

Αναιμία Fanconi: Βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσίαση περίπτωσης αγοριού 9 ετών

Τουμάζου Ι.*, Θεοδοσάκη Α. Μ.*, Χαριτωνίδου Ε.*, Μανταδάκης Ε.** , Αραποστάθης Κ.***

* Οδοντίατρος, Θεσσαλονίκη

** Καθηγητής Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Αιματολογίας/Ογκολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης και Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

*** Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Η εργασία παρουσιάστηκε στο 45^ο Πανελλήνιο Παιδοδοντικό Συνέδριο με τη μορφή αναρτημένης ανακοίνωσης.

Η αναιμία Fanconi αφορά μια εξαιρετικά σπάνια κληρονομούμενη νόσο, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική ανεπάρκεια του μυελού των οστών, πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κακοθηγιών. Εκτός από τις συστημικές βλάβες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την επιβάρυνση της υγείας αλλά και την αυξημένη θνητότητα αυτών των ατόμων, οι ασθενείς εμφανίζουν και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στην στοματική κοιλότητα. Αυτά αφορούν ευπάθεια στην ανάπτυξη τερηδονικών βλαβών, αλλά και στην ανάπτυξη νόσων του περιοδοντίου, με χαρακτηριστική επιθετική μορφή. Επιπλέον συχνά εμφανίζονται ανωμαλίες στον αριθμό, στη θέση, στη μορφολογία και στην ενασβεστίωση των οδοντικών ιστών, με αποτέλεσμα να περιπλέκεται η θεραπεία αυτών των ασθενών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση της περίπτωσης ενός αγοριού ηλικίας 9 ετών με την συγκεκριμένη νόσο και η οδοντιατρική αντιμετώπισή του. Λόγω των ιδιαίτερων συνθηκών στην στοματική κοιλότητα, αλλά κυρίως λόγω των πολλαπλών προβλημάτων υγείας, θα πρέπει ο οδοντίατρος να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός ώστε να προλαμβάνει την επέκταση οδοντογενών λοιμώξεων, και να είναι σε αυξημένο επίπεδο εγρήγορσης για την πιθανή διάγνωση κακοθηγιών, όπως οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με αναιμία Fanconi.

Λέξεις ευρετηρίου: Αναιμία Fanconi, πολυτερηδονισμός, παγκυτταροπενία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναιμία Fanconi (FA) είναι μια γενετικά καθορισμένη νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην επιδιόρθωση του DNA και εκδηλώνεται με προοδευτική ανεπάρκεια του μυελού των οστών, πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και προδιάθεση στην ανάπτυξη καρκίνου¹. Η νόσος πήρε το όνομα της από τον Ελβετό παιδίατρο Guido

Fanconi που την περιέγραψε αρχικά και δεν πρέπει να συγχέεται με το σύνδρομο Fanconi, μια νεφρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή επαναρρόφηση αμινοξέων, γλυκόζης και άλλων ουσιών από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια.

Είναι μια εξαιρετικά σπάνια νόσος με συχνότητα εμφάνισης 1:350.000 γεννήσεις και αναλογία ανδρών προς γυναικών 1,2:1. Παρά τον μικρό αριθμό περιπτώσεων στον

Fanconi Anemia: Literature review and case report of a 9 years old boy

Toumazou I., Theodosaki A. M. , Charitonidou E. , Mantadakis E. , Arapostathis K.

Fanconi anemia is an autosomal and X chromosomal recessive DNA instability disorder. Its main characteristics are progressive bone marrow failure, multiple congenital abnormalities and a predisposition to cancer. As a result, the main problem of these patients is pancytopenia. Their survival rate has increased in the last decades due to new treatment modalities, typically bone marrow transplantation. Furthermore, they face other serious health problems since they are more susceptible to develop malignancies, such as acute myeloid leukemia or solid tumors like squamous cell carcinoma, most commonly in the oral cavity.

On the top of these issues, the dental procedures are more challenging because of the patients' susceptibility to recurrent infections, increased risk of bleeding, delayed and poor wound healing. Moreover, clinical manifestations of the disease are seen in the oral cavity. There is a greater prevalence of dental caries and periodontal disease, usually in an aggressive form. There are also dental anomalies affecting the shape, size, number and mineralization of the teeth such as supernumerary teeth, agenesis, microdontia, taurodontism, enamel hypoplasia and dental disposition. Furthermore, recurrent aphthous ulcers, macroglossia and squamous cell carcinoma (SCC) are frequently seen in these patients.

The purpose of this case report is to present the dental management of a 9-years-old boy with Fanconi Anemia with many carious lesions. The patient was treated in a private dental clinic by a pediatric dentist. Clinical examination revealed numerous carious lesions. Treatment involved extraction of 6 and restoration of 5 deciduous teeth, using resin modified glass ionomer cement and construction of a removable Hawley appliance for space maintenance. The patient abandoned treatment after a few visits, therefore leaving it incomplete. He returned again after 20 months for a re-examination. At that time his father stated that because of the distance from the place of residence they would not come for another treatment or further follow-ups.

