

Martwica kości szczęk związana ze stosowaniem bifosfonianów. Opis przypadków

Osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy.
Cases' report

Klinika Chirurgii Twarzowo-Szczękowej, Wojskowy Instytut Medyczny. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Krzymański
Adres do korespondencji: Klinika Chirurgii Twarzowo-Szczękowej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Bifosfoniany należą do silnych inhibitorów osteoklastów. Znajdują szerokie zastosowanie w leczeniu chorób przebiegających ze wzmożoną resorpcją kości: osteoporozy, choroby Pageta i *osteogenesis imperfecta*. Leki te zmniejszają adhezję komórek nowotworowych do kości, ograniczają osteolizę wywołaną nowotworem i hiperkalcemię. Zmniejszają dolegliwości bólowe w szpiczaku mnogim i w przerzutach do kości. Powszechnie panujące przekonanie o bezpieczeństwie spowodowało rozszerzenie wskazań do ich stosowania. Pacjenci onkologiczni przyjmujący bifosfoniany dożylnie, w wysokich dawkach są bardziej narażeni na działania niepożądane terapii niż pacjenci przyjmujący je doustnie. Jednym z najpoważniejszych powikłań jest martwica kości szczęk. W 2003 roku opisano po raz pierwszy związek pomiędzy terapią bifosfonianami a martwicą kości szczęk. W piśmiennictwie znajdujemy coraz więcej przykładów tego działania niepożądanego, także po stosowaniu leków doustnie. Mogą pojawiać się ból, obrzęk, owrzodzenie, odsłonięcie kości, przetoki, złamania patologiczne, uciążliwe dla pacjenta i obniżające jakość życia. Leczenie martwicy kości szczęk jest trudne i rzadko przynosi spodziewany efekt. Główną rolę odgrywa leczenie zachowawcze i redukcja objawów. Odstawienie bifosfonianów nie ma bezpośredniego wpływu na przebieg martwicy kości szczęk, ze względu na kumulację leku w kości. Istotne jest przygotowanie pacjenta przed rozpoczęciem podawania bifosfonianów, wymagające stałej współpracy pomiędzy lekarzami onkologami, ortopedami i chirurgami szczękowo-twarzowymi. Higiena jamy ustnej i leczenie chorób współistniejących stanowi ważny element postępowania. Celem pracy jest przedstawienie trzech przypadków martwicy kości szczęk u pacjentów poddanych leczeniu bifosfonianami.

Słowa kluczowe: bifosfoniany, martwica kości, kości szczęk, uogólniona choroba nowotworowa, osteoporoza

Summary

Bisphosphonates are strong inhibitors of osteoclasts. They are used in therapy of osteoporosis, Paget's disease and imperfect osteogenesis. They prevent the loss of bone mass, pain and hypercalcaemia caused by multiple myeloma and metastases of systemic cancer. The widening of indications for use of bisphosphonates is supported by their solid safety profile. Oncologic patients receiving high intravenous doses of bisphosphonates are more prone to side effects of the therapy than patients who take these medicaments orally. One of the most serious side effects is osteonecrosis of the jaws. The description of the correlation between bisphosphonates and osteonecrosis of jaw was first described in 2003. This side effect is described frequently. The ailments are oppressive and reduce patients' quality of life and include pain, swelling, ulceration, exposure of bone, fistulae and pathological fractures. The treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws is difficult and uncertain. Conservative treatment and symptom reduction is the main course of action. Discontinuation of bisphosphonates is controversial (due to their accumulation in the bones). It is crucial patients are prepared to bisphosphonate therapy: dental examination and treatment of all dental diseases is recommended. This requires strict cooperation between oncologists, orthopaedics and maxillofacial surgeons. The aim of this study is the presentation of three cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.

