

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΣΕ ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

Π. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ*, Ε. ΚΑΡΥΑΜΠΑ-ΣΤΥΛΟΓΙΑΝΝΗ**, Ε. ΧΡΥΣΟΜΑΛΗ***, Α. ΔΟΝΤΑ****

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις γνάθους εμφανίζονται συχνά καλοήθειες ενδοστικές βλάβες (κύστεις, οδοντογενείς όγκοι, όγκοι του μεσεγχοματικού ιστού), οι οποίες αναπτύσσονται προκαλώντας οστική απορρόφηση. Σκοπός της εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση σε καλοήθειες βλάβες των γνάθων. Αναλύεται ο ρόλος των κυριότερων χημικών μεσοθαβητών στη ρύθμιση της οστικής απορρόφησης. Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η οστική απορρόφηση αποτελεί μία σύνθετη διαδικασία, κατά την οποία οι πρόδρομες οστεοκλάστες συγκεντρώνονται στην προς απορρόφηση οστική επιφάνεια, διαφοροποιούνται σε ώριμες οστεοκλάστες και προκαλούν τη διάλυση του οστικού υποστρώματος. Η οστεοκλαστική δραστηριότητα ελέγχεται από χημικούς μεσοθαβητές, όπως το σύστημα των κυτοκινών RANKL/RANK/OPG, ιντερλευκίνες, αυξητικούς παράγοντες, προσταγλανδίνες, ιντερφερόνες, μεταλλοπρωτεΐνάσες και το πεπτιδίιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη. Οι παράγοντες αυτοί εμπλέκονται στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης και της οστικής απορρόφησης, καθώς η υπερέκφρασή τους έχει διεγερτική ή ανταγωνιστική επίδραση στη διαφοροποίηση και στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Το σύστημα RANKL/RANK εκφράζεται στα γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα των γνάθων και στο αδαμαντινοβλάστωμα. Οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α και οι προσταγλανδίνες θεωρούνται σημαντικές για την οστική απορρόφηση που προκαλείται κατά την ανάπτυξη των κύστεων των γνάθων και του αδαμαντινοβλαστώματος. Το πεπτιδίιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη έχει ταυτοποιηθεί στα γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα, στις κύστεις και στο αδαμαντινοβλάστωμα, ενώ σημαντικός στην ανάπτυξη των βλαβών αυτών θεωρείται και ο ρόλος των προσταγλανδινών και των μεταλλοπρωτεϊνών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά την ανάπτυξη των οστεοθυτικών νεοπλασματικών βλαβών, τα νεοπλασματικά κύτταρα διαμορφώνουν το κατάλληλο περιβάλλον για τον πολλαπλασιασμό τους, μέσω της απελευθέρωσης παραγόντων, όπως ορμόνες και κυτοκίνες που επι-

δρούν στα κύτταρα του υποστρώματος. Αυτά, με τη σειρά τους, απελευθερώνουν μόρια υπεύθυνα για τη διαφοροποίηση/ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, την πρόκληση οστικής απορρόφησης, αλλιά και τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων. Δημιουργείται, έτσι, ένας «φαύλος κύκλος» ανάμεσα στα νεοπλασματικά κύτταρα και το περιβάλλον του οστού, ο οποίος έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη με οστεολυσία των νεοπλασματικών βλαβών¹.

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι να περιγραφεί ο μηχανισμός της οστεοκλαστικής οστικής απορρόφησης, να αναλυθεί ο ρόλος των κυριότερων χημικών μεσοθαβητών στη ρύθμιση της οστεοκλαστογένεσης και της οστικής απορρόφησης και να αναφερθούν τα πιο σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση των χη-

* Διδάκτωρ Οδοντιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιστημονικός Συνεργάτης Κλινικής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής.

** Επίκουρη Καθηγήτρια Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής.

*** Επίκουρη Καθηγήτρια Στοματολογίας.

**** Επίκουρη Καθηγήτρια Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος.

μικρών μεσοθλαβητών στην ανάπτυξη καλοήθων οστεολυτικών βλάβων των γνάθων.

Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ

Μεταβολισμός του οστού - Φάσεις της οστικής απορρόφησης

Οι βασικές φυσιολογικές δομές και λειτουργίες που ελέγχουν τον οστίτη ιστό είναι η οστική αναδόμηση (bone remodeling), η βασική πολυκυτταρική μονάδα (BMU - basic multicellular unit), ο οστικός μετασχηματισμός (bone modeling) και τα οστικά περιβλήματα (bone envelopes)².

Η οστική αναδόμηση, με όργανό της τη BMU, μεθοδεύει τη συνεχή ανανέωση του οστίτη ιστού. Ένα ερέθισμα ενεργοποιεί μία νέα BMU και, αρχικά μιν οι οστεοκλάστες απορροφούν οστό, στη συνέχεια δε οι οστεοβλάστες υπερσκελίζουν τη δράση τους και εναποθέτουν νέο οστό σε αντικατάσταση αυτού που απορροφήθηκε³. Η διαδοχική ενεργοποίηση, αποικοδόμηση και οστεοπαραγωγή είναι μία αλληλοδωτή διεργασία. Διάφορες ορμόνες, χημικές ουσίες, η φυσική δραστηριότητα κ.ά., δρουν σε κάθε φάση λειτουργίας της BMU, με αποτέλεσμα απώλεια οστού, δημιουργία οστού ή ισοζύγιο. Η οστεοκλαστική απορρόφηση αποτελεί το σημαντικότερο μηχανισμό αποδόμησης του οστικού υποστρώματος⁴.

Η οστεοκλαστική απορρόφηση εκτυλίσσεται σε δύο φάσεις: τη φάση ενεργοποίησης και τη φάση απορρόφησης⁵.

Η *φάση ενεργοποίησης* περιλαμβάνει: (i) τη χημειοτακτική συγκέντρωση των κυκλοφορούντων πρόδρομων μορφών των οστεοκλαστών στην προς απορρόφηση οστική επιφάνεια και (ii) τη σύντηξη και διαφοροποίησή τους σε ώριμες οστεοκλάστες. Η φάση αυτή ολοκληρώνεται με την πρόσδεση των ώριμων οστεοκλαστών στο ενασβεστωμένο οστικό υπόστρωμα⁶.

Η *φάση απορρόφησης* χαρακτηρίζεται από τη διάλυση των ανόργανων και οργανικών συστατικών του οστικού υποστρώματος⁷. Η παρατηρούμενη απορρόφηση οφείλεται, κατά κύριο λόγο, στη δράση των ηυσοσωματικών ενζύμων των οστεοκλαστών, σε περιβάλλον όξινο pH³. Στο έργο τους αυτό, οι οστεοκλάστες υποβοηθούνται από κυτταρικούς πληθυσμούς που φαγοκυττάρωνουν και, ενδοκυτταρίως, διασπούν τμήματα

του κολληαγόνου⁴. Επιπλέον, αρκετά από τα πρωτεϊνικά μακρομόρια του οστικού υποστρώματος, αφού απελευθερωθούν και ενεργοποιηθούν, συμμετέχουν στην αποδόμηση της οργανικής φάσης (π.χ. κολληαγενάση). Ορισμένα, μάλιστα, συστατικά του υποστρώματος (π.χ. οστεοκαλσίνη), φαίνεται ότι ασκούν χημειοτακτική δράση στις οστεοκλάστες⁷.

Το σύνθετο φαινόμενο της οστικής απορρόφησης ελέγχεται από συστηματικούς και τοπικούς παράγοντες, οι οποίοι έχουν ως αρχικά κύτταρα-στόχους τις οστεοβλάστες. Οι ενεργοποιημένες οστεοβλάστες τροποποιούν το σχήμα τους και διεγείρονται προς σύνθεση και έκκριση χημικών ουσιών που συμμετέχουν στη ρύθμιση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας⁸.

Η παραγωγή του συνόλου των τοπικών οστεοτρόπων παραγόντων είναι το αποτέλεσμα της συνεργασίας των οστεοβλαστών με αρκετούς από τους κυτταρικούς πληθυσμούς του οστίτη και των παρακειμένων ιστών (περίοστεο, μυελός των οστών)⁹. Πολλοί από τους τοπικούς αυτούς παράγοντες συντίθενται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και, ταυτοχρόνως με την οστεοαπορροφητική τους δράση, λειτουργούν ως μεσοθλαβητές της φλεγμονής¹⁰. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει σαφής διαχωριστική γραμμή μεταξύ οστικής απορρόφησης, ανοσολογικής απάντησης και φλεγμονώδους αντίδρασης, καθώς οι τρεις αυτοί μηχανισμοί αλληλοεξαρτώνται και αλληλοεπηρεάζονται¹.

Η συμμετοχή των οστεοβλαστών στην οστική απορρόφηση

Η λέξη «οστεοβλάστη» παραπέμπει στον ειδικό για το σχηματισμό οστίτη ιστού κυτταρικό τύπο. Όμως, η συμμετοχή των οστεοβλαστών στο μεταβολισμό του οστού δεν περιορίζεται μόνο στην οστεοσυνθετική τους δραστηριότητα. Οι οστεοβλάστες αντιδρούν στην επίδραση ορμονών και άλλων οστεοτρόπων παραγόντων και απαντούν συνθέτοντας κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και προσταγλανδίνες. Η παραγωγή των μεσοθλαβητών αυτών εξασφαλίζει στις οστεοβλάστες τη δυνατότητα επικοινωνίας με τους υπόλοιπους κυτταρικούς πληθυσμούς στο περιβάλλον του οστού και την από κοινού ρύθμιση της οστικής απορρόφησης^{4,11}. Συγκεκριμένα, οι οστεοβλάστες ρυθμίζουν το σχηματισμό των οστεοκλαστών, τη χημειοτακτική τους συγκέντρωση και την προσκόλλησή τους στην προς απορρόφηση οστική επιφάνεια. Επίσης, πέραν του ελέγχου της οστεοκλαστικής

δραστηριότητας, συμμετέχουν και στην αποικοδόμηση του οστικού υποστρώματος, απελευθερώνοντας μεταλλοπρωτεΐνες και άλλη ένζυμα (κολλαγενάση, ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου)⁶.

Ο ρόλος των οστεοκλαστών στην οστική απορρόφηση

Οι οστεοκλάστες είναι, χωρίς αμφιβολία, τα βασικά κύτταρα τα οποία ευθύνονται για τη διάλυση της ανόργανης και την αποδόμηση της οργανικής φάσης του οστίτη ιστού. Πρόκειται για πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα, που σχηματίζονται με σύντηξη των μονοπύρνων πρόδρομων μορφών τους (προ-οστεοκλαστών)¹². Έχουν μεγάλη κινητικότητα, όταν όμως ενεργοποιούνται προς απορρόφηση, ακινητοποιούνται και προσκολλώνται σταθερά στην υποκείμενη ενασβεστωμένη οστική επιφάνεια. Όταν η απορρόφηση προχωρήσει σε ορισμένο βάθος, με μηχανισμό ο οποίος δεν έχει σαφώς εξακριβωθεί, τα κύτταρα απενεργοποιούνται, αποσπώνται από την οστική επιφάνεια και μετακινούνται σε άλλη περιοχή, προκειμένου να αρχίσει ο επόμενος κύκλος απορρόφησης¹³.

Η δραστηριότητα των οστεοκλαστών ρυθμίζεται από τις προσταγλανδίνες και τους άηλους οστεοαπορροφητικούς παράγοντες, με μηχανισμούς οι οποίοι ελέγχουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου^{14,15}. Η αυξημένη ρήγξη της απορρόφησης συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου στον υποοστεοκλαστικό χώρο, προκαλεί την αυτόματη διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου που υπάρχουν στην κυτταρική μεμβράνη. Η εισροή ιόντων ασβεστίου από τον εξωκυττάριο χώρο, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου, η οποία σηματοδοτεί την απενεργοποίηση των οστεοκλαστών¹⁶.

Το σύστημα των πρωτεϊνών RANKL/RANK/OPG

Μεγάλη πρόοδος έχει επιτευχθεί στην κατανόηση του μηχανισμού της φυσιολογικής οστεοκλαστογένεσης, καθώς έχουν αναγνωρισθεί πολλοί χημικοί μεσοδιαβητές, μεταξύ των οποίων οι κυτοκίνες RANKL/RANK/OPG. Τα μόρια αυτά θεωρούνται ως οι βασικοί ρυθμιστές του σχηματισμού, της σύντηξης, της επιβίωσης, της ενεργοποίησης και της απόπτωσης των οστεοκλαστών¹⁷.

Η RANKL (receptor activator of NF-κB ligand), σύνδετο μόριο του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κB), είναι μέλος της οι-

κογένειας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF και εμφανίζεται με τη μορφή τριών μορίων: της RANKL-1 (διαμεμβρανική), της RANKL-2 (διαμεμβρανική, αλλά με μικρότερο ενδοκυττάριο τμήμα από τη RANKL-1), και της RANKL-3 (στερείται διαμεμβρανικού τμήματος και αποτελεί τη διαλυτή μορφή της RANKL). Η RANKL εκφράζεται από κύτταρα του υποστρώματος του μυελού των οστών, ενδοθηλιακά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και T-λεμφοκύτταρα^{18,19}. Η RANK (receptor activator of NF-κB, ενεργοποιητής του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κB) αποτελεί το φυσικό υποδοχέα της RANKL και εκφράζεται από κύτταρα της σειράς των μονοκυττάρων/μακροφάγων, συμπεριλαμβανομένων των πρόδρομων οστεοκλαστών, από B- και T-κύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και ινοβλάστες²⁰. Η OPG (osteoprotegerin, οστεοπροτεγερίνη) παράγεται από κύτταρα του υποστρώματος του μυελού των οστών, δενδριτικά, λεμφοειδή, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, μονοκύτταρα, B- και T-λεμφοκύτταρα και μεγακαρυοκύτταρα²¹. Η παραγωγή των πρωτεϊνών αυτών επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες (πίν. 1).

Ο κύριος ρόλος της RANKL είναι η διέγερση της διαφοροποίησης/ενεργοποίησης των οστεοκλαστών και η αναστολή της απόπτωσής τους. Ο μεσοδιαβητής αυτός μπορεί άμεσα να ενεργοποιήσει την οστεοκλαστογένεση από τα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος, ακόμη και χωρίς τη συμμετοχή των οστεοβλαστών/κυττάρων του υποστρώματος, τα οποία θεωρούντο μέχρι πρότινος απαραίτητα για την οστεοκλαστογένεση²². Η παρουσία του παράγοντα M-CSF (διεγερτικός παράγοντας των αποικιών των μονοκυττάρων-μακροφάγων, macrophage-colony stimulating factor) είναι απαραίτητη για τη λειτουργία αυτή της RANKL. Πιο αναλυτικά, η δράση της RANKL στο μεταβολισμό του οστού έγκειται στη διαφοροποίηση των μονοπύρνων πρόδρομων οστεοκλαστών (σε συνέργεια με τον M-CSF), τη σύντηξή τους, την επιβίωση των πολυπύρνων ώριμων οστεοκλαστών και την ενεργοποίησή τους προς οστική απορρόφηση¹⁹. Η RANKL, εκφραζόμενη από τις οστεοβλάστες/κύτταρα του υποστρώματος, ασκεί τη βιολογική της δράση μέσω της σύνδεσής της με τον υποδοχέα RANK στην επιφάνεια των πρόδρομων και των ώριμων οστεοκλαστών²³ (εικ. 1).

Η RANK είναι ο δεύτερος πρωταγωνιστής στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης και της οστικής απορρόφησης. Συγκεκριμένα, η RANKL συν-

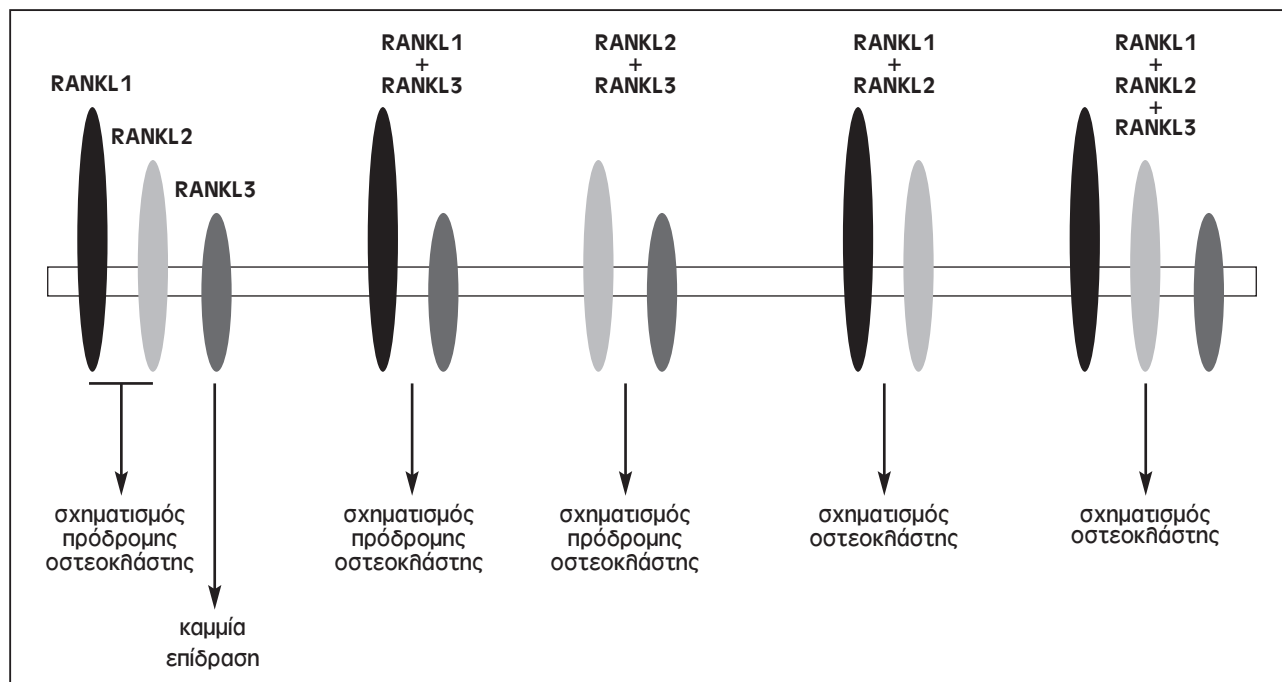
Πίνακας 1. Παράγοντες που θεωρείται ότι επηρεάζουν την παραγωγή των RANK/RANKL/OPG¹

	OPG	RANKL	RANK
1,25(OH) ₂ Βιταμίνη D3	+/-	+	+
Προσταγλανδίνη E2	-	+	
Οιστρογόνα	+	=	
Γλυκοκορτικοειδή	-	+	
PTH (παραθυρεοειδής ορμόνη) & PTHrP (πεπτίδιο που σχετίζεται με την παραθυρεοειδή ορμόνη)	-	+	
BMP-2 (bone morphogenetic protein-2, μορφογενετική πρωτεΐνη οστού-2)	+		=
BMP-4	=		
IGF-1 (insulin-like growth factor-1, παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας -1)	-	+	-
IL-1	+/-	+	+
IL-4			=/-
IL-6	+/-	+	
IL-8	=	+	
IL-11	+/-	+	=
IL-13	+	-	
IL-17	-	+	=
IL-18	+	=	
Ανασταθμικός παράγοντας της λευχαιμίας (leukaemia inhibitory factor, LIF)	+	+	
Αυξητικός αιμοπεταλιακός παράγοντας (PDGF)	+		
TGF-β	+	-/+	=
TNF-α and -β		+	
IFN-γ	+	+	+
RANKL + TNF-α	+	-	
FGF2 (fibroblast growth factor-2, παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών-2)	+	-	-
Λιποπολυσακχαρίδη LPS		=	
Κυκλοσπορίνη A, δεξαμεθαζόνη	-	+	
Ασβέστιο	-		
Βιταμίνη K	+	=	
Αγγειοτενσίνη- 2		+/-	
Ισταμίνη			+
Επινεφρίνη	+	+	
Βιοφωσφονικά	+/=	+/=	

(+) αυξημένη έκφραση, (-) μειωμένη έκφραση, (=) καμία επίδραση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ :

1. THEOLEYRE S, WITTRANT Y, KWAN TAT S, FORTUN Y, REDINI F, HEYMANN D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodelling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004, 15: 457-475



Εικ. 1. Ο ρόλος της RANKL στην οστεοκλαστογένεση. (Από: THEOLEYRE S, WITTRANT Y, KWAN TAT S, FORTUN Y, REDINI F, HEYMANN D. *The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodelling. Cytokine Growth Factor Rev* 2004, 15: 457-475).

δέεται με το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα της RANK στην επιφάνεια των οστεοκλαστών και των προγονικών τους κυττάρων και τον ενεργοποιεί, σηματοδοτώντας έτσι την έναρξη μίας αλληλουχίας αντιδράσεων και την έκφραση μορίων που προάγουν τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών, τη σύντηξή τους και την επιβίωση και ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών. Η σύνδεση RANKL/RANK αναστέλλεται από την OPG²⁴⁻²⁶ (εικ. 2).

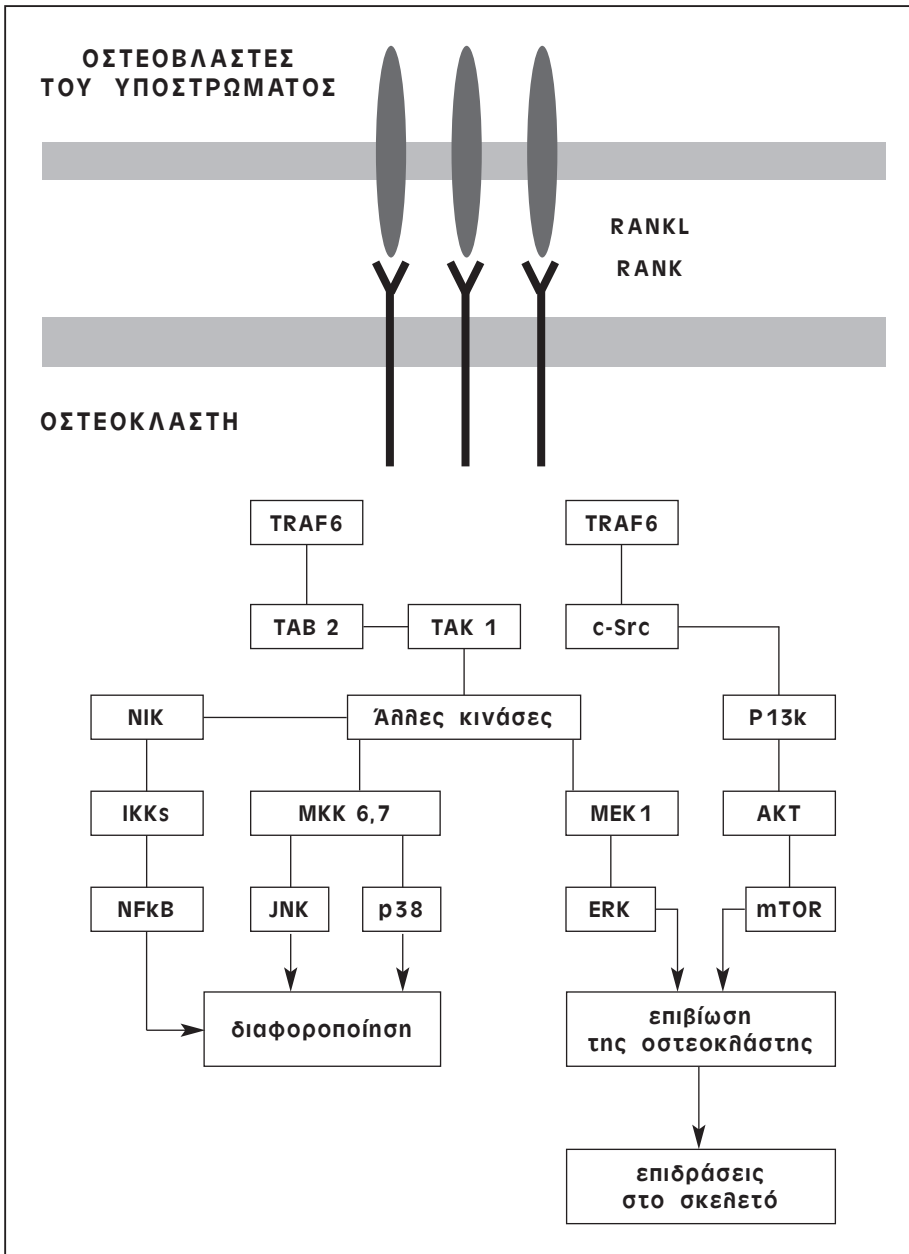
Η OPG χάνει το διαμεμβρανικό και κυτταροπλασματικό της τμήμα και απελευθερώνεται σε διαλυτή μορφή. Αποτελεί τον ανταγωνιστικό υποδοχέα της RANKL, ο οποίος είναι λειτουργικά ανενεργός. Συγκεκριμένα, συνδέεται με τη RANKL προτού αυτή συνδεθεί με τους ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς της RANK, εξουδετερώνοντας έτσι τις λειτουργίες της RANKL στην οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση. Για το λόγο αυτό έχει χαρακτηριστεί ως «υποδοχέας δέληαρ» (decoy receptor)²⁷. Οι βιολογικές επιδράσεις της OPG στα οστικά κύτταρα περιλαμβάνουν αναστολή των τελικών σταδίων διαφοροποίησης των πρόδρομων οστεοκλαστών, καταστολή της ενεργοποίησης των ώριμων οστεοκλαστών και πρόκληση της απόπτωσής τους. Η OPG μπορεί να αναστείλει τις δραστηριότητες των οστεοκλαστών άμεσα, ανεξαρτή-

τως της RANKL, μέσω της αλληλεπίδρασής της με υποδοχείς στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, οι οποίοι όμως δεν έχουν αναγνωρισθεί ακόμη²⁸.

Αλληλαγές μεταξύ των τριών μορίων RANKL/RANK/OPG προκαλούν διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστικής απορρόφησης και οστικής εναπόθεσης, με αποτέλεσμα νόσους του οστού. Η αναλογία RANKL/OPG στο περιβάλλον του οστού, καθορίζει το κατά πόσον είναι εφικτή η οστεοκλαστογένεση, συνεπώς η OPG πιθανόν να μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική μέθοδο για τις οστεολυτικές βλάβες²⁹⁻³². Σύμφωνα με τους Terpos και συν.³³, το κλάσμα του διαλυτού συνδέτη του ενεργοποιητή του υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κΒ προς την οστεοπροτεγερίνη (sRANKL/OPG) σχετίζεται με την έκταση της οστικής απορρόφησης και μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για την έκβαση μίας οστεολυτικής νόσου.

