrankungen im Mundbereich

Mukositis

Eine häufige Komplikation im Bereich der Mundhöhle, die nach chemotherapeutischer Behandlung akuter Leukämien oder anderer Malignome auftritt, ist die Mukositis durch toxische Schädigung der Mundschleimhaut (Abb. 4). Der Ausprägungsgrad ist sehr unterschiedlich (Tabelle) und kann von einer leichten Schleimhaurötung mit Unverträglichkeit scharfer Speisen bis zu einer schweren ulzerierenden Mukositis reichen, welche die kontinuierliche Schmerzmedikation mit Morphinen und parenterale Ernährung erfordern. Betroffen sind vor allem die Wangenschleimhaut sowie die ventralen und lateralen Anteile der Zunge. Die Chemotherapie-induzierte Mukositis erreicht ihre volle Ausprägung meist nach sieben bis zehn Tagen und heilt nach zirka 21 Tagen spontan ab. Die Prävalenz wird für die AML bei etwa 12 Prozent angegeben und kann im Rahmen der allogenen Knochenmarkstransplantation über 60 Prozent erreichen. Da die Mukositis nicht nur extrem belastend für den Patienten ist, sondern auch eine wichtige Eintrittspforte für Erreger in Phasen der Neutropenie darstellt und eine erhöhte Mortalität bedingt, ist die Ausschöpfung der prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen besonders wichtig. Als Basispflege wird eine sorgfältige Mundhygiene mit einer weichen Zahnbürste und regelmäßigen Spülungen empfohlen. Vor Verabreichung einzelner Medikamente kann eine Kryotherapie in Form von Lutschen von Eiswürfeln durchgeführt werden. Aktuell wird in mehreren Studien der rekombinante humane Keratinozyten-Wachstumsfaktor Palifermin (Kepivance, Amgen) evaluiert. Symptomatisch ist auf eine ausreichende Analgesie und gegebenenfalls Durchführung einer parenteralen Ernährung zu achten (siehe Empfehlungen der MASCC Guidelines 2006 zur Prophylaxe und Therapie der Mukositis bei Chemotherapie). Eine länger bestehende Mukositis kann beim Tragen von Zahnersatz große Probleme bereiten.

Geruchs- und Geschmacksstörungen

Eine häufig auftretende und subjektiv sehr belastende Nebenwirkung unter Chemotherapie

sind Geruchs- und Geschmacksstörungen, welche auch lange Zeit nach Ende der Therapie anhalten können. Obwohl ein wichtiger Zusammenhang zum schlechten Ernährungszustand vieler Tumorpatienten besteht, existieren bisher keine wirksamen Gegenmaßnahmen.

Infektionen

Schließlich prädisponiert die Leukämie- und/oder Therapie-bedingte Immunsuppression, besonders in Kombination mit einer Mukositis, zu verschiedenen Infektionen im Bereich der Mundhöhle; diese kann dabei als Eintrittspforte für schwere systemische Infektionen dienen. Eine sehr häufige Infektion stellt die orale Candidiasis dar, die mit ihren weißen, abwischbaren Belägen ein typisches Bild bietet (Abb. 5). Neben Schluckbeschwerden durch die häufig sehr unangenehmen Beläge können starke Schmerzen auftreten. Eine effektive lokale und systemische antimykotische Therapie ist unerlässlich; dabei ist zu beachten, dass gerade unter Immunsuppression Fluconazol-resistente Candida-Spezies auftreten können. Beim Auftreten schmerzhafter Aphthen ist an eine Infektion mit Herpes simplex zu denken. Nach Materialgewinnung zur Diagnosesicherung ist hier eine systemische Therapie mit Aciclovir indiziert. Des Weiteren können eine Vielzahl bakterieller Infektionen die Mundhöhle betreffen, die einer Therapie mit Breitbandantibiotika bedürfen.

Graft versus Host Disease (GvHD)

Eine spezifische Nebenwirkung der allogenen Knochenmarkstransplantation ist die Graft versus Host Disease (GvHD), welche sich als Reaktion der transplantierten Immunzellen gegen den Körper des Empfängers vor allem an Haut, Schleimhäuten, Gastrointestinaltrakt und Leber manifestiert.



Foto: Prof. Dr. med. Dr. Matthias Folwaczny

Abb. 5: Eine sehr häufige Infektion im Bereich der Mundhöhle: die orale Candidiasis.

Fazit:

Zusammenfassend können sich verschiedene Symptome einer akuten Leukämie im Bereich der Mundhöhle manifestieren. Diese können direkt durch leukämische Infiltration bedingt oder sekundäre Folgen der Knochenmarksinsuffizienz sein. Wird die Verdachtsdiagnose einer hämatologischen Systemerkrankung durch Kooperation von Zahnarzt, Internist und Hämatologe richtig gestellt, kann die weitere Diagnostik ohne große Verzögerung in die richtige Richtung gelenkt werden. Ebenso existieren vielfältige orale Komplikationen der antileukämischen Therapie. Hier trägt eine adäquate Prophylaxe und Behandlung entscheidend zum Therapieerfolg bei.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Daniela Sauter
Labor für Leukämediagnostik
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München, Großhadern
Marchioninstr. 15, 81377 München
Daniela.Sauter@med.uni-muenchen.de

Literatur bei den Verfassern

Grad	Klinische Manifestationen	Funktionelle Symptome
0	Keine Nebenwirkungen im Mundbereich	
1	Erythem	Minimale Symptomatik, normale Ernährung
2	Flächige Ulzerationen oder Pseudomembranen	Schmerzen, Aufnahme flüssiger/weicher Nahrung möglich
3	Konfluierende Ulzerationen, Blutungsneigung	Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme oral nicht mehr möglich
4	Gewebsnekrosen	Lebensbedrohliche Konsequenzen
5	Tod	Tod

Schweregrade der Mukositis (NCI toxicity criteria, www.ctep.cancer.gov)