The challenge in treating these patients is to provide the best dental care while taking into consideration their systematic health problems. It is crucial to prevent the spread of dental infections, especially in those treated with bone marrow transplantation. Finally, the dentist is the first health care practitioner who can detect a malignancy in the oral cavity, in particular squamous cell carcinoma.

Keywords: Fanconi Anemia, caries, pancytopenia

γενικό πληθυσμό, εμφανίζεται συχνά σε κλειστές κοινωνικές ομάδες όπως οι Εβραίοι Ασκενάζι και οι πληθυσμοί Ρομά της Ισπανίας, όπου παρατηρείται ενδογαμία².

Μέχρι στιγμής έχουν ανευρεθεί 23 γονίδια τα οποία σχετίζονται με την απιοπαθογένεια της νόσου, με το συχνότερο από αυτά να είναι το γονίδιο FANCA που αφορά περίπου το 65% των περιπτώσεων. Όλα κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, με εξαίρεση το γονίδιο RAD51 που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό

επικρατή και το γονίδιο FANCB που βρίσκεται στο χρωμόσωμα X και εμφανίζεται στο 2% των περιπτώσεων^{1,3,4}. Οι ασθενείς με FA εμφανίζουν μη ενεργό-αναποτελεσματικό DNA σε μεγάλο ποσοστό το οποίο οδηγεί σε ενεργοποίηση προ-αποπτωτικών οδών, με συνέπεια τη μείωση των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων και την εμφάνιση παγκυταροπενίας. Επιπλέον, η μη αποτελεσματική επιδιόρθωση του DNA μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις και χρωμοσωμικές μεταθέσεις, που με την σειρά τους οδηγούν στην

ανάπτυξη οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ή άλλων νεοπλασιών του αίματος ή συμπαγείς όγκους⁵.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται στην ηλικία των 7 περίπου ετών, όπου και εμφανίζονται τα πρώτα αιματολογικά συμπτώματα της νόσου. Αυτά αφορούν εκδηλώσεις από την ανεπάρκεια του μυελού των οστών, που αναπτύσσεται στα 5-10 έτη και συγκεκριμένα την παγκυταροπενία. Παρόλα αυτά ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει χαρακτηριστικά της νόσου από τη γέννηση (κυρίως σκελετικές ανωμαλίες) ή να μην εκδηλώσει κανένα σύμπτωμα της νόσου και να διαγνωστεί τυχαία σε μεγαλύτερη ηλικία σε περίπτωση εμφάνισης νεοπλασίας. Η διαγνωστική δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) της FA σε άτομα με συμβατό φαινότυπο γίνεται με επώαση λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος με χημικές ουσίες που προκαλούν διάσπαση του DNA, όπως η μοτομυκίνη C και η διεποξυβουτένη (DEB), που αναδεικνύει πολύ αυξημένη ευθραυστότητα του DNA σε σχέση με υγιείς μάρτυρες⁶.

Οι συνέπειες της ανεπάρκειας του μυελού των οστών περιλαμβάνουν σταδιακά επιδεινούμενη παγκυταροπενία με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αναιμίας, θρομβοπενίας, λευκοπενίας, μακροκυττάρωσης και εμβρυικής ερυθροποίησης⁷. Οι συγγενείς ανωμαλίες, που εμφανίζονται σε ποσοστό 60-70% των ασθενών περιλαμβάνουν: κοντό ανάστημα (40%), χαμηλό βάρος γέννησης (5%), ανωμαλίες στο δέρμα (40%) όπως café au lait κηλίδες ή υπέρχρωση του δέρματος, στα άνω (35%) και κάτω (5%) άκρα με κυριότερη την απουσία ή υποπλασία του αντίχειρα, σκελετικές ανωμαλίες στο κεφάλι (20%) όπως η μικροκεφαλία, το πρόσωπο (2%) και τη σπονδυλική στήλη (2%) καθώς και ανωμαλίες στα μάτια (20%) τη μύτη (20%) και τα αυτιά (10%). Εμφανίζονται επίσης γαστρεντερικές διαμαρτίες (5%) όπως η αιτησία του οισοφάγου, ανωμαλίες στην καρδιά και τους πνεύμονες (6%) καθώς και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (3%) και τις γονάδες (25% στους άντρες και 2% στις γυναίκες). Τέλος μπορεί να εμφανιστούν ενδοκρινικά προβλήματα ενώ υπάρχει και πιθανότητα νοητικής υστέρησης και αναπτυξιακής καθυστέρησης (10%)⁶.

