

Lesão Lítica de Mandíbula em Mulher com Mieloma Múltiplo Usuária de Bisfosfonato

Lytic Lesion of the Jaw in a Woman with Multiple Myeloma Using Bisphosphonates

Carla Andrade Lima⁽¹⁾, Lucas Rios Torres⁽²⁾, Lourdes Marangoni Gualdani⁽³⁾, Janaína Luz Narciso-Schiavon⁽³⁾, Leonardo de Lucca Schiavon⁽³⁾, Luiz Carlos Latorre⁽⁴⁾, Fernando da Costa Buzzoleti⁽⁵⁾

RESUMO

Os bisfosfonatos são comumente utilizados no tratamento do mieloma múltiplo e em outras neoplasias com metástases ósseas. Geralmente são bem tolerados, entretanto osteonecrose de mandíbula é um efeito adverso recentemente relatado com uso de bisfosfonatos endovenosos. Relata-se um caso de osteonecrose de mandíbula em paciente submetido ao tratamento de mieloma múltiplo com quimioterapia e pamidronato endovenoso.

Palavras-chave: mieloma múltiplo, osteonecrose da mandíbula, pamidronato.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são comumente usados na prevenção e no tratamento da osteoporose e exercem papel fundamental modificando a doença óssea associada ao mieloma múltiplo⁽¹⁾. O uso de bisfosfonatos intravenosos retarda o aparecimento de complicações como fraturas, compressões vertebrais, melhora o controle da dor, melhora a hipercalcemia sem deteriorar a qualidade de vida. Entretanto, eles não melhoram a sobrevida⁽²⁾. A recomendação da Sociedade Americana de Oncologia Clínica e da Clínica Mayo para pacientes com mieloma múltiplo e lesões líticas ou fraturas compressivas por osteopenia consiste na administração intravenosa de 90 mg de pamidronato em duas horas ou 4 mg de zoledronato em quinze minutos, a cada três ou quatro semanas^(3,4). A osteonecrose avascular da mandíbula é uma complicação descrita no mieloma múltiplo e em

ABSTRACT

Bisphosphonates are commonly used in the treatment of multiple myeloma and other bone metastatic neoplasias. They are usually well tolerated; however osteonecrosis of the jaw is a recently reported side effect seen with the use of parenteral bisphosphonates. We report a case of osteonecrosis of the jaw in a patient treated for multiple myeloma with chemotherapy and parenteral pamidronate.

Keywords: multiple myeloma, osteonecrosis of the jaw, pamidronate.

outras neoplasias nas quais os pacientes recebem bisfosfonatos potentes. Nesses pacientes, sua incidência é de 10% e existe correlação com o tempo de administração da droga, uso do zoledronato (cujo risco é 9,5 vezes superior ao do pamidronato), idade e extração dentária⁽⁴⁻⁸⁾.

RELATO DE CASO

Mulher de 62 anos, com diagnóstico de mieloma múltiplo há cinco anos, havia sido tratada com ciclofosfamida, vincristina e prednisona. Desde o diagnóstico, vinha recebendo infusões mensais de pamidronato (90 mg). Aproximadamente cinco anos após o início da terapia mensal com bisfosfonatos, a paciente queixou-se de intensa dor de dente e mandibular à direita. No exame físico era evidenciada uma tumoração em mandíbula à direita de 6 cm de diâmetro, hiperemiada e dolorosa, com lesões ulcerativas em gengiva

Recebido em 27/8/2007. Aprovado, após revisão, em 9/10/2007. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Serviços de Clínica Médica e Reumatologia do Hospital Heliópolis, São Paulo.

1. Médica-residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital Heliópolis, São Paulo.

2. Médico-residente do Serviço de Radiologia do Hospital Heliópolis, São Paulo.

3. Médico do Serviço de Clínica Médica do Hospital Heliópolis, São Paulo.

4. Médico do Serviço de Reumatologia do Hospital Heliópolis, São Paulo.

5. Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital Heliópolis, São Paulo.

