

# MANIFESTAÇÕES BUCAIS DAS DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

## ORAL MANIFESTATIONS OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES: A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

Juliana Santos de Jesus Azevedo \*  
Graziane Ribeiro Couto \*\*  
Juliana Borges de Lima Dantas \*\*\*  
Júlia dos Santos Vianna Néri \*\*\*\*  
Gabriel de Toledo Telles Araújo \*\*\*\*\*  
Liliane Lins-Kusterer \*\*\*\*\*

### Unitermos:

Leucemia;  
Mieloma Múltiplo;  
Doença de Hodgkin;  
Linfoma não Hodgkin;  
Manifestações Bucais.

### RESUMO

**Objetivo:** Coletar na literatura científica, informações concisas e atuais, acerca das principais manifestações bucais das doenças onco-hematológicas, a fim de auxiliar o cirurgião-dentista na identificação e reconhecimento dessas alterações, contribuindo assim para o diagnóstico e tratamento precoce. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa realizada através da coleta de artigos científicos indexados nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *LILACS*, no período de agosto a outubro de 2021, utilizando os descritores “Leukemia, Myeloid, Acute”, “Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase”, “Leukemia, Lymphoid”, “Hodgkin Disease”, “Lymphoma, Non-Hodgkin's”, “Burkitt Lymphoma”, “Multiple Myeloma” e “Oral Manifestation”, associados ao operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão estabelecidos foram artigos sobre o tema, publicados entre os anos de 2016 a junho de 2022, escritos nas línguas inglesa e portuguesa. A princípio, 175 artigos foram encontrados, após as etapas de refinamento, 32 artigos foram incluídos no estudo. **Resultados:** A literatura aponta que as alterações orais da leucemia com maior incidência são sangramento gengival, hiperplasia gengival, úlceras e petéquias. Nos linfomas, os achados mais comuns incluem aumentos de volume macios e indolores. No mieloma múltiplo, lesões osteolíticas nos maxilares são frequentemente observadas, porém o acometimento oral é mais comum nos casos mais avançados da doença. **Considerações finais:** Manifestações bucais das doenças onco-hematológicas podem representar o primeiro sinal clínico em pacientes ainda não diagnosticados. Assim, saber identificá-las torna-se de extrema importância, pois pode contribuir para o diagnóstico precoce e um curso terapêutico mais eficaz, reduzindo a morbimortalidade dos pacientes afetados.

- \* Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. ORCID: 0000-0003-1322-6001.  
\*\* Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia pela Universidade Federal de Sergipe. ORCID: 0000-0002-4443-7867.  
\*\*\* Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Professora da Faculdade Adventista da Bahia, Cachoeira, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-9798-9016.  
\*\*\*\* Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde da Universidade Federal da Bahia. Professora da Faculdade Adventista da Bahia, Cachoeira, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-1805-0949.  
\*\*\*\*\* Doutorando do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia. ORCID: 0000-0002-9577-2008.  
\*\*\*\*\* Douçora pelo Programa de Pós-graduação em Patologia Humana pelo Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/ Universidade Federal da Bahia/ Fundação Oswaldo Cruz. Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da UFBA e professora dos Programas de Pós-graduação em Medicina e Saúde e em Saúde, Ambiente e Trabalho da Faculdade de Medicina da UFBA. ORCID: 0000-0003-3736-0002.

## Uniterms:

Leukemia; Multiple Myeloma; Hodgkin Disease; Lymphoma, Non-Hodgkin; Oral Manifestation.

## ABSTRACT

**Purpose:** To collect in the scientific literature, concise and current information about the main oral manifestations of onco-hematological diseases, in order to assist the dentist in the identification and recognition of these alterations, thus contributing to early diagnosis and treatment.

**Methods:** This is a narrative literature review carried out through the collection of scientific articles indexed in the PubMed, SciELO and LILACS databases, from August to October 2021, using the descriptors "Leukemia, Myeloid, Acute", "Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase", "Leukemia, Lymphoid", "Hodgkin Disease", "Lymphoma, Non-Hodgkin's", "Burkitt Lymphoma", "Multiple Myeloma" and "Oral Manifestation", associated with the Boolean operator "AND". The inclusion criteria established were publications on the subject, published between the years 2016 to June 2022, written in English and Portuguese. At first, 175 articles were found, after all refinement steps, 32 articles were included in the study. **Results:** The literature points out that the oral alterations of leukemia with the highest incidence are gingival bleeding, gingival hyperplasia, ulcers and petechiae. In lymphomas, the most common findings include tender, painless swellings. In multiple myeloma, osteolytic lesions in the jaws are frequently observed, but oral involvement is more common in more advanced cases of the disease. **Final Considerations:** Oral manifestations of onco-hematological diseases may represent the first clinical sign in patients not yet diagnosed. Thus, knowing how to identify them becomes extremely important, as it can contribute to an early diagnosis and a more effective therapeutic course, reducing the morbidity and mortality of affected patients.

## INTRODUÇÃO

As doenças onco-hematológicas constituem um grupo de neoplasias malignas que, de formas variadas, alteram o funcionamento da medula óssea e dos órgãos linfóides, com consequente comprometimento na produção e na função normal das células hematopoiéticas. De modo geral, elas correspondem às leucemias, os linfomas e o mieloma múltiplo (MM)<sup>1</sup>, que diferem tanto no aspecto citomorfológico, bem como no comportamento clínico e na resposta ao tratamento<sup>2</sup>.