Ποικίλες εκδηλώσεις της νόσου απαντώνται και εντός της στοματικής κοιλότητας. Αυτές αφορούν πολυάριθμες οδοντικές ανωμαλίες, όπως υπεράριθμα δόντια ή ελλείψεις δοντιών, ταυροδοντία, μικροδοντία, υποπλασία της αδαμαντίνης, καμπύλες, κωνικές ρίζες με ακρορριζικές κάμψεις ή προβλήματα στη θέση, όπως εκτοπίες και στροφές. Μια έρευνα των Teckicek και συν. βρήκε ότι η συχνότερη οδοντική ανωμαλία σε ποσοστό 44% του δείγματός τους ήταν η γενικευμένη μικροδοντία⁸. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση νόσων του περιοδοντίου σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και τερηδονικές βλάβες και διαταραχές στην

παραγωγή σάλιου. Στην ίδια έρευνα βρέθηκε επιπολασμός τερηδόνας 35% και ουλίτιδας 35%, καθώς και μειωμένη ροή σάλιου στο εύρος της ξηροστομίας στο 56% του δείγματος. Συχνά εμφανίζονται πολλές εκδηλώσεις από τον βλεννογόνο του στόματος όπως υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα, κύστεις ανατολής, τραυματικά έλκη, ατροφική γλώσσα, μελάγχρωση βλεννογόνων, μακρογλωσσία και τριχωτή γλώσσα^{8,9}. Πιθανόν να εμφανιστούν επίσης στην στοματική κοιλότητα εκδηλώσεις και από συστηματικές παθήσεις, π.χ. εικόνα οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ή ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.

Εκτός απ' τις εκδηλώσεις του συνδρόμου στην στοματική κοιλότητα, το ενδιαφέρον στρέφεται και στις συνέπειες της νόσου κατά την οδοντιατρική θεραπεία, καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στις λοιμώξεις λόγω παγκυταροπενίας, αλλά εμφανίζουν και αιμορραγική διάθεση, λόγω θρομβοπενίας, εμφανή τόσο κατά τη θεραπεία περιοδοντικών νόσων όσο και σε εξαγωγές δοντιών.

Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με FA είναι περίπου 25 έτη, ενώ μπορεί να φτάσει τα 30 έως 40 έτη. Αυτό έχει αυξηθεί στις ανεπτυγμένες χώρες ύστερα από την βελτίωση της θεραπείας της απλαστικής αναιμίας, η οποία αποτελεί σε την κύρια αιτία θανάτου προκαλώντας αιμορραγικά προβλήματα και λοιμώξεις. Παρόλα αυτά, η μακροβιότητα των ασθενών αυτών οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης κακοήθειας¹⁰, κυρίως οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, η οποία εμφανίζεται έως και 500 φορές πιο συχνά σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό¹¹. Μέχρι στιγμής, η συνήθης αντιμετώπιση είναι μεταμόσχευση μυελού των οστών. Όμως αυτή δεν είναι άνευ συνεπειών, καθώς οι ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης συμπαγών όγκων και συγκεκριμένα ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, το οποίο αποτελεί και την κύρια αιτία θανάτου αυτών των ατόμων. Τα 2/3 αυτών των περιπτώσεων εντοπίζονται στην στοματική κοιλότητα και η ηλικία εμφάνισης είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (περίπου 30 έτη). Αυτό φαίνεται να οφείλεται στη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και στην ολοσωματική ακτινοβολία και στις επιπλοκές της μεταμόσχευσης, όπως η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή, λοιμώξεις από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και έκθεση σε αλδεΐδες⁵. Εναλλακτικά χορηγούνται ανδρογόνα ή συνθετικές αυξητικές ορμόνες, ενώ έχει δοκιμασθεί και γονιδιακή θεραπεία¹⁰.

Η FA είναι μια πολυσυστηματική νόσος η οποία απαιτεί την συνεργασία πολλών ειδικοτήτων τόσο για την διάγνωση της όσο και για την αντιμετώπισή της. Ο οδοντίατρος είναι μέλος αυτής της ομάδας και μπορεί να βελτιώσει το επίπεδο ζωής αυτών των ασθενών προλαμβάνοντας νοσώγους καταστάσεις.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση της περίπτωσης ενός αγοριού 9 ετών με την συγκεκριμένη νόσο και η οδοντιατρική αντιμετώπισή του.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Αγόρι ηλικίας 9 ετών παραπέμφθηκε το Νοέμβριο του 2019 σε ιδιώτη παιδοδοντίατρο λόγω κακής στοματικής υγιεινής και τερηδονισμένων δοντιών.

Ιατρικό ιστορικό

Το παιδί διαγνώθηκε με FA σε ηλικία ενός έτους, με την μέθοδο της επώασης λεμφοκυτάρων περιφερικού αίματος μετά από προσθήκη μιτομυκίνης C, η οποία οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα χρωμοσωμικών θραυσμάτων, εύρημα τυπικό για FA. Επίσης πραγματοποιήθηκε μοριακή ανάλυση δείγματος DNA του ασθενούς με τη μέθοδο Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) για ανίχνευση μεταλλάξεων στο γονίδιο FANCA. Συγκεκριμένα, η χρήση του kit PO31/PO32 (MRC) αποκάλυψε την ύπαρξη ελλείψεων στα εξόνια 1-2 του συγκεκριμένου γονιδίου, κάτι που κατατάσσει τον ασθενή στον υπότυπο FA-A. Οι γονείς του ασθενούς είναι πρώτα ξαδέλφια και φορείς της νόσου, ενώ τα τρία μεγαλύτερα αδέρφια του δεν πάσχουν από FA.