Ο ρόλος άλλων χημικών μεσοθαβητών

Εκτός από το σύστημα RANK/RANKL/OPG, και άλλες πρωτεΐνες θεωρείται ότι εμπλέκονται στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης και της προκαλούμενης οστικής απορρόφησης, καθώς η υπερέκφρασή τους μπορεί να έχει άμεση ή έμμεση, διεγερτική ή ανταγωνιστική επίδραση στη διαφο-



Εικ. 2. Η ενδοκυττάρια μετάδοση του σήματος στην οστεοκλάστη μετά την ένωση RANKL/RANK. (Από: WEI S, TEITELBAUM SL, WANG MW, ROSS FP. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand activates nuclear factor-kappaB in osteoclast precursors. *Endocrinology* 2001,142: 1290-1295).

ροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών σε οστεοκλάστες, αλλά και στην ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών⁹.

Προσταγλανδίνες

Οι προσταγλανδίνες δρουν μέσω υποδοχέων στα οστικά κύτταρα. Η πρόσδεση των μορίων των προσταγλανδινών στους ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης πυροδοτεί την ενδοκυττάρια εκδήληση σειράς συγκεκριμένων γεγονότων, τα οποία τροποποιούν την κυτταρική συ-

μπεριφορά³. Η βιοχημική μελέτη των γεγονότων αυτών αποδεικνύει ότι οι προσταγλανδίνες δρουν ενεργοποιώντας δύο διαφορετικές ενδοκυττάρια μεταβολικές οδούς, που καταλήγουν σε διαφορετικά αποτελέσματα:

(i) Η πρώτη μεταβολική οδός, η οποία ενεργοποιείται άμεσα μετά την πρόσδεση του μορίου της προσταγλανδίνης (α' αγγειοφόρος) στον ειδικό υποδοχέα, οδηγεί σε γρήγορη και παροδική αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης cAMP (β' αγγειοφόρος) και σε ενζυματική κατάλυση μίας σειράς φωσφορυλιώσεων, απαραίτητων για την τροποποίηση της κυτταρικής συμπεριφοράς.

(ii) Η ενεργοποίηση της δεύτερης μεταβολικής οδού προκαλεί παροδικά αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και παροδική δραστηριοποίηση της μεταβολικής οδού της διακυτληγλυκερόλης. Η διακυτληγλυκερόλη (β' αγγειοφόρος) ενεργοποιεί άμεσα το ένζυμο πρωτεϊνική κινάση C, που με τη σειρά του (μέσω φωσφορυλιώσεων) τροποποιεί την κυτταρική συμπεριφορά. Η αυξημένη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου, ως σκο-

πό έχει τη διευκόλυνση της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C από τη διακυτληγλυκερόλη^{34,35}.

Οι προσταγλανδίνες αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους τοπικούς παράγοντες οστικής απορρόφησης, τόσο σε φυσιολογικές, όσο και σε παθολογικές συνθήκες³. Υπέρ αυτής της άποψης συνηγορούν τα ακόλουθα: (i) τα περισσότερα από τα ευρισκόμενα στις οστικές επιφάνειες και τους παρακείμενους ιστούς κύτταρα αποτελούν πηγές παραγωγής προσταγλανδινών³⁶, (ii) οι προστα-

γλανδίνες ασκούν παρακρινή και αυτοκρινή επίδραση στους περισσότερους από τους κυτταρικούς πηθυσμούς που αποτελούν στοιχεία του οστού ή βρίσκονται σε αυτό³⁷, (iii) πολλοί ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες (μικρόβια, μηχανικές πιέσεις) δρουν επί των οστών, χρησιμοποιώντας εν μέρει τις προσταγλανδίνες³⁸.

Η οστεοαπορροφητική δράση των προσταγλανδινών οφείλεται στην επίδρασή τους τόσο στις οστεοβλάστες, όσο και στις οστεοκλάστες. Συγκεκριμένα, προκαλούν τροποποιήσεις στο σχήμα των οστεοβλαστών, προϋπόθεση απαραίτητη για την επαφή των οστεοκλαστών με το ενασβεστωμένο υπόστρωμα και την έναρξη της απορρόφησης. Ειδικά η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂) αυξάνει την έκφραση της RANKL από τις οστεοβλάστες³⁹.

Όσον αφορά στις οστεοκλάστες, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προσταγλανδίνες προάγουν το σχηματισμό ώριμων οστεοκλαστών σε καλλιέργειες ιστών και οργάνων, διεγείροντας τις πρόδρομες μορφές τους σε σύντηξη και διαφοροποίηση. Παρόμοιες ενδείξεις υπάρχουν και για την in vivo δράση τους^{4,13}. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν μορφολογικές αλλαγές στις ώριμες οστεοκλάστες (αύξηση του μεγέθους τους, αύξηση του

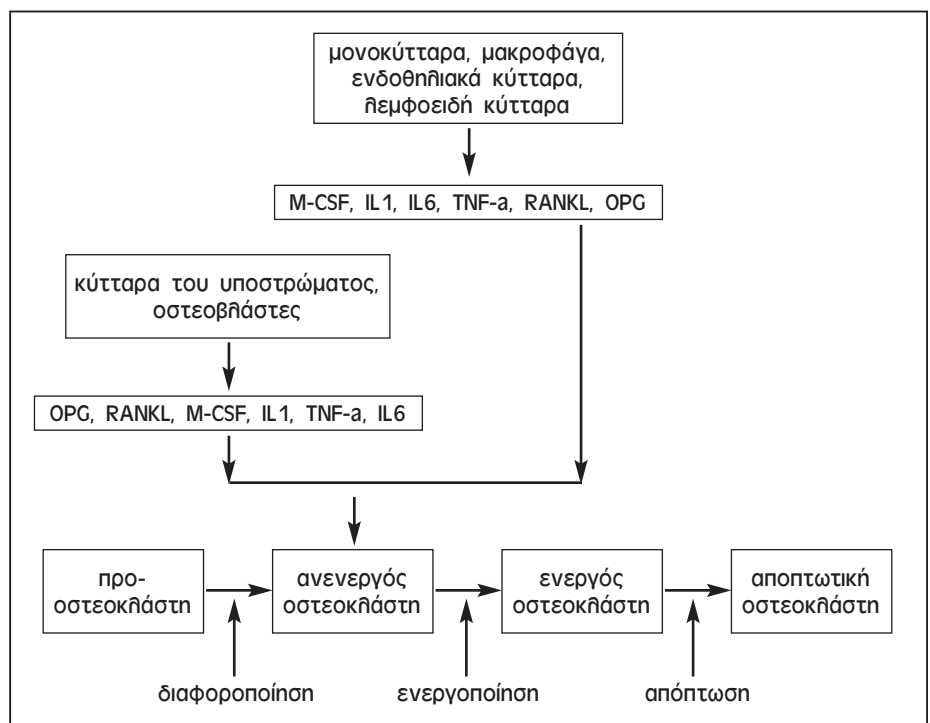
αριθμού των πυρήνων τους, αύξηση της περιοχής που αντιστοιχεί στην «καθαρή ζώνη» και στην κροσωτή μεμβράνη)¹². Παρ' όλης τις προκαλούμενες στις οστεοκλάστες δομικές αλλαγές, ακόμη και οι πλέον δραστικές προσταγλανδίνες (PGE₁, PGE₂) φαίνεται ότι επιφέρουν αρχικά μία παροδική αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, μειώνοντας την κινητικότητα των οστεοκλαστών^{38,40}. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις σχετικά με πιθανή χημειοτακτική επίδραση των προσταγλανδινών στις κυκλοφορούσες στο αίμα πρόδρομες μορφές οστεοκλαστών³.

Ιντερλευκίνη-1 (IL-1), Ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α)

Οι κυτοκίνες IL-1, IL-6 και ο TNF-α αποτελούν μία τριάδα παραγόντων που ασκούν συνεργική δράση στο μεταβολισμό του οστού. Παράγονται από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά και τα ηεμφοειδή κύτταρα και στη συνέχεια δρουν είτε αυτοκρινώς, δηλαδή προσδέονται σε υποδοχείς των οστεοβλαστών διεγείροντας την περαιτέρω παραγωγή κυτοκινών (RANKL- M-CSF-OPG), ενώ συγχρόνως ρυθμίζουν και τη δική τους έκφραση από τα κύτταρα αυτά) που προκαλούν

άμεσα τη διαφοροποίηση/ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, είτε παρακρινώς, δηλαδή προσδέονται σε υποδοχείς των κυττάρων-στόχων (προ-οστεοκλάστες, οστεοκλάστες) και τα ενεργοποιούν άμεσα (εικ. 3). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, ενώ οι IL-1, IL-6 και TNF-α διεγείρουν την παραγωγή της RANKL, η RANKL ασκεί πολύ μικρή διεγερτική επίδραση μόνο στις προ-οστεοκλάστες για παραγωγή TNF-α και IL-1⁴¹.

Η IL-1 έχει την ικανότητα να προκαλεί την παραγωγή προσταγλανδινών από τα οστεοβλαστικά κύτταρα, με μηχανισμούς που διεγείρουν την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από την κυτταρική μεμβράνη και αυξάνουν το



Εικ. 3. Ο ρόλος των OPG, RANKL, IL-1, IL-6 και TNF-α στη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. (Από: STEEVE KT, MARC P, SANDRINE T, DOMINIQUE H, YANNICK F. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. Cytokine Growth Factor Rev 2004, 15: 49-60).

ρυθμό μετάφρασης του mRNA της κυκλιοοξυγενάσης. Η ενδογενής σύνθεση των προσταγλανδινών είναι προφανώς ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους η IL-1 δρα οστεοαπορροφητικά^{42,43}. Όσον αφορά στην IL-6, η κυτοκίνη αυτή δρα ως τοπικός παράγοντας οστικής απορρόφησης, διεγείροντας το σχηματισμό και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και ενισχύοντας τη δράση της IL-1 και του TNF-α. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι προσταγλανδίνες δρουν ως μεσοληαβητές στην προκαλούμενη από την IL-6 οστική απορρόφηση και, επιπλέον, ελέγχουν τη διεγερόμενη από την IL-1 παραγωγή της κυτοκίνης⁴⁴. Παλαιότερα, επικρατούσε η άποψη ότι η από τον TNF-α προκαλούμενη οστική απορρόφηση διαμεσοληαβείται, εν μέρει, από την PGE2 και την IL-6. Έχει, εξάλλου, αποδειχθεί η ικανότητά του να προκαλεί την παραγωγή των ουσιών αυτών διεγείροντας τα οστικά κύτταρα και τις ινοβλάστες. Έχει όμως πλέον εδραιωθεί η άποψη, ότι ο TNF-α μπορεί να προκαλεί οστική απορρόφηση και με μηχανισμούς ανεξάρτητους από την παραγωγή και τη δράση των προσταγλανδινών και της IL-6⁴⁵.

Αυξητικός παράγοντας της βλαστικής μεταμόρφωσης ή μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας (transforming growth factor-β, TGF-β)

Ο TGF-β παράγεται από διάφορα κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος του οστού (οστεοβλάστες, ινοβλάστες, μακροφάγα, οστεοκλάστες) και έχει την ικανότητα και να διεγείρει και να αναστέλλει την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση, αναλόγως με τα επίπεδα συγκεντρώσεώς του. Συγκεκριμένα, σε χαμηλές συγκεντρώσεις διεγείρει τη σύνθεση προσταγλανδινών, προκαλώντας έτσι το σχηματισμό οστεοκλαστών. Αντιθέτως, σε υψηλές συγκεντρώσεις παρεμποδίζει το σχηματισμό τους. Επιδρά τόσο στις οστεοβλάστες, διεγείροντας την πλάση οστού, όσο και στις οστεοκλάστες, διεγείροντας την οστική απορρόφηση³. Η συμμετοχή του παράγοντα στην οστική απορρόφηση δεν είναι απολύτως σαφής. Θεωρείται ότι ο TGF-β προκαλεί απορρόφηση ώριμου οστού, ενεργοποιώντας τη σύνθεση και τη δράση των προσταγλανδινών, ενώ αναστέλλει την απορρόφηση ανώριμου οστού, με μηχανισμό ανεξάρτητο από τις προσταγλανδίνες. Αναφέρεται ότι επιδρά στις πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών, αναστέλλοντας το σχηματισμό ώριμων οστεοκλαστών⁴⁶.

Ο TGF-β ρυθμίζει την προκαλούμενη από τον παράγοντα RANKL και τον TNF-α οστεοκλαστογέ-

νεση και οστική απορρόφηση. Αυξάνει την παραγωγή της OPG από τις οστεοβλάστες, ενώ μειώνει την έκφραση της RANKL. Συγχρόνως, αυξάνει την έκφραση της RANK από τα μονοκύτταρα, διεγείροντας έτσι τη διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες. Διεγείρει, επίσης, τα μονοκύτταρα και τα φαγοκύτταρα για παραγωγή IL-1 και TNF-α^{47,48}. Θεωρείται εξίσου σημαντικός με τη RANKL για την οστεοκλαστογένεση, καθώς μπορεί απουσία των RANKL, TNF-α, IL-6 και IL-11, αλλά παρουσία του M-CSF, να προκαλέσει άμεσα τη διαφοροποίηση των μακροφάγων σε οστεοκλάστες ικανούς για οστική απορρόφηση. Η ικανότητά του αυτή αποδίδεται στην ιδιότητά του να παρεμποδίζει την ωρίμανση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, παράγοντας έτσι τη διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες⁴⁹.

Διεγερτικός παράγοντας των αποικιών των μονοκυττάρων - μακροφάγων (macrophage - colony stimulating factor, M-CSF)

Ο M-CSF διεγείρει την ανάπτυξη των δεσμευμένων προγονικών κυττάρων και προάγει την κυτταροτοξικότητα και την απελευθέρωση κυτοκινών από τα ώριμα μονοκύτταρα. Επηρεάζει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό αιμοποιητικών κυττάρων σε μακροφάγα (σε συνεργασία με τις IL-1, IL-3, IL-6), αλλά ο κύριος ρόλος του είναι η αύξηση και διαφοροποίηση των μονοκυττάρων (σε συνεργασία με τον GM-CSF). Επιπλέον, επιφέρει κυτταροτοξικότητα στα μακροφάγα, ενώ προάγει την έκκριση IL-1, G-CSF, IFN και TNF-α από μονοκύτταρα και μακροφάγα⁵. Αποτελεί κρίσιμο παρακρινή παράγοντα για τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Η απουσία του εμποδίζει την ανάπτυξη μακροφάγων και οστεοκλαστών και, κατά πρό- έκταση, την οστική απορρόφηση^{50,51}.

Διεγερτικός παράγοντας των αποικιών των κοκκιοκυττάρων - μακροφάγων (granulocyte - macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)

Ο GM-CSF παρουσιάζει αμφιλεγόμενη επίδραση στο σχηματισμό οστεοκλαστών, η οποία εξαρτάται από το στάδιο διαφοροποίησης των πρόδρομων κυττάρων. Συγκεκριμένα, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση άωρων μονοκυττάρων, ενώ αναστέλλει μεταγενέστερα στάδια διαφοροποίησης των μονοκυττάρων σε οστεοκλάστες⁵¹⁻⁵³. Οι Gorny και συν.⁵⁴ θεωρούν πως ο GM-CSF αναχαιτίζει δυναμικά την παραγω-

γή οστεοκλαστών από τα μονοκύτταρα και, καθώς ο παράγοντας αυτός αποδεδειγμένα παράγεται σε μεγάλες ποσότητες σε περιοχές παθολογικής οστικής απορρόφησης, θέτουν το ερώτημα πώς παρουσία του επιτυγχάνεται η οστεοκλαστογένεση. Η απάντηση στην οποία καταλήγουν είναι πως σε περιοχές παθολογικής οστικής απορρόφησης εκκρίνεται μία μεγάλη ποικιλία αυξητικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν και η συνολική δράση τους προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, ακόμη και αν ορισμένοι από αυτούς έχουν μεμονωμένα ανασταλτική επίδραση στην οστεοκλαστογένεση. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι ο GM-CSF, παρουσία των TNF-α και IL-6, εμφανίζει συνέργεια με τις κυτοκίνες αυτές, προάγοντας την οστεοκλαστογένεση σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό απ' ό,τι η κάθε μία από αυτές ξεχωριστά.

Αυξητικός αιμοπεταλιακός παράγοντας (platelet derived growth factor, PDGF)

Ο PDGF απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια, κατά την πήξη του αίματος, και επιδρά σε κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης. Αναφέρεται ότι αρχικά διεγείρει την οστική απορρόφηση και, εν συνεχεία, προκαλεί την οστική εναπόθεση. Ο ρόλος του PDGF στην οστική απορρόφηση είναι έμμεσος. Διεγείρει τις οστεοβλάστες (που διαθέτουν ειδικό υποδοχέα για τον παράγοντα) προς σύνθεση προσταγλανδινών, οι οποίες ακολούθως προκαλούν οστική απορρόφηση⁵⁵.

Αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF) και μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs)

Ο VEGF δρα χημειοτακτικά στα μονοκύτταρα, διεγείρει τη διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες και ενεργοποιεί τις ώριμες οστεοκλάστες προς οστική απορρόφηση^{56,57}. Ο ρόλος της κολλαγενάσης και των λοιπών ουδέτερων MMPs στην οστική απορρόφηση δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Είναι πιθανόν οι πρωτεϊνάσες της οικογένειας των MMPs να είναι απαραίτητες για την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και την καταστροφή των βασικών μεμβρανών. Τα ένζυμα αυτά ίσως μετέχουν στη διάλυση των κολλαγονούχων υπολειμμάτων, διευκολύνοντας το έργο των οστεοκλαστών, μετά από απελευθέρωση και ενεργοποίησή τους, κατά τη διάρκεια της απορρόφησης⁵⁸. Υπάρχει, επίσης, το ενδεχόμενο να ασκούν την ενζυματική τους δράση στην περιοχή, μετά από την απομάκρυνση των οστεοκλαστών, όταν τα

επίπεδα του pH έχουν πλέον αυξηθεί. Τέλος, έχει διατυπωθεί και η άποψη ότι οι ουδέτερες πρωτεϊνάσες δρουν σε πρώιμα στάδια, όταν το pH είναι ουδέτερο⁵⁹.

Έχει αποδειχθεί η συνέργεια των VEGF και MMPs στην προαγωγή τόσο της οστεοκλαστογένεσης όσο και της αγγειογένεσης, αλλήλα και στη διάλυση του ενασβεστιωμένου οστικού υποστρώματος σε περιοχές οστικής απορρόφησης. Η MMP-9 ρυθμίζει την πρωτεόλυση της μη-μεταλλικοποιημένης εξωκυττάριας ουσίας, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση VEGF που έχει άμεση επίδραση στις οστεοκλάστες. Η έκφραση της MMP-9 διεγείρεται από τη RANKL, ενώ αναστέλλεται από την OPG⁶⁰.

Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF)

Ο EGF αυξάνει το ρυθμό μεταγραφής του mRNA της κυκλοοξυγενάσης, διεγείροντας έτσι τη σύνθεση προσταγλανδινών από τις οστεοβλάστες. Οι προσταγλανδίνες, ακολούθως, συμμετέχουν στο σχηματισμό ώριμων οστεοκλαστών και στην προκαλούμενη οστική απορρόφηση⁶¹.

Παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών β (fibroblast growth factor b, bFGF)

Ο FGF διεγείρει την κοκκιοποίηση και την ανάπτυξη των προγονικών κυττάρων της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς στις καλλιέργειες, ενώ σε συνδυασμό με GM-CSF και IL-3 αυξάνει την ανάπτυξη των πρώιμων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Στη δράση του στη μεγακαρυοποίηση φαίνεται να λαμβάνει μέρος η IL-6⁶¹.

Άλλες ιντερλευκίνες

Η IL-4 θεωρείται αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη, καθώς αναχαιτίζει την έκκριση από τα μακροφάγα των φλεγμονωδών κυτοκινών IL-1, TNF-α, IL-6 και της PGE2 και επάγει την απόπτωση των μονοκυττάρων, αποτελώντας έτσι αρνητικό ρυθμιστή της απορρόφησης οστού. Αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων από την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ). Επιπλέον αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και την έκκριση της IL-6 από τις οστεοβλάστες, ενώ, επιδρώντας στο σύστημα RANKL/RANK, έχει ανασταλτική επίδραση στην οστεοκλαστογένεση. Παρά ταύτα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να έχει και θετική επίδραση στο σχηματισμό οστεοκλαστών^{62,63}. Οι Silfverswärd και συν.⁶⁴ απέδειξαν ότι, αν και οι αντιφλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις

κυτοκίνες θεωρείται ότι δρουν ανταγωνιστικά, η IL-4 εμφανίζει συνέργεια με την IL-1 και τον TNF-α στη διέγερση της παραγωγής IL-6. Έτσι, ενώ μόνη η παρουσία της IL-4 δρα ανασταλτικά, η συνύπαρξή της με την IL-1 και/ή τον TNF-α προάγει την έκκριση IL-6 από τις οστεοβλάστες.

Η IL-3 σε συνέργεια με άλλες κυτοκίνες (GM-CSF, G-CSF, IL-11, IL-6)⁶⁵ διεγείρει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των πρώιμων αιμοποιητικών προγονικών κύτταρων όλων των σειρών του μυελού των οστών.

Η IL-8 θεωρείται προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη και τα επίπεδά της αυξάνονται σε φλεγμονώδεις νόσους (ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, οστεομυελίτιδα, περιοδοντική νόσος) που συνοδεύονται από εκτεταμένη οστική απώλεια, αλλήλα και σε μη-φλεγμονώδεις, όπως είναι ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών⁶⁶. Η έκφρασή της διεγείρεται από την IL-1 και τον TNF-α, μειώνεται από την IFN-γ και τα γλυκοκορτικοειδή, ενώ δεν επηρεάζεται από τον TGF-β, την IL-6 και την καλσιτονίνη. Θεωρείται σημαντική για τη χημειοταξία των μονοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης, την ενεργοποίησή τους και τη διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες⁶⁷.

Η IL-11 έχει την ικανότητα να προκαλεί το σχηματισμό οστεοκλαστών με μηχανισμό ανεξάρτητο του συστήματος RANKL/RANK. Επιπλέον, διεγείρει την έκφραση της RANKL από τις οστεοβλάστες. Η βιολογική της συμπεριφορά είναι παρόμοια με της IL-6^{51,68,69}.

Η IL-17, όπως αποδείχθηκε προσφάτως, προάγει την οστεοκλαστογένεση, καθώς διεγείρει την παραγωγή IL-1β και TNF-α από τα μακροφάγα⁷⁰.

Ιντερφερόνες

Η ιντερφερόνη-β (IFN-β) που παράγεται ενδογενώς από τις προ-οστεοκλάστες, αναστέλλει την προκαλούμενη από τους RANKL και M-CSF διαφοροποίησή τους σε οστεοκλάστες⁷¹. Η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) αποτελεί τον κυριότερο ενεργοποιητή των μακροφάγων, σε συνέργεια με την IFN-β και τον GM-CSF. Η επίδραση της IFN-γ στα μακροφάγα συνεπάγεται αύξηση της παραγωγής της IL-1, του TNF-α, των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου, των πρωτεασών, της σεροτονίνης, καθώς και ορισμένων παραγόντων του συμπληρώματος, ενώ παραλλήλως προάγει την προσκόλληση των μακροφάγων στις μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες. Επιπλέον, αποτελεί ενεργοποιητή των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η IFN-γ προκαλεί ελάττωση της παραγωγής της PGE2, ενώ αναφέρεται ότι αναστέλλει

την προκαλούμενη από τη RANKL οστεοκλαστογένεση⁷².

Παραθορμόνη ορμόνη

Η παραθορμόνη αναστέλλει την έκφραση της OPG, ενώ διεγείρει την έκφραση της RANKL από τις οστεοβλάστες, προκαλώντας ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και έντονη οστική απορρόφηση⁷³. Ως συνέπεια της απορρόφησης οστού, απελευθερώνεται ο ενεργός μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας TGF-β και πιθανόν και άλλα πεπτιδία που διεγείρουν τα κύτταρα της οστεολυτικής βλάβης, ώστε να πολλαπλασιαστούν και επιπλέον να παράγουν περισσότερη παραθορμόνη⁷⁴. Εν συνεχεία, παρατηρείται ταχεία αύξηση της δραστηριότητας των οστεοβλαστών, οι οποίοι εναποθέτουν οστεοειδές, που όμως δεν υφίσταται ενασβεστίωση εξαιτίας της ανεπαρκούς συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και φωσφόρου. Το νεοσχηματιζόμενο, μη-ενασβεστωμένο οστεοειδές βαθμιαία καταλαμβάνει τη θέση του απορροφημένου οστού^{75,76}.

Το πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTHrP) έχει δράση ανάλογη με αυτήν της παραθορμόνης. Συνδέεται με τον τύπου 1 υποδοχέα της παραθορμόνης (PTHrP 1) στην επιφάνεια των οστεοβλαστών, προκαλώντας την έναρξη μίας αλληλουχίας αντιδράσεων που διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση μέσω του συστήματος RANK/RANKL. Η αυξημένη έκκριση του πεπτιδίου έχει ως αποτέλεσμα την υπερασβεστιαμία που παρατηρείται στις περισσότερες συμπαγείς οστεολυτικές βλάβες. Το πεπτιδίο αυτό ευθύνεται για την αυξημένη παραγωγή της παραθορμόνης⁷⁷.

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Σύμφωνα με μελέτες των Tobon-Arroyave⁷⁸ και Liu και συν.⁷⁹ σε γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα των γνάθων, το σύστημα RANK/RANKL/OPG εκφράζεται στις βλάβες αυτές. Τα ατρακτόμορφα κύτταρα εκφράζουν τη RANKL και την OPG, ενώ τα γιγαντοκύτταρα και τα στρογγυλά μονοκύτταρα εκφράζουν τη RANK και την OPG. Η σύνδεση των πρωτεϊνών RANKL/RANK στις συγκεκριμένες γιγαντοκυτταρικές βλάβες, προφανώς είναι υπεύθυνη για την προκαλούμενη οστεοκλαστογένεση. Συγκεκριμένα, τα ατρακτόμορφα

φα κύτταρα του υποστρώματος, έχοντας παρόμοιες ιδιότητες με τις οστεοβλάστες, εκκρίνουν RANKL, η οποία συνδεδεμένη με τον υποδοχέα RANK των στρογγυλών μονοκύτταρων προκαλεί τη διαφοροποίησή τους και το σχηματισμό πολυκύτταρων γιγαντοκυττάρων/οστεοκλαστών^{78,79}.