Apesar de apresentarem etiologia desconhecida, as doenças onco-hematológicas podem ser causadas por alterações genéticas ou desencadeadas pela exposição a fatores de risco como radiação, lesões químicas, infecções virais e substâncias tóxicas<sup>1,3</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, divulgou dados que contabilizaram a ocorrência de 33.519 novos casos dessas doenças, 17.543 óbitos e 90.512 pessoas diagnosticadas há 5 anos, vivendo no Brasil<sup>1</sup>.

Embora afetem primariamente a medula óssea e/ou os tecidos linfóides, manifestações bucais podem, por vezes, surgir como primeiro sinal clínico da doença onco-hematológica ou ainda como consequência do tratamento

antineoplásico<sup>4,5</sup>. Quando os sinais e sintomas repercutem da própria doença, as lesões orais se apresentam de diferentes formas, variando de acordo com o tipo de neoplasia sanguínea. Nas leucemias, as alterações geralmente aparecem na forma de hiperplasia gengival difusa e eritematosa<sup>3,5-8</sup>; nos linfomas, os achados clínicos mais comuns incluem aumentos de volume indolores e macios<sup>5</sup>, enquanto que no MM, podem ser observadas lesões osteolíticas nos maxilares<sup>9-12</sup>.

Considerando a alta incidência das doenças onco-hematológicas e sabendo das suas possíveis repercussões orais, a presente revisão narrativa teve por objetivo coletar, na literatura científica, informações concisas e atuais, acerca das principais manifestações bucais das doenças onco-hematológicas, a fim de auxiliar o cirurgião-dentista na identificação e reconhecimento dessas alterações, contribuindo assim para o diagnóstico, tratamento precoce e prognóstico do paciente.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, em que foram selecionados artigos científicos indexados nas bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *LILACS*. A busca foi realizada no período de abril

a junho de 2022.

### Critérios de elegibilidade

O presente estudo incluiu artigos científicos publicados na íntegra relevantes à temática, que tivessem sido publicados entre os anos de 2016 a junho de 2022, escritos nas línguas inglesa e portuguesa. Foram excluídos artigos sem resumos ou com resumos incompletos, bem como monografias, teses e dissertações.

