

Διφωσφονικά και οστεονέκρωση των γνάθων

Τα διφωσφονικά συνταγογραφούνται ευρέως για τη θεραπεία και την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της οστεοπόρωσης από κορτικοστεροειδή, της νόσου Paget και της κακοήθους υπερασβεστιαιμίας.

Τα διφωσφονικά είναι ισχυρά αντιοστεοκλαστικά φάρμακα και μειώνουν την οστική ανακατασκευή, όπως αυτή εκτιμάται από τη μέτρηση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού. Επιπλέον, φαίνεται πολύ πιθανό να έχουν και αντιαγγειογενετικές δράσεις.¹

Για πρώτη φορά το 2003, οι Wang et al ανέφεραν σε 3 γυναίκες με καρκίνο μαστού και χημειοθεραπεία, οστεονέκρωση του φατνιακού οστού.² Όλες οι ασθενείς έπαιρναν θεραπεία με παμιδρονάτη, αλλά οι συγγραφείς θεώρησαν αρχικά ως πιθανή αιτία τη χημειοθεραπεία. Ωστόσο, σε επόμενη αναφορά και σε σχέση και με άλλες αντίστοιχες αναφορές, οι συγγραφείς ανασκεύασαν τη θέση τους, θεωρώντας ως πιθανή αιτία της οστεονέκρωσης τη λήψη διφωσφονικών.³

Ο Marx δημοσίευσε μια σειρά 36 ασθενών με οστεονέκρωση των γνάθων, που ελάμβαναν ενδοφλέβια θεραπεία με παμιδρονάτη ή ζολενδρονικό οξύ για οστική νόσο από μεταστατικό καρκίνο, πολλαπλούν μυέλωμα και οστεοπόρωση. Από αυτούς τους ασθενείς, το 22% είχε παρουσιάσει αυτόματα ανάγγειο οστεονέκρωση των γνάθων και το 78% μετά από εξαγωγή οδόντος.⁴

Αντίστοιχες περιπτώσεις αναφέρθηκαν από τους Carter και Goss (3 ασθενείς με λήψη παμιδρονάτης και 1 ασθενής με αλενδρονάτη παρουσίασαν ξηρό φατνίο μετά από εξαγωγή οδόντος)⁵ και από τον Migliorati (5 ασθενείς με λήψη παμιδρονάτης ή ζολενδρονικού οξέος και οστεονέκρωση, από τους οποίους στους 3 παρουσιάστηκε αυτόματα και στους 2 μετά από εξαγωγή οδόντος).⁶

Σε μια σειρά 63 ασθενών από την Αμερική, με ανθεκτική οστεομυελίτιδα γνάθων και χρονία λήψη διφω-

σφονικών (56 ασθενείς ελάμβαναν διφωσφονικά ενδοφλεβίως για 6-48 μήνες και 7 από του στόματος), διαπιστώθηκε αναδρομικά ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν παρουσιάσει μη επουλώσιμο μετεξακτικό φατνίο ή αποκαλυμμένο τμήμα οστού των γνάθων.

Και στις δύο περιπτώσεις δεν υπήρξε ανταπόκριση στη συντηρητική απόξεση του φατνίου αφενός και στην αντιβιοτική θεραπεία αφετέρου. Η βιοψία των οστικών αλλοιώσεων δεν έδειξε παρουσία μεταστατικής οστικής νόσου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων χρειάστηκε χειρουργική προσέγγιση για την αφαίρεση του προσβληθέντος οστού.⁷

Πρέπει να σημειωθεί ότι, σε αυτή τη σειρά, 7 ασθενείς και, επιπλέον, άλλος ένας στην προαναφερθείσα σειρά του Marx⁴ (σύνολο 8 ασθενείς) δεν είχαν κακοήθη νόσο και έπαιρναν λιγότερο ισχυρά διφωσφονικά, απλά για οστεοπόρωση. Αυτοί οι μη καρκινοπαθείς οστεοπορωτικοί ασθενείς παρουσίασαν επίσης οστεονέκρωση των γνάθων.