Endereço para correspondência: Dra. Janaína Luz Narciso-Schiavon, Av. J. Rubens de Arruda Ramos, 2.388, ap. 501, CEP 88015-702, Florianópolis, SC, e-mail: janaina.narciso@uol.com.br

e necrose da mucosa bucal adjacente às áreas de exposição óssea, edema e descarga purulenta (infecção secundária). Os exames laboratoriais iniciais mostraram pancitopenia (Hb = 6,4 g/dL, leucócitos = 1.200/mm³, plaquetas = 66.000/mm³), *rouleaux* de hemácias, granulações tóxicas finas e função renal normal (C = 0,6 mg/dL). Na tomografia computadorizada (Figuras 1 e 2), observaram-se lesões líticas em mandíbula, com erosão cortical, uma delas apresentando comprometimento de partes moles e associadas à reação periosteal adjacente. O tratamento com pamidronato foi interrompido e a paciente recebeu opióides para controle da dor. O tratamento da infecção secundária foi realizado com antibioticoterapia (clindamicina) e a paciente recebeu transfusão de hemácias. A lesão regrediu com o tratamento, com melhora dos sinais flogísticos, porém sem resolução da necrose em mandíbula.

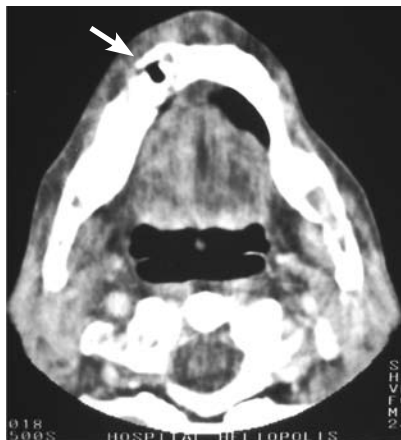


Figura 1 – Tomografia computadorizada no plano axial evidenciando lesão com densidade de partes moles no interior da cavidade medular do ramo mandibular esquerdo. Uma área de erosão cortical é observada no corpo mandibular à direita.

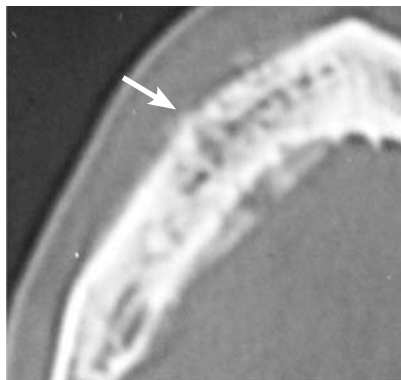


Figura 2 – Detalhe de corte axial com janela óssea demonstrando áreas líticas de aspecto permeativo, com erosões corticais e reação periosteal no corpo mandibular direito.

DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos dos pirofosfatos e tendem a se concentrar em locais de remodelamento ósseo ativo, modulando a sinalização osteoblasto-osteoclasto, diminuindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos^(9,10). Eles parecem incorporar-se à matriz óssea e, por essa razão, degradam-se de forma lenta, alguns alcançando meia-vida de até doze anos⁽⁹⁾. Foi descrita uma tendência do fósforo a acumular-se na mandíbula, o que talvez justifique o local preferencial desse tipo de lesão pelos bisfosfonatos⁽¹¹⁾. No entanto, sua patogênese ainda não foi esclarecida^(1,2,12).

A osteonecrose de mandíbula é definida como exposição óssea espontânea ou crescimento de ferida após extração dentária que pode ou não estar associada com infecção, fistulização e fraturas⁽⁹⁾. Fatores predisponentes ao desenvolvimento dessa patologia parecem ser cirurgias ou doenças dentárias, trauma oral, periodontites e má higiene oral⁽¹²⁾. Em um estudo retrospectivo que avaliou 292 pacientes com mieloma múltiplo, a incidência de osteonecrose de mandíbula em usuários de bisfosfonatos foi de 3,8%⁽¹³⁾.