Key words: bisphosphonate, osteonecrosis, jaws, systemic cancer, osteoporosis

Analogi pirofosfonianów oraz ich pochodne, nazywane potocznie bifosfonianami, są szeroko stosowaną grupą leków hamujących resorpcję kości. Poprzez swoje powinowactwo do wapnia wiążą się z hydroksyapatytami substancji międzykomórkowej i oddziałują na osteoklasty, zmniejszając ich przyczepność do kości⁽¹⁾. Zaburzają różnicowanie komórek prekursorowych osteoklastów, a także prowadzą do apoptozy postaci dojrzałe tych komórek. Dodatkowo obniżają stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGF we krwi, co prowadzi do upośledzenia angiogenezy w kości. Ograniczają adhezję komórek nowotworowych do tkanki kostnej, zmniejszając osteolizę wywołaną nowotworem oraz hiperkalcemię⁽²⁾. Przynoszą dobre efekty w chorobach związanych z nadmierną resorpcją kości: osteoporozie, chorobie Pageta, *osteogenesis imperfecta*, jak również wykazują działanie przeciwbólowe w szpiczaku mnogim i przerzutach do kości nowotworów z innych narządów. Z drugiej strony zaburzają prawidłową przebudowę kości i prowadzą do kumulacji mikrouszkodzeń^(3,4). Niektóre z nich, np. pamidronian, dodatkowo zaburzają przepływ krwi przed śródkością⁽²⁾. Preparaty zawierające w swej strukturze azot (alendronian, ibandronian, pamidronian, rizedronian i zoledronian) aktywują mediatory zapalenia, zwłaszcza IL-1 i IL-6, co stanowi dodatkowy czynnik sprzyjający rozwojowi martwicy kości^(3,4). Leczenie osteoporozy, choroby Pageta i *osteogenesis imperfecta* wiąże się z przewlekłym doustnym podawaniem preparatów zawierających bifosfoniany, podczas gdy w chorobach nowotworowych podawane są one dożylnie. Leki z tej grupy charakteryzują się długim okresem półtrwania (bifosfoniany związane z hydroksyapatytem kości znajduje się nawet po 10 latach od zaprzestania terapii)⁽¹⁾. W grupie pacjentów przyjmujących bifosfoniany doustnie najczęściej występującymi dolegliwościami są zapalenia błony śluzowej przełyku, a także zaparcia i biegunki. U osób przyjmujących je parenteralnie mogą wystąpić zaburzenia elektrolitowe, szczególnie niebezpieczne u pacjentów z chorobami układu krążenia. Niemniej jednak preparaty te, przy zachowanej prawidłowej funkcji nerek, uważane są za bezpieczne i szeroko stosowane w ortopedii i onkologii^(1,3). Od końca lat 90. ubiegłego wieku prowadzone są wielośrodkowe obserwacje rozwoju martwicy kości szczęk wśród pacjentów przyjmujących bifosfoniany. Pierwsze doniesienia pochodzą z 2003 roku i dotyczą pacjentów przyjmujących leki dożylnie. Od tego czasu lekarze stomatolodzy oraz chirurdzy szczękowo-twarzowi coraz częściej mają do czynienia z tego typu patologiami, także po stosowaniu preparatów doustnie^(1,3,5). Zaobserwowano, iż leki z grupy bifosfonianów w sposób znaczący zaburzają procesy naprawcze tkanki kostnej. Mają skłonność do kumulowania się w miejscach dużej przemiany kostnej, a do takich należy zaliczyć szczękę i żuchwę. Przyjmuje się, iż podawanie

dożylnie bifosfonianów zwiększa czterokrotnie ryzyko rozwoju martwicy kości szczęk i dotyczy blisko 90% pacjentów, podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących te leki doustnie martwicę zaobserwowano u 7,8% przypadków. Martwica kości szczęk powstawała u chorych, którzy przyjmowali bifosfoniany doustnie przez co najmniej 5 lat^(5,6). American Dental Association rozpoznaje martwicę kości związaną z bifosfonianami (*bisphosphonate-associated osteonecrosis*, BON), jeżeli występuje przez co najmniej osiem tygodni u pacjentów przyjmujących preparaty zawierające bifosfoniany. Martwica może występować samoistnie, niemniej jednak najczęściej rozwija się w wyniku urazu^(3,7). Dodatkowymi czynnikami ryzyka są zła higiena jamy ustnej, występujące wcześniej zmiany zapalne w obrębie jamy ustnej, radioterapia, chemioterapia, zwłaszcza stosowanie środków upośledzających angiogenezę, takich jak glikokortykosteroidy, talidomid, bortezomib, a także choroby prowadzące do angiopatii i sprzyjające zakrzepicy: cukrzyca, choroby naczyń obwodowych, koagulopatie^(3,8). Martwica kości szczęk może przebiegać bezobjawowo, odsłonięciu kości mogą towarzyszyć uczucie pieczenia, mrowienie lub miejscowe dolegliwości bólowe. W badaniu wewnątrzustnym można stwierdzić wysięk, owrzodzenie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, rozchwianie zębów, a w stanach zaawansowanych obrzęk, przetoki ropne oraz patologiczne złamania kości. W badaniu radiologicznym widoczne jest zatarcie struktury kostnej i oddzielanie się martwaków. W badaniu bakteriologicznym ujawnia się obecność szczepów *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius*, *Morganella morganii*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella oris*, *Escherichia coli*, beztlenowej pałeczki Gram-ujemnej, a w połowie przypadków kolonizację obnażonej kości szczepami bakterii *Actinomyces*^(1,3,8). Ze względu na problemy związane z leczeniem zmian martwiczych szczęk ważnym elementem terapii bifosfonianami powinna być profilaktyka stomatologiczna. Przed rozpoczęciem podawania leków wskazane są przegląd jamy ustnej połączony z sanacją, a następnie badania kontrolne co kwartał^(1,3). Zabiegi na wyrostku żębodołowym powinny być wykonywane w osłonie antybiotykowej, natomiast kwestią dyskusyjną jest proponowane odstawienie bifosfonianów na okres dwóch miesięcy⁽¹⁾, ze względu na wspomnianą wcześniej zdolność kumulowania się w kości⁽³⁾.