Στη βιβλιογραφία συνεχίζουν να βλέπουν το φως της δημοσιότητας, μέχρι πρόσφατα, αναφορές οστεονέκρωσης των γνάθων σε καρκινοπαθείς ασθενείς υπό αγωγή με διφωσφονικά.^{8,9}

Συνοπτικά, η οστεονέκρωση των γνάθων φαίνεται να αφορά κυρίως σε καρκινοπαθείς ασθενείς (στην πλειοψηφία τους με πολλαπλούν μυέλωμα, καρκίνο μαστού ή καρκίνο προστάτη και σπανιότερα καρκίνο πνεύμονα, πλασματοκύτωμα, λευχαιμία και λειομυοσάρκωμα μήτρας) και προχωρημένη μεταστατική νόσο, πολλοί από τους οποίους υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και λαμβάνουν αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών. Όλοι αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν επίσης θεραπεία με υψηλές δόσεις κυρίως αμινο-διφωσφονικών (παμιδρονάτη ή ζολενδρονικό οξύ) για τον έλεγχο οστικής νόσου. Στις περιπτώσεις της αυτόματης οστικής νέκρωσης, αυτή συνήθως εντοπίζεται στην οπίσθια γλωσσική πλευρά της

κάτω γνάθου, πάνω από την περιοχική έκφυση του γναθοϋοειδούς μυός (έσω λοξή γραμμή κάτω γνάθου). Δυστυχώς, δεν υπάρχουν πρόδρομα σημεία ώστε να καθοδηγήσουν στη διάγνωση. Οι ασθενείς προσέρχονται για εκτίμηση και θεραπεία ανθεκτικής οστεομυελίτιδας. Τυπικά, παρουσιάζεται στην αρχή (αλλά ήδη σε προχωρημένο στάδιο νέκρωσης) μη επουλούμενο μετεξακτικό φατνίο ή εκτεθειμένο οστού γνάθου με σχηματισμό απολύματος, που συνοδεύεται από έντονο πόνο, τοπικό οίδημα και πυώδη έκκριση. Η κατάσταση αυτή είναι παρόμοια με την οστεοραδιονέκρωση των γνάθων.

Η θεραπεία αυτής της ιδιαίτερα επώδυνης κατάστασης είναι εξαιρετικά δύσκολη και παρατεταμένη.¹⁰

Η διακοπή των διφωσφονικών δυστυχώς δεν φαίνεται να αναστρέφει ή να βελτιώνει την κατάσταση, δεδομένου ότι σε μερικές περιπτώσεις αναφέρεται η εμφάνιση νέων νεκρωτικών περιοχών παρά τη διακοπή των διφωσφονικών. Είναι βεβαίως γνωστό ότι τα διφωσφονικά ενσωματώνονται στο οστό, δεν μεταβολίζονται και ασκούν ενδεχομένως δράση για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα.

Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να προλάβει ή να μειώσει τη νοσηρότητα από τις εξελισσόμενες καταστρεπτικές οστικές αλλοιώσεις στις γνάθους.

Ιδιαίτερα, καρκινοπαθείς που πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με διφωσφονικά είναι σκόπιμο να ελέγχονται οδοντιατρικά και να προβαίνουν σε εξαγωγές οδόντων, εάν απαιτείται, πριν από την έναρξη των διφωσφονικών.¹¹

Α.Δ. Ποθυμέρης,¹

Α.Α. Ποθυμέρη,²

Π.Δ. Παπαπέτρου¹

¹*Β' Ενδοκρινολογικό Τμήμα,*

ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Αθήνα

²*Οδοντιατρική Σχολή,*

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Βιβλιογραφία

1. WOOD J, BONJEAN K, RUETZ S, BELLASCENE A, DEVY L, FOIDART JM ET AL. Novel antiangiogenic effects of biphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 302:1055–1061
2. WANG J, GOODGER NM, POGREL MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:1104–1107
3. POGREL MA. Biphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:391–392
4. MARX RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61:1115–1117
5. CARTER GD, GOSS AN. Biphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003, 48:268
6. MIGLIORATI CA. Biphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003, 21:4253–4254
7. RUGGIERO SL, MEHROTRA B, ROSENBERG TJ, ENGRÖFF SL. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of biphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:527–534
8. BAGAN JV, MURILLO J, JIMENEZ Y, POVEDA R, MILIAN MA, SANCHIS JM ET AL. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: Series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005, 34:120–123
9. SANNA G, ZAMPINO MG, PELOSI G, NOLE F, GOLDBIRSCHE A. Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of biphosphonates. *Ann Oncol* 2005, 16:1207–1208
10. ROBINSON NA, YEO JF. Biphosphonates: A word of caution. *Ann Acad Med Singapore* 2004, 33:48–49
11. GREENBERG MS. Intravenous biphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004, 98:259–260

Corresponding author:

A.D. Polymeris, 20 Karditsis street, Halandri, GR-152 31 Athens, Greece