

Terapija primarnog kroničnog osteomijelitisa čeljusti

Anđela Gravić¹

Petra Stazić, dr. med. dent.²

Doc. dr. sc. Daniel Jerković, dr. med. dent.³

¹ Studentica 5. godine studija Dentalne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

² Specijalizantica oralne kirurgije, Zavod za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split, Katedra za oralnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

³ Zavod za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split, Katedra za oralnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

SAŽETAK

Primarni kronični osteomijelitis rijetka je bolest nepoznate etiologije. Karakteristična klinička slika bez simptoma gnojenja, sekvestracije ili fistulizacije čini ga zasebnim entitetom. S druge strane, ističe se jaka bol, trizmus te otekline zahvaćenog dijela. S obzirom na nepoznatu etiologiju i patofiziologiju same bolesti, ne postoje terapijske smjernice koje dovode do potpunog izlječenja. Stoga se danas uspješnom terapijom smatra smanjenje simptoma boli i otekline te ublažavanje kliničke slike. Konzervativna terapija obično uključuje antibiotike, nesteroidne protuupalne lijekove, kortikosteroide te hiperbaričnu oksidaciju. Kirurška terapija uglavnom se temelji na dekoritikaciji zahvaćenog dijela kosti. S obzirom na to da je rezultat uglavnom kratkoročno ublažavanje simptoma, u novije se vrijeme opisuje primjena antiresorptivnih lijekova, antireumatskih lijekova te biološka terapija. Potrebno je provesti brojne dodatne kliničke studije s duljim periodom praćenja kako bi se ponajprije objasnila etiologija i patofiziologija same bolesti te u konačnici definirale smjernice liječenja.

Ključne riječi: primarni kronični osteomijelitis, simptom boli, smjernice liječenja

Key words: primary chronic osteomyelitis, pain management, principles of osteomyelitis therapy

Uvod

Osteomijelitis čeljusti označava upalnu bolest svih koštanih komponenti. Unatoč razvoju medicinske skrbi, dijagnostičkih postupaka i uvođenja antibiotika, osteomijelitis i dalje predstavlja poprilično čestu bolest maksilofacijalne regije (1). Prema klasifikaciji iz Zuricha, osteomijelitisi se dijele u 3 glavne skupine: akutni, sekundarni kronični te primarni kronični osteomijelitis. Klasifikacija se temelji na kliničkoj i radiološkoj slici te tijeku bolesti. Akutni i sekundarni kronični osteomijelitis inačice su iste bolesti, zajedničke etiologije i patofiziologije, koji se razlikuju u trajanju same bolesti i simptoma, prema dogovore

nom vremenskom razdoblju od 4 tjedna. Predstavljaju supurativni oblik osteomijelitisa uzrokovan najčešće bakterijskom, ili rjeđe gljivičnom, infekcijom (1). Suprotno tome, primarni kronični osteomijelitis (engl. *primary chronic osteomyelitis*, PCO) čeljusti označava rijetku upalnu bolest nepoznate etiologije. Karakteristična klinička slika, koja ne uključuje stvaranje gnoja, fistule ili sekvestraciju, čini ga zasebnim entitetom što ujedno i otežava dijagnozu PCO-a. Bolest je uglavnom ograničena na mandibulu s većom incidencijom kod adolescenata i u odraslih iznad 50 godina te je nešto češća