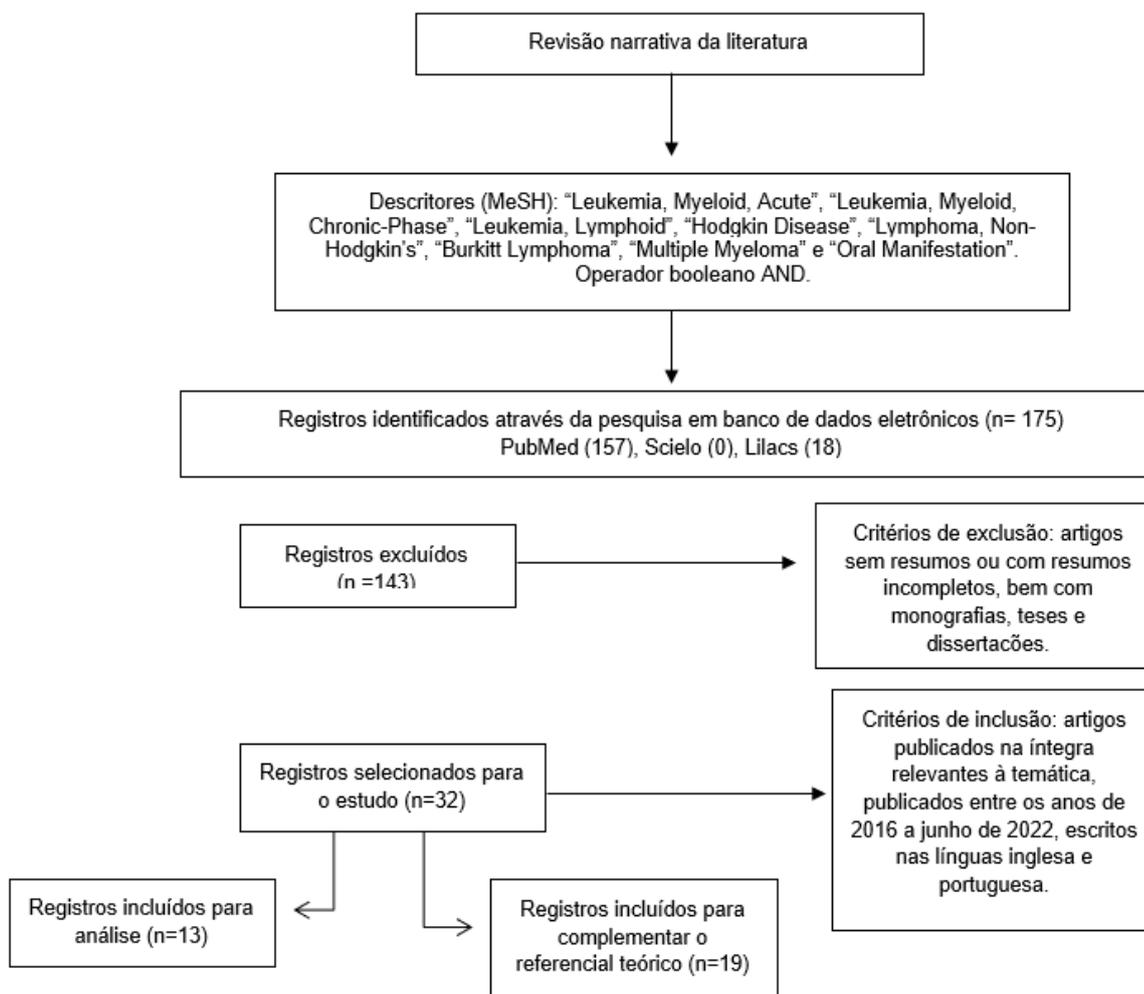
### Estratégias de Busca

Os descritores utilizados nas bases de dados foram selecionados através do Medical Subject Headings (MeSH), sendo eles: "Leukemia, Myeloid, Acute", "Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase", "Leukemia, Lymphoid", "Hodgkin Disease", "Lymphoma, Non-Hodgkin's", "Burkitt Lymphoma", "Multiple Myeloma" e "Oral Manifestation". Os termos foram combinados utilizando o operador

booleano AND. Foram ainda realizadas buscas secundárias por referências.

### Seleção dos estudos

A princípio, um total de 175 artigos foram encontrados, sendo 157 no *PubMed*, 0 no *SciELO* e 18 no *LILACS*. A seleção inicial consistiu primeiramente na leitura dos títulos, seguido pela leitura dos resumos e/ou abstracts, de forma que estes atendessem os critérios de inclusão supracitados no tópico 2.1. Ao final, foram incluídos 32 artigos, onde destes 13 foram utilizados para análise qualitativa e 19 para complementar o referencial teórico (Fluxograma 1). Após a coleta inicial, por meio da metodologia estabelecida, foi realizada a leitura dos artigos na íntegra. No Fluxograma 1, está descrita a metodologia para a seleção dos artigos presentes nesta revisão.



**Fluxograma 1.** Seleção dos artigos utilizados na presente revisão narrativa da literatura.

Fonte: Autoria própria, 2022.

Quadro 01 : Manifestações orais das doenças oncohematológicas.

Autores/ Ano	País de origem	Desenho do Estudo	Doença Oncohematológica	Conclusões
Busjan <i>et al.</i> <sup>14</sup> (2018)	Alemanha.	Estudo transversal, prospectivo, controlado.	Leucemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 62% dos pacientes com leucemia apresentaram achados bucais em comparação com 0% dos saudáveis;</li> <li>- Hiperplasia gengival foi a manifestação mais comum, sendo a gengiva, palato e mucosa jugal os sítios de maior acometimento;</li> <li>- Pacientes com leucemia apresentaram maior prevalência de cárie (3,64 ± 3,98 vs. 0,72 ± 1,72, p &lt; 0,01) e piores parâmetros periodontais.</li> </ul>
Antonini <i>et al.</i> <sup>3</sup> (2018)	Brasil.	Revisão integrativa da literatura.	Leucemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- As alterações bucais mais frequentemente na leucemia foram inchaço e sangramento gengival, úlceras orais, petéquias e hiperplasia;</li> <li>- Presença de dor na maxila e/ou mandíbula, mobilidade dos dentes anteriores inferiores, linfadenopatia e sensibilidade à palpação bilateral dos linfonodos submandibulares também foi observada.</li> </ul>
Shahriari <i>et al.</i> <sup>17</sup> (2020)	Irã.	Revisão sistemática.	Leucemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 estudos relataram o envolvimento oral como a apresentação extramedular da LLA, com frequência de casos de 5.8%: envolvimento da parótida 2 (40%), dor gengival 1 (20%), trismo 1 (20%), erosão palatina 1 (20%).</li> </ul>
Quispe <i>et al.</i> <sup>15</sup> (2021)	Brasil.	Revisão integrativa da literatura.	Leucemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-100% dos indivíduos com leucemia apresentavam lesões como úlcera, erosão, sangramento, equimose, alteração da coloração das mucosas (pálidas ou azuladas) e áreas de necrose tecidual;</li> <li>- Lesões de tecidos duros foram menos frequentes (18,18%) e quando presentes, notou-se áreas osteolíticas, espessamento do osso ao redor dos dentes, com mobilidade dentária e perda óssea vertical severa.</li> </ul>
Silva <i>et al.</i> <sup>23</sup> (2016)	Brasil.	Revisão sistemática.	Linfoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Achados bucais: ulcerações, dor, edema e mobilidade dentária;</li> <li>-Achados extrabucais: assimetria facial e linfadenopatia cervical, submandibular e submentoniana;</li> <li>- Achados de imagem: lesões hipodensas com limites difusos, reabsorções ósseas e deslocamentos dentários.</li> </ul>
Kusuke <i>et al.</i> <sup>24</sup> (2019)	Brasil.	Estudo descritivo retrospectivo e revisão da literatura.	Linfoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- O linfoma não Hodgkin oral representou 0,1% (n=98) do número total de biópsias (68.229);</li> <li>- A média de idade no diagnóstico foi de 47 anos;</li> <li>- A maioria dos pacientes eram leucodermas (67,3%);</li> <li>- A lesão nodular foi a apresentação mais frequente (54,9%) e dor foi descrita em 47,1% dos casos;</li> <li>- O diagnóstico mais comum foi linfoma difuso de células B (42%) seguido de linfoma plasmablastico (24%).</li> </ul>
Neerupakam <i>et al.</i> <sup>25</sup> (2018)	Índia.	Relato de caso.	Linfoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lesão exofítica estendendo-se dos dentes 44 a 48, pseudomembranosa, com áreas eritematosas sobre a mucosa, macia à palpação e de consistência firme;</li> <li>- Presença de Mobilidade dentária;</li> <li>- Exames de imagem: radiolusclência mal definida na crista alveolar posterior direita;</li> <li>-Exame anatomopatológico confirmou diagnóstico de LNH difuso de células grandes.</li> </ul>
Oueslati <i>et al.</i> <sup>19</sup> (2021)	Tunísia.	Relato de dois casos.	Linfoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caso 1: lesão gengival hemorrágica com bordas elevadas e ulceradas em relação do dente 45, que apresentou mobilidade. A tomografia mostrou infiltração dos tecidos moles na mandíbula direita associada a uma lesão osteolítica pouco limitada afetando a crista mandibular em relação ao dente 45;</li> <li>- Caso 2: extensa massa gengival variando dos dentes 34 a 37 com mobilidades dentárias. O exame de imagem revelou a presença de destruição óssea envolvendo a furca dos dentes na região do molar esquerdo.</li> </ul>
Barone <i>et al.</i> <sup>26</sup> (2022)	Itália	Estudo observacional, descritivo e retrospectivo unicêntrico.	Linfoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-As manifestações clínicas incluíram edema/massa (80,7%), ulcerações (50%) e dor (23%);</li> <li>-As localizações mais comuns foram em tecidos moles: mucosa bucal (38,4%), língua (19,2%), gengiva (11,5%), mucosa jugal (11,5%);</li> <li>-Tecidos duros envolvidos: palato (4 pacientes, 15,4%) e mandíbula (1 paciente, 3,8%);</li> <li>- Outros sintomas/sinais: parestesia, disfagia, mobilidade dentária e sangramento.</li> </ul>