OPIS PRZYPADKU

PRZYPADK 1.

Sześćdziesięciodziewięcioletnia kobieta zgłosiła się do poradni z powodu stanu zapalnego żębodołów w odcinku przednim żuchwy, z wytworzeniem przetoki okolicy podbródkowej mniej więcej trzy tygodnie po usunięciu zębów w danej okolicy w innym ośrodku (rys. 1–3).

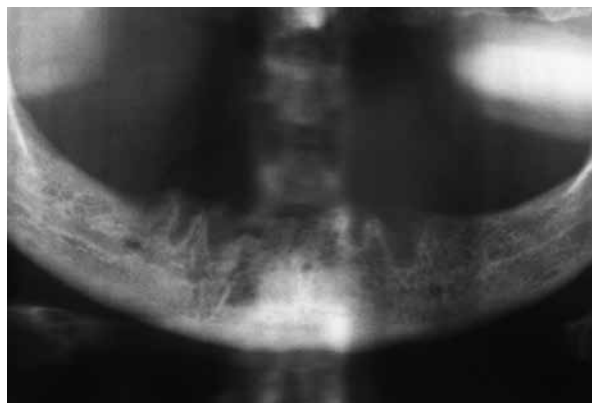


Rys. 1. Przetoka skórna towarzysząca toczącemu się zapaleniu kości żuchwy okolicy bródkowej

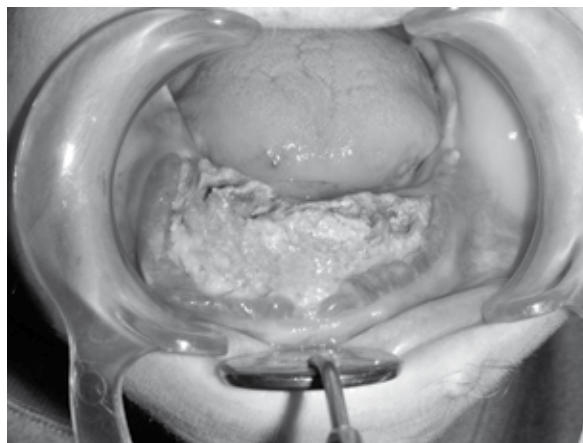
W wywiadzie usunięcie nerki lewej z powodu raka jasnokomórkowego, schyłkowa niewydolność nerek, dializoterapia. Pacjentka od roku przyjmowała interferon, a także dożylnie pamidronian oraz sunitynib. Po konsultacji z prowadzącym lekarzem nefrologiem zalecono pacjentce antybiotykoterapię (klindamycyna z metronidazolem), frezem wygładzono brzegi kostne, uzyskując częściową poprawę. W badaniu scyntygraficznym kości widoczne gromadzenie znacznika w trzonie żuchwy po stronie prawej z przejściem na gałąź, świadczące o toczącym się w tej okolicy procesie zapalnym. Ze względu na niegojącą się przetokę pobrano wymaz, z którego wyhodowano szczepy *Klebsiella pneumoniae* i *Enterobacter cloacae*. Na podstawie antybiogramu, uwzględniając GFR pacjentki, podawano klotrimazol, uzyskując poprawę stanu ogólnego i miejscowego.

PRZYPADEK 2.