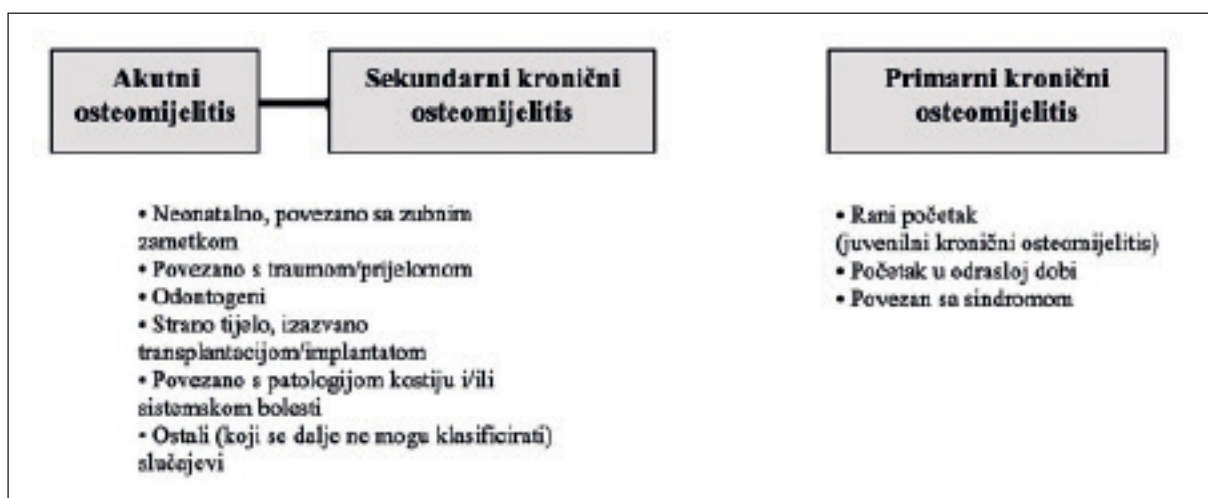
kod žena (1, 2). Epizodično se izmjenjuju razdoblja manifestacije simptoma različitog intenziteta i razdoblja remisije. Bolest se javlja spontano, bez predisponirajućeg faktora poput dentalnog zahvata ili odontogene infekcije (1). Oboljeli pacijenti imaju epizode boli, otekline, lokalnu induraciju i ograničeno otvaranje usta. Tijekom razdoblja aktivnosti, ponekad može biti prisutna regionalna limfadenopatija i smanjeni osjet u distribuciji donjeg alveolarnog živca (2, 3). Naziv primarni kronični upućuje na to da pacijent nikad nije prošao akutni stadij i ne može se odrediti točan početak bolesti. U ranim stadijima radiološki nalaz pokazuje područja osteolitičkih promjena sa zonama pojačane sklerozacije dok s napredovanjem bolesti zahvaćena područja postaju pretežno sklerotična (2, 3). Scintigrafski nalaz osnova je za praćenje metaboličke aktivnosti kosti te uz MSCT i detaljan klinički pregled čini osnovu za dijagnozu i praćenje PCO-a (1, 4).

Zbog nepoznate etiologije i patofiziologije PCO-a i dalje ne postoje precizne smjernice liječenja. Konzervativna terapija obično uključuje antibiotike, protuupalne nesteroidne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), kortikosteroide, hiperbaričnu oksigenaciju (HBO), dok se u novije vrijeme opisuje i korištenje anti-resorptivnih lijekova, primjena biološke terapije i antireumatskih lijekova (1, 2, 5). Kirurška terapija najčešće se temelji na de-kortikaciji zahvaćenog dijela kosti, dok su ekstenzivne kirurške intervencije kontraindicirane posebno

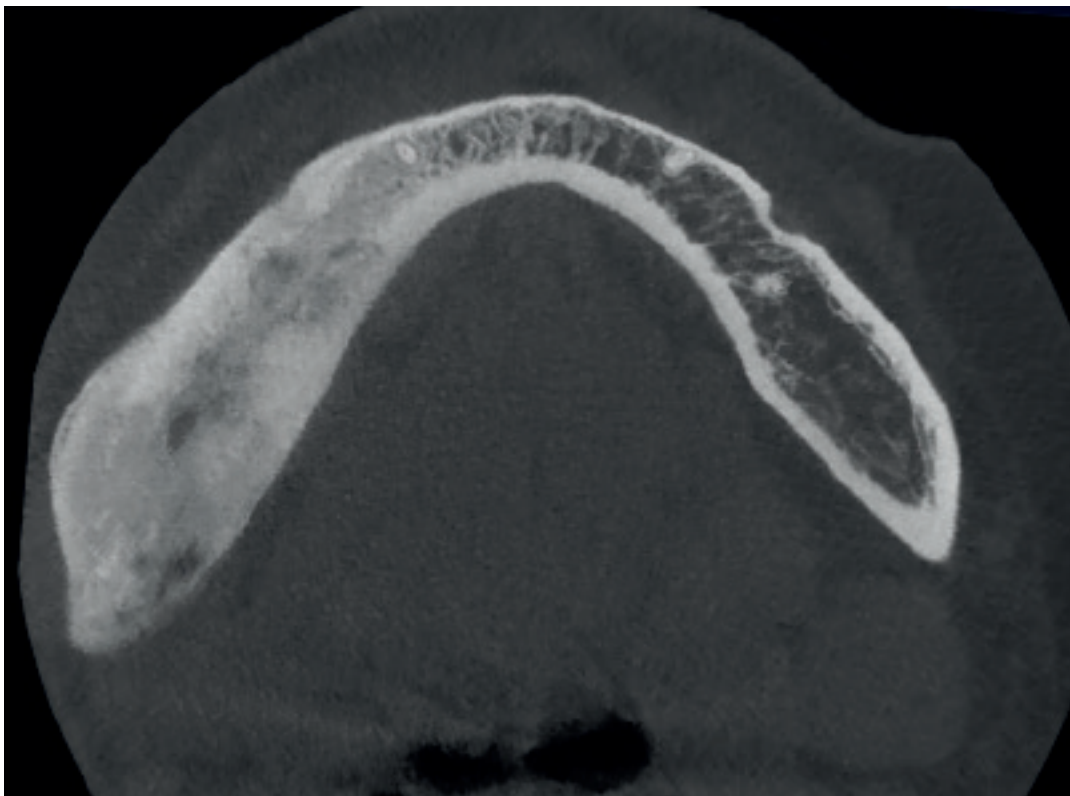
kod mlađih pacijenata (1, 2). Prilikom određivanja terapije uzima se u obzir dob pacijenta, stadij bolesti te izraženost simptoma. S obzirom na to da se ne može očekivati izlječenje same bolesti, glavni cilj liječenja PCO-a jest uklanjanje ili barem ublažavanje kliničkih simptoma (1).