Fonte: Autoria própria, 2022.

**Tabela 1:** Manifestações orais das doenças oncohematológicas (Continuação).

Autores/ Ano	País de origem	Desenho do Estudo	Doença Oncohematológica	Conclusões
Almeida <i>et al.</i> <sup>11</sup> (2018)	Brasil.	Revisão narrativa de literatura.	Mieloma múltiplo.	- As manifestações bucais mais comuns: edema (65,4%), dor óssea (33,3%), parestesia (27,1%) e lesões semelhantes à amiloidose (11,1%); - Lesões osteolíticas foram relatadas na maioria dos pacientes (90,1%) como plasmocitomas ou lesões "perfuradas".
Alexanian <i>et al.</i> <sup>29</sup> (2019)	Estados Unidos.	Relato de caso.	Mieloma múltiplo.	-Presença de dois nódulos isolados nas comissuras orais bilaterais, indolores, como um sinal de amiloidose sistêmica, revelando o diagnóstico de MM.
Feitosa <i>et al.</i> <sup>12</sup> (2020)	Brasil.	Estudo transversal.	Mieloma múltiplo.	-As características mais comuns da mucosa oral: palidez (31%) e língua revestida (14,3%) no grupo MM (n=42); e língua revestida (21,4%) e fissurada (10,7%) no grupo controle (n=28); - O índice CPOD em pacientes com MM foi alto, mas não significativamente diferente dos controles ( $p=0,975$ ); -Lesões hipodensas sugestivas de MM foram observadas nos maxilares de 73,8% dos pacientes com MM.
Dissanayaka <i>et al.</i> <sup>32</sup> (2022)	Sri Lanka	Relato de dois casos.	Mieloma múltiplo.	-Caso 1: múltiplas úlceras orais dolorosas nas bordas laterais da língua e mucosa, com 1 ano e 6 meses de duração. O histopatológico acusou material eosinofílico homogêneo sugerindo amiloidose; -Caso 2: nódulos amarelados no dorso da língua, placas esbranquiçadas nas bordas laterais da língua e múltiplos nódulos na mucosa bucal próximo à comissura labial do lado direito. O histopatológico revelou presença de material amiloide.

Fonte: Autoria própria, 2022.

## REVISÃO DE LITERATURA DISCUTIDA

### Leucemias

A leucemia é uma doença maligna hematológica que se caracteriza pela proliferação anormal e descontrolada de células-tronco hematopoiéticas<sup>3,8,13</sup>. Devido à falha no processo de maturação das células precursoras, blastos imaturos se acumulam na medula óssea, comprometendo a hematopoiese, o que resulta na diminuição da produção de hemácias, leucócitos e plaquetas<sup>13</sup>.

A depender da linhagem de origem das células afetadas e do comportamento clínico da doença, a leucemia pode ser classificada em linfóide ou mielóide e aguda ou crônica<sup>3,8,13,14</sup>. Na leucemia aguda o curso da doença tende a ser mais abrupto e bastante agressivo, sendo liberadas para o sangue periférico células blásticas primitivas. Na leucemia crônica as células tendem a ser mais maduras, com função e características morfológicas normais e com curso clínico mais indolente<sup>13</sup>. No que se refere à sua incidência, estima-se 437.033 casos, com 30.906 óbitos em 2019 no mundo. A doença é mais prevalente em homens, sendo as leucemias agudas mais comuns em crianças e a crônica na população adulta<sup>17</sup>.