Woo *et al.* revisaram 368 casos de osteonecrose de mandíbula e constataram que 4% recebiam bisfosfonatos para tratamento de osteoporose, enquanto 91% apresentavam mieloma múltiplo, câncer de próstata ou de mama⁽¹⁴⁾. Numa revisão sistemática, que avaliou 26 casos de osteonecrose de mandíbula em pacientes recebendo bisfosfonatos para osteoporose, a média de idade foi de 68 anos, com predominância do gênero feminino (8:1). Cerca de 90% dos pacientes estavam em uso de alendronato, numa dose que variou entre 10 mg por dia e 40 a 70 mg por semana, com duração de 12 a 72 meses. Entre os 4% que receberam pamidronato ou risedronato em monoterapia, a dose não foi descrita. É importante salientar que entre os pacientes com osteoporose que desenvolvem osteonecrose de mandíbula, 20% estão em uso concomitante de corticosteróides⁽¹⁵⁾.

A osteonecrose da mandíbula pode permanecer assintomática por semanas ou meses e só ser reconhecida pela exposição óssea na cavidade oral. Sintomas típicos incluem dor, calor, rubor e edema da área afetada, com perda de dentes e saída de secreção purulenta^(16,17). O envolvimento pode ser bilateral⁽¹⁵⁾. O diagnóstico é clínico, todavia exames radiológicos, como radiografias e tomografia, podem ser usados para confirmar o diagnóstico^(8,10,12,16,17). Os achados típicos incluem alterações estruturais da trabécula óssea e erosões corticais⁽¹⁸⁾. A biópsia pode ser realizada quando for necessário afastar lesões metastáticas e para a realização de culturas com o fim de se identificar o agente etiológico de

uma possível infecção secundária^(8,10,12,16,17). Neste caso em particular, o diagnóstico foi feito pela apresentação clínica típica e por achados radiológicos sugestivos.

A terapia da osteonecrose é variável, e as múltiplas abordagens incluem o uso de analgésicos sistêmicos, desbridamento cirúrgico e uso prolongado de antibióticos^(9,11,12,16). Usualmente, recomenda-se suspender a terapia com bisfosfonatos^(7,9,17), mas no caso da osteonecrose por pamidronato, o tratamento com zoledronato a intervalos maiores parece representar uma opção⁽¹⁹⁾, pois não há evidência de que a suspensão contribua para a melhora da

lesão⁽¹³⁾. As manifestações clínicas e o manejo não diferem em relação à doença de base pela qual os bisfosfonatos foram indicados.

Em conclusão, os pacientes com mieloma múltiplo em tratamento com bisfosfonatos devem ser alertados sobre os riscos associados e orientados a procurar seu médico em caso de lesões orais, infecções dentárias ou dor mandibular. Os especialistas em cirurgia de cabeça e pescoço e bucomaxilar devem estar alertas para orientar os pacientes com tais lesões sobre o diagnóstico diferencial.

REFERÊNCIAS

- Zarychanski R, Elphec E, Walton P, Johnston J: Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 81(1): 73-5, 2006.
- Mehrotra B, Ruggiero S: Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 515: 356-60, 2006.
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al.: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 25(17): 2464-72, 2007.
- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al.: Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 81(8): 1047-53, 2006.
- Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al.: Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 134(6): 620-3, 2006.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al.: Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 91(7): 968-71, 2006.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al.: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23(34): 8580-7, 2005.
- Badros A, Weikel D, Salama A, et al.: Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 24(6): 945-52, 2006.
- Clarke BM, Boyette J, Vural E, Suen JY, Anaissie EJ, Stack BC Jr: Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136(3): 396-400, 2007.
- Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C: Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35(3): 155-60, 2006.
- Hellstein J, Marek C: Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63: 682-9, 2005.
- Bilezikian JP: Osteonecrosis of the Jaw – Do Bisphosphonates Pose a Risk? *N Engl J Med* 355: 2278-81, 2006.
- Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ: Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 65(7): 1328-31, 2007.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Narrative review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Intern Med* 144: 753-61, 2006.
- Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P: A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 29(8): 1548-58, 2007.
- Khosa AD, Nayyar MS, Beirne JC: Osteochemonecrosis of jaws and bisphosphonates. *Ir Med J* 100(3): 410-1, 2007.
- Melo AC, Bastos M, Bastos MR, Loureiro AS, Araújo SS: Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo – patologia secundária ao uso do pamidronato. *Rev Bras Hematol Hemoter* 27(3): 221-2, 2005.
- Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M: Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104(2): 249-58, 2007.
- Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, et al.: A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 21(7): 1545-8, 2007.