Ο ασθενής έχει σταθερά χαμηλό βάρος και ύψος (<3^η εκατοστιαία θέση) για το φύλο και την ηλικία του, υπέρχρωση δέρματος, απουσία του δεξιού αντίχειρα, υποπλαστικό αντίχειρα αριστερής άκρας χειρός (**Εικόνα 1**), ιστορικό συχνών ωτίτιδων και νευροαναπτυξιακές διαταραχές, με πολύ καθυστερημένη ανάπτυξη λόγου.

Ο ασθενής παρακολουθείται με εξετάσεις αίματος 2-3 φορές/έτος και μέχρι την πιο πρόσφατη εξέταση του δεν έχει εμφανίσει αιματολογικές διαταραχές. Στα πλαίσια όμως του εργαστηριακού ελέγχου ρουτίνας διαπιστώθηκε τρανσαμινασαιμία σε ηλικία 8 ετών (AST 53 U/L, ALT 145 U/L), σε συνδυασμό με αυξημένη γGT 79 U/L, η οποία μετά από απεικονιστικό και ενδοσκοπικό έλεγχο οδήγησε σε διάγνωση ατελούς στένωσης δωδεκαδακτύλου, για την οποία έχει προγραμματισθεί χειρουργική επέμβαση.

Σε ηλικία 9 ετών, ο ασθενής προσήλθε για πρώτη φορά στο παιδοδοντικό ιατρείο. Ο ασθενής κάθισε μόνος του στην οδοντιατρική καρέκλα, παρουσία του πατέρα του, ενώ ήταν αρκετά συνεργάσιμος κατά την διάρκεια της κλινικής εξέτασης. Παρ' όλα αυτά ήταν διστακτικός και φοβισμένος, ενώ η αναπτυξιακή καθυστέρηση λόγου που εμφανίζει δυσχεραίνει την επικοινωνία.

Κατά την επισκόπηση παρατηρήθηκαν πολυάριθμες τερηδονικές βλάβες. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν βλάβες



Εικόνα 1. Απουσία δεξιού και υποπλαστικός αριστερός αντίχειρας.



Εικόνα 2. Αρχική εικόνα. Παρατηρούνται εκτεταμένες τερηδονικές αλλοιώσεις.



Εικόνα 3. Αρχική εικόνα. Άνω γνάθος.

της ομάδας στους #16 και #46, ΙΙης ομάδας στον #63, ΙVης ομάδας στον #62, και Vης ομάδας στους #53 και #73 ενώ οι #55, 54, 64, 65, 74, 75, 84 και 85 παρουσίαζαν εκτεταμένες τερηδονικές βλάβες. Παρατηρήθη-



Εικόνα 4. Αρχική εικόνα. Κάτω γνάθος.

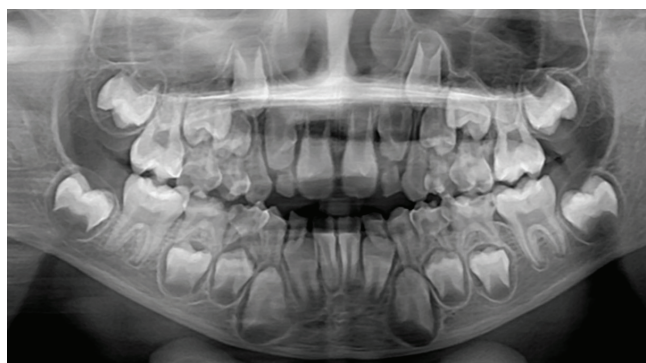
κε επίσης πρόσθια ανεωγμένη δήξη, ουλίτιδα και κακή στοματική υγιεινή καθώς και ινώδης βλάβη στην περιοχή του #52, ο οποίος είχε αποπέσει (**Εικόνα 2,3,4,5**). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται από την πανοραμική ακτινογραφία ενώ παρατηρείται η παρουσία των οδοντικών σπερμάτων όλων των μονίμων δοντιών και καμία οδοντική ανωμαλία (**Εικόνα 6**).

Το σχέδιο θεραπείας περιλάμβανε εξαγωγή των #64, #65, #54, #55, #84, #85 λόγω του εκτεταμένου τερηδονισμού τους και την κατασκευή δύο μηχανημάτων διατήρησης χώρου μέχρι την ανατολή των μονίμων δοντιών, τύπου Hawley με εξελικτρα με σκοπό την απρόσκοπτη ανάπτυξη της υπερώας για την άνω γνάθο και γλωσσικό τόξο για την κάτω. Επιπλέον επιλέχθηκε η έμφραξη με τροποποιημένη με ρητίνη υαλοϊονομερή κονία (ΤΡΥΚ) των #53, #63 και #73 καθώς και πιθανή θεραπεία πολφού και αποκατάσταση με προκατασκευασμένες στεφάνες των #74 και #75. Τέλος αποφασίστηκε η κάλυψη οπών και σχισμών (ΚΟΣ) στους #26 και #36 και η αποκατάσταση με σύνθετη ρητίνη των #16 και #46. Για το #62, παρά την παρουσία τερηδονικής κοιλότητας εγγύς αποφασίστηκε να μην πραγματοποιηθεί κάποια θεραπεία λόγω της σύντομης απόπτωσης του. Μετά από επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό του παιδιού αποφασίστηκε η θεραπεία να πραγματοποιηθεί χωρίς την χορήγηση αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης αφού ο ασθενής δεν έχει εμφανίσει καμία αιματολογική διαταραχή.