Assim, sinais e sintomas característicos como

fadiga, palidez e dispneia são frequentemente observados, bem como complicações potencialmente fatais representadas por infecções recorrentes e episódios hemorrágicos graves<sup>3,14,16</sup>. As manifestações clínicas das leucemias decorrem da infiltração de células leucêmicas nos tecidos e/ou da falência da medula óssea<sup>1</sup>, ocasionando quadros severos de anemia, neutropenia e trombocitopenia.

As células leucêmicas são capazes de invadir diversos tecidos extramedulares, incluindo a cavidade bucal<sup>13,16</sup>. As lesões orais são observadas com maior frequência na leucemia aguda do que na crônica<sup>5,8,17,16</sup> e podem servir, muitas vezes, como guia para a identificação precoce da doença<sup>14</sup>. Busjan *et al.*<sup>14</sup> (2018), verificaram que alterações na mucosa bucal foram encontradas em 69,23% dos casos de leucemia mielóide aguda (LMA) e em 46,15% de leucemia linfóide aguda (LLA). No geral, 62% dos pacientes com leucemia mostraram lesões orais, sendo a hiperplasia gengival o achado mais prevalente.

Acredita-se que o envolvimento gengival ocorra devido à micro anatomia da gengiva e da expressão de moléculas de adesão endotelial, que promovem a infiltração de leucócitos na região<sup>13</sup>.

Com o crescimento do tecido gengival, pseudo-bolsas podem ser formadas, o que contribui para o acúmulo de biofilme dentário, resultando em um processo inflamatório, de forma que o aumento gengival passa a ser também resultado da hiperplasia gengival reativa<sup>7</sup>. A infiltração gengival leucêmica não é observada em indivíduos edêntulos, sugerindo que fatores como irritação local e traumas dentários estão fortemente associados a sua patogênese<sup>13</sup>.

Segundo Antonini *et al.*<sup>3</sup> (2018), as alterações orais da leucemia com maior incidência na literatura são sangramento gengival, hiperplasia gengival, úlceras e petéquias. Os autores ainda apontam a presença de dor na região maxilar e/ou mandibular, mobilidade nos dentes anteriores inferiores, linfadenopatia e sensibilidade à palpação dos nódulos submandibulares. Arora *et al.*<sup>16</sup> (2020), descreveram a palidez da mucosa oral, trismo, paralisia facial e infecções frequentes também como manifestações da leucemia.

Shahriari *et al.*<sup>17</sup> (2020), em uma revisão sistemática sobre as manifestações extra medulares da LLA em crianças, relataram que as manifestações orais tiveram frequência de 5,8% no estudo, as quais incluíram envolvimento da parótida, dor e sangramento gengival, erosão no palato e trismo. Quanto ao aumento da parótida, os autores acreditam que esteja relacionado à infiltração das células leucêmicas na glândula e que o trismo está ligado à presença dessas células ao redor do nervo trigêmeo.

Alterações ósseas na leucemia são raras, mas quando presentes podem provocar assimetria facial<sup>15</sup>. Quispe *et al.*<sup>15</sup> (2021), em uma revisão integrativa, identificaram que nos casos onde houveram envolvimento das estruturas ósseas, a maxila e mandíbula apresentavam áreas com aumento de volume, rápido crescimento e mobilidade dentária sem causa aparente, como características principais dos primeiros sinais clínicos da leucemia.

## Linfomas

Os linfomas representam um grupo de neoplasias malignas do sistema hematopoiético, derivados da proliferação anormal das células do tecido linfóide<sup>18,19</sup>. Geralmente, essas células neoplásicas se acumulam nos linfonodos, mas podem atingir a circulação periférica ou infiltrarem órgãos externos<sup>20</sup>. Atualmente, representam cerca de 8% de todas as doenças malignas<sup>20</sup> e 14% dos cânceres de cabeça e pescoço<sup>21</sup>. Apresentam predileção pelo sexo masculino, com dois picos de morbidade, na terceira e sétima década de vida<sup>22</sup>.

Os linfomas são divididos em Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH), os quais têm comportamento clínico e graus de agressividade diferentes<sup>23</sup>. Segundo Bojanowska-Poźniak *et al.*<sup>22</sup> (2017), os sintomas e sinais clínicos dos linfomas variam de acordo com a localização do tumor, o tipo histológico e o estadiamento da doença. Normalmente, os primeiros sinais são linfonodos com crescimento lento, indolores, aglomerados e palpáveis. Com o avanço da doença, sintomas generalizados como febre, perda de peso e sudorese noturna podem ser observados.

O envolvimento extranodal do LH é raro (1-4%)<sup>19,23</sup>, enquanto que o LNH ocorre em sítios extranodais em 40% dos casos, sendo o trato digestivo e a cavidade bucal os principais locais de acometimento<sup>19</sup>. Na cavidade bucal, correspondem à terceira malignidade mais comum, superados apenas pelo carcinoma espinocelular e pelas neoplasias malignas de glândulas salivares. Por apresentarem características clínicas que se assemelham a outras doenças, como por exemplo, a doença periodontal e a osteomielite, os linfomas orais costumam ser diagnósticos desafiadores para o profissional<sup>23</sup>.