Οι Liu και συν.⁷⁹ αναφέρουν επίσης, ότι τα πολυκύτταρα γιγαντοκύτταρα και ένα μέρος των στρογγυλών μονοκύτταρων των γιγαντοκυτταρικών κοκκιωμάτων εκφράζουν και τη μεταλλοπρωτεϊνάση MMP-9, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάλυση των ανόργανων και οργανικών συστατικών του οστικού υποστρώματος.

Επιπλέον, σε πρόσφατη μελέτη των Houris και συν.⁸⁰ σε γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα των γνάθων, διαπιστώθηκε η έκφραση του πεπτιδίου που σχετίζεται με την παραθορμόνη (PTHrP) από τα πολυκύτταρα γιγαντοκύτταρα και τα μονοκύτταρα ατρακτόμορφα κύτταρα. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, στα γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα οι ανώριμες οστεοβλάστες εκφράζουν το πεπτίδιο PTHrP, το οποίο συνδέεται με τον υποδοχέα PTHR1 που εκφράζεται από τις ώριμες οστεοβλάστες. Η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί τις ώριμες οστεοβλάστες να παράγουν RANKL. Η RANKL αλληλεπιδρά με τη RANK στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών που εκφράζουν το πεπτίδιο PTHrP και τον υποδοχέα PTHR1 και βρίσκονται σε αφθονία στο υπόστρωμα των γιγαντοκυτταρικών βλαβών. Η σύνδεση RANKL/RANK ακολούθως, διεγείρει την οστεοκλαστογένεση με το μηχανισμό που ήδη έχει περιγραφεί.

Η αύξηση των κύστεων των γνάθων συνοδεύεται από αντίστοιχου βαθμού καταστροφή του περιβάλλοντος οστού, χωρίς να είναι σαφές κατά πόσον η αύξηση αυτή προάγει την απορρόφηση οστού ή αν ο ρυθμός οστικής καταστροφής καθορίζει την αυξητική πορεία των κύστεων. Η οστεολυτική δραστηριότητα εκδηλώνεται πιθανότατα μέσω οστεοκλαστικής διέγερσης. Χημικοί μεσοληβητές εκφράζονται στο επιθήλιο και στο κυστικό υγρό των κύστεων των γνάθων και εμπλέκονται στην παθογένειά τους, καθώς διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση⁸¹.

Συγκεκριμένα, μελέτες οδοντογενών κερατινοκύστεων επιβεβαιώνουν την έκφραση των IL-1α, IL-1β, IL-6 και TNF-α από τα επιθηλιακά κύτταρα των βλαβών⁸²⁻⁸⁸. Οι οστεολυτικές αυτές κυτκίνες εμπλέκονται στην παθογένεια των κερα-

τινοκύστεων, καθώς προκαλούν οστική απορρόφηση άμεσα, αλλή και έμμεσα διεγείροντας τη σύνθεση προσταγλανδινών και μεταλλοπρωτεϊνών από τις ινοβλάστες του κυστικού τοιχώματος⁸³⁻⁸⁶.

Αντίστοιχα, με μελέτες ακρορριζικών κύστεων έχει διαπιστωθεί η έκφραση των κυτοκινών IL-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-3, IL-8, GM-CSF, TGF-α, TGF-β1, FGF καθώς και της IFN-γ στο επιθήλιο και το συνδετικό ιστό των βλαβών^{61,83,89-94}.

Η έκφραση των IL-1β και IL-6 στις κερατινοκύστεις και στις ακρορριζικές κύστεις επιβεβαιώνεται και από πρόσφατη μελέτη των Hayashi και συν.⁹⁵, οι οποίοι διαπιστώνοντας παρόμοια επίπεδα έκφρασης των κυτοκινών στο κυστικό υγρό των κύστεων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι παρόμοιος ο μηχανισμός αύξησης των κερατινοκύστεων και των ακρορριζικών κύστεων.

Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτη των Li και συν.⁹⁶, διαπιστώθηκε έκφραση του PTHrP στο επιθήλιο κερατινοκύστεων και ακρορριζικών κύστεων. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το πεπτίδιο, ενδεχομένως σε συνεργασία με την IL-1 και έχοντας δράση παρόμοια με τον TGF-β, εμπλέκεται στη διέγερση της οστικής απορρόφησης και στη διαδικασία αύξησης των κύστεων.

Το *αδαμαντινοβλάστωμα* είναι ένας επιθηλιακός οδοντογενής όγκος που επεκτείνεται με οστεολυσία, η οποία προκαλείται από την πίεση του όγκου στις παρακείμενες οστικές δοκίδες ή από τη διήθηση του μυελού των οστών με νεοπλασματικές προσεκβολές του κυρίως όγκου, οι οποίες καταλαμβάνουν προχωρημένες θέσεις στο οστό γύρω από τον όγκο⁸⁸. Μελέτες αποδίδουν την προκαλούμενη οστεολυσία κυρίως στην έκφραση από τα κύτταρα του αδαμαντινοβλαστώματος του συστήματος RANKL/RANK^{97,98} και της τριάδας κυτοκινών IL-1, IL-6 και TNF-α^{40,81,85,88,98} που διεγείρουν την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση, αλλή και στη σύνθεση προσταγλανδινών και μεταλλοπρωτεϊνών^{40,81}. Σημαντικός, επίσης, για την τοπική οστική απορρόφηση που προκαλεί ο όγκος, θεωρείται και ο ρόλος του πεπτιδίου PTHrP το οποίο ανιχνεύεται στο επιθήλιο του όγκου^{99,100}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η οστική απορρόφηση αποτελεί μία σύνθετη διαδικασία, κατά την οποία οι πρόδρομες οστεοκλα-

στες συγκεντρώνονται στην προς απορρόφηση οστική επιφάνεια, διαφοροποιούνται σε ώριμες οστεοκλάστες και προκαλούν τη διάλυση του οστικού υποστρώματος.

Το φαινόμενο της οστικής απορρόφησης ελέγχεται από παράγοντες, οι οποίοι έχουν ως αρχικά κύτταρα-στόχους τις οστεοβλάστες. Οι ενεργοποιημένες οστεοβλάστες εκκρίνουν χημικές ουσίες που ρυθμίζουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα.

Σημαντικός ρυθμιστής της οστικής απορρόφησης θεωρείται το σύστημα των κυτοκινών RANKL/RANK/OPG. Η RANKL, εκφραζόμενη από τις οστεοβλάστες, συνδέεται με τον υποδοχέα της RANK στην επιφάνεια των οστεοκλαστών και των προγονικών τους κυττάρων, προκαλώντας τη διαφοροποίηση των πρόδρομων οστεοκλαστών και την ενεργοποίηση των ώριμων οστεοκλαστών. Η σύνδεση RANKL/RANK αναστέλλεται από την OPG.

Εκτός από το σύστημα RANK/RANKL/OPG, και άλλες πρωτεΐνες (κυτοκίνες, προσταγλανδίνες, ιντερφερόνες, το πεπτιδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη) εμπλέκονται στη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης και της οστικής απορρόφησης, καθώς η υπερэкφρασή τους έχει διεγερτική ή ανταγωνιστική επίδραση στη διαφοροποίηση και στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών.

Το σύστημα RANKL/RANK εκφράζεται στα γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα των γνάθων και στο αδαμαντινοβλάστωμα. Οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α και οι προσταγλανδίνες θεωρούνται σημαντικές για την οστική απορρόφηση που προκαλείται κατά την ανάπτυξη των κύστεων των γνάθων και του αδαμαντινοβλαστώματος. Το πεπτιδιο που σχετίζεται με την παραθορμόνη έχει ταυτοποιηθεί στα γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα, στις κύστες και στο αδαμαντινοβλάστωμα, ενώ σημαντικός στην ανάπτυξη των βλαβών αυτών θεωρείται και ο ρόλος των προσταγλανδινών και των μεταλήθοπρωτεΐναισών.

SUMMARY

P. PAPANICOLAOU,
E. KARYAMBA-STYLOGIANNI,
E. CHRYSOMALI, C. DONTA

PATHOPHYSIOLOGY OF OSTEOCLASTOGENESIS AND BONE RESORPTION IN BENIGN LESIONS OF THE JAWS.

STOMATOLOGIA 2011,68(1): 3-19

Benign endosseous lesions (cysts, odontogenic tumors, mesenchymal tumors) often arise in the jaws and cause bone resorption. The aim of the present study is the review of the literature about osteoclastogenesis and bone resorption in benign lesions of the jaws. The role of the most important modulators of bone resorption is analysed. It is concluded that bone resorption is a complicated process, during which osteoclasts' precursors attach to the bone surface, differentiate in mature osteoclasts' and induce bone matrix solubilization. Osteoclasts activity is controlled by osteotropic factors, such as the RANKL/RANK/OPG triad, interleukins, growth factors, prostaglandins, metalloproteinases, interferons and parathyroid hormone-related protein. These molecules are implicated in osteoclastogenesis and bone resorption, as they have direct or indirect stimulatory or antagonistic effects on osteoclastic differentiation and activation. RANKL/RANK system is expressed in giant cell granulomas of the jaws and in ameloblastoma. Interleukins IL-1, IL-6 and TNF-α and prostaglandins seem to be of particular importance in bone resorption caused during development of cysts and ameloblastoma. Parathyroid hormone-related protein is identified in giant cell granulomas, cysts and ameloblastoma, while prostaglandins and metalloproteinases, as well, are important in development of these lesions.

KEY WORDS: Bone resorption, Osteotropic factors, Benign lesions, Jaws.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GOLTZMAN D. Osteolysis and cancer. *J Clin Invest* 2001,107: 1219-1220
2. ΒΑΛΛΙΑΝΑΤΟΣ Π, ΧΑΤΖΗΠΑΥΛΟΥ Α. Φυσιολογία και παθοφυσιολογία της βιολογικής δυναμικότητας των οστών στον ώριμο σκελετό. *Ιατρική* 1986,50: 331-341
3. ROBERTS WE, HUJA S, ROBERTS JA. Bone modeling: biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Bone Physiol Orthodont* 2004,10: 123-161
4. BLAIR HC, ATHANASOU NA. Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorption. *Histol Histopathol* 2004,19: 189-199
5. SABOKBAR A, KUDO O, ATHANASOU N. Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2003,21: 73-80
6. SUDA T, KOBAYASHI K, JIMI E. The molecular basis of osteoclast differentiation and activation. *Novart Foundat Sympos* 2001,232: 235-247
7. HUANG W, SCHWARZ EM. Mechanisms of bone resorption and new bone formation in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Report* 2002,4: 513-517
8. HOROWIT MC, XI Y, WILSON K, KACENA MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001,12: 9-18
9. KOBAYASHI Y, TAKAHASHI N. Regulatory mechanism of bone resorption: roles of bone remodeling-regulatory cytokines 'osteokines' in osteoclast differentiation and function. *Japan J Clin Medic* 2003,61: 200-206
10. TEITELBAUM SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000,289: 1504-1508
11. BU R, BORYSENKO CW, LI Y, SABOKBAR A, BLAIR HC. Expression of TNF-family proteins and receptors in human osteoblasts. *Bone* 2003,33: 760-770
12. ROODMAN GD. Cell biology of the osteoclast. *Experiment Hematol* 1999,27: 1229-1241
13. MIYAMOTO T, SUDA T. Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Medic* 2003,52: 1-7
14. CHAMBERS TJ. Regulation of the differentiation and formation of osteoclasts. *J Pathol* 2000,192: 4-13
15. DÍAZ A, WILLIS AC, SIM RB. Expression of the proteinase specialized in bone resorption, cathepsin K, in granulomatous inflammation. *Molec Med* 2000,6: 648-659
16. ROUX S, ORCEL P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res* 2000,2: 451-456
17. YASUDA H, SHIMA N, NAKAGAWA N, MOCHIZUKI S, YANO K, FUJISE N. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998,139: 1329-1337
18. KWAN TAT S, PADRINES M, THÉOLEYRE S, HEYMANN D, FORTUN Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004,15: 49-60
19. THEOLEYRE S, WITTRANT Y, KWAN TAT S, FORTUN Y, REDINI F, HEYMANN D. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodelling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004,15: 457-475
20. COLLIN-OSDOBY P, ROTHE L, ANDERSON F, NELSON M, MALONEY W, OSDOBY P. Receptor activator of NF-kappa B and osteoprotegerin expression by human microvascular endothelial cells, regulation by inflammatory cytokines, and role in human osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2001,276: 20659-20672
21. MALYANKAR UM, SCATENA M, SUCHLAND KL, YUN TJ. Osteoprotegerin is an $\alpha\beta 3$ -induced, NF- κ B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000,275: 20959-20962
22. SESHASAYEE D, WANG H, LEE WP, GRIBLING P, ROSS J, Van BRUGGEN N. A novel in vivo role for OPGL in activation of monocyte effector function and inflammatory response. *J Biol Chem* 2004,279: 30202-30209
23. FUJISAKI K, TANABE N, SUZUKI N, KAWATO T, TAKEICHI O, TSUZUKIBASHI O et al. Receptor activator of NF- κ B ligand induces the expression of carbonic anhydrase II, cathepsin K, and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW264.7 cells. *Life Sciences* 2007,80: 1311-1318
24. LI J, SAROSI I, YAN X, MORONY S, CAPPARELLI C, TAN HL. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000,97: 1566-1571
25. EGHBALI-FATOURECHI G, KHOSLA S, SANYAL A, BOYLE W, LACEY D, RIGGS B. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003,111: 1221-1230
26. WEI S, TEITELBAUM SL, WANG MW, ROSS FP. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand activates nuclear factor-kappaB in osteoclast precursors. *Endocrinology* 2001,142: 1290-1295

27. CROUCHER PI, SHIPMAN CM, LIPPITT J, PERRY M, ASOSINGH K, HIJZEN A. Osteoprotegerin inhibits the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2001,98: 3534-3550
28. SHIPMAN CM, CROUCHER PI. Osteoprotegerin is a soluble decoy receptor for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand and can function as a paracrine survival factor for human myeloma cells. *Cancer Res* 2003,63: 912-916
29. MANDELIN J, LI T, LILJESTROM M, KROON M, HANEMAAIJER R, SANTA S. Imbalance of RANKL/RANK/OPG system in interface tissues in loosening of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2003,85: 1196-1201
30. GRIMAUD E, SOUBIGOU L, COUILLAUD S, COIPEAU P, MOREAU A, PASSUTI N. Receptor activator of nuclear factor κB Ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. *Am J Pathol* 2003,163: 2021-2031
31. LUBBERTS E, Van Den BERSSELAAR L, OPPERS-WALGREEN B, SCHWARZENBERGER P. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003,170: 2655-2662
32. KIVIRANTA R, MORKO J, ALATALO S, NICAMHLAIOIBH R, RISTELI J, LAITALA-LEINONEN T et al. Impaired bone resorption in cathepsin K-deficient mice is partially compensated for by enhanced osteoclastogenesis and increased expression of other proteases via an increased RANKL/OPG ratio. *Bone* 2005,36: 159-172
33. TERPOS E, SZYDLO R, APPERLEY J, HATJIHARISSI E. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood* 2003,102: 1064-1069
34. OKAMOTO F, KAJIYA H, FUKUSHIMA H. Prostaglandin E2 activates outwardly rectifying Cl(-) channels via a cAMP-dependent pathway and reduces cell motility in rat osteoclasts. *Am J Physiol* 2004,287: 114-124
35. SAKUMA YL, ZIAODONG PC, ALANDER CB. Stimulation of cAMP production and cyclooxygenase-2 by prostaglandin E(2) and selective prostaglandin receptor agonists in murine osteoblastic cells. *Bone* 2004,34: 827-834
36. OHSHIBA T, MIYAURA C, ITO A. Role of prostaglandin E produced by osteoblasts in osteolysis due to bone metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003,300: 957-964
37. RAISZ LG, WOODIEL FN. Effects of selective prostaglandin EP₂ and EP₄ receptor agonists on bone resorption and formation in fetal rat organ cultures. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 2003,71: 287-292
38. OIDA H, ODA K, MARUYAMA T. Role of prostaglandin E2 in bone. *Japan J Clin Medic* 2004,62: 120-124
39. SHOJI M, TANABE N, MITSUI N, TANAKA H, SUZUKI N. Lipopolysaccharide stimulates the production of prostaglandin E₂ and the receptor Ep₄ in osteoblasts. *Life Sciences* 2006,78: 2012-2018
40. PRIPATNANONT P, SONG Y, HARRIS M, MEGHJI S, MEGHJI S, HENDERSON B et al. In situ hybridisation and immunocytochemical localisation of osteolytic cytokines and adhesion molecules in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med* 1998,27: 496-500
41. STEEVE KT, MARC P, SANDRINE T, DOMINIQUE H, YANNICK F. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004,15: 49-60
42. TING M, KEITA M, ANDREW S. Human interleukin-1-induced murine osteoclastogenesis is dependent on RANKL, but independent of TNF-α. *Cytokine* 2004,26: 138-144
43. RAGAB AA, NALEPKA JL, BI Y. Cytokines synergistically induce osteoclast differentiation: support by immortalized or normal calvarial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002,283: 679-687
44. SUGIYAMA T. Involvement of interleukin-6 and prostaglandin E2 in periarticular osteoporosis of postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab* 2001,19: 89-96
45. SATO T, SELLERI C, ANDERSON S, YOUNG NS, MACIEJEWSKI JP. Expression and modulation of cellular receptors for interferon-gamma, tumour necrosis factor, and Fas on human bone marrow CD34+ cells. *Br J Haematol* 1997,97: 356-365
46. LARI R, FLEETWOOD AJ, KITCHENER PD, COOK AD, PAVASOVIC D, HERTZOG PJ et al. Macrophage lineage phenotypes and osteoclastogenesis - Complexity in the control by GM-CSF and TGF-β. *Bone* 2007,40: 323-336
47. FULLER K, LEAN J, BAYLEY K, WANI M, CHAMBERS T. A role for TGFbeta(1) in osteoclast differentiation and survival. *J Cell Sci* 2000,113: 2445-2453
48. KANEDA T, NOJIMA T, NAKAGAWA M, OGASAWARA A. Endogenous production of TGF-beta is essential for osteoclastogenesis induced by a combination of receptor activator of NF-kappa B ligand and macrophage-colony-stimulating factor. *J Immunol* 2000,165: 4254-4263
49. ITONAGA I, SABOKBAR A, SUN SG, KUDO O, DANKS L, FERGUSON D et al. Transforming growth factor-β induces osteoclast formation in the absence of RANKL. *Bone* 2004,34: 57-64

50. NISHIGUCHI M, YUASA K, SAITO K, FUKUMOTO E, YAMADA A, HASEGAWA T et al. Amelogenin is a negative regulator of osteoclastogenesis via downregulation of RANKL, M-CSF and fibronectin expression in osteoblasts. *Arch Oral Biol* 2007,52: 237-243
51. FUJIKAWA Y, SABOKBAR A, NEALE S, ITONAGA I, TORISU T, ATHANASOU NA. The effect of macrophage-colony stimulating factor and other humoral factors (interleukin-1, -3, -6, and -11, tumor necrosis factor-alpha, and granulocyte macrophage-colony stimulating factor) on human osteoclast formation from circulating cells. *Bone* 2001,28: 261-267
52. YAMAZAKI H, KUNISADA T, YAMANE T, HAYASHI SI. Presence of osteoclast precursors in colonies cloned in the presence of hematopoietic colony-stimulating factors. *Exp Hematol* 2001,29: 68-76
53. MIYAMOTO N, HIGUCHI Y, MORI K, ITO M, TSURUDOME M, NISHIO M. Human osteosarcoma-derived cell lines produce soluble factor(s) that induces differentiation of blood monocytes to osteoclast-like cells. *Int Immunopharmacol* 2002,2: 25-38
54. GORNY G, SHAW A, OURSLER MJ. IL-6, LIF, and TNF- α regulation of GM-CSF inhibition of osteoclastogenesis in vitro. *Experiment Cell Res* 2004,294: 149-158
55. ZHANG J, FU M, MYLES D, ZHU X, DU J. PDGF induces osteoprotegerin expression in vascular smooth muscle cells by multiple signal pathways. *FEBS Lett* 2002,521: 180-184
56. MAYR-WOHLFART U, WALTENBERGER J, HAUSSEER H, KESSLER S, GÜNTHER K, DEHIO C et al. Vascular endothelial growth factor stimulates chemotactic migration of primary human osteoblasts. *Bone* 2002,30: 472-477
57. MALEMUD CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta* 2007,375: 10-19
58. PARIKKA V, VÄÄNÄNEN A, RISTELI J, SALO T, SORSA T. Human mesenchymal stem cell derived osteoblasts degrade organic bone matrix in vitro by matrix metalloproteinases. *Matrix Biology* 2005,24: 438-447
59. ISHIBASHI O, NIWA S, KADAYAMA K, INUI T. MMP-9 antisense oligodeoxynucleotide exerts an inhibitory effect on osteoclastic bone resorption by suppressing cell migration. *Life Sciences* 2006,79: 1657-1660
60. LEHMANN W, EDGAR CM, WANG K, CHO T, BARNES GL, KAKAR S et al. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPS) and angiogenic factors during fracture healing. *Bone* 2005,36: 300-310
61. CHO J, MA K. Immunohistopathologic study of epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor, aFGF, bFGF, and FGFR in radicular cysts in Koreans. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont* 2003,96: 299-302
62. SCOPES J, MASSEY HM, EBRAHIM H, HORTON MA, FLANAGAN AM. Interleukin-4 and interleukin-13: bidirectional effects on human osteoclast formation. *Bone* 2001,29: 203-208
63. WEI S, WANG M, TEITELBAUM S, ROSS FP. Interleukin-4 reversibly inhibits osteoclastogenesis via inhibition of NF-kappa B and mitogen-activated protein kinase signalling. *J Biol Chem* 2002,277: 6622-6630
64. SILFVERSWÄRD CJ, FROST A, BRÄNDSTRÖM H, NILSSON O, LJUNGGREN Ö. Interleukin-4 and interleukin-13 potentiate interleukin-1 induced secretion of interleukin-6 in human osteoblast-like cells. *J Orthop Res* 2004,22: 1058-1062
65. IKEBUCHI K, WONG GG, CLARK SC, HIRAI Y, OGAWA M. IL-6 enhancement of IL-3-dependent proinflammation of multipotential hemopoietic progenitors. *Pro Natl Acad Sci USA* 1987,84: 9035-9037
66. BENDRE MS, MONTAGUE DC, PEERY T, AKEL N, GADDY D, SUVA LJ. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. *Bone* 2003,33: 28-37
67. SINGH B, BERRY JA, VINCENT LE, LUCCI A. Involvement of IL-8 in COX-2-Mediated Bone Metastases from Breast Cancer. *J Surg Res* 2006,134: 44-51
68. KUDO O, SABOKBAR A, POCOCK A, ITONAGA I, FUJIKAWA Y, ATHANASOU NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003,32: 1-7
69. WONG P, CAMPBELL IK, ROBB L, WICKS IP. Endogenous IL-11 is pro-inflammatory in acute methylated bovine serum albumin/interleukin-1-induced (mBSA/IL-1)arthritis. *Cytokine* 2005,29: 72-76
70. Van BEZOOIJEN RL, PAPAPOULOS SE, LÖWIK CW. Effect of interleukin-17 on nitric oxide production and osteoclastic bone resorption: is there dependency on nuclear factor- κ B and receptor activator of nuclear factor κ B (RANK)/RANK ligand signaling? *Bone* 2001,28: 378-386
71. HAYASHI T, KANEDA T, TOYAMA Y, KUMEGAWA M, HAKEDA Y. Regulation of receptor activator of NF- κ B ligand-induced osteoclastogenesis by endogenous interferon- β (IFN- β) and suppressor of cytokine signaling (SOCS). *J Biol Chem* 2002,277: 27880-27886
72. PANG M, MARTINEZ A, JACOBS J, BALKAN W, TROEN BR. RANK ligand and interferon gamma