Στην πρώτη συνεδρία πραγματοποιήθηκαν αποτρύγωση, στίλβωση, φθορίωση και τροποποίηση της συμπεριφοράς με ψυχολογικές τεχνικές. Οι τεχνικές διαχείρισης συμπεριφοράς που χρησιμοποιήθηκαν ήταν κατά κύριο λόγο οι βασικές επικοινωνιακές τεχνικές, καθώς ο μικρός ασθενής ήταν εξαρχής αρκετά συνεργάσιμος. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν η τεχνική λέω-δείκνω-κάνω και



Εικόνα 5. Ινώδης βλάβη μετά από την απόπτωση του #52.



Εικόνα 6. Πανοραμική ακτινογραφία.

θετική ενίσχυση με λεκτικές και μη λεκτικές ανταμοιβές. Επίσης χρησιμοποιήθηκε η τεχνική απόσπασης προσοχής δίνοντας στο παιδί έναν καθρέπτη για να παρακολουθεί τις κινήσεις του οδοντιάτρου, καθώς δεν έδειχνε κανένα ενδιαφέρον για την παρακολούθηση της τηλεόρασης του ιατρείου. Μέρος του σχεδίου θεραπείας πραγματοποιήθηκε, εφαρμόζοντας τις παραπάνω τεχνικές διαχείρισης συμπεριφοράς, σε 5 (πέντε) συνεδρίες (**Εικόνα 7**). Οι αποκαταστάσεις των #73, #74 και #75 και η τοποθέτηση του γλωσσικού τόξου στην κάτω γνάθο αν και συμπεριλαμβάνονταν στο σχέδιο θεραπείας δεν πραγματοποιήθηκαν καθώς ο ασθενής δεν προσήλθε ξανά στο ιατρείο για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο ασθενής επισκέφθηκε πάλι το ιατρείο 20 μήνες αργότερα όπου παρατηρήθηκαν έντονη παρουσία μικροβιακής πλάκας, ουλίτιδα και περιακρορριζική φλεγμονή παρειακά του #75. Κατά τη διάρκεια αυτής της συνεδρίας ο ασθενής ήταν ανήσυχος και νευρικός. Ο πατέρας του ασθενή δήλωσε ότι το παιδί σταμάτησε να χρησιμοποιεί το μηχανήμα συγκράτησης χώρου στην άνω γνάθο πριν μερικούς μήνες. Παρόλα αυτά οι προγόμφιοι στην άνω γνάθο ανέτειλαν φυσιολογικά (**Εικόνες 8, 9 και 10**). Προγραμματίστηκε ραντεβού για τις εξαγωγές των #75 και #74



Εικόνα 7. Τοποθέτηση κινητού μηχανήματος συγκράτησης χώρου.

και ο πατέρας δήλωσε ότι εξαιτίας της απόστασης από τον τόπο κατοικίας δεν θα προσέλθουν για άλλη θεραπεία ή περαιτέρω παρακολούθηση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς με FA απαιτούν στενή παρακολούθηση από μια ομάδα γιατρών διαφόρων ειδικοτήτων, μεταξύ αυτών και του παιδοδοντιάτρου. Αυτός είναι εξειδικευμένος στην διαχείριση ασθενών με συγγενή νοσήματα και μπορεί να συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, λόγω του νεαρού της ηλικίας των ασθενών κατά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Είναι εξοικειωμένος με την παρακολούθηση και άμεση εντόπιση κακοηθειών στην στοματική κοιλότητα, όπως του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, που απαντάται στο 11,7% περίπου των ασθενών, καθώς και της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας, η οποία είναι γνωστό πως εμφανίζει συχνά εκδηλώσεις από την στοματική κοιλότητα, όπως εξελκώσεις, πετέχειες, εκχυμώσεις και υπερπλαστική ουλίτιδα¹².

Η οδοντιατρική θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς στοχεύει κυρίως στον περιορισμό της ανάπτυξης λοιμώξεων και εμφανίζει αρκετές δυσκολίες. Πριν την έναρξη οποιασδήποτε οδοντιατρικής εργασίας θα πρέπει να λαμβάνεται ένα πλήρες ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Επιπλέον, θα πρέπει ο ασθενής να έχει υποβληθεί σε πρόσφατες αιματολογικές εξετάσεις λόγω των συχνών αιματολογικών προβλημάτων που εμφανίζουν οι ασθενείς με FA. Επιπλέον δεν συνίσταται η λήψη ακτινογραφιών λόγω της ευπάθειας των ασθενών αυτών στην ακτινοβολία. Στην περίπτωση μας ζητήθηκε από τους γονείς να προσκομίσουν πρόσφατη πανοραμική ακτινογραφία ώστε να περιοριστεί



Εικόνα 8. Εμφανής πλάκα στους αυχένες των δοντιών (επανεξέταση 20 μήνες μετά).