Manifestações orais dos linfomas podem ser o primeiro ou até mesmo o único sinal da doença. Clinicamente, é comum observar edema local assintomático com ou sem ulceração, que acomete principalmente as amígdalas, palato, mucosa bucal, gengiva, língua, assoalho da boca, glândulas salivares e região retromolar; presença de mobilidade dentária, dor e linfadenopatia<sup>21,23</sup>. O envolvimento de linfonodos regionais também pode ser observado, sendo muitas vezes diagnosticado como amigdalite<sup>23</sup>.

Dentro da cavidade bucal, o anel de Waldeyer é apresentado como o principal sítio de ocorrência do linfoma<sup>23,24</sup>. No entanto, o palato, a maxila, a gengiva, o assoalho da boca e a língua também podem ser afetados<sup>19</sup>. Kusuke *et al.*<sup>24</sup> (2019), relatam que apesar de alguns estudos demonstrarem uma maior ocorrência do linfoma no palato do que na gengiva, devido à sua proximidade com o anel de Waldeyer, eles observaram em seu trabalho que as regiões do rebordo alveolar e gengiva foram mais afetadas do que o palato.

Estudos revelam que os tecidos moles são geralmente mais envolvidos que os tecidos ósseos<sup>19,24,25</sup>. Neerupakam *et al.*<sup>25</sup> (2018), afirmam que a ocorrência de LNH no osso é inferior a 5%, dos quais a mandíbula representa apenas 0,6%.

Barone *et al.*<sup>26</sup> (2022), verificaram que os tecidos moles foram os locais mais comuns do LNH (80,7%), sendo a mucosa bucal (38,4%), a língua (19,2%), a gengiva (11,5%) e a bochecha (11,5%) as áreas mais afetadas. Entretanto, Kusuke *et al.*<sup>24</sup> (2019), observaram que mais da metade dos estudos analisados em seu trabalho apresentavam lesões intraósseas. Achados semelhantes foram verificados por Oueslati *et al.*<sup>19</sup> (2021), que encontraram lesões ósseas nos dois casos relatados em seu estudo. Silva *et al.*<sup>23</sup> (2016), ao conduzirem uma revisão sistemática, com objetivo de identificar as manifestações orais do linfoma, observaram que apenas 16% dos casos avaliados apresentavam achados radiológicos disponíveis. A ausência de solicitação de exames de imagem comumente associadas aos pacientes com linfoma oral pode ser uma justificativa plausível para a baixa incidência de lesões intraósseas documentadas.

Quando presentes, comumente as lesões intraósseas manifestam-se como áreas radiolúcidas uni ou multiloculares, com limites difusos. A presença de reabsorções ósseas, perda da lâmina dura, espessamento do ligamento periodontal e deslocamentos dentários também podem ser observados<sup>21,23</sup>. Quando os linfonodos são afetados, estes podem ser vistos em tomografia computadorizada (TC) com aspecto isodenso e homogêneo, e na ressonância magnética os aspectos são de necrose central e disseminação neoplásica extracapsular<sup>21</sup>.

O LNH parece estar fortemente associado com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A sua ocorrência na população com HIV é duas vezes maior do que na população em geral, e pode servir como um sinal importante para o diagnóstico da doença. Esta malignidade foi relatada como a segunda mais comum neste grupo de pacientes, perdendo apenas para o Sarcoma de Kaposi<sup>23,25</sup>. O LNH de cabeça e pescoço relacionado ao HIV pode ser visto como uma grande massa com destruição óssea da maxila e seios da face. Dentro da cavidade oral, são observadas lesões ulcerativas envolvendo a gengiva e o palato duro<sup>23</sup>.

Uma variante rara e altamente agressiva do LNH é o linfoma de Burkitt (LB). Clinicamente, manifesta-se na forma endêmica, que atinge a mandíbula em 50% dos casos, ou na forma esporádica ou associada à imunodeficiência. O LB oral apresenta-se como uma massa exofítica, sendo a região posterior da mandíbula o local mais afetado. Alterações como mobilidade dentária, dormência labial, assimetria facial e odontalgia são

frequentes<sup>23,27</sup>. Nos exames de imagem é possível notar a presença de ruído de traça, com bordas radiolúcidas e um osso cortical expandido e/ou perfurado pela infiltração dos tecidos moles. Além disso, observa-se deslocamento dos dentes em desenvolvimento e uma aparência de dentes flutuantes<sup>23,28</sup>.

### **Mieloma Múltiplo**

O MM é uma neoplasia sanguínea maligna caracterizada pela proliferação de células plasmáticas atípicas na medula óssea, resultando na produção de anticorpos anormais. Representa cerca de 15% de todas as neoplasias hematológicas e acomete preferencialmente homens na sétima década de vida<sup>10,29,30</sup>. Os sinais e sintomas clínicos mais comuns incluem hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, fadiga e múltiplas lesões ósseas, associadas a dor<sup>10,11</sup>. Além disso, há o aumento do risco de quadros infecciosos à medida que a quantidade de imunoglobulinas normais diminui.

Lesões ósseas são os achados mais relevantes para o diagnóstico do MM. Almeida *et al.*<sup>11</sup> (2018), apontaram como sendo a manifestação radiográfica mais prevalente (90,1%) encontrada em seu estudo. Essas lesões são induzidas pelas células tumorais intramedulares que liberam fatores de ativação de osteoclastos. A destruição óssea acelerada e progressiva pode, por vezes, acarretar em fraturas patológicas importantes, que interferem diretamente na independência funcional e reduz significativamente a sobrevida do paciente<sup>9,11,31</sup>. Classicamente, tais alterações são visualizadas nas radiografias convencionais como áreas osteolíticas difusas denominadas plasmocitomas ou por uma lesão lítica pequena e bem definida com aparência de “puncionado”<sup>11</sup>.