- differentially regulate cathepsin gene expression in pre-osteoclastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005,328: 756-763
73. HUANG JC, SAKATA T, PFLEGER LL, BENESIK M. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 2004,19: 235-244
74. MARTIN TJ. Does bone resorption inhibition affect the anabolic response to parathyroid hormone? *Trends Endocrinol Metaboli* 2004, 15: 49-50
75. DAI J, HE P, CHEN X, GREENFIELD EM. TNF α and PTH utilize distinct mechanisms to induce IL-6 and RANKL expression with markedly different kinetics. *Bone* 2006,38: 509-520
76. THOMAS T. Intermittent parathyroid hormone therapy to increase bone formation. *Joint Bone Spine* 2006,3: 262-269
77. MASUI E, USHIGOME S, FUJII K. Giant cell tumor of bone: an immunohistochemical comparative study. *Pathol Int* 1998,48: 355-361
78. TOBON-ARROYAVE SI, FRANCO-GONZALEZ LM, ISAZA-GUZMAN DM, FLOREZ-MORENO GA, BRAVO-VASQUEZ T, CASTAÑEDA-PELAEZ DA et al. Immunohistochemical expression of RANK, GR α and CTR in central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Oncol* 2005,4: 480-488
79. LIU B, YU S, LI T. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. *J Oral Pathol Med* 2003,32: 367-372
80. HOUPIS CH, TOSIOS KI, PAPAVALSILEIOU D, CHRISTOPOULOS PG, KOUTLAS IG, SKLAVOUNOU A, ALEXANDRIDIS C. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP), parathyroid hormone /parathyroid hormone-related peptide receptor 1 (PTHrP1), and MSX1 protein are expressed in central and peripheral giant cell granulomas of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol* 2010,109: 415-424
81. SCIUBBA JJ, FANTASIA JE, KAHN LB. Tumors and cysts of the jaw. *Armed Forces Institute of Pathology* 2001: 71-99
82. MEGHJI S, HENDERSON B, BANDO Y, HARRIS M. IL-1: the principal osteolytic cytokine produced by keratocysts. *Arch Oral Biol* 1992,37: 935-943
83. MEGHJI S, QURESHI W, HENDERSON B, HARRIS M. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Arch Oral Biol* 1996,41: 523-531
84. KUBOTA Y, NINOMIYA T, OKA S, TAKENOSHITA Y, SHIRASUNA K. Interleukin-1 α -dependent regulation of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) secretion and activation in the epithelial cells of odontogenic jaw cysts. *J Dent Res* 2000,79: 1423-1430
85. KUBOTA Y, NITTA S, OKA S, NAKAGAWA S, NINOMIYA T, SHIRASUNA K. Discrimination of ameloblastomas from odontogenic keratocysts by cytokine levels and gelatinase species of the intracystic fluids. *J Oral Pathol Med* 30,2001: 421-427
86. KUBOTA Y, OKA S, NAKAGAWA S, SHIRASUNA K. IL-1 α enhances type I collagen-induced activation of matrix metalloproteinase-2 in odontogenic keratocysts fibroblasts. *J Dent Res* 2002,81: 23-27
87. NINOMIYA T, KUBOTA Y, KOJI T, SHIRASUNA K. Marsupialization inhibits IL-1 α expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2002,31: 526-533
88. GAO LI, TIE-JUN LI. In vitro study on bone resorption of odontogenic cysts and ameloblastomas. *Chin J Stomatol* 2005,40: 233-236
89. KUSUMI A, SAKAKI H, FUKUI R. High IL-6 synthesis in cultured fibroblasts isolated from radicular cysts. *Arch Oral Biol* 2004,49: 643-652
90. GERVÁSIO AM, SILVA D, TAKETOMI EA, SOUZA C, SUNG S, LOYOLA AM. Levels of GM-CSF, IL-3, and IL-6 in fluid and tissue from human radicular cysts. *J Dent Res* 2002,81: 64-68
91. OHSHIMA M, NISHIGAMA T, TOKUNAGA K, SATO S, MAENO M, OTSUKA K. Profiles of cytokine expression in radicular cyst-lining epithelium examined by RT-PCR. *J Oral Science* 2000,42: 239-246
92. DANIN J, LINDER L, LUNDQVIST G, ANDERSSON L. Tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β 1 in chronic periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont* 2000,90: 514-517
93. TAKEICHI O, HAYASHI M, TSURUMACHI T, TOMITA T, OGIHARA H, OGISO B. Inducible nitric oxide synthase activity by interferon- γ -producing cells in human radicular cysts. *Int Endod J* 1999,32: 124-130
94. TYLER LW, MATOSSIAN K, TODD R, GALLAGHER GT, WHITE RR, WONG DT. Eosinophil-derived transforming growth factors (TGF- α and TGF- β 1) in human periradicular lesions. *J Endodon* 1999,25: 619-624
95. HAYASHI M, OHSHIMA T, OHSHIMA M, YAMAGUCHI Y, MIYATA H, TAKEICHI O et al. Profiling of radicular cyst and odontogenic keratocyst cytokine production suggests common growth mechanisms. *J Endodon* 2008,34: 14-21
96. LI T, BROWNER, MATTHEWS J. Immunocytochemical expression of parathyroid hormone related protein (PTHrP) in odontogenic jaw cysts. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997,35: 275-279
97. ANDRADE FR, SOUSA DP, MENDONÇA EF, SILVA TA, LARA VS, BATISTA AC. Expression of bone resorption regulators (RANK, RANKL, and OPG) in odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral*

- Pathol Oral Radiol Endodontol 2008,106: 548-555*
98. SANDRA F, HENDARMIN L, KUKITA T, NAKAO Y, NAKAMURA N, NAKAMURA S. Ameloblastoma induces osteoclastogenesis: a possible role of ameloblastoma in expanding in the bone. *Oral Oncol 2005,41: 637-644*
99. ABDELSAYED RA, VARTANIAN RK, IBRAHIM NA. Parathyroid hormone-related protein expression in ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol 2003,96: 298-307*
100. ABDELSAYED RA, VARTANIAN RK, SMITH KK, IBRAHIM NA. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) expression in ameloblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodon 2004,97: 208-219*

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Παπανικολάου Π.

Λασκάρεως 55

114 73 ΑΘΗΝΑ

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θ. ΚΟΝΔΥΛΗΣ*, Α. ΚΑΤΣΙΜΙΓΑ**, Β. ΠΑΝΗΣ***

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διφωσφονικά είναι φαρμακολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου του Paget, του πολλαπλού μυελώματος, των οστικών μεταστάσεων κακόθων νεοπλασμάτων και, πρόσφατα, της οστεοπόρωσης. Έχουν την ικανότητα να περιορίζουν την οστική απορρόφηση, προσκολλώμενα στην επιφάνεια των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και περιορίζοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η ικανότητά τους να περιορίζουν την οστική απορρόφηση τα καθιστά πιθανώς χρήσιμα και στην αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας. Ωστόσο, ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά είναι δυνατόν να εμφανίσουν οστεονέκρωση των γνάθων, κυρίως μετά από κάποια οδοντιατρική επέμβαση, όπως εξαγωγή δοντιού ή περιοδοντική θεραπεία. Η επιπλοκή αυτή σχετίζεται περισσότερο με τα πιο δραστικά ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνισή της σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά. Ο παθογενετικός μηχανισμός της οστεονέκρωσης των γνάθων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Ιδιαίτερη αξία αποκτά η πρόληψη, που συνίσταται σε εξάλειψη τυχόν εστιών φλεγμονής πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά, ιδιαίτερα των ενδοφλέβια χορηγούμενων. Μετά την έναρξη της χορήγησης των διφωσφονικών, η αντιμετώπιση γίνεται με γνώμονα την εξάλειψη εστιών φλεγμονής, καταβάλλοντας προσπάθεια ελαχιστοποίησης της πιθανότητας πρόκλησης οστεονέκρωσης. Σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση θα αναφερθούν τα μέχρι σήμερα δεδομένα, αφενός για τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και αφετέρου αν η περιοδοντική νόσος ευθύνεται για την εμφάνιση αυτόματης οστεονέκρωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Θα παρουσιαστεί το πρωτόκολλο αντιμετώπισης περιοδοντικών ασθενών που πρόκειται να τεθούν ή βρίσκονται ήδη υπό θεραπεία με διφωσφονικά χορηγούμενα από του στόματος ή ενδοφλέβια και θα συζητηθεί η συνιστώμενη αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων. Τέλος, θα γίνει αναφορά στις μελέτες στις οποίες γίνεται χορήγηση χαμηλών δόσεων διφωσφονικών ως συμπληρωματικών μέσων στη θεραπεία των νόσων του περιοδοντίου και πού βρίσκεται σήμερα η έρευνα στον τομέα αυτό, υπό το πρίσμα της σύνδεσης των διφωσφονικών με την οστεονέκρωση των γνάθων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η περιοδοντίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος μικροβιακής αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από απώλεια πρόσφυσης και φατνιακού οστού. Εξαιτίας της μικροβιακής αιτιολογίας της νόσου, οι προσπάθειες για την αντιμετώπισή της στρέφο-

νται στην καταπολέμηση των μικροβίων με την εφαρμογή αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής εκ μέρους του ασθενούς, την αποτρύγωση και τη ριζική απόξεση, ενώ σε προχωρημένες καταστάσεις η χειρουργική αντιμετώπιση είναι επιβεβλημένη. Για τη θεραπεία της νόσου, συμπληρωματικά χρησιμοποιούνται αντιμικροβιακοί παράγοντες, όπως αντισηπτικά διαλύματα για στοματοπλύσεις, αντιβιοτικά χορηγούμενα τοπικά ή δια της συστηματικής οδού, ενώ πειραματικά έχουν δοκιμασθεί φαρμακολογικοί παράγοντες που περιορίζουν την έκταση της καταστροφής των περιοδοντικών ιστών παρεμβαίνοντας στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου¹.

* Οδοντίατρος.

** Φοιτήτρια Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

*** Αναπληρωτής Καθηγητής, Εργαστήριο Περιοδοντολογίας, Οδοντιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

Ως ικανά να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας μελετώνται και τα διφωσφονικά, φαρμακολογικοί παράγοντες που έχουν την ικανότητα να περιορίζουν την οστική απορρόφηση². Η ικανότητα των διφωσφονικών να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση αξιοποιείται ήδη στη θεραπεία του καρκίνου των οστών, του πολλαπλασίου μυελώματος, της νόσου του Paget, ενώ πρόσφατα εγκρίθηκε η χορήγησή τους στη θεραπεία της οστεοπόρωσης²⁻⁴.

Ωστόσο, τα διφωσφονικά που λαμβάνονται για τη θεραπεία συστηματικών νοσημάτων έχουν ενοχοποιηθεί για επιπλοκές, κυριότερη των οποίων είναι η οστεονέκρωση των γνάθων. Η επιπλοκή αυτή έχει συσχετιστεί κυρίως με την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές οδοντιατρικές επεμβάσεις, όπως εξαγωγή δοντιού ή περιοδοντική θεραπεία, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά από το στόμα⁵⁻⁷. Οστεονέκρωση των γνάθων έχει αναφερθεί και αυτόματα, σε ασθενείς που έπασχαν από προχωρημένης βαρύτητας περιοδοντίτιδα, χωρίς να έχει προηγηθεί οποιαδήποτε μορφή θεραπείας⁸.

Σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων κατά την περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, θα παρουσιαστεί το πρωτόκολλο αντιμετώπισης περιοδοντικών ασθενών που πρόκειται να τεθούν ή βρίσκονται ήδη υπό θεραπεία με από του στόματος ή ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά και θα συζητηθεί η θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων. Ακόμη, θα παρουσιαστεί η πρόοδος που έχει συντελεστεί στη μελέτη της χορήγησης διφωσφονικών στη θεραπεία της περιοδοντίτιδας.

ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ

Τα διφωσφονικά είναι μόρια δομικά όμοια με το πυροφωσφορικό, ένα φυσιολογικό προϊόν του ανθρώπινου μεταβολισμού. Το πυροφωσφορικό ρυθμίζει την ενασβεσίωση των οστών συνδεδεμένο με κρυστάλλινους υδροξυαπατίτη, αλλά δεν είναι σταθερό μόριο και υφίσταται ταχεία υδρόλυση του ασταθούς δεσμού P-O-P από την πυροφωσφατάση ή και την αλκαλική φωσφατάση. Τα διφωσφονικά προκύπτουν από την αντικατάσταση του οξυγόνου που συνδέει τα δύο άτομα φωσφόρου από

άνθρακα. Αυτά τα μόρια είναι χημικά σταθερά και ανθεκτικά στην ενζυματική υδρόλυση. Όπως και το πυροφωσφορικό, τα διφωσφονικά συνδέονται με τους κρυστάλλινους υδροξυαπατίτη και εμποδίζουν την αύξηση ή τη διάλυσή τους. Η ικανότητα σύνδεσης με τους κρυστάλλινους υδροξυαπατίτη αυξάνεται προσθέτοντας μία υδροξυλική ομάδα στην πλευρική αλυσίδα R1. Η αλυσίδα R2 και η τριδιάστατη διαμόρφωση του μορίου καθορίζουν τις κυτταρικές ιδιότητες των διφωσφονικών και την αποτελεσματικότητά τους ως αναστολείς της οστικής απορρόφησης. Αλκυλικές πλευρικές αλυσίδες χαρακτηρίζουν τα διφωσφονικά πρώτης γενιάς (ετιδρονάτη, κ.ά.). Τα διφωσφονικά δεύτερης γενιάς (αληνδρονάτη, παμιδρονάτη, κ.ά.) περιλαμβάνουν αμινοδιφωσφονικά με αμινοτελική πλευρική αλυσίδα. Τα τρίτης γενιάς διφωσφονικά (ρισενδρονάτη, κ.ά.) έχουν κυκλικές πλευρικές αλυσίδες. Η ικανότητα των διφωσφονικών να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση αυξάνεται κατά δέκα περίπου φορές μεταξύ των διαφορετικών γενιών^{2,9}.

Ωστόσο, η ικανότητα των διφωσφονικών να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση in vivo φαίνεται να μεσολαμβάνεται μάλλον από την επίδρασή τους στους οστεοκλάστες και σε άλλα κύτταρα του οστού. Διφωσφονικά συνδεδεμένα στην επιφάνεια των κρυστάλλινων υδροξυαπατίτη απελευθερώνονται κατά την οστική απορρόφηση που προκαλείται από τους οστεοκλάστες. Έτσι, προκαλείται μία τοπική αύξηση της συγκέντρωσής τους και μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας με απευθείας δράση στους οστεοκλάστες ή μειωμένη χημειοταξία και δραστηριότητα των οστεοκλαστών έμμεσα μέσω των οστεοβλαστών και των μακροφάγων^{2,9}.

Διάφοροι πιθανοί τρόποι δράσης των διφωσφονικών στους οστεοκλάστες έχουν μελετηθεί, όπως η παρεμπόδιση της διαφοροποίησης πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων σε οστεοκλάστες, παρεμπόδιση της ανάπτυξής τους, προαγωγή της απόπτωσής τους και προαγωγή της παραγωγής ανασταθτικών παραγόντων των οστεοκλαστών. Έχει δείχθει ότι η αληνδρονάτη είναι δυνατόν να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων του ενδοκυττάρου ασβεστίου, γεγονός που θα μπορούσε να σημαίνει ύπαρξη υποδοχέων για διφωσφονικά στην επιφάνεια των οστεοκλαστών. Μελέτες αναφέρουν ότι μετά από έκθεση κακοήθων νεοπλασματικών κυττάρων σε διφωσφονικά δεύτερης γενιάς παρατηρήθηκε μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, γεγονός που αποδό-

θηκε σε αναστολή της δράσης των μεταλλοπρωτεϊνών του οστού. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι τα διφωσφονικά χαμηλού μοριακού βάρους υπόκεινται σε μεταβολισμό από τα κύτταρα των θηλαστικών. Έτσι, διφωσφονικά που δεν περιέχουν άζωτο προκαλούν απόπτωση των οστεοκλαστών μέσω ενεργοποίησης της οδού της καψάσης. Αντίθετα, τα αμινοδιφωσφονικά δεν μεταβολίζονται και φαίνεται πως παρεμποδίζουν τη σύνθεση πρωτεϊνών στους οστεοκλάστες μέσω αναστολής της οδού της μεβαλονάτης που συμμετέχει στη σύνθεση χοληστερόλης^{2,9}.

Όσον αφορά στη δράση των διφωσφονικών στους οστεοβλάστες, έχει δειχθεί *in vitro* αλληλά και *in vivo*, ότι τα διφωσφονικά έχουν οστεοεπαγωγικές ιδιότητες. Η εφαρμογή τους σε αρουραίους φάνηκε να προάγει τη διαφοροποίηση αδιαφοροποίητων μεσεγχοματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα το σχηματισμό οστού και τη μείωση του εύρους του περιριζίου. Η εφαρμογή διφωσφονικών σε ανθρώπινους οστεοβλάστες έχει δειχθεί ότι αναστέλλει επίσης την οστεοκλαστική δραστηριότητα, αναστέλλοντας την παραγωγή ιντελευκίνης-6².

Τα διφωσφονικά, πέρα από την ικανότητά τους να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, φαίνεται να έχουν και αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Υποδόρια χορήγηση αλενδρονάτης σε αρουραίους στους οποίους είχε προκληθεί περιοδοντίτιδα, προκάλεσε μείωση της φλεγμονώδους διήθησης των περιοδοντικών ιστών, όπως αποδείχθηκε από τη στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$) μείωση της δραστηριότητας της μυελοπεροξειδάσης. Μάλιστα, η μείωση του πηθυσμού των μονοπύρηνων, που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε οστεοκλάστες, συμβάλλει έμμεσα στη μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η χορήγηση αλενδρονάτης προκάλεσε ποιοτική και ποσοτική μεταβολή της περιοδοντοπαθολογίας μικροβιακής χλωρίδας του περιοδοντικού θυλάκου, ώστε να προσομοιάζει με αυτήν της ουλοδοντικής σχισμής. Η μεταβολή αυτή αποδόθηκε κατά ένα μέρος στην αναστολή της οστικής απορρόφησης και στη μείωση του βάθους των θυλάκων, αλληλά η αλενδρονάτη φάνηκε να αναστέλλει επίσης *in-vitro* την ανάπτυξη *Peptostreptococcus sp.*, ενώ σε άλλες έρευνες αποδείχθηκε η αντιμικροβιακή της δράση κατά των *S. mutans*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* και του πρωτόζωου *Trypanosoma cruzi*¹⁰.

Τέλος, τα διφωσφονικά έχουν αντιαγγειογενετικές ιδιότητες. Επιδρούν στα ενδοθηλιακά κύτ-

ταρα αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό τους και προάγοντας την απόπτωσή τους, ενώ έχει διαπιστωθεί ότι μειώνουν τα ελεύθερα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF), που συμμετέχει στη διαδικασία σχηματισμού νέων τριχοειδών^{11,12}.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Η θεραπεία με διφωσφονικά αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για σκελετικές παθήσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη απορρόφηση οστού λόγω αυξημένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας (πίν. 1). Τέτοια αυξημένη απορρόφηση παρατηρείται στην οστεοπόρωση, τη νόσο του Paget και σε κακοήθειες όγκους των οστών.

Οστεοπόρωση

Η συνθέστερη σκελετική πάθηση για την οποία χορηγούνται τα διφωσφονικά είναι η οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και, συνεπώς, αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Η οστεοπόρωση που εμφανίζεται μετά την εμμηνόπαυση, οφείλεται σε υπεροχή της προκαλούμενης από τους οστεοκλάστες οστικής απορρόφησης έναντι της εναπόθεσης οστού που πραγματοποιείται από τους οστεοβλάστες. Αυτό οδηγεί σε ελάττωση της οστικής μάζας, απώλεια της φυσιολογικής μικροδομής του οστού και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η θεραπεία με διφωσφονικά αποτελεί σήμερα την πρωταρχική κλινική παρέμβαση για τη μετεμμηνόπαυσιακή οστεοπόρωση, εξαιτίας της ικανότητας των διφωσφονικών να καταστέλλουν εκλεκτικά την οστεοκλαστική δραστηριότητα και, συνεπώς, να καθυστερούν την οστική απορρόφηση¹³.

Νόσος του Paget

Ενώ η οστεοπόρωση που εμφανίζεται μετά την εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από γενικευμένη οστική απώλεια λόγω αυξημένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας, η νόσος του Paget χαρακτηρίζεται από μία ή περισσότερες περιοχές ατελούς οστικής εναπόθεσης, καθώς η επιταχυνόμενη οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες ακολουθείται από ατελή εναπόθεση οστού από τους οστεοβλάστες¹³. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα σκελετικές δυσπλασίες, πόνο και αυξημένη επίπτωση καταγμάτων. Τα διφωσφονικά καταστέλλουν την

Πίνακας 1. Φαρμακευτικά σκευάσματα διφωσφονικών που διατίθενται για ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση 1.					
Εμπορική ονομασία	Κατασκευαστής	Δραστική ουσία	Ενδείξεις	Δοσολογία χορήγησης	Σχετική δραστηριότητα
<i>Σκευάσματα για χορήγηση από το στόμα</i>					
Fosamax	Merck & Co	αλενδρονάτη	Θεραπεία μετεμνοπαυσιακής οστεοπόρωσης	5-10mg/ημέρα, 70mg/εβδομάδα εφάπαξ	500
Actonel	Procter & Gamble Pharmaceuticals	ρισεδρονάτη	Θεραπεία μετεμνοπαυσιακής οστεοπόρωσης	5mg/ημέρα, 35mg/εβδομάδα εφάπαξ	2000
Didronel	Procter & Gamble Pharmaceuticals	ετιδρονάτη	Θεραπεία νόσου του Paget	5-20mg/kg/ημέρα για 3 έως 6 μήνες	1
Bonefos	Micromedex	χλιδρονάτη	Θεραπεία υπερασβεστιαμίας νεοπλασιών	1,6-3,2g/ημέρα για έως 6 μήνες	10
Boniva	Roche/GlaxoSmithKline Pharmaceuticals	ιβανδρονάτη	Θεραπεία οστικών μεταστάσεων	50mg/ημέρα	1000
<i>Σκευάσματα για ενδοφλέβια χορήγηση</i>					
Aredia	Novartis	παμιδρονάτη	Θεραπεία οστικών μεταστάσεων, πολήληπλού μυελώματος, υπερασβεστιαμίας νεοπλασιών	90mg/4 εβδομάδες, 15-60mg εφάπαξ ή σε 2-4 ημέρες μέγιστη δόση 90mg	100
Boniva IV	Roche/GlaxoSmithKline Pharmaceuticals	ιβανδρονάτη	Θεραπεία οστικών μεταστάσεων, υπερασβεστιαμίας νεοπλασιών	6mg/3-4 εβδομάδες, 2-4mg/ημέρα	1000
Zometa	Novartis	ζολεδρονικό οξύ	Θεραπεία οστικών μεταστάσεων, υπερασβεστιαμίας νεοπλασιών	4mg/3-4 εβδομάδες, 4mg/ημέρα	10000
Aclasta	Novartis	ζολεδρονικό οξύ	Θεραπεία νόσου του Paget	5mg εφάπαξ	
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:					
1. ΕΟΦ. Εθνικό Συνταγολόγιο. <i>Εκδόσεις ΕΟΦ, Αθήνα, 2007: 552-556</i>					

αυξημένη οστική απορρόφηση που υποκινεί τη νόσο¹⁴.

Νεοπλάσματα

Τα κακοήθη νεοπλάσματα προσβάλλουν τα οστά είτε πρωτογενώς, όπως το πολλαπλασιάζον μύελωμα που αναπτύσσεται στο μυελό των οστών, είτε δευτερογενώς ως μεταστάσεις νεοπλασμάτων των οποίων η πρωτοπαθής εστία εντοπίζεται σε άλλο σημείο του ανθρώπινου σώματος.

Τα διφωσφονικά χορηγούνται σε γυναίκες με μετάσταση στα οστά καρκίνου του μαστού, καθώς και σε άνδρες με μετάσταση στα οστά καρκίνου του προστάτη¹³.

Στο πολλαπλασιάζον μύελωμα, ο πολλαπλασιασμός των κακοήθων κυττάρων μέσα στην κοιλότητα του μυελού των οστών έχει σαν αποτέλεσμα την οστεόλυση και τη σκελετική καταστροφή. Τα διφωσφονικά, χορηγούμενα κυρίως ενδοφλέβια, πέρα από την ικανότητά τους να αναστέλλουν την οστική απορρόφηση, να παρεμποδίζουν τη σκελετική καταστροφή και να μειώνουν τον κίνδυνο καταγμάτων, μειώνουν την υπερκαλιαιμία και ανακουφίζουν από τον πόνο που προκαλείται από την απελευθέρωση βιοχημικών μεσοληβητών κατά την οστική απορρόφηση².

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Οστεονέκρωση των γνάθων

Ως οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με τη λήψη διφωσφονικών (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, BRONJ), ορίζεται η ύπαρξη εκτεθειμένου, νεκρωμένου οστού στη γναθοπροσωπική περιοχή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των οκτώ εβδομάδων σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει διφωσφονικά και δεν έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή των γνάθων¹⁵.

Το 2003 οι Wang και συν.¹⁶ περιέγραψαν τρία περιστατικά οστεονέκρωσης των γνάθων σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν διφωσφονικά, όμως δεν συνέδεσαν τη λήψη διφωσφονικών με την οστεονέκρωση, λόγω της χορήγησης συνδυασμού πολλών αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Η πρώτη σύνδεση της λήψης διφωσφονικών με την οστεονέκρωση των γνάθων έγινε το 2003 από τους Marx και συν.¹⁷, οι οποίοι περιέγραψαν 36 περιστατικά οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που βρίσκο-

νταν υπό θεραπεία με ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά.

Παθολόγηση

Η οστεονέκρωση εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα οστά των γνάθων. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές μεταξύ των οστών των γνάθων και του υπόλοιπου σκελετού του ανθρώπινου οργανισμού, όπως ότι τα οστά των γνάθων προέρχονται από το μεσόδερμα της νευρικής ακρολοφίας, σχηματίζονται μέσω ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης, περιέχουν κυρίως λιπώδη μυελό των οστών, εμφανίζουν αυξημένο ρυθμό οστικής αναδιαμόρφωσης (remodeling) και αυξημένη αιμάτωση, γεγονός που δικαιολογεί τις υψηλότερες συγκεντρώσεις διφωσφονικών σε αυτά (οστά των γνάθων). Σε όλους αυτούς τους παράγοντες θα πρέπει να προστεθεί και η δυναμική προβολή της φατνιακής απόφυσης στην περιοδοντική νόσο^{9,18}.

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η οστεονέκρωση των γνάθων παραμένει αδιευκρίνιστος. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η οστεονέκρωση των γνάθων οφείλεται στην καταστολή της οστικής αναδιαμόρφωσης εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης των διφωσφονικών στην οστική απορρόφηση. Η άποψη αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι νεότερα φάρμακα με διαφορετικούς μηχανισμούς καταστολής της οστεοκλαστικής δραστηριότητας έχουν ενοχοποιηθεί για οστεονέκρωση των γνάθων. Η διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών οστεοκλαστών σε πολυπύρηνους ενεργούς οστεοκλάστες προάγεται από το RANKL, ένα συνδετικό μόριο του υποδοχέα RANK των οστεοκλαστών. Το Denosumab, το οποίο κυκλοφορεί ως φάρμακο για την οστεοπόρωση, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις μεταστάσεις νεοπλασμάτων στα οστά, είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα αναστολέας του RANKL (μιμείται τη δράση της οστεοπροτεγερίνης στο RANKL) και επομένως της ενεργοποίησης και διαφοροποίησης των οστεοκλαστών. Έχει αναφερθεί περίπτωση οστεονέκρωσης των γνάθων μετά χορήγηση του Denosumab¹⁹⁻²¹.

Σύμφωνα με άλλη άποψη, η οστεονέκρωση των γνάθων είναι αποτέλεσμα μόλυνσης, η οποία καθίσταται ανεξήλεγκτη εξαιτίας της ικανότητας των διφωσφονικών να καταστήθουν την απάντηση συγκεκριμένων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η αδυναμία του οργανισμού να αντιμετωπίσει τη μόλυνση οφείλεται και στη φτωχή αιμάτωση των γνάθων εξαιτίας των αντιαιμογενετικών ιδιοτήτων των διφωσφονικών.

