

POSSIBILITĂȚI TERAPEUTICE COMBINATE ÎN OSTEONECROZA OASELOR MAXILARE STADIUL I

Combined therapeutic possibilities in stage I osteonecrosis of the jaw

Asist. Univ. Dr. Cherana Gioga, Conf. Dr. Raluca Monica Comăneanu, Prof. Dr. Doina Lucia Ghergic
Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea „Titu Maiorescu”, București

REZUMAT

Osteonecroza oaselor maxilare (ONM) este o complicație gravă a terapiei cu bisfosfonați, administrată în tratamentul unor afecțiuni precum osteoporoza, boala Paget sau metastazele osoase. În articolul de față vă prezentăm cazul unei paciente cu patologie complexă, operată de cancer mamar, care a efectuat postoperator tratament IV cu Zometa timp de 1 an. Pacienta a dezvoltat ONM la nivelul regiunii frontale anterioare mandibulare și a prezentat în antecedente numeroase episoade acute infecțioase. În primele luni de la debutul afecțiunii s-au aplicat tratamente locale non-invasive fără succes, urmate de intervenții chirurgicale multiple prin metode clasice pentru îndepărtarea țesuturilor patologice din focar. Recidivele numeroase ne-au condus la adoptarea cu succes a unui protocol complex, ce asociază mai multe tehnici și tehnologii moderne: utilizarea rezecției osoase piezochirurgical ghidată de lumina fluorescentă, a laserului la nivelul țesuturilor moi și aplicarea membranelor PRF în defectul restant.

Cuvinte cheie: osteonecroza oaselor maxilare, bisfosfonați, PRF, piezochirurgie, laser

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a serious complication of bisphosphonate therapy administered to treat conditions such as osteoporosis, Paget's disease or bone metastases. In this article we present the case of a patient with complex pathology, suffering breast cancer surgery, who performed IV treatment with Zometa for 1 year postoperative. The patient developed ONJ in the mandibular frontal region and has experienced numerous episodes of acute infectious. In the first months of the onset disease were applied non-invasive topical treatments without success, followed by multiple surgeries to remove the pathological tissue by conventional methods. Many relapses led us to the successful adoption of a complex protocol, which combines several modern techniques and technology: piezosurgically bone resection guided by fluorescent light, the use of laser on soft tissue and application of PRF membranes in the residual defect.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, PRF, piezosurgery, laser

INTRODUCERE

Bisfosfonații (BF) sunt inhibitori puternici ai resorbției osoase, utilizați pe scară largă pentru a preveni fracturile patologice în tratamentul osteoporozei și a altor boli ce determină pierdere de masă osoasă, precum boala Paget, metastazele osoase și mielomul multiplu. (1) BF sunt analogi sintetici ai pirofosfatului (reglator natural al metabolismului osos existent în matricea osoasă), cu afinitate crescută pentru hidroxiapatită. BF se fixează predominant în siturile osoase aflate în plin

proces de mineralizare și sunt înlăturați de către osteoclaste în timpul fazei de rezorbție, fără a fi însă metabolizați pentru a fi excretați. Din acest motiv, ei pot rămâne în organism și pe perioade de până la 10 ani.

O complicație gravă a terapiei cu bisfosfonați este osteonecroza oaselor maxilare (2), alături de alte complicații precum intoleranța gastro-esofagiană și riscul crescut de fibrilație atrială. La un pacient cu cancer, această complicație poate fi diagnosticată eronat ca o leziune metastazată. (3)

Adresă de corespondență:

Conf. Dr. Raluca Monica Comăneanu, Facultatea de Medicină Dentară, Str. Gh. Petrașcu nr. 67A, sector 3, București

E-mail: monica_tarcolea@yahoo.co.uk

Denumirea consacrată în literatura de specialitate internațională a afecțiunii este BRONJ (Bisphosphonates Related Osteonecrosis of the Jaws).