Sześćdziesięcioletnia kobieta zgłosiła się do poradni z powodu obnażenia kości żuchwy w przebiegu zapalenia zębodołów po ekstrakcji zębów 14., 15.,



Rys. 3. Obraz radiologiczny zapalenia kości żuchwy



Rys. 2. Obnażenie kości żuchwy z częściową martwicą trzonu

24., 25., 31., 32., 41. i 42. mniej więcej przed ośmioma miesiącami. W wywiadzie stan po usunięciu nerki prawej z powodu raka jasnokomórkowego. Od dwóch lat chora otrzymywała dożylnie zoledronian i sunitynib. Wykonano badanie pantomograficzne oraz scyntyografię kości, które uwiaryściły martwicę trzonu żuchwy. Pacjentce zalecono wzmożoną higienę jamy ustnej. Okresowe zaostżenia leczono klindamycyną z metronidazolem.

PRZYPADEK 3.

Czterdziestodwuletnia kobieta zgłosiła się do poradni z powodu ropnia okolicy zęba 25., w wywiadzie stan po usunięciu nerki prawej z powodu raka jasnokomórkowego, od dwóch lat pacjentka przyjmowała parenteralnie zoledronian i sunitynib. Wykonano ekstrakcję zęba 25. w osłonie antybiotykowej (amoksylicyna z kwasem klawulanowym). Po początkowym prawidłowym gojeniu pojawiły się dolegliwości bólowe związane z przedłużonym gojeniem. Chora zgłosiła się do poradni po pięciu miesiącach z obnażeniem kości szczęki po stronie lewej oraz żuchwy po stronie prawej. Zgłaszała rozchwianie i samoistne wypadnięcie zębów żuchwy. Na wykonanym pantomogramie oraz w badaniu scyntygraficznym kości uwiaryściły cechy martwicy trzonu żuchwy oraz fragmentu szczęki po stronie lewej. Zalecono wzmożoną higienę jamy ustnej, okresowo włączając amoksylicynę z kwasem klawulanowym. Frezem wygładzono ostre brzegi kostne żuchwy i szczęki. W celu poprawy komfortu chorej wykonano protezę dolną. Pacjentka pozostaje pod obserwacją Kliniki.

OMÓWIENIE

Leki z grupy bifosfonianów w sposób znaczący zaburzają procesy naprawcze tkanki kostnej.

Mają skłonność do kumulowania się w miejscach dużej przemiany kostnej, a do takich należy zaliczyć szczękę i żuchwę. Ponadto hamują angiogenezę, jak również ograniczają przepływ krwi przez śródkość. Wszystkie powyższe czynniki sprzyjają martwicy kości szczęki i żuchwy, w miejscach narażonych na obciążenia i mikrourazy. Dodatkowymi czynnikami ryzyka mogą być usunięcie zęba, zabiegi na wyrostku zębodołowym czy ucisk niedopasowanych protez zębowych⁽⁷⁾. Wydaje się, że martwica kości po bifosfonianach jest problemem stale niedocenianym przez lekarzy, spotykanym coraz częściej i wymagającym podejścia wielodyscyplinarnego – współpracy w zakresie onkologii, ortopedii i chirurgii szczękowo-twarzowej. Celem powinno być właściwe przygotowanie, obejmujące sanację jamy ustnej przed rozpoczęciem podawania bifosfonianów, uważna obserwacja pacjentów poddanych terapii, unikanie dodatkowych czynników ryzyka urazów w obrębie układu kostnego oraz leczenie ewentualnych złamań.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Litwiniuk M., Staszkiwicz A.: Martwica kości szczęk po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 306–310.
2. Panaś M., Zaleska M., Pełka P.: Martwica kości szczękowych będąca wynikiem stosowania leków z grupy bisfosfonianów. *Reumatologia* 2010; 48: 198–203.
3. Szyszkowska A., Puławska M., Karczmarek-Borowska B.: Bifosfoniany a ryzyko martwicy kości szczęk. *Współcz. Onkol.* 2008; 12: 72–76.
4. Kraj M., Poglód R., Maj S. i wsp.: Martwica żuchwy związana ze stosowaniem kwasu zoledronowego u chorych na szpiczaka plazmocytozy. *Nowotwory* 2006; 56: 185–189.
5. Tong C.K., Ho S.T., Wong S.L.: Osteonecrosis of the jaw after oral bisphosphonate for osteoporosis. *Hong Kong Med. J.* 2010; 16: 145–148.
6. Cartsos V.M., Zhu S., Zavras A.I.: Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J. Am. Dent. Assoc.* 2008; 139: 23–30.
7. Mariotti A.: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J. Dent. Educ.* 2008; 72: 919–929.
8. Pustułka J.: Bifosfonianowe martwice kości szczęki i żuchwy z demonstracją przypadku. *Dental Forum* 2010; 38: 99–105.

Szanowni Prenumeratorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków prenumerata czasopisma „**PEDIATRIA I MEDYCYNA RODZINNA**” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.