Εικόνα 9. Ανατολή των προγομφίων στην άνω γνάθο (επανεξέταση 20 μήνες μετά).



Εικόνα 10. Φλεγμονή παρειακά του #75 (επανεξέταση 20 μήνες μετά).

ο αριθμός των ακτινογραφιών που θα χρειαζόταν να ληφθούν στο οδοντιατρείο, μειώνοντας έτσι την έκθεση του παιδιού στην ακτινοβολία.

Οι κύριες εκδηλώσεις του συνδρόμου στην στοματική κοιλότητα αφορούν την ουλίτιδα, την περιοδοντίτιδα, την αγενεσία και στροφή των δοντιών. Όμως, λόγω των γενικών προβλημάτων υγείας τους, η οδοντιατρική θεραπεία

περιπλέκεται περαιτέρω. Γενικά σε ασθενείς με FA αναφέρεται επιπολασμός τερηδόνας της τάξης του 35-66%, καθώς και νόσων του περιοδοντίου.

Τερηδόνα

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι 35-66% των ασθενών με FA εμφανίζουν τερηδονικές βλάβες^{7,8}. Αυτό πιθανά οφείλεται στη συχνά παρατηρούμενη μειωμένη ποσότητα και ποιότητα του σάλιου εξαιτίας των μεταβολών που προκαλεί η νόσος⁸. Επιπλέον βασικό αίτιο της τερηδόνας αποτελεί και η συχνά κακή στοματική υγιεινή των ασθενών αυτών που πολλές φορές οφείλεται στο ότι η προσοχή τους στρέφεται στα γενικά προβλήματα υγείας που αντιμετωπίζουν. Γι' αυτό συνίσταται η εκτίμηση της ποιότητας και ποσότητας του σάλιου, της ρυθμιστικής του ικανότητας, καθώς και παρακολούθηση των δεικτών πλάκας και του ουλικού δείκτη. Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής είχε πολλαπλές εκτεταμένες τερηδονικές αλλοιώσεις, σχεδόν σε όλα τα νεογιλά δόντια. Γι' αυτό και αποφασίστηκε η εξαγωγή των μη αποκαταστάσιμων δοντιών και η αποκατάσταση των υπολοίπων. Επιπλέον έγιναν προληπτικές εμφράξεις στους μόνιμους πρώτους γομφίους, που ήταν ελεύθεροι τερηδόνας, λόγω του υψηλού τερηδονικού κινδύνου.

Νόσοι του περιοδοντίου

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης νόσων του περιοδοντίου μπορεί να αποδοθεί στην μειωμένη αμυντική ικανότητα των ασθενών, στην αναιμία καθώς και στην λευκοπενία. Χαρακτηριστικός της FA είναι ο επιθετικός χαρακτήρας της τερηδονικής νόσου που εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία¹³. Η έλλειψη λευκοκυττάρων σε συνδυασμό με την παρουσία περιοπαθογόνων μικροοργανισμών (πεπτοστρεπτόκοκκοι, *Fusobacterium* spp, *Candida albicans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* κ.ά.) αποτελούν τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα. Επιπλέον, η θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως κορτικοστεροειδή, μειώνει ακόμα περισσότερο την ανοσολογική απάντηση οδηγώντας σε μεγαλύτερη προδιάθεση για την ανάπτυξη νόσων του περιοδοντίου. Από την άλλη πλευρά, η θρομβοπενία των ασθενών αυτών συχνά οδηγεί σε αυξημένη αιμορραγία, τόσο από τα ούλα όσο και κατά την διάρκεια χειρουργείων του στόματος (πχ. εξαγωγή δοντιού)⁸. Σ' αυτό το περιστατικό ήταν εμφανής η παρουσία ουλίτιδας με έντονα ερυθρά και οίδηματώδη ούλα. Επίσης αυξημένη ήταν η παρουσία μικροβιακής πλάκας τόσο στην πρώτη συνεδρία, όσο και στον επανέλεγχο σχεδόν δύο χρόνια μετά.