Τέλος, στην παθολογία της οστεονέκρωσης των γνάθων έχει αναφερθεί ότι συμβάλλει και η τοξικότητα που παρουσιάζουν τα διφωσφονικά προς τα κύτταρα του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να καθυστερεί η επούλωση και η σύγκληση ενός ενδεχόμενου τραύματος και δεδομένης της μειωμένης ανοσοποιητικής ικανότητας του οργανισμού εξαιτίας των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των διφωσφονικών και της φτωχής αιμάτωσης των γνάθων να καταλήγει σε παρατεταμένη ροίμωξη και νέκρωση του οστού^{11,22}. Σε αυτό συνηγείται και το γεγονός ότι η επίπτωση της οστεονέκρωσης των γνάθων είναι αυξημένη σε περιοχές που καλύπτονται από λεπτό βλεννογόνο ή με ανατομικές ιδιομορφίες που ευνοούν τους τραυματισμούς, όπως οι εξοστώσεις¹⁵.

Επιδημιολογία

Μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων παρουσιάζουν οι ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ενδοφλέβια. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα που εξασφαλίζει η ενδοφλέβια χορήγηση, στη μεγαλύτερη ισχύ των φαρμακευτικών σκευασμάτων που χορηγούνται ενδοφλέβια, στην αυξημένη συχνότητα χορήγησής τους, στις υψηλότερες δόσεις, καθώς και στο ότι συνήθως χορηγούνται σε ογκολογικούς ασθενείς, των οποίων ο οργανισμός είναι ήδη επιβραβημένος από τη νόσο και από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που λαμβάνουν¹⁵.

Ο επιπολασμός της οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά ενδοφλέβια, κυμαίνεται από 0,8% έως 12%¹⁵. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα, ο επιπολασμός της οστεονέκρωσης των γνάθων σε πρόσφατη έρευνα βρέθηκε να κυμαίνεται από 0,05% έως 0,2% και να αυξάνεται στατιστικά σημαντικά μετά την παρέλευση τεσσάρων χρόνων από την έναρξη της λήψης τους, ενώ στους ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά για λιγότερο από δύομισι χρόνια δεν σημειώθηκε κανένα περιστατικό οστεονέκρωσης των γνάθων⁷. Σύμφωνα με άλλη έρευνα που διεξήχθη στην Αυστραλία, ο αντίστοιχος επιπολασμός ακόμη και στους ασθενείς στους οποίους είχε προηγηθεί εξαγωγή δοντιού, δεν ξεπέρασε το 0,34%²³. Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης των γνάθων αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του χρόνου θεραπείας, αφού ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι μεγάλος (μέχρι και δέκα χρόνια για τα νεώτερα φάρμακα) και η δράση τους αθροιστική⁵.

Παράγοντες κινδύνου

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών, παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης των γνάθων αποτελούν η ισχύς του φαρμακευτικού σκευάσματος, η οδός χορήγησης, η διάρκεια της θεραπείας (φαρμακοεξαρτώμενοι παράγοντες), η πραγματοποίηση οδοντοφατνιακών επεμβάσεων, η ύπαρξη εξοστώσεων ή εκσεσημασμένης έσω ροξής γραμμής, το ιστορικό φλεγμονώδους στοματικής νόσου (τοπικοί παράγοντες), η ηλικία, η φυλή, η διάγνωση κακοήθους νεοπλασματος, το είδος του και η συνύπαρξη οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης (δημογραφικοί και συστηματικοί παράγοντες)¹⁵.

Ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου αναφέρονται και η φτωχή στοματική υγιεινή, η σύγχρονη λήψη χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ή κορτικοστεροειδών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα¹⁵.

Συνήθως, η οστεονέκρωση των γνάθων εμφανίζεται μετά την πραγματοποίηση οδοντοφατνιακών επεμβάσεων, όπως χειρουργική περιοδοντίου και ενδοδοντική θεραπεία, τοποθέτηση εμφυτεύματος και κυρίως εξαγωγή δοντιού. Είναι, όμως, δυνατόν να εμφανιστεί και σε έδαφος φλεγμονώδους στοματικής νόσου, όπως προχωρημένης περιοδοντικής νόσου, ή κατόπιν τραυματισμού, ενώ δεν αποκλείεται να εμφανιστεί και αυτόματα^{3,16,24}.

Κλινική εικόνα

Κλινικά, παρατηρείται εκτεθειμένο νεκρωμένο οστό στο στοματικό περιβάλλον, που συνήθως περιβάλλεται από φλεγμαίνοντες μαλακούς ιστούς (εικ. 1 και 2). Η φλεγμονή των μαλακών ιστών εκδηλώνεται με πόνο, ερυθρότητα, οίδημα, προκλήτη ή και αυτόματη αιμορραγία, ακόμη και πυόρροια. Άλλα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν διαταραχή της αισθητικότητας, αυξημένη κινητικότητα των γειτονικών δοντιών, ενώ εκτός από την περιοχή του εκτεθειμένου οστού μπορεί να συνυπάρχουν και ένα ή περισσότερα ενδοστοματικά συρίγγια²⁵⁻²⁸. Δεν αποκλείεται επίσης, η ύπαρξη ενός ενδοστοματικού συριγγίου, ή ενός μη επούλωμένου τραύματος να αποτελεί τη μοναδική εκδήλωση της οστεονέκρωσης²⁵. Σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις, μπορεί να παρατηρηθεί σχηματισμός εξωστοματικού συριγγίου ή και αποκόλυση οστού διαμέσου του δέρματος, σχηματισμός οστικών αποθιμμάτων και πρόκληση παθολογικού κατάγματος της γνάθου²⁵.

Ακτινογραφική εικόνα

Στα αρχικά στάδια της οστεονέκρωσης δεν παρατηρούνται παθολογικά ευρήματα. Καθώς εξελίσσεται η βλάβη, όταν η οστεονέκρωση ξεκινά από περιοχές όπου υπάρχουν δόντια, παρατηρείται διεύρυνση του περιρριζικού χώρου, ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια το οστό αποκτά «σκοροφαγώμενη» εμφάνιση. Οστεονέκρωση που συμβαίνει σε έδαφος μετεξακτικού φατνίου, μπορεί να έχει ακτινογραφική εικόνα μη επουλωμένου ή «επίμονου φατνίου» (persisting alveolar socket). Η τυπική ακτινογραφική εικόνα της οστεονέκρωσης των γνάθων είναι μία διάχυτη διαύγαση με ανώμαλα και ασαφή όρια, με ή χωρίς ακτινοσκοιρά οστικά αποθύμματα^{25,27}.

Ιστολογική εικόνα

Ιστολογική εξέταση του νεκρωμένου οστού αποκαλύπτει απουσία οστεοκυττάρων, κενές οστικές κρύπτες, ενώ οι μυελικοί χώροι και ο περιβάλλων οστίτης ιστός είναι δυνατόν να αποικίζονται από μικροοργανισμούς, όπως *Actinomyces sp.*, *Vielionella sp.*, *Eikenella sp.* και *Moraxella sp.*^{22,25,26}.

Άλλες επιπλοκές

Άλλες επιπλοκές της θεραπείας με διφωσφονικά που έχουν αναφερθεί, είναι η υπασβεστιαμία, κυρίως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών σε ασθενείς που πάσχουν από νόσους που χαρακτηρίζονται από υψηλού βαθμού οστική απορρόφηση, όπως νόσο του Paget και κακοήθη νεοπλασμάτα των οστών, σε ασθενείς που πάσχουν από μη διαγνωσμένο υποπαραθυρεοειδισμό, νεφρική ανεπάρκεια ή έλλειψη βιταμίνης



Εικ. 1. Κλινική εικόνα οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενή (γυναίκα 52 χρονών) που λάμβανε διφωσφονικά για τέσσερα χρόνια για οστεοπόρωση, μετά από παρασκευή του αριστερού πρώτου γομφίου της άνω γνάθου για στεφάνη (περίπτωση Φ. Τζέρμπου).

D. Επίσης μπορεί να εμφανισθεί οξεία φλεγμονώδης αντίδραση που συνοδεύεται από πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, πονοκεφάλους και συμπτώματα που προσομοιάζουν με αυτά της γρίπης, σε ασθενείς υπό θεραπεία με αμινοδιφωσφονικά όταν λαμβάνουν την πρώτη δόση. Ισχυρός μυοσκελετικός πόνος, ανεξάρτητος της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης, μπορεί να παρατηρηθεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, τόσο με τα ενδοφλέβια όσο και με τα από το στόμα χορηγούμενα διφωσφονικά. Έχουν επίσης αναφερθεί κοιλιακή ίνωση, οφθαλμικές φλεγμονές, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, κυρίως σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, και ερεθισμός ή διάβρωση του οισοφάγου, σε ασθενείς υπό θεραπεία με από το στόμα χορηγούμενα διφωσφονικά που πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή στένωση του οισοφάγου^{13,29}.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ασθενείς που πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με από το στόματος ή ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά

Όλοι οι ασθενείς πριν από την έναρξη της χορήγησης διφωσφονικών θα πρέπει να παραπέμπονται για οδοντιατρική εξέταση. Κάθε φλεγμονή των περιοδοντικών ιστών, καθώς και κάθε παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή θα πρέπει να εξαλειφεται. Ο ασθενής θα πρέπει να εκπαιδευτεί στην άσκηση καθημερινής και αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής. Ιδιαί-



Εικ. 2. Ακτινογραφική εικόνα οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενή (γυναίκα 52 χρονών) που λάμβανε διφωσφονικά για τέσσερα χρόνια για οστεοπόρωση, μετά από παρασκευή του αριστερού πρώτου γομφίου της άνω γνάθου για στεφάνη (περίπτωση Φ. Τζέρμπου).

τερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στη χρήση μαλακής οδοντόβουρτσας και στην άσκηση ήπιων δυνάμεων, ώστε να αποφεύγεται η πρόκληση οποιουδήποτε τραύματος στους μαλακούς ιστούς. Δόντια με κακή πρόγνωση θα πρέπει να εξάγονται. Εμφράξεις ή προσθετικές εργασίες με κακό τεχνα όρια που συμβάλλουν στην κατακράτηση οδοντικής μικροβιακής πλάκας θα πρέπει να διορθώνονται ή ακόμα και να αντικαθίστανται. Θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των τερηδόνων και των ενδοδοντικών προβλημάτων και αποκατάσταση των δοντιών, ενώ δόντια που δεν μπορούν να αποκατασταθούν θα πρέπει να εξάγονται. Η περιοδοντική θεραπεία, αν και όπου ενδείκνυται, θα πρέπει να περιλαμβάνει και χειρουργικές τεχνικές με σκοπό την εξάλειψη ή τη δραστική μείωση του βάθους των θυλάκων, ώστε σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα τακτικών επανεξετάσεων οι περιοδοντικοί ιστοί να μπορούν να διατηρηθούν σε υγιή κατάσταση^{3,5}. Οι εξαγωγές και οποιαδήποτε επεμβατική οδοντιατρική πράξη γενικότερα θα πρέπει να γίνεται με τον πλέον ατραυματικό τρόπο και παρέχοντας ικανό χρονικό διάστημα, ώστε πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά να έχει προχωρήσει η επούλωση των ιστών^{5,9,11,15}.

Ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά

Αρχικά, θα πρέπει να λαμβάνεται το ιατρικό και το οδοντιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Το ιατρικό ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την αιτία για την οποία ο ασθενής λαμβάνει διφωσφονικά, το φαρμακευτικό σκεύασμα, τη δοσολογία, καθώς και την αναμενόμενη διάρκεια θεραπείας με αυτό¹¹.

Ο κίνδυνος εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα για χρονικό διάστημα μικρότερο των τριών χρόνων, χωρίς παράλληλη λήψη άλλων φαρμάκων που παρεμβαίνουν στην οστική επούλωση, όπως χημειοθεραπευτικών ή κορτικοστεροειδών, είναι μικρός. Συνεπώς, για αυτούς τους ασθενείς δεν υπάρχουν περιορισμοί στο σχέδιο θεραπείας^{5,15}. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για την ύπαρξη ακόμη και μικρού κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων και να έχει εξασφαλιστεί η έγγραφη συγκατάθεσή τους στο προτεινόμενο σχέδιο θεραπείας¹¹. Σκοπός και σε αυτήν την περίπτωση είναι η αποκατάσταση της υγείας των οδοντικών και

περιοδοντικών ιστών και η εξασφάλιση συνθηκών που θα συντελέσουν στη διατήρησή της, σε συνδυασμό με ένα πρόγραμμα τακτικών επανεξετάσεων. Πριν την πραγματοποίηση οποιασδήποτε επεμβατικής οδοντιατρικής πράξης, αλλιά και μετά από αυτήν, μέχρι την ολοκλήρωση της επούλωσης, συστήνεται να πραγματοποιούνται πλύσεις του στόματος με αντισηπτικό στοματικό διάλυμα^{5,15,11}. Η αποτελεσματικότητα της χημειοπροφύλαξης στην πρόληψη της εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων δεν είναι τεκμηριωμένη και γίνεται με μοναδικό κριτήριο τον κίνδυνο επιμόλυνσης του τραύματος¹¹.

Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει διφωσφονικά για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών χρόνων, ή παράλληλα λαμβάνει και άλλα φάρμακα που παρεμβαίνουν στην οστική επούλωση, ο κίνδυνος εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων είναι αυξημένος^{5,15}.

Ως ενδεικτικός της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και κατ' επέκταση της οστικής αναδιαμόρφωσης έχει προταθεί ο δείκτης C-Terminal Telopeptide (CTX) πλάσματος. Ο δείκτης αυτός αντιπροσωπεύει τα επίπεδα ενός πεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου I, του C-Terminal Telopeptide, το οποίο απελευθερώνεται από τους οστεοκλάστες στο πλάσμα, κατά την απορρόφηση του οστού. Φυσιολογικές θεωρούνται τιμές άνω των 300pg/ml, ενώ τιμές μικρότερες των 150pg/ml είναι ενδεικτικές κάμψης της οστικής αναδιαμόρφωσης και συνεπώς αυξημένου κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων⁵.

Στη δεύτερη περίπτωση, διακοπή της χορήγησης των διφωσφονικών, αντικατάστασή τους με μη διφωσφονικά φάρμακα ή με ένα από τα λιγότερο δραστικά διφωσφονικά που δεν περιέχουν αμινοομάδα (μη αμινοδιφωσφονικά) κατόπιν συνεννόησης με το θεράποντα ιατρό του ασθενούς, για χρονικό διάστημα 3 έως 6 μηνών και επανάληψη της δοκιμασίας CTX, αποτελούν την ενδεδειγμένη λύση^{5,9,15}. Εάν η τιμή του δείκτη είναι μεγαλύτερη του ορίου αυξημένου κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, τότε το σχέδιο θεραπείας μπορεί να περιλαμβάνει και επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις. Η συνέχιση της χορήγησης των διφωσφονικών γίνεται όταν η επούλωση έχει προχωρήσει⁵. Στην κλινική πράξη, συνήθως εφαρμόζεται ο «κανόνας του 3», δηλαδή σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών ετών, διακόπτεται η χορήγηση των διφωσφονικών τρεις μήνες πριν την

πραγματοποίηση της χειρουργικής επέμβασης και συνεχίζεται τρεις μήνες μετά από αυτήν.

Εάν η διακοπή της χορήγησης των διφωσφονικών δεν είναι εφικτή, τότε οποιαδήποτε επεμβατική οδοντιατρική πράξη πραγματοποιείται μετά τη συνεκτίμηση πιθανού κόστους και οφέλους και έχοντας ενημερώσει τον ασθενή και εξασφαλίσει την έγγραφη συγκατάθεσή του^{5,9,15}.

Λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερθείσες οδηγίες, σε ασθενείς με ενεργό περιοδοντική νόσο, δεν υπάρχει περιορισμός στην εφαρμογή της φάσης ελέγχου της φλεγμονής. Εάν κατά την πρώτη επανεξέταση, μετά από 4 έως 6 εβδομάδες, κριθεί ότι δεν έχουν επιτευχθεί οι στόχοι της περιοδοντικής θεραπείας, τότε αυτή ολοκληρώνεται χειρουργικά με την πλιέον συντηρητική τεχνική (ανοικτή ριζική απόξεση). Παρόλο που η χειρουργική του οστού θα πρέπει να αποφεύγεται, ήπια διαμόρφωση της αρχιτεκτονικής του οστού μπορεί να γίνει όταν κρίνεται απαραίτητο, μεριμνώντας ώστε κατά τη συρραφή του τραύματος η κάλυψη του οστού να είναι πλήρης¹¹.

Ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με ενδοφλέβια χορηγούμενα διφωσφονικά

Έχει προταθεί ότι οι τρεις πρώτοι μήνες από την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης διφωσφονικών είναι ασφαλείς για οδοντιατρική εργασία, αφού η πιθανότητα πρόκλησης οστεονέκρωσης είναι πολύ χαμηλή σε αυτό το αρχικό χρονικό διάστημα. Μετά τους τρεις πρώτους μήνες οι πιθανότητες εμφάνισης οστεονέκρωσης αυξάνονται, οπότε οι θεραπευτικές επιλογές περιορίζονται³.

Η αξιολόγηση της οστικής αναδιαμόρφωσης μέσω της δοκιμασίας CTX και η διακοπή της χορήγησης των διφωσφονικών, εάν αυτή είναι εφικτή, εξακολουθούν να αποτελούν θεραπευτικές επιλογές, ωστόσο η πιθανότητα ανάκαμψης της οστικής αναδιαμόρφωσης είναι πολύ μικρότερη^{5,15}. Επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις ενέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης και πραγματοποιούνται μετά τη συνεκτίμηση κόστους και οφέλους και την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς. Πριν από οποιαδήποτε επεμβατική οδοντιατρική πράξη, πραγματοποιούνται πλύσεις του στόματος με αντισηπτικό στοματικό διάλυμα, οι οποίες συνεχίζονται και κατά τη διάρκεια της επούλωσης, μέχρι την ολοκλήρωσή της. Η τοποθέτηση εμφυτευμάτων αντενδείκνυται¹⁵.

Αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης των γνάθων είναι εξαιρετικά δύσκολη και αμφίβολης αποτελεσματικότητας. Η Αμερικανική Ακαδημία Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών (American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons - AAOMS) έχει θεσπίσει ένα πρωτόκολλο αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης των γνάθων, ανάλογο με το στάδιο εξέλιξης στο οποίο βρίσκεται (πίν. 2). Σύμφωνα με αυτό το πρωτόκολλο, οι οδηγίες αφορούν σε ασθενείς που βρίσκονται σε δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων και σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει οστεονέκρωση των γνάθων άηλιε άηλιε βαρύτητας και συμπτωματολογίας. Σε ασθενείς που βρίσκονται σε δυνητικό κίνδυνο, συστήνεται να ενημερώνονται για την ύπαρξη κινδύνου ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων, καθώς και για τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της επιπλοκής¹⁵.

Στην περίπτωση εμφάνισης οστεονέκρωσης των γνάθων, όταν τα διφωσφονικά λαμβάνονται από το στόμα, διακοπή της λήψης τους ή αντικατάστασή τους από άηλιε μη διφωσφονικά ή λιγότερο δραστικά διφωσφονικά φάρμακα (μη αμινοδιφωσφονικά) συνήθως ακολουθείται από αυτόματη βελτίωση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων⁵. Στην περίπτωση, όμως, που τα διφωσφονικά χορηγούνται ενδοφλέβια, η διακοπή της χορήγησης τους δεν έχει προβλεψίμα αποτελέσματα^{5,15}.

Εάν υπάρχουν οστικά απολήμματα, αυτά θα πρέπει να αφαιρούνται. Απόξεση ή εκτομή του νεκρωθέντος οστού θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς υπάρχει κίνδυνος νέκρωσης και του παρακείμενου νεοεκτιθέμενου οστού. Μερική εκτομή μπορεί να επιχειρείται σε εκτεταμένες περιοχές νεκρωμένου οστού, που αποτελούν αιτία ερεθισμού των παρακείμενων μαλακών ιστών, αποφεύγοντας, όμως, την αποκάλυψη επιπλέον οστού¹⁵.

Για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση δευτερογενών λοιμώξεων χορηγούνται συστηματικά αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, όπως πενικιλίνη, κεφαλεξίνη, κλινδαμικίνη ή φθοριοκινολόνες πρώτης γενιάς¹⁵. Για τη μείωση του μικροβιακού φορτίου του στόματος, συστήνονται πλύσεις με διάλυμα χλωρεξιδίνης 0,12%. Για την αντιμετώπιση του πόνου χορηγούνται αναλγητικά. Απαραίτητη είναι η συχνή παρακολούθηση, κάθε τρεις μήνες ή και συχνότερα^{5,9,10,15}.

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση της σχετιζόμενης με τη λήψη διφωσφονικών οστεονέκρωσης των γνάθων και προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση¹.

Στάδιο	Αντιμετώπιση / Θεραπεία
<p><i>Σε δυνητικό κίνδυνο:</i> Όχι εκτεθειμένο / νεκρωμένο οστό σε ασθενείς που έχουν λάβει διφωσφονικά από το στόμα ή ενδοφλέβια.</p>	Ενημέρωση του ασθενούς για τον κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης των γνάθων και για τα σημεία και τα συμπτώματα της επιπλοκής.
<p><i>Στάδιο 1:</i> Εκτεθειμένο / νεκρωμένο οστό σε ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί και δεν υπάρχει ένδειξη μόλυνσης.</p>	Αντιβακτηριακό στοματικό διάλυμα. Επανεξέταση ανά 3 μήνες. Ενημέρωση του ασθενούς και επαναξιολόγηση των ενδείξεων συνέχισης της χορήγησης διφωσφονικών.
<p><i>Στάδιο 2:</i> Εκτεθειμένο / νεκρωμένο οστό που έχει επιμορφωθεί (πόνος και ερύθημα στην περιοχή γύρω από το αποκαλυμμένο οστό, με ή χωρίς πυόρροια).</p>	Συμπτωματική θεραπεία με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά από το στόμα, όπως πενικιλιλίνη, κεφαλεξίνη, κλινδαμικίνη ή φθοριοκινολόνες πρώτης γενιάς. Αντιβακτηριακό στοματικό διάλυμα. Έλεγχος του πόνου.
<p><i>Στάδιο 3:</i> Εκτεθειμένο / νεκρωμένο οστό σε ασθενείς με πόνο, μόλυνση και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: παθολογικό κάταγμα, εξωστοματικό συρρίγγιο ή οστεόλυση επεκτεινόμενη μέχρι το χείλος της γνάθου.</p>	Μόνο επιφανειακή απόξεση για ανακούφιση του ερεθισμού των μαλακών ιστών. Αντιβακτηριακό στοματικό διάλυμα. Αντιβιοτική θεραπεία και έλεγχος του πόνου. Χειρουργική απόξεση / εκτομή, για αντιμετώπιση της μόλυνσης και του πόνου.
<p>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ: 1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> 2009,67 Suppl 1: 2-12</p>	

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πλην των επιπλοκών που είναι δυνατόν να προκύψουν κατά την περιοδοντική θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν πως η χορήγηση διφωσφονικών σε χαμηλές δόσεις σε ασθενείς που πά-

σχουν από περιοδοντίτιδα μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου και να βελτιώσει τα αποτελέσματα της συντηρητικής περιοδοντικής θεραπείας.

Οι Brunsvold και συν.³⁰ μελέτησαν την επίδραση των διφωσφονικών στο περιοδόντιο 27 πιθήκων στους οποίους είχαν προκαλέσει περιοδοντίτιδα. Διαίρεσαν τους πιθήκους σε τρεις ομάδες. Στις δύο χορήγησαν ενδοφλέβια αλενδρονάτη

0,05mg/kg και 0,25mg/kg αντίστοιχα, ενώ στην τρίτη εικονικό φάρμακο (placebo) κάθε δύο εβδομάδες, για 16 εβδομάδες. Μία εβδομάδα μετά την έναρξη της χορήγησης των φαρμάκων περιέδεσαν τους δεξιούς γομφίους και προγομφίους της κάτω γνάθου των πιθήκων όλων των ομάδων και τους επιμόλυναν με το βακτήριο *Porphyromonas gingivalis* για να προκαλέσουν περιοδοντίτιδα. Οι μετρήσεις του δείκτη πλάκας, του ουλίαικού δείκτη και του βάθους των θυλάκων δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Αντίθετα, οι ακτινογραφικές μετρήσεις της οστικής πυκνότητας έδειξαν στατιστικά σημαντική μικρότερη οστική απώλεια στην ομάδα που λάμβανε αιθενδρονάτη 0,05mg/kg σε σχέση με τις άλλες δύο.

Η αιθενδρονάτη φάνηκε να επιδρά και στο ύψος του φατνιακού οστού. Οι Weinreb και συν.³¹, ως συνέχεια της προηγούμενης μελέτης, συνέκριναν το ύψος του φατνιακού οστού που περιεβλήθη τα δόντια του δεξιού ημιμορίου (πειραματική περιοδοντίτιδα) με τα αντίστοιχα του αριστερού ημιμορίου και διαπίστωσαν ότι το ύψος του φατνιακού οστού ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο για τις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και αιθενδρονάτη 0,25mg/kg. Αντίθετα, στην ομάδα που λάμβανε αιθενδρονάτη 0,05mg/kg, το ύψος του οστού δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ημιμορίων.

Διαπιστώθηκε έτσι, ότι η αιθενδρονάτη παρουσιάζει μία δόσοεξαρτώμενη ικανότητα να περιορίζει την οστική απορρόφηση και την απώλεια οστικής πυκνότητας.

Οι Cetinkaya και συν.¹² μελετώντας την επίδραση της ρισεδρονάτης σε αρουραίους στους οποίους είχαν προκαλέσει περιοδοντίτιδα, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση ρισεδρονάτης μπορεί να αναστείλει την οστική καταστροφή που προκαλεί η περιοδοντίτιδα, ωστόσο η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εξαρτάται περισσότερο από τη χρονική της διάρκεια, παρά από τη δόσολογία του φαρμάκου. Η οστική απορρόφηση δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στις ομάδες που λάμβαναν ρισεδρονάτη 0,1mg/kg και 1mg/kg πέντε ημέρες την εβδομάδα για τρεις εβδομάδες, ενώ αντίθετα η οστική απορρόφηση που παρουσίασαν οι ομάδες που λάμβαναν ρισεδρονάτη για τρεις εβδομάδες ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη, σε σχέση με αυτές που λάμβαναν ρισεδρονάτη για οκτώ εβδομάδες με την ίδια συχνότητα.