Declanșarea BRONJ se produce sub influența factorilor de risc locali (igienă orală defectuoasă, afecțiuni parodontale, focare de infecție oro-dentară, manopere de chirurgie orală precum extracția dentară) sau generali (tumori maligne, metastaze ale tumorilor maligne, chimioterapie, tratament prelungit cu corticosteroizi, vârstă înaintată, diabet zaharat, obezitate, malnutriție, durata tratamentului cu BF mai mare de 3 ani).

Stadializarea BRONJ este, conform AAOMS:

- S0 – investigațiile clinice și radiologice evidențiază modificări nespecifice;
- S1 – os necrotic expus, infecție absentă;
- S2 – os necrotic expus, infecție prezentă (cu sau fără secreție purulentă), durere;
- S3 – os necrotic expus cu tendințe extensive dincolo de osul alveolar spre sinus, zygoma, bazilara mandibulei sau ram, asociat cu durere și semne de infecție, fistule cronice, comunicări oro-antrale sau oro-nazale și fracturi în os patologic.

Protocoalele terapeutice existente la nivel internațional în prezent stabilesc doar linii generale de abordare, putând fi adaptate și perfectate în funcție de experiența specialiștilor.

PREZENTARE DE CAZ

Vă prezentăm cazul pacientei R.V., în vârstă de 59 de ani, diagnosticată cu cancer mamar, operat în urmă cu 2 ani, cu patologie asociată reprezentată de hipertensiune arterială, tulburări de ritm cardiac, angină pectorală, febră reumatismală, murmur cardiac, hepatită B, ulcer gastric, diabet zaharat, astm, anemie, fibrom uterin. Postoperator, pacienta a efectuat chimioterapie și tratament I.V. cu Zometa timp de 1 an (1 perfuzie pe lună).

La nivelul arcadei inferioare, pacienta este edentată total și a prezentat în ultimele 18 luni numeroase episoade acute infecțioase în regiunea frontală mandibulară, diagnosticate ca osteonecroză a oaselor maxilare indusă de bisfosfonați. Între episoadele acute, remisia simptomatologiei a fost incompletă, persistând secreția locală purulentă, tumefacția și congestia părților moi perilezionale. La nivelul focarului infecțios s-au efectuat în antecedente 5 intervenții chirurgicale constând în chiuretaj și debridare prin metode clasice sub protecție antibiotică.

La prezentarea în clinica noastră s-a confirmat diagnosticul de osteonecroză indusă de bisfosfonați

în stadiul 1, cu os necrotic acoperit periodic de țesut de granulație reactiv. Protocolul terapeutic aplicat a fost realizat, de asemenea, sub protecție de antibiotic, administrat pe cale generală 10 zile preoperator și 7 zile postoperator, în asociere cu soluții antiseptice și paste antibiotice aplicate local, fără întreruperea tratamentului IV cu Zometa.

Antibioticul de elecție utilizat pe cale generală a fost doxiciclina, deoarece la nivelul osului viabil dă o colorație verzuie decelabilă la lumină fluorescentă, ce permite rezecția ghidată a osului necrotic (fluorescence guided bone resection).

Pentru asanarea cavității orale preoperator s-a practicat detartrajul arcadei superioare și igienizarea profesională, clătire cu soluții antiseptice (apă oxigenată) și aplicații topice de soluții antibacteriene și regenerative (Perioflush și Gengigel, având ca substanță activă acidul hialuronic).

Sub anestezie loco-regională s-a practicat rezecția osoasă parțială ghidată de lumină fluorescentă obținută cu ajutorul VELscope (Visually Enhanced Lesion Scope) (lumină albastră 400-460 Nm), conform protocolului operator propus în 2009 de Pautke et. al. (4) Intervenția asupra țesutului osos s-a efectuat piezochirurgical cu Satelec Acteon®.

Părțile moi perilezionale au fost condiționate cu Laser-ul Erbium Yag® pentru biostimulare.