O MM afeta preferencialmente os locais que apresentam hematopoiese ativa, como as vértebras, costelas, úmero, fêmur e ossos pélvicos<sup>9,11,30,31</sup>. Quase 35% dos pacientes diagnosticados com MM sintomático apresentam lesões nos maxilares<sup>11</sup>. O acometimento oral raramente ocorre como sinal inicial, sendo mais comum nos casos onde a doença já está em estágios avançados<sup>9,11,30,31</sup>.

O envolvimento oral do MM é mais frequente na mandíbula do que na maxila, especialmente na região molar, ramo, ângulo e processo condilar, o que é justificado pela atividade hematopoiética mais intensa nessas áreas. Os sinais e sintomas envolvem dor, parestesia, mobilidade dentária, sangramento gengival, ulcerações, disfagia e lesões osteolíticas<sup>10,11</sup>. As lesões presentes nos

ossos maxilares não são patognômicas do MM e, além disso, muitas outras condições podem gerar sintomas semelhantes. Portanto, o diagnóstico diferencial com outras patologias, como osteomielite crônica, osteonecrose, osteorradionecrose, ameloblastoma, osteossarcoma e doença de Paget, deve ser realizado durante a avaliação clínica e radiográfica<sup>11,12</sup>.

Feitosa *et al.*<sup>12</sup> (2020), em um estudo transversal que buscou avaliar a saúde bucal de pacientes com MM atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), observaram por meio da tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) que a maioria dos pacientes com MM avaliados no estudo (73,8%) apresentaram lesões ósseas sugestivas da doença. Os autores apontam que outros trabalhos relataram frequências bem menores de lesões mandibulares (5,18% a 15,60%), os quais utilizaram como exames de imagem radiografias panorâmicas radiografias intrabucais, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Eles sugerem que o alto índice de lesões ósseas na mandíbula presentes no seu estudo esteja relacionado à maior sensibilidade da TCFC em relação aos demais métodos de imagem na detecção de lesões mielomatosas na mandíbula. Isso se deve à capacidade da TCFC de fornecer uma visão tridimensional, permitindo a avaliação mais detalhada, mais precisa e com ausência de sobreposições.

Almeida *et al.*<sup>11</sup> (2018), ao buscarem na literatura sobre as principais manifestações orais do MM, relataram que o edema provocado pela expansão do tumor foi o achado clínico mais comum e as lesões osteolíticas de plasmocitomas nos ossos maxilares foram os sinais radiográficos mais relatados, sendo apenas 7 casos de lesões “perfuradas”. Dores ósseas associadas a essas alterações estavam presentes em quase metade dos casos. Os autores ainda observaram que a amiloidose foi descrita em 11,1% dos casos de MM presentes no estudo. Alexanian *et al.*<sup>29</sup> (2019), também relataram um caso de nódulos isolados nas comissuras orais bilaterais como um sinal de apresentação de amiloidose sistêmica, o qual revelou o diagnóstico final de MM. Achados semelhantes foram descritos por Dissanayaka *et al.*<sup>32</sup> (2022), que descreveram dois casos de amiloidose oral como manifestação do MM. A literatura afirma que a amiloidose geralmente se desenvolve como uma doença sistêmica que pode estar associada ao MM, sendo descrita como a

deposição extracelular de fibrilas insolúveis em vários tecidos e órgãos.<sup>9,11,32</sup> Quando presente na língua pode resultar em macroglossia, onde em casos de crescimento exacerbado podem obstruir as vias aéreas<sup>9,11</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alterações orais podem ocorrer como resultado de diversas doenças sistêmicas, funcionando assim como um mecanismo de alerta importante para o diagnóstico das mesmas. Nas doenças onco-hematológicas, as apresentações clínicas das manifestações orofaciais são amplas e podem representar o primeiro sinal clínico em pacientes ainda não diagnosticados. Assim, conhecer os principais sinais e sintomas e características radiográficas torna-se de extrema importância para o cirurgião-dentista, pois podem contribuir para o diagnóstico precoce e um curso terapêutico mais eficaz, reduzindo a morbimortalidade dos pacientes afetados.

## REFERÊNCIAS

1. Dominguez RG, Freire AS, Silva SS, Campos NA. Morbimortalidade por doenças oncohematológicas no Brasil entre 2002 e 2016. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2020;12(10):1-12.
2. Santos PSS, Soares Junior LAV. *Medicina Bucal A Prática na Odontologia Hospitalar*. 1º. Santos; 2012.
3. Antonini MF, Lemes LT de O, Mozzini CB. Oral Manifestations of Leukemia at the Time of Diagnosis. *Rev Bras Cancerol*. 2018;64(2):223–30.
4. Gomes AOF, Silva Junior A, Noce CW, Ferreira M, Maiolino A, Torres SR. The frequency of oral conditions detected in hematology inpatients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(3):240–4.
5. Capodiferro S, Limongelli L, Favia G. Oral and maxillo-facial manifestations of systemic diseases: An overview. *Med*. 2021;57(3):1–22.
6. Costa SD, Sousa HR, Costa IS. O papel do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce da leucemia e sua responsabilidade ética e legal – revisão de literatura. *Revista Brasileira de Odontologia Legal*. 2017;4(2):65–77.
7. López-Valverde N, López-Valverde A, Diego RG de, Ramírez JM, Flores-Fraile J, Muriel-Fernández J. Gingival hyperplasia as an early manifestation of acute myeloid leukemia. A