Αναστολή της οστικής καταστροφής που προκαλεί η περιοδοντίτιδα μπορεί να επιτευχθεί και με τοπική χορήγηση διφωσφονικών^{10,32,33}.

Η επίδραση των διφωσφονικών στο περιοδοντίτιο μελετήθηκε και σε σκύλους που έπασχαν από περιοδοντίτιδα. Οι Reddy και συν.³⁴ μελέτησαν 16 σκύλους με μέσης βαρύτητας έως προχωρημένη περιοδοντίτιδα για έξι μήνες. Οι σκύλοι κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες, που λάμβαναν από του στόματος αιθενδρονάτη 3,0mg/kg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα, μία φορά την εβδομάδα. Οι ερευνητές για να μελετήσουν την επίδραση των διφωσφονικών στην οξεία και στη χρόνια φάση της νόσου, κατά τους τρεις πρώτους μήνες προκάλεσαν έξαρση της νόσου περιδένοντας τα υπό μελέτη δόντια. Μελετώντας ιστολογικά την οστική πυκνότητα κατέγραψαν κατά τους τρεις πρώτους μήνες απώλεια οστού που δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Μετά την αφαίρεση των περιδέσεων, παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες αύξηση της οστικής πυκνότητας, που στην ομάδα που λάμβανε αιθενδρονάτη ξεπέρασε και την οστική πυκνότητα που είχε καταγραφεί στην αρχή της μελέτης. Στο τέλος των έξι μηνών, η οστική πυκνότητα της ομάδας που λάμβανε αιθενδρονάτη ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ($p < 0,001$). Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη του ύψους του οστού με την τεχνική της ψηφιακής αφαιρετικής ακτινογραφίας. Κατά τους τρεις πρώτους μήνες, οστική απώλεια παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες. Μετά την αφαίρεση των περιδέσεων, ωστόσο, ενώ το ύψος του οστού εξακολούθησε να μειώνεται στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο με μειωμένο ρυθμό, στην ομάδα που λάμβανε αιθενδρονάτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του ύψους του οστού, που στο τέλος των έξι μηνών πλησίασε στα επίπεδα που είχαν καταγραφεί στην αρχή.

Την επίδραση της αιθενδρονάτης στη μάζα του φατνιακού οστού μελέτησαν οι Jeffcoat και συν.³⁵ σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο. Χορηγήθηκε αιθενδρονάτη 70 mg/εβδ. για δύο χρόνια. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορά στην οστική πυκνότητα του φατνιακού οστού μεταξύ των ομάδων που έπαιρναν αιθενδρονάτη και placebo. Η μόνη διαφορά αφορούσε στα άτομα με χαμηλή αρχικά πυκνότητα ενασβεστίωσης του οστού της κάτω γνάθου, όπου η αιθενδρονάτη σημαντικά μείωσε την οστική απώλεια, κάτι που δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογικά αρχικά επίπεδα πυκνότητας ενασβεστίωσης του φατνιακού οστού της κάτω γνάθου.

Σε άλλη μελέτη οι Lane και συν.³⁶ κατέταξαν 70 ασθενείς με μέσης βαρύτητας έως προχωρημένη περιοδοντίτιδα σε δύο ομάδες. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, αποτρύγωση και ριζική απόξεση, την οποία ακολούθησαν επανεξετάσεις κάθε τρεις μήνες. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας λάμβαναν ειδικό φάρμακο, ενώ της δεύτερης ομάδας αιενδρονάτη 10mg/kg ή ρισενδρονάτη 5mg/kg. Στους ασθενείς που λάμβαναν αιενδρονάτη, στη συνέχεια χορηγήθηκε ρισενδρονάτη εξαιτίας της διακοπής της διαθεσιμότητας της αιενδρονάτης. Οι ερευνητές μελέτησαν το επίπεδο κλινικής πρόσφυσης, το βάθος των θυλάκων, την αιμορραγία κατά την ανίχνευση και ακτινογραφικά την οστική πυκνότητα στην αρχή, στους 6 και στους 12 μήνες. Όσον αφορά στο επίπεδο κλινικής πρόσφυσης, ο αριθμός των περιοχών που παρουσίασαν βελτίωση του επιπέδου κλινικής πρόσφυσης κατά δύο ή περισσότερα χιλιοστά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικός ανάμεσα στις δύο ομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες. Αντίθετα, κατά τους επόμενους 6 μήνες η διαφορά αυτή έγινε στατιστικά σημαντική για τις περιοχές με αρχόμενη και μέσης βαρύτητας προσβολή, αλλά όχι και για αυτές με προχωρημένη. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μέτρηση του βάθους των θυλάκων. Στατιστικά σημαντική ήταν και η διαφορά του ουλικού δείκτη ανάμεσα στις δύο ομάδες ενώ η χορήγηση διφωσφονικών δεν φάνηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά το ύψος του φατνιακού οστού ή την οστική πυκνότητα. Η επίδραση της αιενδρονάτης στους κλινικούς δείκτες δεν έγινε αντιληπτή παρά μόνο κατά το δεύτερο εξάμηνο, καθώς, όπως υποστήριξαν οι ερευνητές, κατά το πρώτο εξάμηνο υπερκεράστηκε από την επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας. Το ύψος του φατνιακού οστού και η οστική πυκνότητα δεν φάνηκε να επηρεάζονται, γεγονός που αποδόθηκε πιθανά στο μικρό αριθμό των ασθενών και στο μικρό χρονικό διάστημα που παρακολούθηθηκαν.

Η μελέτη των Lane και συν.³⁶ μπορεί να συγκριθεί στο σχεδιασμό με την πολύ πρόσφατη μελέτη των Graziani και συν.³⁷, με μόνες διαφορές τη χρονική διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (12 και 6 μήνες αντίστοιχα) και στο διφωσφονικό φάρμακο που χορηγήθηκε.

Στη μελέτη των Graziani και συν.³⁷ για πρώτη φορά χορηγήθηκε το διφωσφονικό νεριδρονάτη (neridronate) ενδομυϊκά (12,5mg/εβδ. επί 3 μήνες) σε 30 ασθενείς με προχωρημένη περιοδοντί-

τιδα ενώ 30 άτομα στην ομάδα μαρτύρων με την ίδια βαρύτητας περιοδοντική νόσο έλαβαν placebo. Σε όλα τα άτομα προηγήθηκε μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία με αποτρύγωση και ριζικές αποξέσεις.

Οι δύο μελέτες συμφωνούν στα αποτελέσματα των 6 μηνών χωρίς κάποιο επιπρόσθετο όφελος στις κλινικές παραμέτρους (δείκτης πλάκας, δείκτης αιμορραγίας, θύλακοι, υφίζήσεις, κλινικό επίπεδο πρόσφυσης) στις ομάδες που χορηγήθηκαν διφωσφονικά σε σχέση με τους μαρτυρες.

Αντίθετα, τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών δεν συμφωνούν με τα αντίστοιχα δύο άλλων μελετών στις οποίες αξιολογήθηκε η επίδραση της αιενδρονάτης σε περιοδοντικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση για το ίδιο διάστημα παρακολούθησης (6 μήνες)^{38,39}. Οι πιθανές ερμηνείες κατά τους Graziani και συν.³⁷ για τις διαφορές στο θεραπευτικό αποτέλεσμα πιθανά να αφορούν: α) στους διαφορετικούς πληθυσμούς χορήγησης των διφωσφονικών (υγιή άτομα / άτομα μετά την εμμηνόπαυση ή με ΣΔ), β) στο ότι δεν είναι γνωστή η δράση της νεριδρονάτης στις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), ενώ η αιενδρονάτη υπορρυθμίζει την παραγωγή τους με αποτέλεσμα να αναχαιτίζεται η περιοδοντική καταστροφή και γ) στο ότι η νεριδρονάτη πιθανά να εμφανίζει δοσοεξαρτώμενη δράση (αύξηση - μείωση) στη βιοσυνθετική δραστηριότητα των οστεοβλαστών στον κύκλο οστική απορρόφηση - οστική εναπόθεση. Ενδεχομένως, η χορήγηση διφωσφονικών σε άτομα με μειωμένη ικανότητα επούλωσης και υψηλή ευαισθησία στην περιοδοντική νόσο, μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση, κλινικά μικρή αλλά στατιστικά σημαντική^{38,39}. Να τονισθεί επίσης ότι τα όποια θετικά αποτελέσματα στη μελέτη των Lane και συν.³⁶ εμφανίσθηκαν στους 12 μήνες μετά τη θεραπεία. Πιθανόν, στο διάστημα των 6 μηνών το κλινικό όφελος από την αποτρύγωση και τη ριζική απόξεση να καθύπτει το όποιο όφελος από τη συμπληρωματική χορήγηση των διφωσφονικών^{36,37}.

Η χρονική διάρκεια χορήγησης διφωσφονικών συμπληρωματικά της περιοδοντικής θεραπείας, η πιθανή δοσοεξαρτώμενη δράση των διφωσφονικών και η ευαισθησία των ασθενών στην περιοδοντική νόσο, πιθανά είναι οι παράγοντες που δικαιολογούν όχι μόνο τις διαφορές στην επίδραση των διφωσφονικών στο θεραπευτικό αποτέλεσμα της περιοδοντίτιδας, αλλά και στη μη εμφάνιση

οστεονέκρωσης των γνάθων στους ασθενείς αυτούς.

Σε καμία μελέτη χορήγησης διφωσφονικών συμπληρωματικά της περιοδοντικής θεραπείας σε ανθρώπους, δεν αναφέρθηκε περίπτωση οστεονέκρωσης των γνάθων, παρόλο που η χορηγούμενη δόση των διφωσφονικών ήταν παρόμοια με αυτή που χορηγείται στη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Συμπερασματικά, οι έρευνες της χορήγησης διφωσφονικών στην περιοδοντική θεραπεία έχουν δείξει αντικρουόμενα, αλλά μάλλον θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την κατάδειξη της αποτελεσματικότητάς τους στην πρόληψη ή αναστολή της οστικής απορρόφησης που προκαλεί η περιοδοντίτιδα και τη διερεύνηση της δυνατότητας σύστασης ενός αντίστοιχου θεραπευτικού πρωτοκόλλου, δεδομένων και των πρόσφατων δεδομένων που συσχετίζουν τη χορήγησή τους με την εμφάνιση οστεονέκρωσης των γνάθων.

SUMMARY

T. KONDYLIS, A. KATSIMIGA, V. PANIS

BISPHOSPHONATES AND PERIODONTAL TREATMENT

STOMATOLOGIA 2011,68(1): 20-34

Bisphosphonates are pharmacological agents that are used for the treatment of Paget's disease, multiple myeloma, bone metastases of malignant neoplasms and, recently, of osteoporosis. They have the ability to restrict bone resorption by attaching to the surface of the hydroxyapatite crystals and restricting the activity of the osteoclasts. Their ability to restrict bone resorption probably make them useful in the treatment of periodontitis. Nevertheless, patients who are receiving bisphosphonates may present osteonecrosis of the jaws, mainly after a dental surgery such as tooth extraction or periodontal therapy. This complication is primarily related to the more drastic intravenously administered bisphosphonates, without excluding its appearance in patients who receive oral bisphosphonates. The pathogenetic mechanism of the osteonecrosis of the jaws has not been fully clarified. The treatment of osteonecrosis of

the jaws is particularly difficult. Particular value is placed on the prevention which is based on the eradication of possible sites of infection before the initiation of the treatment with bisphosphonates. After the initiation of the treatment with bisphosphonates, acute problems are faced with a focus on eradicating sites of infection in an effort to minimize the possibility of provoking osteonecrosis. In this review, the up-to-date data for the danger of the appearance of osteonecrosis of the jaws in patients who are receiving bisphosphonates will be presented on the one hand, and on the other hand whether periodontal disease forms a risk factor for the appearance of osteonecrosis of the jaws in these patients. Treatment guidelines for periodontal patients who are about to begin or are already under treatment with orally or intravenously administered bisphosphonates will be presented and the recommended treatment of osteonecrosis of the jaws will be discussed. Finally, the studies in which low doses of bisphosphonates are administered as adjunctive means in the treatment of periodontal diseases will be mentioned and where research in this field is today given the connection of bisphosphonates with osteonecrosis of the jaws.

KEY WORDS: Bisphosphonates, Osteonecrosis of the jaws, Periodontitis, Periodontal therapy.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LANG NP, LOE H. Clinical management of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1993,2: 128-139
2. TENENBAUM HC, SHELEMAY A, GIRARD B, ZOHAR R, FRITZ PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol* 2002,73: 813-822
3. ΜΟΥΖΑΚΙΤΗ Ε, ΠΕΠΕΛΑΣΗ Ε. Οστεονέκρωση προκαλούμενη από διφωσφονικά. Αιτιολογία, διάγνωση, πρόληψη και αντιμετώπιση. *Οδοντοστομ Πρόοδ* 2009,63: 249-269
4. HAIMOV-KOCHMAN R, KOCHMAN T, STABHOLZ A, HOCHNER-CELINKIER D. Bisphosphonate and Estrogen Replacement Therapy for Postmenopausal Periodontitis. *IMAJ* 2004,6: 173-177
5. MARX R, CILLO J, ULLOA J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and

- treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007,65: 2397-2410
6. NASE JB, SUZUKI JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *JADA* 2006,137: 1115-1119
 7. LO J, O'RYAN F, GORDON N, YANG J, HUI R, MARTIN D et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010,68: 243-253
 8. MARX R, SAWATARI Y, FORTIN M, BROUMAND V. Bisphosphonate-induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005,63: 1567-1575
 9. DIEL I, FOGELMAN I, AI-NAWAS B, HOFFMEISTER B, MIGLIORATI C, GLIGOROV J et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007,64: 198-207
 10. MENEZES A, ROCHA FA, CHAVES H, CARVALHO C, RIBEIRO R, BRITO GA. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2005,76: 1901-1909
 11. OTTO S, HAFNER S, MAST G, TISCHER T, VOLKMER E, SCHIEKER M et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010,68: 1158-1161
 12. CETINKAYA BO, KELES GC, AYAS B, GURGOR P. Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats. *J Periodontol* 2008,79: 1950-1961
 13. MIGLIORATI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN PL, SIEGEL MA, WOO S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005,136: 1658-1674
 14. MARGARONE AA, CAMPBELL JH, MARKIEWICH MM, JOSEPH E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005,136: 1669-1674
 15. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009,67 Suppl 1: 2-12
 16. WANG J, GOODGER NM, PROGREL MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 61: 1104-1107
 17. MARX RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003,61: 1115-1117
 18. ALLEN MR. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties and extraction healing. *Odontology* 2011,99: 8-17
 19. AGBALLO TL, FELSENFELD AL, TETRADIS S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010,68: 959-963
 20. BARON R, FERRARI S, RUSSELL RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2010, doi: 10.1016/j.bone.2010.11.020
 21. KYRGIDIS A, TOULIS KA. Denosumab - related osteonecrosis of the jaws (letter). *Osteoporos Int* 2011,22: 369-370
 22. SIDDIQI A, PAYNE A, ZAFAR S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009,108: e1-e8
 23. MAVROKOKKI T, CHENG A, STEIN B, GOSS A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007,65: 415-423
 24. HERBOZO P, BRIONES D, FERRES A, TORREALBA R. Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007,65: 1650-1654
 25. ΡΩΜΑΝΟΣ Γ, ΚΟΝΣΟΛΑΚΗ Ε, ΧΑΤΖΗΜΑΝΩΛΗΣ Π. Οστεονέκρωση των γνάθων από ρήψη διφωσφονικών. Αναφορά σε 24 περιπτώσεις. *Ελλην Στομ Χρον* 2009,53: 243-252
 26. THUMBIGERE-MATB V, SABINO M, GOPALAKRISHNAN R, HUCKAHAY S, DUDEK A, BASU S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009,67: 1904-1913
 27. KUMAR V, PASS B, GUTTENBERG S, LUDLOW J, EMERY R, TYNDALL D et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc* 2007,138: 602-609
 28. DRAKE MT, CLARKE BL, KHOSLA S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008,83: 1032-1045
 29. ADA. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy - Expert panel recommendations. July 2008 www.ada.org/sections/professionalResources/pdfs/topics_osteonecrosis_bisphosphonate_report.pdf - 2010-03-29
 30. BRUNSVOLD MA, CHAVES ES, KORNMAN KS, AUFDEMORTE TB, WOOD R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol* 1992,63: 825-830

31. WEINREB M, QUARTUCCIO H, SEEDOR JG, AUFDEMORTE TB, BRUNSVOLD MB, CHAVES E et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodont Res* 1994,29: 35-40
32. MITSUTA T, HORIUCHI H, SHINODA H. Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis. *J Periodontol* 2002,73: 479-486
33. GOYA J, PAEZ H, MANDALUNIS P. Effect of topical administration of monosodium olpadronate on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2006,77: 1-6
34. REDDY MS, WEATHERFORD TW, SMITH A, WEST BD, JEFFCOAT MK, JACKS TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol* 1995,66: 211-217
35. JEFFCOAT MK, CIZZA GJ, Joe SHIN W, GENCO R, LOMBARDI A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007,9/3: 70-76
36. LANE N, ARMITAGE GC, LOOMER P, HSIEH S, MAJUMDAR S, WANG H-Y et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005,76: 1113-1122
37. GRAZIANI F, CEI S, GUERRERO A, La FERLA F, VANO M, TONETTI M et al. Lack of short-term adjunctive effect of systemic neridronate in non-surgical periodontal therapy of advanced generalized chronic periodontitis: an open label-randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009,36: 419-427
38. ROCHA M, NAVA LE, VAZQUEZ De La TORRE CJ, SANCHEZ-MARIN F, GARAY-SEVILLA ME, MALACARA JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2001,72: 204-209
39. ROCHA ML, MALACARA JM, SANCHEZ-MARIN FJ, VAZQUEZ De La TORRE CJ, FAJARDO ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004,75: 1579-1585

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Βασίλης Πανής
Θηβών 2, Γουδί
115 27 ΑΘΗΝΑ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΔΟΝΤΙΝΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ LASER CO₂. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ.

Ε. ΓΕΩΡΓΙΟΥ*, Ν. ΣΟΛΔΑΤΟΣ**, Σ. ΣΙΛΒΕΣΤΡΟΣ***

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οδοντινική ευαισθησία είναι μία οδυνηρή κλινική κατάσταση, η οποία εμφανίζεται στην περιοχή του αυχένα των δοντιών, γι' αυτό και αναφέρεται ευρέως και ως αυχενική ευαισθησία. Δύναται να αποτελέσει σύμπτωμα ικανό, ώστε να οδηγήσει τον ασθενή σε αναζήτηση οδοντιατρικής φροντίδας και συνδέεται με την ύπαρξη αποκαθυμμένης οδοντίνης στο στοματικό περιβάλλον. Στους περιοδοντικούς ασθενείς είναι συνέπεια της απώλειας πρόσφυσης και της έκθεσης της ριζικής επιφάνειας στο στοματικό περιβάλλον. Ωστόσο, εξίσου συχνά είναι επακόλουθο της περιοδοντικής θεραπείας τόσο μετά τη ριζική απόξεση, αλλά και μετά τη χειρουργική του περιοδοντίου. Ο σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση ενός σύγχρονου και αποτελεσματικού τρόπου συντηρητικής αντιμετώπισης της οδοντινικής ευαισθησίας, με την εφαρμογή laser CO₂. Θα παρουσιαστεί αντίστοιχο κλινικό περιστατικό και ταυτόχρονα θα γίνει αναφορά στα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα γύρω από το θέμα. Το κλειδί στην αποτελεσματική και άμεση θεραπεία της οδοντινικής ευαισθησίας με laser έγκειται στην επιλογή του κατάλληλου μήκους κύματος και των κατάλληλων ενεργειακών ρυθμίσεων. Η θεραπεία με laser CO₂ προσφέρει σημαντική μείωση της ευαισθησίας από την πρώτη εφαρμογή και σε μεγάλο ποσοστό πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων μετά τη δεύτερη θεραπευτική συνεδρία. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου αποδίδεται σε μία επιφανειακή τήξη της επιφάνειας της οδοντίνης σε περιβάλλον φθοριούχου γέλης, η οποία οδηγεί σε σύγκλιση των εκτεθειμένων οδοντινοσωληναρίων. Όπως συμβαίνει και σε όλα τα οδοντικά και μη προβλήματα, η πρόληψη του εκάστοτε φαινομένου εξακολουθεί να αποτελεί την «αποτελεσματικότερη όλων θεραπειών». Επομένως, η ενημέρωση των ασθενών τόσο σχετικά με τους εκλυτικούς και επιβαρυντικούς παράγοντες, όσο και με την πιθανότητα να εμφανιστεί η ενόχληση αυτή κατά την περιοδοντική θεραπεία, κρίνεται απολύτως απαραίτητη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οδοντινική ευαισθησία είναι μία οδυνηρή κλινική κατάσταση, η οποία εμφανίζεται στην περιοχή του αυχένα των δοντιών, γι' αυτό και αναφέρεται ευρέως και ως αυχενική ευαισθησία. Δύναται να αποτελέσει σύμπτωμα ικανό ώστε να οδηγήσει τον ασθενή σε αναζήτηση οδοντιατρικής φροντίδας. Συνδέεται με την ύπαρξη αποκαθυμ-

μένης οδοντίνης στο στοματικό περιβάλλον. Ορίζεται ως «σύντομος, έντονος και οξύς πόνος, ο οποίος προκαλείται μετά από επίδραση ερεθισμάτων θερμικών, χημικών, μηχανικών ή και οσμωτικών, στην εκτεθειμένη οδοντίνη, και δεν αποδίδεται σε καμία μορφή οδοντινικής βλάβης»^{1,2}. Σημαντικό να αναφερθεί ότι δεν είναι όλες οι εκτεθειμένες επιφάνειες της οδοντίνης ευαίσθητες και δεν είναι εξίσου οξεία η αντίδραση σε όλα τα ερεθίσματα³.

Ανατρέχοντας στα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα, το πρόβλημα της ευαισθησίας οδοντίνης φαίνεται να είναι αρκετά σύννηθες. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 8% μέχρι 57% του πληθυσμού, ενώ στους περιοδοντικούς ασθενείς αγγίζει το 84%. Στους περιοδοντικούς ασθενείς είναι συνέπεια της απώλειας πρόσφυσης και της έκθεσης της ριζικής επιφάνειας στο στοματικό περι-

* Οδοντίατρος - Περιοδοντολόγος, ειδικευθείσα στις ενδοστοματικές εφαρμογές laser, Πανεπιστήμιο Βιέννης, Αυστρία.

** Οδοντίατρος, Υποψήφιος Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

*** Οδοντίατρος, Περιοδοντολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

βάλλων λόγω της νόσου. Ωστόσο όμως, εξίσου συχνά είναι επακόλουθο της περιοδοντικής θεραπείας τόσο μετά τη ριζική απόξεση, αλλήλ και μετά τη χειρουργική του περιοδοντίου. Τα τελευταία χρόνια η νόσος προσβάλλει σε εξίσου σημαντικό ποσοστό όλες τις ηλικίες, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο φύλων^{1,4,5}.

Ο σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση ενός σύγχρονου και αποτελεσματικού τρόπου συντηρητικής αντιμετώπισης της οδοντικής ευαισθησίας, με την εφαρμογή laser CO₂. Θα παρουσιαστεί αντίστοιχο κλινικό περιστατικό και ταυτόχρονα θα γίνει αναφορά στα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα γύρω από το θέμα.

ΟΔΟΝΤΙΝΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

Παράγοντες

Οι παράγοντες που ευθύνονται για την εμφάνιση της οδοντικής ευαισθησίας αναφέρονται στον πίνακα 1^{2,6}. Η αιτιολογία των υφιστάσεων είναι ο χρόνιος τραυματισμός από την κακή τεχνική βουρτσίσματος των δοντιών, η υψηλή πρόσφυση χαλινού, η ύπαρξη λεπτού βιότυπου του περιοδοντίου, ορισμένες έξεις που έχουν ως αποτέλεσμα χρόνιο τραυματισμό των ούλων, η έντονη παρειακή ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών κ.ά.^{2,6}. Η υπερευαισθησία οδοντίνης μπορεί επίσης να εκδηλωθεί αμέσως μετά την περιοδοντική θεραπεία (ριζική απόξεση, χειρουργική του περιοδοντίου). Σημαντικό ρόλο στην ένταση της συμπτωματολογίας διαδραματίζει η κατάσταση των στομίων των αποκαλυμμένων οδοντιοσωληναρίων⁷. Έχει αναφερθεί ότι η εκτεθειμένη οδοντίνη, στην οποία τα στόμια των οδοντιοσωληναρίων είναι ανοικτά, παρουσιάζει εντονότερου βαθμού ευαισθησία από τις περιοχές της οδοντίνης στις οποίες τα στόμια ήταν κλειστά. Αξιοσημείωτο είναι, ότι στις επιφάνειες οδοντίνης που παρουσιάζουν συμπτωματολογία υπερευαισθησίας, ο αριθμός των ανοικτών στομίων των οδοντιοσωληναρίων είναι 8 φορές μεγαλύτερος, συγκριτικά με τις μη ευαίσθητες περιοχές⁸.

Μηχανισμός

Έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες, ως εξήγηση του μηχανισμού εμφάνισης της οδοντικής ευαισθησίας. Οι επικρατέστερες βιβλιογραφικά είναι οι ακόλουθες τρεις: η υδροδυναμική θεωρία του Brannstrom, η θεωρία νεύρωσης της οδοντίνης και η θεωρία των οδοντοβλαστών.

Η υδροδυναμική θεωρία του Brannstrom είναι η επικρατέστερη, καθώς ερμηνεύει πληρέστερα το μηχανισμό πρόκλησης του πόνου κατά την οδοντική ευαισθησία. Αναφέρει ότι η επίδραση εξωγενών ερεθισμάτων στην αποκαλυμμένη οδοντίνη προκαλεί υδροδυναμικές μεταβολές του υγρού των οδοντιοσωληναρίων. Η κίνηση του υγρού μέσα στα οδοντιοσωληνάκια διεγείρει μηχανικά τις περιφερικές νευρικές απολήξεις του πολφού, και κυρίως τις ίνες α- και c-. Το κρύο και τα ωσμωτικά διαλύματα προκαλούν τη μετακίνηση του υγρού των οδοντιοσωληναρίων προς την εξωτερική επιφάνεια της οδοντίνης. Αντίθετα, το θερμό και η πίεση φαίνεται να προκαλούν μετακίνηση του υγρού από την οδοντίνη προς τον πολφό. Καθώς μεταβάλλεται η κατεύθυνση ροής του οδοντικού υγρού, η οδοντίνη εμφανίζεται να αντιδρά στα ερεθίσματα με τη μορφή πόνου^{8,9}.