Στοματολογικές εκδηλώσεις

Η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα και οι κύστες

ανατολής είναι οι κυριότερες βλάβες των μαλακών ιστών που εμφανίζονται στα άτομα με FA, με την πρώτη να αποτελεί το κύριο πρόβλημα των ασθενών που επισκέπτονται το οδοντιατρείο. Η παθογένειά της οφείλεται στα αιματολογικά προβλήματα των ασθενών και συγκεκριμένα της ουδετεροπενίας και της αναιμίας, που αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνισή τους τόσο στους ασθενείς αυτούς, αλλά και στον γενικό πληθυσμό. Χαρακτηριστική είναι η βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών βδομάδες μετά την μετάγγιση αίματος¹⁰. Εκτός αυτών, συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν διάφορες κλινικές οντότητες οι οποίες δεν χρήζουν θεραπείας, αλλά αποτελούν εκδήλωση της νόσου, όπως η μακρογλωσσία και η μελάγχρωση των βλεννογόνων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί η προδιάθεση αυτών των ασθενών στην ανάπτυξη κακοηθιών καθώς ένα μεγάλο ποσοστό αυτών εμφανίζεται στη στοματική κοιλότητα κυρίως με τη μορφή του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος¹⁴. Η εμφάνιση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας είναι πολύ συχνή, με εκδήλωση κυρίως μεταξύ 10-20 ετών, ενώ ακολουθεί σε συχνότητα το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου. Το 69% των περιπτώσεων ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στους ασθενείς αυτούς εμφανίζεται στην γλώσσα¹⁴. Παρόλα αυτά οι κακοήθειες μπορούν να αναπτυχθούν σε οποιαδήποτε ηλικία. Γι' αυτό και συνίσταται ο προληπτικός έλεγχος κάθε 6 μήνες τόσο της στοματικής κοιλότητας όσο και των αυτιών, του προσώπου και του λαιμού, σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)¹⁵.

Στον συγκεκριμένο ασθενή παρατηρήθηκε κατά την πρώτη συνεδρία ινώδης βλάβη στην θέση του #52, ενώ χαρακτηριστική είναι η μελάγχρωση των βλεννογόνων του στόματός του (**Εικόνες 2,3,5**). Δεν πραγματοποιήθηκε κάποια θεραπεία γι' αυτά τα ευρήματα, ενώ η ινώδης βλάβη υποστράφηκε μετά την ανατολή του μόνιμου δοντιού.

Αιμορραγική διάθεση

Είναι απαραίτητο σε αυτούς τους ασθενείς να προηγείται έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων πριν από οποιαδήποτε χειρουργική πράξη, έτσι ώστε να προληφθεί πιθανή αιμορραγία, λόγω θρομβοπενίας (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων < 150.000/μl) που συχνά εμφανίζουν. Ο συνήθης ελάχιστος αποδεκτός αριθμός αιμοπεταλίων για την τέλεση οδοντιατρικών πράξεων είναι 50.000/μl και αυτές θα πρέπει να απαγορεύονται όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι <20.000/μl. Όταν όμως κρίνονται ως εντελώς απαραίτητες, θα πρέπει να γίνονται αποκλειστικά σε νοσοκομειακό περιβάλλον¹⁶. Σε περιπτώσεις εξαγωγών ή μικρών χειρουργικών επεμβάσεων, συστήνεται η συρραφή του τραύματος ή/και χρήση αιμοστατικών παραγόντων

όπως σπόγγοι ινικής, bone wax, γάζες κυτταρίνης κ.ά. για την επίτευξη αιμόστασης. Όπως προαναφέρθηκε, ο ασθενής μας δεν είχε εκδηλώσει αιματολογικά προβλήματα και γι' αυτό, μετά από συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό, δεν χορηγήθηκε αντιμικροβιακή θεραπεία. Οι εξαγωγές πραγματοποιήθηκαν χωρίς προβλήματα και δεν θεωρήθηκε αναγκαία η συρραφή του τραύματος.

Οδηγίες στοματικής υγιεινής

Από τα παραπάνω, γίνεται σαφές ότι οι ασθενείς με FA θα πρέπει να εκπαιδεύονται και να παρακολουθούνται συχνά ώστε να επιτελούν σωστά τις οδηγίες στοματικής υγιεινής. Επιπλέον θα πρέπει σε κάθε συνεδρία να πραγματοποιείται πλήρης στοματολογικός έλεγχος και να ελέγχεται η παρουσία στοματικών ελκών. Συνίσταται η χρήση φθοριούχου οδοντόκρεμας, καθώς και φθοριούχου στοματοπλύματος με στόχο τον περιορισμό ανάπτυξης μικροβιακής πλάκας. Επιπλέον, η FA δεν αποτελεί αντένδειξη για την τοποθέτηση οστεοενσωματούμενων εμφυτευμάτων, όμως θα πρέπει να τηρούνται οι βασικές προϋποθέσεις εφαρμογής τους, όπως και στους υπόλοιπους ασθενείς. Τέλος, ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί ένα αυστηρό πρόγραμμα συχνών επανελέγχων με στόχο την πρόληψη των νοσημάτων του στόματος⁴. Στην περίπτωση που παρουσιάζεται εδώ, η στοματική καθημερινή φροντίδα βελτιώθηκε σημαντικά κατά την διάρκεια της οδοντιατρικής θεραπείας, αλλά ο ασθενής παραμέλησε την στοματική του υγιεινή μετά το τέλος της θεραπείας και μέχρι τον πρώτο επανέλεγχο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο συγκεκριμένος ασθενής εμφάνιζε χαρακτηριστικό φαινότυπο για FA με σταθερά χαμηλό βάρος και ύψος (<3^η εκατοστιαία θέση) για το φύλο και την ηλικία του, υπέρχρωση δέρματος, απουσία του δεξιού αντίχειρα και υποπλαστικό αντίχειρα αριστερής άκρας χειρός. Όμως δεν εμφάνιζε κανένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της νόσου στην στοματική κοιλότητα πέρα από τις πολλαπλές τερηδονικές βλάβες και την ουλίτιδα.