Antibiotici

Unatoč i dalje nerazjašnjenjima etiologiji, činjenice da u kliničkoj slici nema pojave gnoja i fistula te da se iz izoliranih uzoraka zahvaćene kosti ne može detektirati rast bakterija, ukazuju da bakterije nisu primarni uzrok nastanka PCO-a (1). Dugodjelujući antibiotici pokazali su se relativno uspješnim uz kiruršku terapiju prilikom početnih stadija razvoja bolesti, no kao samostalna terapija dovode do malog ili nikakvog smanjenja simptoma (6, 7). S obzirom na to da dosadašnja istraživanja ne pokazuju adekvatni terapijski učinak antimikrobnih lijekova te potencijalni razvoj bakterijske rezistencije, korištenje antibiotika se preporučuje kroz kraće vremenske razdoblje od 1 mjeseca. Najčešće se koriste antibiotici koji djeluju na bakterije oralne flore poput klindamicina ili amoksicilina s klavulanskom kiselinom (1). Međutim, unatoč razvoju mogućih nuspojava antibiotika i bakterijske rezistencije, Renapurkar i sur. opravdavaju primjenu antibiotske terapije te smatraju da negativne kulture mogu predstavljati neuspjeh standardnih tehnika izolacije mikroorganizama koje leže u podlozi nastanka PCO-a (8).



Slika 1. Klasifikacija osteomijelitisa čeljusti. Preuzeto iz (1)



Slika 2. CBCT donje čeljusti. Ljubaznošću doc. Dr. sc. Daniela Jerkovića (Zavod za maksilofacijalnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split, Odjel za oralnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) pokazali su se učinkovitima u liječenju simptoma PCO-a, s izraženijim djelovanjem kod djece u usporedbi s odraslima (9, 10). Međutim, pokazano je da tijekom bolesti u 50 % slučajeva unutar 2 godine dolazi do smanjenja i gubitka terapijske učinkovitosti NSAID-a (11). Trenutno nema dokaza koji pokazuju da povremeni prekid terapije NSAID-ima može produžiti njihove terapijske mogućnosti, već se predlaže da se u slučaju neuspjeha prelazi na neke druge modalitete liječenja, poput kortikosteroida (11). Prilikom propisivanja dugotrajne terapije NSAID-a također treba uzeti u obzir potencijalne nuspojave, kao što su gastrointestinalne smetnje (1).

Kortikosteroidi

S obzirom na to da je mehanizam nastanka PCO-a uključena neravnoteža proupalnih i protuupalnih citokina, primjena kortikosteroida koji blokiraju

upalnu kaskadu dovodi do značajnih smanjenja simptoma (12). Međutim, s obzirom na niz nuspojava koje njihova dugotrajna primjena može uzrokovati, koriste se najčešće kada NSAID postanu neučinkoviti ili kod recidiva bolesti i teže kliničke slike (13). Pokazano je da jedna doza od 50 mg prednizona dovodi unutar 12 sati do potpunog smanjenja boli i otekline (14).

Kirurška terapija

Kirurška terapija u kombinaciji s antibioticima pokazuje veći uspjeh u ranim stadijima PCO-a te značajno poboljšava kvalitetu života, međutim kasnije ima slabiji učinak (6). Lokalizirana dekortikacija u ranoj fazi bolesti ispravlja deformiranu kost i uklanja nekrotično tkivo, čime se poboljšava cirkulacija i dolazi do smanjenja učestalosti simptoma. Kod starijih pacijenata nakon kirurške resekcije kosti izraženija je remisija simptoma u usporedbi s mlađim pacijentima (1). Međutim, s obzirom na to da kirurške intervencije ipak ne dovode do izlječenja bolesti, a

mogu uzrokovati funkcionalne i estetske probleme, ekstenzivne kirurške resekcije se izbjegavaju, posebno kod mlađih pacijenata s nezavršenim rastom i razvojem (2).