Η θεωρία νεύρωσης της οδοντίνης υποστηρίζει τον άμεσο ερεθισμό των νευρικών απολήξεων από τα αληγογόνα ερεθίσματα, καθώς σύμφωνα με την εν λόγω θεωρία, οι νευρικές απολήξεις εκτείνονται μέχρι την ένωση αδαμαντίνης-οδοντίνης. Επειδή όμως τα ερευνητικά και κλινικά δεδομένα για να την υποστηρίξουν κρίνονται ανεπαρκή, η θεωρία αναφέρεται πλέον μόνο για ιστορικούς λόγους¹⁰.

Τέλος, η θεωρία των οδοντοβλαστών παρουσιάζει επίσης αδύνατα σημεία και αμφισβητείται. Υποστηρίζει ότι οι οδοντοβλάστες μαζί με τις αποφυάδες τους, δρουν ως μεταβιβαστές ερεθισμάτων από την εκτεθειμένη οδοντίνη προς τον πολφό¹¹.

Αντιμετώπιση:

Η αντιμετώπιση της οδοντικής ευαισθησίας συνίσταται στην εφαρμογή συντηρητικών αλλήλ και επεμβατικών τεχνικών. Η επιλογή κάθε φορά της πλέον κατάλληλης θεραπευτικής τεχνικής γίνεται ανάλογα με τη βαρύτητα και το ιστορικό της βλάβης^{1,3}.

Στις μη επεμβατικές τεχνικές ανήκουν η τοπική εφαρμογή σκευασμάτων απευαισθητοποίησης υπό μορφή κρέμας ή γέλης, η τοποθέτηση συγκολλητικού παράγοντα ή βερνικιού, χωρίς την τροποποίηση της επιφάνειας της οδοντίνης, η ιοντοφόρηση και η χρήση των laser¹². Όσον αφορά στην ιοντοφόρηση, επιδιώκεται η διάχυση ιόντων της απευαισθητοποιητικής ουσίας (συνήθως φθοριούχες ενώσεις) μέσα στα οδοντιοσωληνάκια, με τη χρήση ηλεκτρικού ρεύματος. Δεν έχει διευκρινιστεί όμως εάν οι ευεργετικές δράσεις οφεί-

Πίνακας 1. Παράγοντες που προάγουν την εμφάνιση της οδοντινικής ευαισθησίας.

1. Υφίζηση των ούλων.
2. Απώλεια περιοδοντικών ιστών λόγω ύπαρξης περιοδοντικής νόσου.
3. Περιοδοντική θεραπεία.
4. Αυχενικές βλάβες μη τερηδονικής αιτιολογίας (αποτριβές, διαβρώσεις, αποσπάσεις).
5. Δομική δυσπλασία της αδαμαντινοστεϊνικής ένωσης.

βονται στους ίδιους παράγοντες ή στο ηλεκτρικό ρεύμα, ή εάν η ένταση του ρεύματος που εφαρμόζεται επαρκεί ώστε να μεταβάλλει τη ροή του αίματος στον πολφό και τη ροή του υγρού στα οδοντινοσωληνάρια¹². Τα laser που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της οδοντινικής υπερευαισθησίας είναι χαμηλής και μεσαίας ισχύος³. Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως διοδικά laser, Nd:YAG, CO₂, excimer κ.ά. Η αποτελεσματικότητά τους έχει άμεση σχέση με την επιλογή του μήκους κύματος, την ισχύ, τη συχνότητα και το είδος των παλμών, σε συνδυασμό με τη μεθοδολογία εφαρμογής τους^{13,14}. Ο μηχανισμός δράσης των ακτίνων laser περιλαμβάνει την επίδρασή τους στο σύστημα οδοντίνης-πολφού. Τα διοδικά ενεργοποιούν τις οδοντινοβλάστες για την παραγωγή τριτογενούς οδοντίνης και έμφραξη των οδοντινοσωληναρίων. Τα μεσαίας ισχύος laser ωστόσο, τα οποία προσφέρουν άμεση ανακούφιση από τη συμπτωματολογία, δρουν προκαλώντας στένωση των οδοντινοσωληναρίων και αλληλαγή της κατεύθυνσής τους, μέσω τήξης των κρυστάλλων του υδροξυαπατίτη ή και παρεμβολή επί της αντλίας νατρίου - καλίου της κυτταρικής μεμβράνης για τη μετάδοση των νευρικών ώσεων¹⁴.

Στις επεμβατικές τεχνικές ανήκουν η τοποθέτηση συγκολλητικού παράγοντα ή βερνικιού μετά την παρασκευή κοιλότητας και η κάλυψη αυτής με έμφραξη υαλοϊονομερούς κονίας ή σύνθετης ρητίνης, η ενδοδοντική θεραπεία του εμπλεκόμενου δοντιού, αλλιώς και η κάλυψη της εκτεθειμένης οδοντίνης με την εφαρμογή μοσχευμάτων μαλακών ιστών σε συνδυασμό με κρημνούς μερικού ή ολικού πάχους, πλάγια ή μυλικά μετατοπιζόμενους (π्लाστική χειρουργική του περιοδοντίου). Ενδείκνυται σε περιπτώσεις που με την υπερευαισθησία, συνυπάρχει υφίζηση ή/και ανεπαρκής ζώνη προσπεφυκώτων ούλων, αρκεί οι ανατομικοί παράγοντες που σχετίζονται με το ύψος της μεσοδόντιας θηλής να το επιτρέπουν^{1,2,3,12}.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα, ηλικίας 25 ετών, προσήλθε με έντονη οδοντινική ευαισθησία, προκαλούμενη από το ψυχρό, στην περιοχή του αυχένα των δοντιών #24,25. Το ιατρικό και οδοντιατρικό της ιστορικό ήταν ελεύθερο, ενώ τα εμπλεκόμενα δόντια δεν παρουσίαζαν εμφράξεις ή τερηδόνες, κατάγματα, ή άλλα ευρήματα τα οποία θα διαφοροποιούσαν τη διάγνωση της οδοντινικής υπερευαισθησίας. Στην προστομακική επιφάνεια των δοντιών υπήρχε υφίζηση τύπου I κατά Miller, λόγω κακής τεχνικής βουρτσίσματος (εικ. 1). Στο αρχικό σχέδιο θεραπείας αποκλείστηκε από την ασθενή η πιθανότητα αντιμετώπισης των υφίξεσεων με τη βοήθεια της ουλοβλεννογόνιας χειρουργικής, για προσωπικούς λόγους. Ως εκ τούτου, η αρχική αντιμετώπιση του προβλήματος αφορούσε στην τροποποίηση και βελτίωση της στοματικής υγιεινής με ταυτόχρονη χρήση τοπικών απευαισθητοποιητικών παραγόντων. Ένα μήνα μετά την πρώτη αυτή θεραπευτική προσπάθεια, η συμπτωματολογία παρέμενε το ίδιο οξεία, χωρίς να παρουσιάζει τάσεις βελτίωσης. Επιλέχθηκε λοιπόν η αντιμετώ-



Εικ. 1. Η κλινική εικόνα της περιοχής #24-25, όπου παρατηρούνται οι υφίξεις τύπου I κατά Miller.



Εικ. 2. Εφαρμογή γέλης φθοριούχου κασσιτέρου στις περιοχές που θα εφαρμοστεί το laser.

πιση του προβλήματος με την εφαρμογή ακτινοβολίας laser CO₂ (10600nm), σύμφωνα με την τεχνική που περιγράφηκε πρώτα από τους Moritz και συν.¹⁵.

Να σημειωθεί ότι κατά την εφαρμογή του laser, απαραίτητη είναι η χρήση προστατευτικών γυαλιών για το συγκεκριμένο μήκος κύματος που κάθε φορά χρησιμοποιείται, όχι μόνο από τον επεμβαίνοντα, αλλά και από τον ασθενή, το βοηθό και γενικότερα όποιον παρευρίσκεται στο χώρο εφαρμογής της ακτινοβολίας laser.

Η θεραπευτική διαδικασία ξεκινάει με στίλβωση των οδοντικών επιφανειών με ελαστικό κυπελοειδές και γέλη φθορίου, αντί της κλασικής πάστας στίλβωσης. Κατόπιν τοποθετείται στις ευαίσθητες οδοντικές επιφάνειες ένα λεπτό στρώμα γέλης φθοριούχου κασσιτέρου (SnF₂) (εικ. 2) με τη βοήθεια βαμβακοφόρου στυλεού. Στη συνέχεια εφαρμόζεται το laser CO₂, μήκους κύματος 10600nm, σε ισχύ 0,5W και συχνότητα 100Hz (εικ. 3). Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Smart US20D CO₂ της εταιρείας DEKA (M.E.L.A SRL). Η εφαρμογή της ακτινοβολίας γίνεται κρατώντας την κεφαλή του laser σε απόσταση 5-10mm και διατηρώντας τη σε συνεχή κίνηση πάνω από την ευαίσθητη οδοντική επιφάνεια. Η σάρωση της οδοντικής ουσίας γίνεται 4 φορές από 8 δευτερόλεπτα για κάθε δόντι. Κάθε εφαρμογή laser ακολουθείται από διάλειμμα 8 δευτερολέπτων για να επέλθει ψύξη της οδοντικής επιφάνειας. Η εφαρμογή τοπικής αναισθησίας εξατομικεύεται, ανάλογα με τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας. Μετά την πρώτη εφαρμογή της ακτινοβολίας laser CO₂, η ευαισθησία μειώθηκε, όπως αναφέρει η ασθενής, σε σημαντικό βαθμό (εικ. 4). Ως εκ τούτου, η επανάληψη της διαδικασίας σε μία εβδομάδα κρίνεται απαραίτητη για την πλήρη α-



Εικ. 3. Η εφαρμογή του laser CO₂ στην περιοχή #24-25.

ντιμετώπιση του προβλήματος. Η ασθενής μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ανέφερε πλήρη και άμεση απουσία συμπτωματολογίας από τα δόντια #24,25 στο ψυχρό, και διατήρηση του αποτελέσματος ενάμιση χρόνο μετά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αναφερόμενη βελτίωση της ευαισθησίας με τη χρήση των laser κυμαίνεται από 50% έως 100%^{16,17}. Η αποτελεσματικότητά τους σχετίζεται άμεσα με την επιλογή του κατάλληλου μήκους κύματος στην κατάλληλη ισχύ και συχνότητα παλμών³. Οι Corona και συν., σε έρευνα διάρκειας ενός μηνός, με laser μήκους κύματος 660nm, έντασης 15mW και σε 5 εφαρμογές, παρατήρησαν μείωση της ευαισθησίας συγκρίσιμη με αυτή της χρήσης φθοριούχου σκευάσματος¹⁶.

Οι Ciaramicollì και συν., αναφέρουν ότι με την εφαρμογή μεσαίας ισχύος laser υπήρξε σημαντι-



Εικ. 4. Η περιοχή #24-25 μετά την ολοκλήρωση της εφαρμογής laser CO₂, όπου μειώθηκε η οδοντική ευαισθησία κατά 70%.

κή μείωση της ευαισθησίας μετά από τρεις διαδοχικές εφαρμογές¹⁸. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ότι όσο περισσότερες είναι οι εφαρμογές της ακτινοβολίας laser και όσο μεγαλύτερος ο χρόνος εφαρμογής, τόσο το αποτέλεσμα καθίσταται προβλέψιμο. Επιπλέον, ο χρόνος διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα μικρός και εκτείνεται μέχρι και 6 μήνες μετά.

Δύο διαφορετικές ερευνητικές ομάδες των Dilsiz και συν.¹⁹ και οι Maamary και συν.²⁰, πρόσφατα αναγνωρίζουν το Nd:YAG (1064nm) ως ένα αποτελεσματικό μήκος κύματος στην αντιμετώπιση της οδοντικής υπερευαισθησίας, συγκρινόμενο τόσο με την εφαρμογή φθοριούχων σκευασμάτων όσο και με τη χρήση διοδικού laser 685nm. Αν και ο σχεδιασμός των μελετών αυτών δεν συμπεριλαμβάνει την ταυτόχρονη με το laser χρήση φθοριούχου σκευάσματος, είναι αρκετά τεκμηριωμένος. Ωστόσο όμως, πρόκειται και στις δύο περιπτώσεις για πρώιμες έρευνες με βραχυπρόθεσμη μόνο αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και ανύπαρκτο χρόνο παρακολούθησης της διατήρησης αυτού^{19,20}.

Ωστόσο, αν και είναι λιγοστή η βιβλιογραφία σχετικά με το θέμα της αντιμετώπισης της οδοντικής υπερευαισθησίας με τη χρήση των laser, χαρακτηρίζεται από αρκετές ασάφειες. Οι ασάφειες αυτές σχετίζονται με το ακριβές μήκος κύματος που η κάθε μελέτη χρησιμοποίησε, τις ενεργειακές ρυθμίσεις και το ακριβές πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε, με ή χωρίς την ταυτόχρονη χρήση φθοριούχων σκευασμάτων, κ.ά. Επιπλέον, ο τρόπος αξιολόγησης της οδοντικής ευαισθησίας αποτελεί συγχυτικό παράγοντα, καθώς δεν υπάρχει κάποια κωδικοποίηση που θα αξιολογεί την ένταση και τη βαρύτητα του πόνου. Ο υποκειμενικός παράγοντας σε αυτή την περίπτωση βαρύνει σημαντικά στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τεχνικής.

Η χρήση του CO₂ laser είναι η πιο διαδεδομένη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οδοντικής ευαισθησίας. Η εφαρμογή του laser CO₂ πάνω στην ευαίσθητη οδοντική επιφάνεια, μπορεί να είναι είτε άμεση είτε έμμεση. Η άμεση εφαρμογή δεν εγγυάται τη μακρόχρονη διατήρηση του αποτελέσματος και η επιτυχία της είναι μόλις 50%²¹. Οι Moritz και συν., πρώτοι περιέγραψαν την έμμεση εφαρμογή του laser CO₂ με τη σύγχρονη τοποθέτηση φθοριούχου γέλης πάνω στην προς ακτινοβολήση ευαίσθητη οδοντική επιφάνεια. Η ταυτόχρονη αυτή εφαρμογή ακτινοβολίας laser και φθο-

ριούχου κασσιτέρου προσφέρει βιβλιογραφικά αποτελεσματική και τεκμηριωμένα μακρόχρονη διατήρηση του αποτελέσματος^{15,22,23}.

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η επιλογή του μήκους κύματος που θα εφαρμοστεί στη ριζική επιφάνεια και των ενεργειακών ρυθμίσεων χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, λόγω της αναπτυσσόμενης θερμοκρασίας επί της οδοντίνης, η οποία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον πολφό. Ως εκ τούτου, μήκη κύματος που χαρακτηρίζονται από την ιδιότητα να αυξάνουν τη θερμοκρασία της επιφάνειας στην οποία εφαρμόζονται, καλό θα είναι να αποφεύγονται²⁴. Επίσης, δεν αποτελούν ασφαλή ένδειξη τα μήκη κύματος της ομάδας Erbium, καθώς αλληλεπιδρούν αφαιρετικά με τη σκληρή οδοντική επιφάνεια, επομένως δεν προκαλούν το ίδιο αποτελεσματική σύγκληση των οδοντινοσωληναρίων, ανεξάρτητα εάν εφαρμόζονται με την άμεση ή την έμμεση τεχνική²⁴⁻²⁶. Ο χρόνος εφαρμογής της ακτινοβολίας πρέπει να επιλέγεται πολύ προσεκτικά και να υπολογίζεται σε κάθε περίπτωση το συνολικό ενεργειακό φορτίο που μεταφέρεται στο πάσχον σύμπλεγμα οδοντίνης-πολφού. Κάθε εφαρμογή laser πρέπει να ακολουθείται από χρονικό διάλειμμα ικανό να επέλθει ψύξη της προς θεραπεία ευαίσθητης περιοχής. Ο χρόνος ψύξης εξαρτάται από το χρησιμοποιούμενο κάθε φορά μήκος κύματος, τις θερμικές ιδιότητές του, τον τρόπο αλληλεπίδρασής του με τους σκληρούς οδοντικούς ιστούς, το χρόνο εφαρμογής του πάνω στην οδοντική επιφάνεια και τις συγκεκριμένες ενεργειακές ρυθμίσεις που εφαρμόζονται. Τέλος, στη σπάνια περίπτωση επιδείνωσης της συμπτωματολογίας μετά την εφαρμογή ακτινοβολίας laser θα πρέπει να γίνει η διαφορική διάγνωση της προσωρινής αντιδραστικής συμπτωματολογίας του πολφού (η οποία παρέχεται σε χρονικό διάστημα 2 έως 4 ωρών από τη θεραπεία), από την πολφίτιδα λόγω θερμικού τραύματος στον πολφό, η οποία έχει διάρκεια και έντονη συμπτωματολογία και αντιμετωπίζεται με ενδοοδοντική θεραπεία του πάσχοντος δοντιού^{27,28}.

Η ανάγκη εκπόνησης συγκριτικών κλινικών μελετών που να αξιολογούν τη θεραπεία της υπερευαισθησίας με laser σε σχέση με τις άλλες μη επεμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης του προβλήματος, όπως αυτές περιγράφονται στη βιβλιογραφία, και η κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, όχι μόνο βραχυπρόθεσμα αλλά και σε βάθος χρόνου, είναι απολύτως απαραίτητη για την εξαγωγή ασφαλών και συγκρίσιμων αποτελεσμάτων²⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οδοντική ευαισθησία είναι μία δυσάρεστη κλινική κατάσταση για τον ασθενή, η οποία για να αντιμετωπιστεί σωστά και αποτελεσματικά χρήζει σωστής διάγνωσης και διερεύνησης του αιτιολογικού παράγοντα. Το κλειδί στην αποτελεσματική και άμεση θεραπεία της οδοντικής ευαισθησίας με laser έγκειται στην επιλογή του κατάλληλου μήκους κύματος και στις κατάλληλες ενεργειακές ρυθμίσεις. Η θεραπεία με laser CO₂ προσφέρει σημαντική μείωση της ευαισθησίας από την πρώτη εφαρμογή και σε μεγάλο ποσοστό πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων μετά τη δεύτερη θεραπευτική συνεδρία. Ωστόσο, απαιτούνται καλά οργανωμένες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, που θα οδηγήσουν σε πληρέστερη τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της περιγραφείσας τεχνικής και της ασφάλειάς της για τους οδοντικούς ιστούς. Όπως συμβαίνει και σε όλα τα οδοντικά και μη προβλήματα, η πρόληψη του φαινομένου εξακολουθεί να αποτελεί την «αποτελεσματικότερη όλων θεραπειών». Επομένως, η ενημέρωση των ασθενών, τόσο σχετικά με τους εκλυτικούς και επιβαρυντικούς παράγοντες, όσο και με την πιθανότητα να εμφανιστεί η ενόχληση αυτή κατά την περιοδοντική θεραπεία, κρίνεται απολύτως απαραίτητη.

SUMMARY

E. GEORGIU, N. SOLDATOS,
S. SILVESTROS

DENTIN HYPERSENSITIVITY TREATMENT WITH THE USE OF CO₂ LASER. CASE REPORT.

STOMATOLOGIA 2011,68(1): 35-41

Dentin hypersensitivity is a painful clinical situation in the cervical area of the teeth especially after the end of periodontal treatment. This painful situation arises from exposed dentinal tubules to the oral environment in response to thermal as well as osmotic, mechanical and other stimuli. The pathogenesis is not completely understood. The hydrodynamic theory of Brannstrom explains how stimuli cause a neural response in the pulp. The exposure of

dentine is the result of gingival recession, cementum removal during root planning or due to small thickness of the cementum layer. The aim of this paper is to present a very conservative and effective way to face dentin hypersensitivity with the use of CO₂ laser, to analyze literature data and to display a case report. The use of CO₂ laser offers a major reduction of the clinical manifestation after the first application, and after the second one, fully elimination of the symptoms. It offers also long-lasting results, when the indirect method of Moritz et al, is being used. The key in order to treat well the dentine hypersensitivity is to choose the right wavelength and the right settings. The effectiveness of the method is attributable to a superficial rendering of the surface of dentin in an environment of fluoride gel, which leads to closure of exposed dental tubules. Finally, the prevention of this discomfort situation and the identification of the right causative factor must be the number one guideline of the dental clinician.

KEY WORDS: Dentine, Hypersensitivity, Cervical sensitivity, Periodontal therapy, Prevention, Treatment, Desensitisation, Laser CO₂.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΕΝ, ΠΑΝΤΟΥ ΑΛ, ΝΙΑΜΟΝΗΤΟΣ Κ, ΒΡΟΣΟΣ ΙΑ. Υπερευαισθησία οδοντίνης μετά την περιοδοντική θεραπεία. Πρόληψη και αντιμετώπιση. *Οδοντοστοματολ Πρόοδ* 2005,59: 32-46
2. ADDY M, PEARCE N. Aetiological, predisposing and environmental factors in dentine hypersensitivity. *Arch Oral Biol* 1994,39: 33s-38s
3. ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΕΑ Α, ΠΑΤΣΟΥΡΗ Α, ΠΕΠΕΛΑΣΗ Ε, ΓΑΪΤΑΝΤΖΟΠΟΥΛΟΥ Μ. Αυχενική ευαισθησία: μηχανισμός - αιτιολογία - αντιμετώπιση. *Ελλην Στομ Χρον* 2008,52: 341-351
4. DABABNEH RH, KHOURI AT, ADDY M. Dentine hypersensitivity - an enigma? A review of terminology, epidemiology, mechanisms, aetiology and management. *Br Dent J* 1999,187: 606-611
5. ADDY M. Dentine hypersensitivity: definition, prevalence, distribution and etiology. In: ADDY M, EMBERY G, EDGAR WM, ORCHARDSON R (eds). Tooth Wear and Sensitivity. *Clinical Advances in Restorative Dentistry*. Martin Dunitz, London, 2000: 239-248

6. PINDORG JJ. Chronic mechanical injuries. In: The Pathology of the Dental hard Tissues. 1970: 249-311
7. BRANNSTROM M. Etiology of dentin hypersensitivity. *Proc Finn Dent Soc* 1992, *Suppl* 1-14
8. ABSI EG, ADDY M, ADAMS D. Dentine hypersensitivity: a study of the patency of dentinal tubules in sensitive and non-sensitive cervical dentine. *J Clin Periodontol* 1987, *14*: 280
9. BRANNSTROM M. Sensitivity of dentine. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1966, *21*: 517-526
10. MUMMERY JH. A short preliminary note on the distribution of the nerve fibers of the dental pulp. *Proc R Soc Med (Odont)* 1910, *4*: 51-56
11. RAPP R, AVERY JK, STRACHAN DS. Possible role of acetylcholinesterase in neural conduction within the dental pulp. In: FINN SB (ed). *Biology of Dental Pulp Organ. University of Alabama Press, Birmingham, 1968*: 309
12. WALTERS PA. Dentine hypersensitivity: a review. *J Contemp Dent Pract* 2005, *6*: 107-117
13. LADARALDO TC, PINHEIRO A, CAMPOS RA, BRUGNERA JR A, ZANIN F, ALBERNAZ PL et al. Laser therapy in the treatment of dentin hypersensitivity. *Braz Dent J* 2004, *15*: 144-150
14. KIMURA Y, WILDER-SMITH P, YONAGA K, MATSUMOTO K. Treatment of dentine hypersensitivity by lasers: a review. *J Clin Periodontol* 2000, *27*: 715-721
15. MORITZ A, GUTKNECHT N, SCHOOP U et al. Effects of CO₂ laser irradiation on treatment of hypersensitive dental necks: results of an in vitro study. *J Clin Laser Med Surg* 1995, *13*: 397-400
16. CORONA SAM, DoNASCIMENTO TN, CATIRSE ABE, LIZARELLI RFZ, DINELLI W, PALMA-DIBB RG. Clinical evaluation of low-level laser therapy and fluoride varnish for treating cervical dentinal hypersensitivity. *J Oral Rehab* 2003, *30*: 1183-1189
17. ZHANG Y, AGEK K, PASHLEY DH, PASHLEY EL. The effects of pain-free desensitizer on dentine permeability and tubule occlusion over time in vitro. *J Clin Periodontol* 1998, *25*: 884-891
18. CIARAMICOLLI MT, CARVAHLO RCR, EDUARDO CP. Treatment of cervical dentin hypersensitivity using Nd:YAG laser. Clinical evaluation. *Lasers Surg Med* 2003, *33*: 358-362
19. DILSIZ A, CANAKCI V, OZDEMIR A et al. Clinical evaluation of Nd:YAG and 685nm diode laser therapy for desensitization of teeth with gingival recession. *Photomed Laser Surg* 2009, *27*: 843-848
20. MAAMARY S, De MOOR R, NAMMOUR S. Treatment of dentin hypersensitivity by means of the Nd:YAG laser. Preliminary clinical study. *Rev Belge Med Dent* 2009, *64*: 140-146
21. MELCER J, CHAUMETTE MT, MELCER F, ZEBoulON S, HASSON R, MERARD R et al. Preliminary report on the effect of the CO₂ laser beam on dental pulp of the Macaca mulatta primate and the beagle dog. *J Endodon* 1985, *11*: 1-5
22. MORITZ A, GUTKNECHT N, SCHOOP U et al. The advantage of CO₂ treated dental necks in comparison with a standard method: results of an in vitro study. *J Clin Laser Med Surg* 1996, *14*: 27-32
23. MORITZ A, SCHOOP U, GOHARKHAY K, AOID M, TEICHENBACH P, LOTHALLER MA et al. Long term effects of CO₂ laser irradiation on treatment of hypersensitive dental necks: results of an in vivo study. *J Clin Laser Med Surg* 1998, *16*: 211-215
24. SEKO W et al. Light deposition in dentinal hard tissue and simulated thermal response. *J Dent Res* 1995, *74*: 1086
25. TAKEDA FH, HARASHIMA T, KIMURA Y et al. A comparative study of the removal of smear layer by three endodontic irrigants and two types of laser. *Int Endodon J* 1999, *32*: 32-39
26. GOHARKHAY K, MORITZ A, WERNISCH J et al. Oberflächeneffekte unterschiedlicher Laserwellenlängen im Zahnhalsdentin in vitro. *Stomatologie* 2000, *97*(2): 47-52
27. BIRANG R, KAVIANI N, MOHAMMADPOUR M et al. Evaluation of Nd:YAG laser on partial oxygen saturation of pulpal blood in anterior hypersensitive teeth. *Lasers Med Sci* 2008, *23*: 291-294
28. DILSIZ A, AYDIN T, CANAKCI V et al. Clinical evaluation of Er:YAG, Nd:YAG, and diode laser therapy for desensitization of teeth with gingival recession. *Photomed Laser Surg* 2010, *28* (Suppl 2): S11-S17
29. ROMANO AC, ARANHA AC, Lopes da SILVEIRA B et al. Evaluation of carbon dioxide laser irradiation associated with calcium hydroxide in the treatment of dentinal hypersensitivity. A preliminary study. *Lasers Med Sci* 2011, *26*: 35-42

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Ειρήνη Γεωργίου

Μαρασλή 1 και Βασ. Σοφίας

106 76 ΑΘΗΝΑ

ΜΥΡΜΗΚΙΩΔΕΣ ΞΑΝΘΩΜΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.