S-a recoltat de la pacientă sânge și s-a preparat în centrifugă la 1.500 rpm timp de 12 min PRF pentru adiție locală, respectând protocolul propus de Choukroun și colab. (5) S-au aplicat 6 membrane la nivelul defectului osos restant, s-a recolat gingivo-mucoasa și s-a efectuat sutură fără presiune. Firele au fost suprimate la 7 zile postintervenție, moment în care s-a observat o evoluție clinic favorabilă a plăgii postoperatorii. Următorul control postoperator s-a efectuat la 3 săptămâni, când s-a constatat, de asemenea, evoluția favorabilă a plăgii, cu remisiune completă și absența secreției purulente. Monitorizarea radiologică la 6 luni și la 1 an arată o vindecare osoasă completă la nivelul fostului focar de osteonecroză.

DISCUȚII

Terapia antiresorbtivă este prescrisă în special pentru tratamentul osteoporozei, precum și pentru tratamentul hipercalcemiei indusă de tumori și metastaze osoase. (6) BRONJ este un efect secundar relativ rar, dar grav al tratamentului cu bisfosfonați. (7)

Există tot mai multe dovezi că evitarea traumatismelor chirurgicale și a infecțiilor de la nivelul oaselor maxilare pot reduce la minimum riscul de

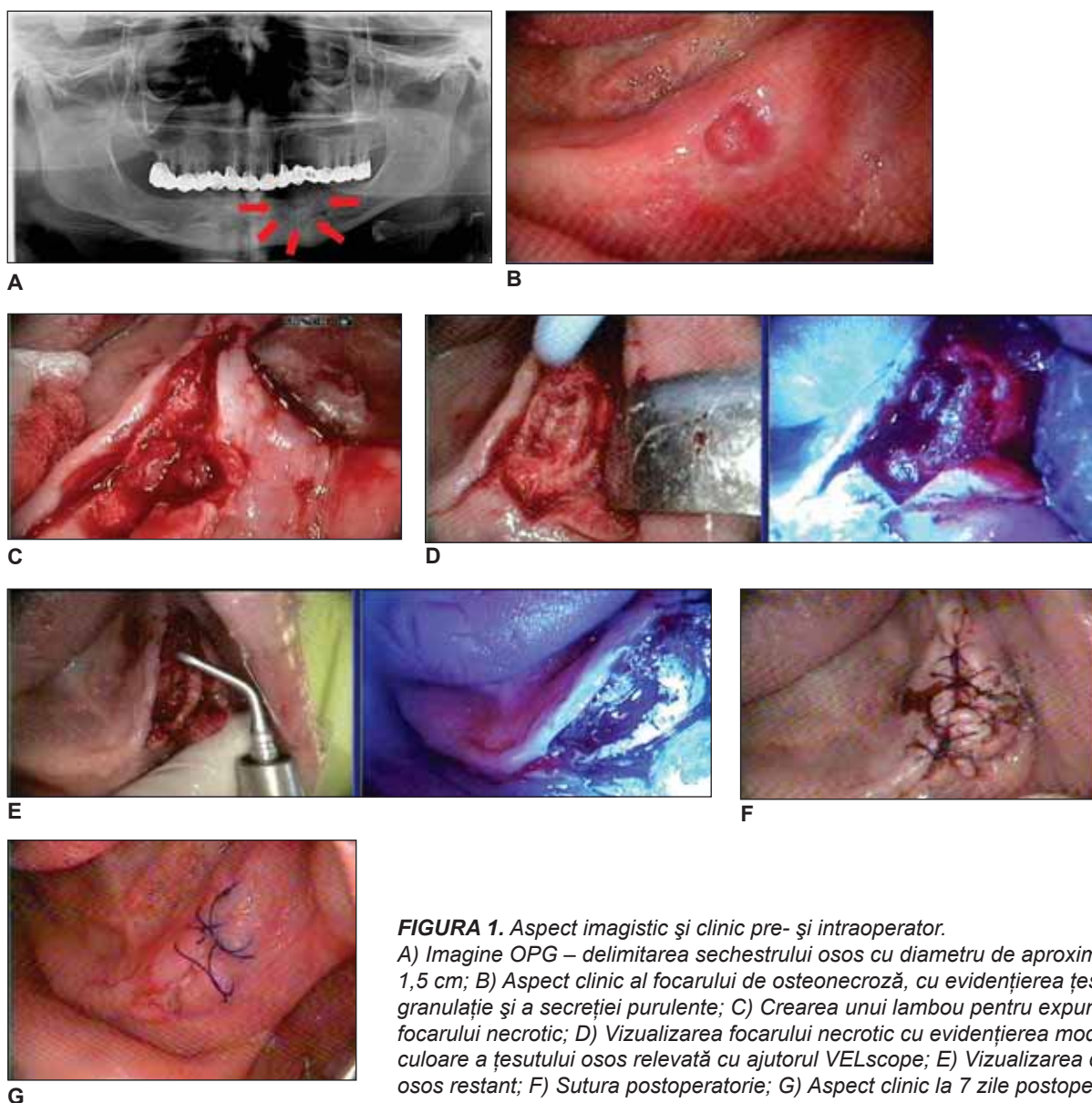


FIGURA 1. Aspect imagistic și clinic pre- și intraoperator.