Hiperbarična oksigenacija (HBO)

Hiperbarična oksigenacija (HBO), princip je liječenja koji dovodi do povećanje oksigenacije tkiva sistemskom primjenom 100 % kisika pod tlakom većim ili jednakim od 1,4 apsolutne atmosfere u tlačnoj komori (15). Zbog svog pozitivnog učinka na vaskularizaciju i oksigenaciju, zahvaćenog mekog i koštanog tkiva, ubrzava proces cijeljenja i sprječava razvoj infekcije te se najčešće primjenjuje kao dodatak kirurškoj i antibiotskoj terapiji u terapiji PCO-a (1, 16). Istraživanja su pokazala da HBO ima i direktni antibakterijski učinak, ekvivalentan antibioticima, na striktno anaerobne bakterije (1). U slučaju primjene HBO-a kao adjuvantne terapije pri liječenju PCO-a smjernice navode primjenu dva puta dnevno po 45 minuta, minimalno 20 tretmana uz obavezno ordiniranje antibiotika (1). Međutim, HBO ima pak pozitivnije učinke u liječenju supurativnih osteomijelitisa, dok u terapiji PCO-a ne pokazuje dugoročni uspjeh (2).

Terapija bisfosfonatima

Bisfosfonati su analozi pirofosfata, prirodnog inhibitora koštanog metabolizma. Farmakološki učinak ostvaruju direktnom inhibicijom koštanog metabolizma (17). Točan mehanizam djelovanja i dalje nije poznat, ali najveći broj teorija govori u prilog inhibicije i apoptoze osteoklasta, s minimalnim učinkom na osteoblaste, što uz njihov antiangiogeni učinak dovodi do smanjenog procesa koštane pregradnje (18). S obzirom na to da imaju veliki afinitet za mjesta aktivne remodelacije, bisfosfonati se akumuliraju u čeljusnim kostima koje, zbog konstantnih sila žvakanja, imaju intenzivnu koštanu pregradnju (18). Istraživanja su pokazala da najčešće korištena, pamidronatna kiselina, je učinkovita terapija u smanjenju boli kod pacijenata s PCO-om (18), dok do kliničke remisije bolesti dolazi nakon 6 mjeseci primjene, a smanjenje koštanih lezija uočava se nakon godinu dana trajanja terapije (20). S obzirom na

to da upotreba bisfosfonata uzrokuje osteonekrozu čeljusti, u terapiji PCO-a se ipak koriste u onim slučajevima kada pacijenti ne reagiraju na NSAID-e i kortikosteroide (1, 19).

Terapija denosumabima

Denosumab, zajedno s bisfosfonatima, spada u antiresorptivne lijekove. Humano je monoklonsko protutijelo usmjereno na RANK ligand preko kojega inhibira funkciju osteoklasta te na taj način smanjuje resorpciju kosti i povećava njenu gustoću (21, 22). Točan patofiziološki mehanizam djelovanja antiresorptivnih lijekova u liječenju primarnog kroničnog osteomijelitisa, nije u potpunosti poznat. Primijećeno je da terapija denosumabom dovodi do smanjenja boli kod pacijenata s PCO-om, međutim dugotrajnom primjenom njegovo djelovanje se smanjuje (23).

Biološka terapija

Budući da TNF- α i IL-1 imaju važnu ulogu u patogenezi upale, u posljednje se vrijeme inhibitori TNF- α i IL-1 također uzimaju u obzir kao noviji načini liječenja PCO-a (5). Iako se još uvijek koriste u slučajevima kada je konvencionalna terapija nije uspješna, njihova primjena je pokazala pozitivan učinak na simptome i radiološke znakove aktivnosti bolesti (24). Kanda i sur. su pokazali da je primjena TNF- α blokatora, adalimumaba, dovela do nestanka boli i otekline, dok su radiološke lezije reducirale nakon dvije godine (25).

Antireumatski lijekovi

S obzirom na učinak antireumatskih lijekova na supresiju upalnih citokina, lijekovi poput metotreksata i sulfasalazina također se znaju primjenjivati kod pacijenata s refraktornim PCO-om kada bolest ne reagira na konzervativne načine liječenja (5).