Έγινε προσπάθεια ολοκλήρωσης του σχεδίου θεραπείας και καθιέρωση ενός προληπτικού προγράμματος καθώς η στοματική υγιεινή του ασθενή ήταν κακή. Δυστυχώς δεν μπορέσαμε να πείσουμε τον ασθενή και τους γονείς του για την αυστηρή τήρηση καθημερινής στοματικής υγιεινής και των τακτικών προληπτικών επανελέγχων.

Η FA αποτελεί πρόκληση στην αντιμετώπισή της λόγω των πολυάριθμων προβλημάτων που προκαλεί στους ασθενείς. Ο οδοντίατρος πρέπει να συμμετέχει ενεργά, τόσο ώστε να προλάβει οδοντιατρικές βλάβες όπως η τερηδόνα και οι νόσοι του περιοδοντίου, όσο και να μειώσει τις πιθανότητες συνεπειών από αυτές, όπως την επέκταση οδοντογενών λοιμώξεων ή την πρόκληση σοβαρών αιμορραγιών. Τέλος, ο οδοντίατρος μπορεί να συμβάλλει στην βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής, αλλά μπορεί και να είναι ο πρώτος ειδικός που θα διαγνώσει πιθανή κακοήθεια, συμβάλλοντας στην άμεση αντιμετώπισή της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia Summary Genetic counseling. 2019:1-42.
2. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, Castella M, Heimpel H, Hill A, Corrons JL. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:375-96.
3. Blanche P. Alter, MD, MPH Fanconi anemia and the development of leukemia *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014 ; 27(0): 214–221.
4. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines Fifth Edition 2020 Managing editor: Isis Sroka, PhD, FARF Scientific Director Editors: Lynn Frohnmayer, MSW, FARF Co-founder Sherri Van Ravenhorst, MS, FARF Communications Director Leanne Wirkkula, PhD (Tn Consulting)
5. Kaul R, Jain P, Saha S, Sarkar S. Fanconi anemia in pediatric dentistry: Case report and review of literature. *SRM J Res Dent Sci.* 2017;8(2):92-96.
6. Shimamura A, Alter BP (2010) Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 24(3):101-122.
7. Goswami M, Bhushan U, Goswami M. Dental perspective of rare disease of fanconi anemia: Case report with review. *Clin Med Insights Case Reports.* 2016;9:25-30.
8. Tekcicek M, Tavil B, Cakar A, Pinar A, Unal S, Gumruk F. Oral and Dental Findings in Children With Fanconi Anemia. *Pediatr Dent.* 2007;29(3):248-252.
9. D'Agulham ACD, Chaiben CL, Lima AAS de, Torres-Pereira CC, Machado MÂN. Fanconi Anemia: main oral manifestations. *RGO - Rev Gaúcha Odontol.* 2014;62(3):281-288.
10. Bhandari J, Thada PK, Puckett Y. Fanconi Anemia. [Updated 2020 Oct 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020
11. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, Zilber R, Dgany O, Krasnov T, Aviner S, Stepensky P, Ravel-Vilk S, Bitan M, Kaplinsky C, Ben Barak A, Elhasid R, Kapelusnik J, Koren A, Levin C, Attias D, Laor R, Yaniv I, Rosenberg PS, Alter BP. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematologica.* 2010;95:1300–7.
12. Κολοκοτρώνης Α. , Επιβατιανός Α. Στοματολογία, University Studio Press, 2011 :480-483
13. Κωνσταντινίδης Α. Περιοδοντολογία Δεύτερος Τόμος/Μέρος Α Παθολογία και Θεραπευτική των νοσών του Περιοδοντίου . 2007:608-610, 727
14. Kartal, I., Dağdemir, A., Elli, M., Yıldız, L., & Yılmaz, A. (2018). A Skeptical Approach to the Management of Persistent Oral Ulceration in a Child. *Case Reports in Pediatrics*, 2018, 1–4.
15. Frohnmayer D, Frohnmeyer L, Guinan E, Kennedy T, Larsen K. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. 4th ed. Fanconi Anemia Res Fund, Inc. 2014.
16. Κολοκοτρώνης Α. , Παπαδογεωργάκης Ν. , Οδοντιατρικές Πράξεις σε ειδικούς ασθενείς, Fylatos Publishing 2015 : 37-40, 58-59, 67-72
17. Velleuer E, Carlberg C. Impact of epigenetics on complications of fanconi anemia: The role of vitamin d-modulated immunity. *Nutrients.* 2020;12(5).