A) Imagine OPG – delimitarea sechestrului osos cu diametru de aproximativ 1,5 cm; B) Aspect clinic al focarului de osteonecroză, cu evidențierea țesutului de granulație și a secreției purulente; C) Crearea unui lambou pentru expunerea focarului necrotic; D) Vizualizarea focarului necrotic cu evidențierea modificării de culoare a țesutului osos relevată cu ajutorul VELscope; E) Vizualizarea defectului osos restant; F) Sutura postoperatorie; G) Aspect clinic la 7 zile postoperator.

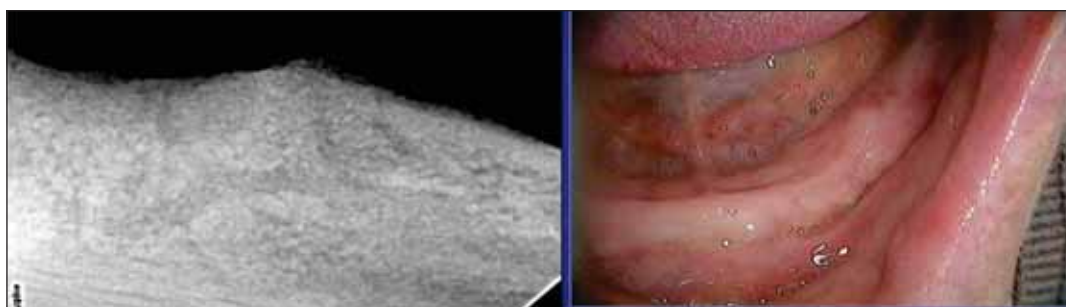


FIGURA 2. Examen radiologic de control și aspect clinic la 12 luni postoperator

BRONJ, dar există încă un număr semnificativ de pacienți care dezvoltă BRONJ în absența acestor factori de risc. Necroza osoasă este aproape ireversibilă și nu există nici un tratament definitiv ce permite excluderea, în anumite cazuri, a rezecției chirurgicale a țesuturilor afectate. (8)

Există studii ce confirmă faptul ca tratamentul pacienților afectați de BRONJ, cu expunere osoasă minimă (stadiul I), prin strategii chirurgicale conservatoare, eventual cu laser, pot duce la un control ridicat al bolii pe termen lung. (9,10)

Aplicațiile laser la intensitate scăzută – Low Level Laser Therapy (LLLT) – pot avea un efect biostimulant, îmbunătățind procesele reparative, crescând matricea osoasă anorganică și indicele mitotic al osteoblastelor. De asemenea, procedura stimulează creșterea capilarelor.