Zaključak

Enigma etiologije i patofiziologije PCO-a i samim time nemogućnost adekvatnog i uspješnog liječenja uvelike narušava kvalitetu života pacijenata. Unatoč dugogodišnjim različitim pokušajima liječenja, ne postoje terapijske smjernice koje dovode do potpuno izlječenja. Stoga se danas uspješnom terapijom

smatra smanjenje simptoma boli i otekline te ublažavanje kliničke slike. S obzirom na to da konzervativna i kirurška terapija nažalost rezultiraju kratkoročnim uspjehom sve više se istražuju alternativni načini liječenja. Međutim problem terminologije u različitim istraživanjima i dalje je prisutan unatoč novoj klasifikaciji iz Zuricha što dodatno otežava jasnu evaluaciju novih terapijskih postupaka.

Literatura

- Baltensperger MM, Eyrich GK. Osteomyelitis of the jaws. Springer; 2009.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and Maxillofacial Pathology, 5th Edition, Elsevier; 2023.
- Jacobsson S. Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Int J Oral Surg*. 1984 Oct;13(5):363-85.
- Rohlin M. Diagnostic value of bone scintigraphy in osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993 May;75(5):650-7.
- Kim SM, Lee SK. Chronic non-bacterial osteomyelitis in the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019 Apr;45(2):68-75.
- Theologie-Lygidakis N, Schoinohoriti O, Iatrou I. Surgical management of primary chronic osteomyelitis of the jaws in children: a prospective analysis of five cases and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;15(1):41-50.
- Danka E, Pintér GT, Keresztúri M, Szabó G. Chronic, nonbacterial, multicentric osteomyelitis in the mandible. *Orv Hetil*. 2018 Oct;159(43):1761-1766.
- Renapurkar S, Pasternack MS, Nielsen GP, Kaban LB. Juvenile Mandibular Chronic Osteomyelitis: Role of Surgical Debridement and Antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Jul;74(7):1368-82.
- Julien Saint Amand M, Sigaux N, Gleizal A, Bouletreau P, Breton P. Chronic osteomyelitis of the mandible: A comparative study of 10 cases with primary chronic osteomyelitis and 12 cases with secondary chronic osteomyelitis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec;118(6):342-348.
- Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever registry. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1;57(8):1504.
- Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, Hedrich CM. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1058-1065.
- Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *J Rheumatol*. 2016 Nov;43(11):1956-1964.
- Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlöhner S et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R74.
- Eyrich GK, Harder C, Sailer HF, Langenegger T, Bruder E, Michel BA. Primary chronic osteomyelitis associated with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO syndrome.) *J Oral Pathol Med* 1999;28(10):456-464.
- Hampton NB, ed. Hyperbaric Oxygen Therapy: Committee report. Kensington MD, Undersea and Hyperbaric Medical Society; 1999.
- Tejada S, Batle JM, Ferrer MD, Busquets-Cortés C, Monserrat-Mesquida M, Nabavi SM et al. Therapeutic Effects of Hyperbaric Oxygen in the Process of Wound Healing. *Curr Pharm Des*. 2019;25(15):1682-1693.
- Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996;18(2):75-85.
- Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):61-70.
- Oliveira JP, Migliolo RC, Lemos JBD, Gouveia MM. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Osteomyelitis: A Case Report. *J. Oral Diag*. 2023;8(1).
- Schnabel A, Nashawi M, Anderson C, Felsenstein S, Lamoudi M, Poole-Cowley J et al. TNF-inhibitors or bisphosphonates in chronic nonbacterial osteomyelitis? – Results of an international retrospective multicenter study. *Clin Immunol*. 2022 May;238:109018.
- Hallmer F, Korduner M, Moystad A, Bjornland T. Treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the jaw with denosumab shows remarkable results. A report of two cases. *Clin Case Rep*. 2018 Dec;6(12):2434-7.
- Otto S, Burian E, Troelzsch M, Kaeppler G, Ehrenfeld M. Denosumab as a potential treatment alternative for patients suffering from diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible – A rapid communication. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Apr;46(4):534-7.
- Jerković D, Jerković K, Lesin A, Poljičanin A, Galić I. Effect of denosumab therapy on pain level in diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: A case report. 2023 Mar;57(1):62-69.
- Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcif Tissue Int*. 2019 May;104(5):544-553.
- Kanda R, Nakano K, Miyagawa I, Iwata S, Nakayamada S, Tanaka Y. A case of bone destruction caused by chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) successfully repaired with a tumour necrosis factor- α (TNF- α) inhibitor, adalimumab. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2020 Jul;4(2):196-201.