

Necrose Avascular de Mandíbula por Bisfosfonatos

Roberto de Almeida Gil*

Bertha Catherine Baere de Araújo **

Fabio Ramoa Pires ***

No período de setembro de 2001 a abril de 2004 foram evidenciados cinco casos clínicos (dois com comprovação histológica) de osteomielite compatíveis com necrose avascular de mandíbula entre os pacientes em tratamento com bisfosfonatos na Oncoclínica -RJ.

Dos cinco pacientes avaliados quatro eram portadores de câncer de mama metastático e um de mieloma múltiplo, com idades que variavam de 62 a 82 anos. O tempo de uso de bisfosfonatos foi superior a cinco anos em três pacientes e inferior a três anos em dois pacientes. A maioria encontrava-se em uso de zoledronato (por 21, 11, 4 e 12 meses) após uso de pamidronato (por 39, 50, 40 e 11 meses, respectivamente). Apenas um paciente tratava-se com zoledronato (há 18 meses) tendo desenvolvido toxicidade renal, quando, então, foi substituído pamidronato (que fez uso por quatro meses quando desenvolveu o quadro). Somente um paciente encontrava-se em uso crônico de corticoterapia em doses imunossupressoras. O restante utilizou corticoides apenas em doses baixas por indicações específicas associadas a quimioterapia. Três pacientes submetiam-se a tratamento com quimioterapia concomitante ao bisfosfonato e duas a hormonioterapia (1 tamoxifeno e 1 anastrozol) no momento do evento descrito. Os sintomas apresentados consistiam de dor local (mandíbula) inicialmente relacionada a possíveis problemas dentários. Aumento da intensidade da dor, surgimento de sinais flogísticos e eventualmente febre persistente exigiram avaliação de profissionais especializados. Osteomielite e necrose avascular óssea foram diagnosticadas e tratamento local (curetagem, desbridamento e antibioticoterapia) instituídos. Em dois pacientes foram realizadas biopsias com confirmação histopatológica de necrose avascular. Extrações dentárias anteriores em período de 6 meses ocorreram em 3 pacientes (dois pacientes não possuíam história odontológica disponível). Duas pacientes perderam seguimento após o diagnóstico das lesões e não foi possível acompanhar sua evolução. Em uma destas pacientes realizou-se radioterapia anti-álgica, por se atribuir o processo a doença metastática. Nos pacientes em que foi possível acompanhar o resultado de tratamento adequado houve regressão completa do quadro.

Muitos tumores sólidos e neoplasias hematológicas tem no esqueleto sítio comum de comprometimento, e em consequência, eventos que alteram a qualidade de vida dos pacientes como hipercalemia, compressão medular e fraturas patológicas.

Bisfosfonatos são compostos análogos sintéticos de pirofosfato e potentes inibidores de reabsorção óssea, sendo utilizados para tratamento de muitas doenças ósseas benignas e lesões ósseas neoplásicas.(1)

O uso destes compostos ocorre de forma crônica e seus efeitos secundários raros e não previsíveis, podem aparecer impondo a interrupção do tratamento.

Neste trabalho relatamos a ocorrência de cinco casos de necrose avascular de mandíbula em pacientes com mieloma múltiplo e neoplasia de mama. Discutimos a relação possível com bisfosfonatos e revisamos a pouca literatura existente.

Embora muitíssimo raro este evento e relevante em função da complexidade do tratamento e sintomatologia.