VELscope® este un instrument adecvat pentru a vizualiza zonele necrotice ale osului la pacienții cu BRONJ, ce permite rezecția osoasă ghidată prin fluorescență. (11)

PRF (Platelet rich fibrin) este un concentrat de trombocite de generația a doua, un biomaterial bogat în fibrină, trombocite (12) și alte elemente figurate ale sângelui, ce conține cantități mari de factori de creștere precum factor de creștere transformator b-1 (TGFbeta-1), factorul de creștere derivat din plachete AB (PDGF-AB) și factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), utilizat pentru regenerarea tisulară.

CONCLUZII

Deși există multe studii privind această maladie, nu s-a ajuns până în prezent la un protocol unanim acceptat de tratament a cazurilor de BRONJ. În cazul de față, în primele luni de la debutul afecțiunii s-au aplicat tratamente locale non-invazive fără succes, urmate de intervenții chirurgicale multiple prin metode clasice pentru îndepărtarea țesuturilor patologice din focar. Recidivele numeroase ne-au condus la adoptarea cu succes a unui protocol complex, care combină mai multe tehnici și tehnologii moderne: utilizarea rezecției osoase piezochirurgical ghidată de lumina fluorescență, a laserului la nivelul țesuturilor moi și aplicarea membranelor PRF în defectul restant.

BIBLIOGRAFIE

1. Gupta S., Gupta H., Mandhyan D., Srivastava S. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw, *Natl J Maxillofac Surg*. 2013 Jul; 4(2):151-158.
2. Lee P.B., Kiss A.S., Nguyen A.L., Shi S., Sedghizadeh P.P., Le Anh D. Evaluation of serum biomarkers IL-17 and CTX for BRONJ: a pilot clinical case-control study, *J Calif Dent Assoc*. 2013 Nov; 41(11):819-23.
3. Bhatt G., Bhatt A., Dragun A.E., Li X.F., Civelek A.C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw mimicking bone metastasis, *Case Rep Oncol Med*.; 281812. doi: 10.1155/2014/281812. Epub 2014.
4. Pautke C., Bauer F., Tischer T., Kreutzer K., Weitz J., Kesting M., et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 471e476, 2009.
5. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A., Girard M.O., Schoeffler C., et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101:e56-60.
6. Borm J.M., Moser S., Locher M., Damerou G., Stadlinger B., Grätz K.W., Jacobsen C. Risk assessment in patients undergoing osseous antiresorptive therapy in dentistry. An update, *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2013;123(11):985-1001; 955.
7. Yoshiga D., Nakamichi I., Yamashita Y., Yamamoto N., Yamauchi K., et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – Prognostic factors in the treatment of BRONJ, *J Clin Exp Dent*. 2014 Feb 1;6(1):e22-8. doi: 10.4317/jced.51213. eCollection 2014.
8. Campisi G., Fedele S., Fusco V., Pizzo G., Di Fede O., Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents, *Future Oncol*. 2014 Feb; 10(2):257-75. doi: 10.2217/fon.13.211.
9. Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Manfredi M. Fornaini C., Nammour S., et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, *Int J Dent*. 2014;2014:107690. doi: 10.1155/2014/107690. Epub 2014 Feb 6.
10. Gabriele M., La Ferla F., Cei S., Nisi M., Graziani F. Conservative surgical treatment in the management of BRONJ: a case series of 129 consecutive cases, *Ann Stomatol (Roma)*. 2013 Oct 24;4(Suppl 2):18. eCollection 2013.
11. Assaf A.T., Zrnc T.A., Riecke B. Wikner J., Zustin J., et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), *J Craniomaxillofac Surg*. 2013 Sep 4. pii: S1010-5182(13)00212-6. doi: 10.1016/j.jcms.2013.07.014. (Epub ahead of print).
12. Dohan Ehrenfest D.M., de Peppo G.M., Doglioli P., Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies, *Growth Factors*. 2009 Feb;27(1):63-9. doi: 10.1080/08977190802636713