- retrospective review. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(12):1139–42.
8. Bhambal AM, Shrivastava H, Naik SP, Nair P, Saawarn N. Manifestações orais de leucemia sistêmica - primeiro sinal de apresentação. *J Indian Soc Periodontol*. 2021;25(4):347–9.
  9. Palakshappa SG, Wadhwan V, Bansal V, Kamarthi N. Mieloma múltiplo apresentando-se como alvéolo de extração não cicatrizado: relato de um caso com breve revisão da literatura. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018;22(2):1–11.
  10. Ali IK, Parate AR, Kasat VO, Dora A. Multiple Myeloma with Primary Manifestation in the Mandible. *Cureus*. 2018;10(3):1–7.
  11. Almeida TMX de, Cavalcanti ÉFF, Freitas A da S, Magalhães RJP de, Maiolino A, Torres SR. Can dentists detect multiple myeloma through oral manifestations?. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(1):43–9.
  12. Feitosa ÉF, Magalhães RJP, Barbosa CA de M, Guedes FR, Maiolino A, Torres SR. Oral health status of patients with multiple myeloma. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(2):166–72.
  13. Cammarata-Scalisi F, Girardi K, Strocchio L, Merli P, Bernardin AG, Galeotti A, et al. Oral manifestations and complications in childhood acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1–11.
  14. Busjan R, Hasenkamp J, Schmalz G, Haak R, Trümper L, Ziebolz D. Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):411–8.
  15. Quispe RA, Aguiar EM, de Oliveira CT, Neves ACX, Santos PS da S. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021.
  16. Arora P, Arora A, Arora S. Oral manifestations as an early clinical sign of acute myeloid leukemia: A report of two cases. *Indian J Dermatol*. 2020;65(3):241-43.
  17. Shahriari M, Shakibzad N, Haghpanah S, Ghasemi K. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment. *Am J Blood Res*. 2020;10(6):360–74.
  18. Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Parihar A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(4):1834-40.
  19. Oueslati Y, Chebil RB, Abidi I, Sriha B, Khochtali H, Oualha L, et al. Mandibular non-Hodgkin's lymphoma: Two observations of a challenging disease. *Pan Afr Med J*. 2020;37(102):1–11.
  20. Oliveira LS, Cruz JA, Rockenbach M, Dobrachinski L. Aspectos clínicos e histopatológicos dos linfomas hodking e não hodking: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(2):15808-15.
  21. Deng D, Wang Y, Liu W, Qian Y. Oral and maxillofacial non-Hodgkin lymphomas. *Med (United States)*. 2017;96(35):1-9.
  22. Bojanowska-Poźniak K, Pietruszewska W. Clinical manifestation of malignant lymphomas of the head and neck region. *Otolaryngol Pol*. 2017;71(6):14–21.
  23. Silva TDB, Ferreira CBT, Leite GB, De Menezes Pontes JR, Antunes HS. Oral manifestations of lymphoma: A systematic review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:1–15.
  24. Kusuke N, Custódio M, de Sousa SCOM. Oral lesion as the primary diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year experience from an oral pathology service and review of the literature. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(10):2873–9.
  25. Neerupakam M, Prakash J, Koduri S, Vishnubhatla T. Linfoma não Hodgkin de mandíbula em paciente com HIV - Relato de caso raro. 2021;9(1):110–3.
  26. Barone S, Buffone C, Ferrillo M, Pasqua F, Parrotta S, Salviati M et al. Oral Malignant Non-Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Single-Center Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(2605): 1-10.
  27. De Coninck W, Govaerts D, Bila M, Vansteenkiste G, Uyttebroeck A, Tousseyn T, et al. Burkitt lymphoma in children causing an osteolytic lesion in the mandible: A case report. *Clin Case Reports*. 2021;9(2):938–43.
  28. Cho BH, Shin DH, Jung YH, Park HR. Widely disseminated sporadic Burkitt lymphoma initially presented as oral manifestations in a 6-year-old boy. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2018;8(2):140–2.
  29. Alexanian C, Chen Y, Le S, Fung MA, Konia T. Amiloidose nodular dos lábios como uma característica de apresentação de amiloidose sistêmica associada a mieloma múltiplo. *JAAD Case Rep*. 2021;5(11):963–5.
  30. Pontes FSC, De Souza LL, Fonseca FP, Pontes HAR. Lesão mandibular como primeiro sinal de mieloma múltiplo em um paciente jovem. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021;23(1):94–6.

31. Faria KM, Brandão TB, Silva WG, Pereira J, Neves FSP, Alves MC, et al. Panoramic and skull imaging may aid in the identification of multiple myeloma lesions. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2018;23(1):38–47.

32. Dissanayakaa DWVN, Bandara HMMR,

Sabesanb T, Mohomed YS, Siriwardena BSMS. Oral manifestations of systemic amyloidosis, an aid to diagnosis of multiple myeloma --- report of two cases. *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):146-49.

**Endereço para correspondência**

**Juliana Azevedo**

E-mail: [julianasazevedos@gmail.com](mailto:julianasazevedos@gmail.com)