Nos ossos, os bisfosfonatos são adsorvidos a cristais de fosfato de cálcio e se acumulam preferencialmente em locais de remodelação óssea. Sua atividade no controle de dor em metástases ósseas e na reestruturação óssea ocorre por vários mecanismos incluindo a inibição direta e indireta da atividade osteoclastica, inibição do recru-

tamento e maturação dos osteoclastos, supressão funcional do osteoclasto maduro e inibição da adesão da célula tumoral a matriz óssea.(1)

Particularmente, no caso do ácido zoledrônico, há evidências de mecanismos citotóxicos associados, com efeitos pro-apoptóticos independentes.(2)

Estudos recentes tem demonstrado atividade superior do zoledronato (4mg intravenoso em 15 minutos) em comparação ao pamidronato (90 mg intravenoso em 90 minutos) no tratamento de pacientes com metástases ósseas de tumores de mama e mieloma múltiplo (redução da incidência de complicações esqueléticas) (3), sendo o único bisfosfonato com resposta em redução de eventos esqueléticos quando utilizado em lesões por tumores de próstata e outros tumores sólidos. (4) (5) Pamidronato e zoledronato tem perfil de oxidação semelhante como dores ósseas e fadiga. A toxicidade renal e incomum, mas a monitorização da função renal e recomendável durante o tratamento.

Em literatura há descrição de pelo menos 36 casos de necrose avascular de mandíbula associados ao uso de bisfosfonatos, Desses, 30 pacientes haviam recebido previamente tratamento com pamidronato e no momento da descrição do evento faziam uso de zoledronato mensal. A maioria desses pacientes utilizava corticoterapia e quimioterapia concomitante ao bisfosfonato.(6)

Muitos fatores podem estar envolvidos no quadro de necrose avascular de mandíbula como a própria doença neoplásica, principalmente se com presença de metástases ósseas. Muitos tratamentos antineoplásicos potencializam esse efeito, como quimioterapia e corticoterapia. Manipulações dentárias também estão relacionadas a maior incidência da complicação. A utilização de bisfosfonatos deve ser considerada um fator de risco adicional a complicação relatada.(7)

A divulgação desta complicação não visa minimizar o uso de bisfosfonatos (em especial zoledronato), sabidamente úteis, mas alertas os colegas para atenção a saúde oral de seus pacientes e que em caso de quadro clínico semelhante a avaliação de especialista se faz necessária.

REFERÊNCIAS

- 1- Mathew R. Smith. Biphosphonates. Em: Cancer Chemotherapy and biotherapy: principles and practice, 3rd edition, 2002, pg 700
- 2 - Kurata J, Kumura S, Segawa H et al. P-53 - independent anti-tumor effects of the nitrogen-containing biphosphonate zoledronic acid. Cancer Sci 2004 feb; 95(2): 186-92
- 3 - Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003 oct 15; 98(8): 1735-44
- 4 - Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004 jun 2; 96(11) : 879-82
- 5 - Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung cancer and other solid tumors: a randomized phase III, double-blind, placebo controlled trial. Cancer 2004 jun 15; 100(12):2613-21
- 6 - Robert E Marx. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003 ;61:1115-1118
- 7 - Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. Head and Neck Surg 4:251, 1982

* Diretor da Oncoclínica, Presidente SBOC, Médico licenciado do INCA
 ** Oncologista do Hospital dos Servidores do Estado do RJ e da Oncoclínica
 *** Cirurgião dentista, Doutor em Estomatopatologia e Professor Adjunto de Patologia Bucal da FO/UERJ

Avascular Necrosis of the Jaw with Use of Bisphosphonates

Roberto de Almeida Gil*

Bertha Catherine Baere de Araújo **

Fabio Ramoa Pires ***

From September 2001 to April 2004, five cases (two histology confirmed) of osteomyelitis of the jaw possible related to osteonecrosis were identified within patients in treatment with bisphosphonates at Oncoclinica- Rio de Janeiro-Brazil.

They were four breast cancer patients' cases and one multiple myeloma with age ranging from 62 to 82. Three patients used bisphosphonates over five years and two others used it over a period of three years approximately. Most patients were in treatment with zoledronate (for 21, 11, 4 and 12 months) after pamidronate (for 39, 50, 40 and 11 months respectively). Only one patient was using zoledronate (for 18 months) after pamidronate. The treatment was changed because the patient had renal toxicity and was using pamidronate for 4 months when the symptoms began.