Σ. ΜΕΡΚΟΥΡΕΑ*, Σ. ΚΡΙΘΙΝΑΚΗΣ**, Κ. ΤΟΣΙΟΣ***, Ν. ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ***, Α. ΣΚΛΑΒΟΥΝΟΥ****

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το μυρμηκιδες ξανθώμα είναι μία σπάνια υπερηλιαστική βλάβη του καλυπτικού επιθηλίου, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία στο χόριο μακροφάγων που είναι γεμάτα με λιπίδια. Η κλινική εικόνα δεν είναι παθολογική και προσομοιάζει με αυτή άλλων καλοήθων όγκων του στοματικού επιθηλίου, όπως το θήλωμα, η μυρμηκία, και το οξυτενές κονδύλωμα, αλλά και με το ακανθοκυτταρικό και το μυρμηκιδες καρκίνωμα. Η παθογένεση της βλάβης δεν έχει αποσαφηνιστεί. Στην παρούσα εργασία περιγράφεται περίπτωση μυρμηκιδους ξανθώματος του βλεννογόνου των ούλων σε άνδρα ηλικίας 28 ετών, που αναπτύχθηκε σε σχέση με το τοίχωμα περιοδοντικού θυλάκου και συζητείται η παθογένεση της βλάβης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μυρμηκιδες ξανθώμα είναι μία σπάνια υπερηλιαστική βλάβη του καλυπτικού επιθηλίου, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία στο χόριο μακροφάγων που είναι γεμάτα με λιπίδια¹. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Shafer το 1971¹ στο στοματικό βλεννογόνο, και στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί λιγότερες από 300 περιπτώσεις. Η πρώτη περίπτωση σε έλληνα ασθενή περιγράφηκε το 1982 από τους Σκλιανου και συν.².

Τα μυρμηκιδες ξανθώματα εντοπίζονται συχνότερα στο μαστήριο βλεννογόνο, ειδικότερα στα ούλα και το φατνιακό βλεννογόνο, ενώ είναι σπάνια σε εξωστοματικές εντοπίσεις, συγκεκριμένα στο βλεννογόνο του πρωκτού, και στο βλεννογόνο και το δέρμα των γεννητικών οργάνων^{3,4}. Αναπτύσσεται συνήθως σε άτομα ηλικίας 40-70

ετών, χωρίς σαφή προτίμηση φύλου^{3,5-7}. Κλινικά, εμφανίζεται ως μονήρης, ανώδυνη, καλά περιγεγραμμένη διόγκωση, μισχωτή ή με ευρεία βάση^{2,6-8}. Έχει χροιά από φυσιολογικού βλεννογόνου έως λευκή, λευκόφαιη ή κίτρινη, ανάλογα με το βαθμό κερατινοποίησης, και επιφάνεια κοκκώδη/μυρμηκιδή ή θηλωματώδη. Μερικές φορές τα χείλη της βλάβης είναι επηρμένα, δημιουργώντας την εικόνα εντυπώματος ή κρατήρα, με ή χωρίς έλκωση. Η σύσταση είναι από ελαστική έως υπόσκληρη. Η κλινική εικόνα δεν είναι παθολογική και προσομοιάζει με αυτή άλλων καλοήθων όγκων του στοματικού επιθηλίου, όπως το θήλωμα, η μυρμηκία, και το οξυτενές κονδύλωμα, αλλά και με το ακανθοκυτταρικό και το μυρμηκιδες καρκίνωμα^{8,9}.

Το διαγνωστικό μικροσκοπικό χαρακτηριστικό του μυρμηκιδους ξανθώματος είναι η παρουσία στο συνδετικό ιστό της βλάβης μακροφάγων που περιέχουν λιπίδια, σε συνδυασμό με ποικίλου βαθμού υπερηλιασία του επιθηλίου^{8,9}. Τα κύτταρα αυτά περιγράφονται ως κύτταρα ξανθώματος (xanthoma cells) ή αφρώδη ιστοκύτταρα, και ιστοχημικά τα κοκκία τους είναι θετικά για PAS/PAS-διαστάση, Scharlach R και Sudan III. Η παθογένεση της βλάβης δεν έχει αποσαφηνιστεί^{8,10,11}.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται περίπτωση μυρμηκιδους ξανθώματος του βλεννογόνου των ούλων που αναπτύχθηκε σε σχέση με το τοί-

* Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια.

** Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής.

*** Επίκουρος Καθηγητής.

**** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Διευθύντρια Εργαστηρίου Στοματολογίας, Τομέας Παθολογίας και Χειρουργικής Στόματος, Οδοντιατρικό Τμήμα ΕΚΠΑ.

χωμα περιοδοντικού θυλάκου και συζητείται η παθογένεση της βλάβης.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άνδρας, ηλικίας 28 ετών, παραπέμφθηκε για «έλκωση στο στόμα» που έγινε αντιληπτή δύο μήνες νωρίτερα. Σύμφωνα με τον ασθενή, η βλάβη είχε μεγεθυνθεί ελάχιστα και ήταν ανώδυνη. Το ιατρικό ιστορικό ήταν ελεύθερο νοσημάτων ή συστηματικής χρήσης φαρμάκων. Πρόσφατος αιματολογικός έλεγχος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων και δεν αναφερόταν υπερλιπιδαιμία. Ο ασθενής κάπνιζε ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα από την ηλικία των 18 ετών.

Κατά την ενδοστοματική εξέταση παρατηρήθηκε στα υπερώια ούλα του πρώτου και δευτέρου γομφίου αριστερά θηλωματώδης διόγκωση διαστάσεων 1,5x1,2 εκατοστών περίπου, τα χείλη της οποίας ήταν σαφή και επηρμένα, δίνοντας την εικόνα «κρατήρα». Η χροιά ήταν εξέρυθρη και σε θέσεις λευκάζουσα. Στην ψηλάφηση ήταν ανώδυνη και δεν αιμορράγησε (εικ. 1). Κατά την ψηλάφηση του τραχήλιου εντοπίστηκαν μικροί, ευκίνητοι και ελαστικοί υπογνάθιοι λεμφαδένες αμφοτερόπλευρα. Σε οπισθοφατνιακή ακτινογραφία της περιοχής δεν παρατηρήθηκε αθηλοποίηση των δοντιών ή του φατνιακού οστού (εικ. 2).

Με την κλινική διάγνωση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος, έγινε μερική βιοψία και ο ιστός μοιμοποιήθηκε σε ουδέτερη φορμόλη 10%. Σε τμήμα πάχους 5μm, χρωσμένων με αιματοξυλίνη και ηωσίνη, παρατηρήθηκε τμήμα στοματικού βλεν-



Εικ. 1. Θηλωματώδης διόγκωση διαστάσεων 1,5 x 1,2 εκατοστών περίπου, με σαφή και επηρμένα χείλη και εικόνα «κρατήρα», στα υπερώια ούλα της περιοχής πρώτου και δευτέρου γομφίου αριστερά.



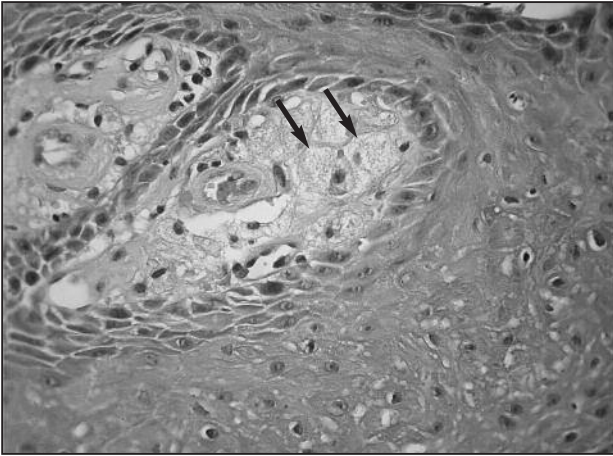
Εικ. 3. Μικροσκοπική εικόνα. Διακρίνονται παρακερατίνωση, κρύπτες και έμβοθα παρακερατίνης (Κ), και επιμήκεις αναστωμούμενες καταδύσεις (χρώση αιματοξυλίνης - ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x40).

νογόνου, το καλυπτικό επιθήλιο του οποίου παρουσίαζε παρακερατίνωση, κρύπτες και έμβοθα παρακερατίνης, και επιμήκεις αναστωμούμενες καταδύσεις (εικ. 3). Αναγνωρίστηκαν, επίσης, εξωκύττωση πολυμορφοπύρηνων με σχηματισμό ενδοεπιθηλιακών μικροαποστημάτων και επιφανειακή διήθηση από PAS θετικές νηματοειδείς μυκητιασικές δομές. Στη θηλωδη μοίρα του χορίου υπήρχαν πολλά μεγάλα, κενοτοπιώδη κύτταρα με σαφή κυτταροπλασματικά όρια, και έκκεντρο πυκνοχρωματικό πυρήνα, συμβατά με κύτταρα Ξανθώματος (εικ. 4). Το χόριο ήταν αγγειοβριθές με διηθήσεις από φλεγμονώδη κύτταρα, κυρίως λεμφοκύτταρα. Η διάγνωση ήταν μυρμηκιδες Ξάνθωμα.

Ακολούθησε ολική εξαίρεση της βλάβης σε υγιή όρια, κατά τη διάρκεια της οποίας διαπιστώθηκε



Εικ. 2. Η οπισθοφατνιακή ακτινογραφία δεν απεικονίζει παθολογικά ευρήματα στην περιοχή.



Εικ. 4. Μικροσκοπική εικόνα. Διακρίνονται κύτταρα Ξανθώματος (βέλη) στη θηλώδη μοίρα του χορίου (χρώση αιματοξυλίνης - ηωσίνης, αρχική μεγέθυνση x200).

ότι στην υπερώια ρίζα του πρώτου γομφίου υπήρχε περιοδοντικός θύλακος, μέρος του τοιχώματος του οποίου καταλαμβάνόταν από το μυρμηκιάδες ξάνθωμα. Η μικροσκοπική εξέταση επιβεβαίωσε τη διάγνωση και έδειξε στη βάση της βλάβης μη-κερατινοποιημένο επιθήλιο με έντονη εξωκύτωση πολυμορφοπύρηνων και πυκνές λεμφοπλασματοκυτταρικές διηθήσεις στο υποκείμενο χόριο, ευρήματα συμβατά με το τοίχωμα περιοδοντικού θύλακου.

Ο κλινικός και ακτινογραφικός έλεγχος στο υπόλοιπο στόμα δεν ήταν διαγνωστικός περιοδοντίτιδας. Η πορεία της επούλωσης ήταν ομαλή και δύο έτη μετά την αφαίρεση ο ασθενής δεν έχει εμφανίσει υποτροπή.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η βλάβη που περιγράφεται εκδηλώθηκε ως διόγκωση με θηλωματώδη επιφάνεια και ήταν κλινικά συμβατή με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Αν και ακτινογραφικά η έλλειψη ανώμαλης οστικής απορρόφησης συνηγορούσε υπέρ καλοήθους βλάβης, η μερική βιοψία ήταν απαραίτητη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης πριν από την ολική αφαίρεση. Κατά την ολική αφαίρεση διαπιστώθηκε ότι στον πυθμένα της αλλοίωσης αντίστοιχα προς τον πρώτο γομφίο δεν υπήρχε φατνιακό οστό, αν και αναφέρεται ότι κατά κανόνα το μυρμηκιάδες ξάνθωμα δεν επηρεάζει το υποκείμενο οστόν⁷, με εξαίρεση μία περίπτωση στα υπερώια ούλα που είχε προκαλέσει επιφανειακή απορρόφηση¹².

Μικροσκοπικά, περιγράφονται τρία μορφολογικά πρότυπα μυρμηκιάδους Ξανθώματος, που

αναγνωρίζονται σε μικρή μεγέθυνση¹³. Στο μυρμηκιάδη τύπο ή πρότυπο Α, η βλάβη έχει ακροχορδονώδη ή μυρμηκιάδη μορφολογία. Είναι καλά περιγεγραμμένη, ελαφρά επηρμένη, εμφανίζει υπερπαρακερατίωση με σχηματισμό κρυπτών που εισχωρούν βαθειά αλλιά όχι υπερκόκκωση, ακάνθωση και επιμήκυνση των καταδύσεων. Οι τελειωτές, μερικές φορές εμφανίζουν στροφή προς το κέντρο της βλάβης. Στο θηλώδη τύπο ή πρότυπο Β, η βλάβη έχει θηλωματώδη ή ανθοκραμβοειδή μορφολογία, η οποία οφείλεται στο σχηματισμό δακτυλιοειδών προσεκβοηών πάνω από το επίπεδο του επιθηλίου και κρυπτών παρακερατίνης. Τέλος, στον επίπεδο τύπο ή πρότυπο C, η βλάβη βρίσκεται κάτω από το επίπεδο του παρακείμενου επιθηλίου και έχει επιμήκεις καταδύσεις που εκτείνονται στο ίδιο βάθος. Τα μορφολογικά πρότυπα δεν σχετίζονται με την εντόπιση ή την ηλικία των ασθενών. Η βλάβη που περιγράφεται είναι συμβατή με το μυρμηκιάδη τύπο, αν και τα επηρμένα χείλη δημιουργούσαν κλινικά την εικόνα κρατήρα και όχι διόγκωσης.

Η παθογένεση του μυρμηκιάδους Ξανθώματος παραμένει αδιευκρίνιστη. Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στα κύτταρα του Ξανθώματος, που όπως απέδειξαν πρώτοι οι Mostafa και συν.¹⁴ ανήκουν στη σειρά των μονοκυττάρων/μακροφάγων. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των αντιγόνων CD68, KP1, και PG-M1, καθώς και καθεψίνης-B σε βλάβες του στόματος, υποστηρίζουν το μονοκυτταρικό/μακροφαγικό φαινότυπο των κυττάρων^{3,5,11,14}. Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν γίνει και στο δέρμα, όπου τα κύτταρα αυτά έχουν ταυτοποιηθεί ως δερμικά δένδροκύτταρα⁴. Αναγνωρίζονται, επίσης, κύτταρα Langerhans θετικά για S-100 πρωτεΐνη, τα οποία είναι λιγότερα σε βλάβες με συνύπαρξη καντιντίασης¹¹.

Μυρμηκιάδη Ξανθώματα έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με νόσους του δέρματος ή του στοματικού βλεννογόνου με καταστροφή της επιθηλιακής βασικής μεμβράνης και των επιθηλιακών κυττάρων, όπως δισκοειδή ερυθρηματώδη ήλυκο, ομαλό λειχήνα, δυστροφική πομφολυγώδη επιδερμολύση, εστιακή ακανθολυτική δυσκεράτωση, πέμφιγα, χρόνια νόσο μοσχεύματος-ξενιστή (GVHD) κλπ^{3,7,15}. Επιπλέον, κύτταρα Ξανθώματος παρατηρούνται σε ουλές και τραύματα του δέρματος, καθώς και σε περιοχές χρόνιας φλεγμονής, όπως ατοπική δερματίτιδα και δερματίτιδα εξ επαφής³, ενώ στο κυτταρόπλασμα τους εμφανίζουν ασθενή έκφραση κυτοκερατίνων, ενδεικτική της παρουσίας επιθηλιακών πρωτεϊνών⁴.

Τα παραπάνω ευρήματα έχουν οδηγήσει στη διατύπωση διιστάμενων απόψεων για τη σχέση κυττάρων ξανθώματος και επιθηλιακής υπερπλασίας. Οι Zegarelli και συν.¹² θεωρούν ότι τα κύτταρα του ξανθώματος φαγοκυτταρώνουν μεμβρανικά λιπίδια που απελευθερώνονται στο χόριο από την καταστροφή του υπερκείμενου επιθηλίου, λόγω κάποιου τοπικού ερεθιστικού παράγοντα. Αν και με την άποψη αυτή συντάσσονται και άλλοι συγγραφείς^{9,16}, η σπανιότητα της βλάβης στο μαστήριο βλεννογόνο, ο οποίος υπόκειται συνεχώς σε μηχανολειτουργικές επιβαρύνσεις, η ανάπτυξη της σε θέσεις που δεν τραυματίζονται, όπως στο έδαφος του στόματος, και η απουσία εκφυλισμένων επιθηλιακών κυττάρων σε θέσεις άθροισης αφρωδών κυττάρων που επιβεβαιώνεται υπερμικροσκοπικά, δεν υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία^{10,17}. Σε αντίθεση, οι Nowparast και συν.¹³ υποστηρίζουν ότι ο αποικισμός από κύτταρα ξανθώματος που φαγοκυτταρώνουν λιπίδια τα οποία δημιουργούνται σε θέσεις χρόνιας φλεγμονής, διεγείρει την επιθηλιακή υπερπλασία, μέσω της διαταραχής που προκαλεί στη θρέψη και το μεταβολισμό του επιθηλίου.

Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι στη βλάβη συμμετέχουν ανοσοβιολογικοί μηχανισμοί ανάλογοι με αυτούς που αναπτύσσονται στον ομαλό λειχήνα^{11,18}. Οι Rawal και συν.⁶ διέκριναν στο μυρμηκιδες ξάνθωμα του στόματος (α) ώριμα, επιχώρια μακροφάγα που εκφράζουν το αντιγόνο 25F9, (β) μακροφάγα φλεγμονώδους-επανορθωτικού τύπου που εκφράζουν το αντιγόνο RM3/1, και (γ) λίγα μακροφάγα που σχετίζονται με οξεία φλεγμονή, θετικά για το αντιγόνο 27E10. Στο φλεγμονώδες διήθημα κυριαρχούν τα T-λεμφοκύτταρα, ενώ παρατηρείται και μικρός αριθμός B-λεμφοκυττάρων. Με βάση τα παραπάνω, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι τα κύτταρα του ξανθώματος έχουν φαινότυπο «επανορθωτικών κυττάρων» και θεωρούν ότι η βλάβη συνιστά χρόνια αντιδραστική εξεργασία.

Στην περίπτωση που περιγράφεται, η βλάβη αποτελούσε τοίχωμα υπερώου περιοδοντικού θύλακου. Η πιθανότητα το μυρμηκιδες ξάνθωμα να δημιούργησε την καταστροφή των περιοδοντικών ιστών που εκδηλώθηκε ως περιοδοντικός θύλακος δεν μπορεί να υποστηριχθεί, καθώς το μυρμηκιδες ξάνθωμα δεν εμφανίζει διηθητική ανάπτυξη. Συνεπώς, είναι πιο λογικό ότι ο τοπικός αιτιολογικός παράγοντας που οδήγησε στην ανάπτυξη της περιοδοντικής βλάβης, όπως η μικροβιακή πλάκα ή η περιοδοντική φλεγμονή, αποτέ-

λησαν το αίτιο του ξανθώματος, άποψη που υποστηρίζει την αντιδραστική φύση της βλάβης⁵.

Σε αντίθεση με τα τυπικά ξανθώματα του δέρματος, τα μυρμηκιδες ξανθώματα δεν σχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και οι περισσότεροι ασθενείς δεν παρουσιάζουν λιπιδαιμία¹⁰. Η θηλωματώδης μορφολογία της βλάβης έχει οδηγήσει στη διερεύνηση της παρουσίας ιών της οικογένειας του ανθρώπινου θηλώματος (HPV) που δεν έχει αποδειχθεί υπερμικροσκοπικά, ανοσοϊστοχημικά ή με τεχνικές μοριακής βιολογίας¹⁰. Τέλος, το μυρμηκιδες ξάνθωμα του δέρματος είναι παθολογικό σημείο για το σύνδρομο CHILD (Congenital Hemidysplasia with Ichthyosiform erythroderma and Limb Defects), ένα φυλοσύνδετο επικρατές νόσημα με δερματικές, σκελετικές και σπληαχνικές βλάβες⁸.

Ως καθορήτης αντιδραστική βλάβη, το μυρμηκιδες ξάνθωμα αντιμετωπίζεται με συντηρητική χειρουργική εξαίρεση. Η πρόγνωση είναι άριστη και σε μελέτη 282 περιπτώσεων⁷ αναφέρθηκαν μόλις τρεις περιπτώσεις υποτροπής. Έχει επίσης αναφερθεί μία σπάνια περίπτωση ανάπτυξης καρκινώματος *in situ*, σε υποτροπή μυρμηκιδούς ξανθώματος του εδάφους του στόματος¹⁶.

SUMMARY

S. MERKOURA, S. KRITHINAKIS,
K.I. TOSIOS, N. NIKITAKIS,
A. SKLAVOUNOU.

ORAL VERRUCIFORM XANTHOMA. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE.

STOMATOLOGIA 2011,68(1): 42-46

Verruciform xanthoma is a rare hyperplastic lesion of the oral epithelium characterized by the presence of "foam cells" in the chorium. Papilloma, verruca vulgaris, verrucous leukoplakia and verrucous carcinoma are included in the differential diagnosis. The pathogenesis of the lesion remains unknown. The aim of this paper is to report an unusual case of verruciform xanthoma, as well as, to review the literature concerning the clinical, histopathologic features and the pathogenesis of the lesion. A 28-year-old man presented with a verrucous lesion on the palatal gingivae of the upper left molars. The

lesion, 1.5x1.2 in dimension painless red and white in appearance, was noticed two months previously. An intraoral radiograph revealed neither tooth nor bone lesions. With the clinical diagnosis of squamous cell carcinoma a partial biopsy was performed that established the diagnosis of verruciform xanthoma. The excision of the lesion revealed that part of it consisted the wall of a palatal pocket of the first molar. The possible role of inflammation in the pathogenesis of the verruciform xanthoma is discussed.

KEY WORDS: Oral tumors, Verruciform xanthoma, Foam cells.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. SHAFER WG. Verruciform xanthoma. *Oral Surg* 1971,31: 784-789
2. SKLAVOUNOU A, LASKARIS G, ANGELOPOULOS A. Verruciform xanthoma of the oral mucosa. *Dermatologica* 1982,164: 41-46
3. METE O, KURKLU E, BILGIC B, BEKA H, UNUR M. Flat-type verruciform xanthoma of the tongue and its differential diagnosis. *Dermatol Online J* 2009,15: 5
4. MOSHIN SK, LEE MW, AMIN MB, STOLER MH, EYZAGUIRRE E, MA CK et al. Cutaneous verruciform xanthoma: a report of five cases investigating the etiology and nature of xanthomatous cells. *Am J Surg Pathol* 1998,22: 479-487
5. YU CH, TSAI TC, WANG JT, LIU BY, WANG YP, SUN A et al. Oral verruciform xanthoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *J Formos Med Assoc* 2007,106: 141-147
6. RAWAL SY, KALMAR JR, TATAKIS DN. Verruciform xanthoma: immunohistochemical characterization of xanthoma cell phenotypes. *J Periodontol* 2007,78: 504-509
7. PHILIPSEN HP, REICHART PA, TAKATA T, OGAWA I. Verruciform xanthoma - biological profile of 282 oral lesions based on a literature survey with nine new cases from Japan. *Oral Oncology* 2003,39: 325-336
8. BITTAR M, HAPPLE R. Child syndrome avant la lettre. *J Am Acad Dermatol* 2004,50 (2 Suppl): S34-S37
9. NEVILLE BW, WEATHERS DR. Verruciform xanthoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980,49: 429-434
10. IAMAROON A, VICKERS RA. Characterization of verruciform xanthoma by in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Oral Pathol Med* 1996,25: 395-400
11. OLIVEIRA PT, JAEGER RG, CABRAL LA, CARVALHO YR, COSTA AL, JAEGER MM. Verruciform xanthoma of the oral mucosa. Report of four cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 2001,37: 326-331
12. ZEGARELLI DJ, ZEGARELLI-SCHMIDT EC, ZEGARELLI EV. Verruciform xanthoma. Further light and electron microscopic studies, with the addition of a third case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975,40: 246-256
13. NOWPARAST B, HOWELL FV, RICK GM. Verruciform xanthoma. A clinicopathologic review and report of fifty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981,51: 619-625
14. MOSTAFA KA, TAKATA T, OGAWA I, IJUJIN N, NIKAI H. Verruciform xanthoma of the oral mucosa: a clinicopathological study with immunohistochemical findings relating to pathogenesis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993,423: 243-248
15. POULOPOULOS AK, EPIVATIANOS A, ZARABOUKAS T, ANTONIADES D. Verruciform xanthoma coexisting with oral discoid lupus erythematosus. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 2007,45: 159-156
16. DRUMMOND JF, WHITE DK, DAMM DD, CRAMER JR. Verruciform xanthoma within carcinoma in situ. *J Oral Maxillofac Surg* 1989,47: 398-400
17. KAKARANTZA-ANGELOPOULOU E, NICOLATOU O, ANAGNOSTOPOULOU S. Verruciform xanthoma of the palate: case report with electron microscopy. *J Oral Maxillofac Surg* 1991,49: 409-412
18. ROWDEN D, LOVAS G, SHAFER W, SHEIKH K. Langerhans cells in verruciform xanthomas: an immunoperoxidase study of 10 oral cases. *J Oral Pathol* 1986,15: 48-53

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

Σταυρούλα Μερκούρεα
Σιβιτανίδου 30
176 76 Καλλιθέα
ΑΘΗΝΑ