High immunosuppressive doses of corticoids were used by only one patient. The others had just small doses for specific indications related to chemotherapy. Three patients were having chemotherapy and two hormonal therapies with bisphosphonates when the symptoms began.

There were local pain (jaw) in the beginning related to tooth complications, increase of pain, inflammatory signs and persistent fever demanded specialists. After the diagnosis of osteomyelitis and avascular necrosis of the bone they started local therapy (antibiotics, scrapping and drainage). Local biopsy was achieved in two patients and osteonecrosis was confirmed.

Three patients had history of rooting out teeth within 6 months before.

Two patients lost their follow up after the diagnosis so that was impossible to attend the treatment. One of them had local radiotherapy to pain control because the symptom was supposed to be related to bone metastasis. The patients that we could follow had effective treatment with complete remission.

Many solid tumors and hematological malignancies commonly have bone metastasis. This fact changes the patient's quality of life and may cause events like hypercalcemia, spinal cord compression and pathologic fractures.

Bisphosphonates are synthetics analogs of pyrophosphate and potent inhibitors of bone reabsorption. They are used to treat many malignant and benign bone diseases. (1)

Their use almost always is chronic and the late collateral effects are extraordinary and not anticipated. They can be a contra-indication to use these drugs.

In that article we present five cases of avascular necrosis of the jaw in patients with breast cancer or multiple myeloma. We discuss the possible association with bisphosphonates and review the literature.

Although very rare this event is important because the treatment is complex and the symptoms are distressing.

In the bones bisphosphonates are adsorbed to calcic phosphate crystals and accumulate in bone reconstruction places. Their pain control activity and bone reconstruction happens by many ways including osteoclastic activity inhibition (direct and indirect), osteoclastic maturation inhibition and impairment to malignant cells adhesion to bone matrix.

Zoledronate has even cytotoxic associated mechanisms with pro-apoptotic effects. (2)

Recent reports demonstrate the superior activity of zoledronic acid (4 mg intravenous in 15 minutes) to pamidronate (90 mg intravenous in 90 minutes) in treatment of breast and multiple myeloma bone metastasis.(3)

Zoledronate is the only one approved bisphosphonate to treat prostate and another solid tumors bone lesions. (4) (5)

Pamidronate and zoledronate have the same toxic profile like bone pain, fatigue and renal toxicity.

In Medline review we found 36 cases of avascular necrosis of the jaw related to bisphosphonates. Pamidronate was used previously to zoledronate in 30 patients. Most patients were in treatment with corticosteroids and chemotherapy. (6)

Many factors can be involved with this event, like cancer itself (mainly if bone metastasis present), chemotherapy, corticosteroids and teeth manipulation. The use of bisphosphonates is considered one added factor. (7)

This publication does not intend to minimize the bisphosphonate use but alert oncologists to take care of oral health of patients and to look for specialists when similar described symptoms are present.

REFERÊNCIAS

- 1 - Mathew R. Smith. Bisphosphonates. Em: cancer Chemotherapy and biotherapy: principles and practice, 3rd edition, 2002, pg 700
- 2 - Kurata J, Kumura S , Segawa H et al. P-53 - independent anti-tumor effects of the nitrogen-containing bisphosphonate zoledronic acid. *Cancer Sci* 2004 feb; 95(2): 186-92
- 3 - Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003 oct 15; 98(8): 1735-44
- 4 - Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004 jun 2; 96(11) : 879-82
- 5 - Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung cancer and other solid tumors: a randomized phase III, double-blind, placebo controlled trial. *Cancer* 2004 jun 15; 100(12):2613-21
- 6 - Robert E Marx. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 ;61:1115-1118
- 7 - Schwartz HC,. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. *Head and Neck Surg* 4:251, 1982

* MD, Director of the Oncoclinica, SBOC President

** MD, Clinical Oncologist of the Hospital dos Servidores RJ and of the Oncoclinica

***Dentist Surgeon, PhD and Professor of the Rio de Janeiro University