

Bolesti a deformace dolní čelisti – projev fibrózní dysplazie čelisti

Tomáš Křiva¹, Zdeněk Adam², Marek Brumla³, Ctirad Macháček³, Tomáš Nebeský⁴, Zdeněk Řehák⁵, Luděk Pour², Renata Koukalová⁵, Marta Krejčí², Zdeněk Král²

¹Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

³Radiodiagnostická oddělení nemocnice Třebíč

⁴Ústav patologie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁵Radiodiagnostická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁶Oddělení PET CT a RECAMO Masarykova onkologického ústavu Brno

Popisujeme případ fibrózní dysplazie mandibuly. Onemocnění začalo bolestí zubů a otokem čelisti a přilehlé části krku. Panoramatický snímek čelisti a CT zobrazení čelisti prokázaly deformitu mandibuly, která mohla souviset jak s osteomyelitidou, tak s nádorovým procesem. Histologické vyšetření materiálu odebraného z mandibuly a histologické vyšetření regionálních mízních uzlin prokázalo fibrózní dysplazii mandibuly a zánětlivé změny v regionálních uzlinách. FDG-PET/CT zobrazení prokázalo, že jde o jednolokální formu onemocnění. Po zvážení všech publikovaných informací o přínosu léků ze skupiny bisfosfonátů jsme se rozhodli pro léčbu ibandronatem v perorální formě s cílem snížit intenzitu bolestí v oblasti čelisti. V případě nedostatečného snížení bolestí při použití perorální formy budeme testovat vliv nitrožilně podávaných bisfosfonátů na intenzitu bolesti ve standardních dávkách, jaké používáme u pacientů s maligní formou osteolýzy. Pacient je dlouhodobě dispenzarizován na Klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, protože je zde riziko jak progresu nemoci, tak i transformace nemoci v sarkom. Riziko maligní transformace je ale menší než 1 % ročně.

Klíčová slova: fibrózní dysplazie, ibandronat, mandibula.

Mandibular pain and deformation as a presentation of fibrous dysplasia of the mandible

A case of fibrous dysplasia of the mandible is reported. The condition started with toothache and swelling of the jaw and adjacent portion of the neck. A panoramic jaw radiograph and a CT scan of the jaw revealed mandibular deformation that may have been associated with both osteomyelitis and a tumorous process. Histological examination of the material taken from the mandible and histological study of regional lymph nodes showed fibrous dysplasia of the mandible and inflammatory changes in the regional nodes. An FDG-PET/CT scan showed a single-site form of the disease. After having considered all the information published on the benefit of the bisphosphonate drug class, a decision was made to provide treatment with oral ibandronate in order to reduce pain intensity in the jaw area. If pain reduction with the oral form of the drug is inadequate, we will test the effect of intravenous bisphosphonates on pain intensity at standard doses that we employ in patients with a malignant form of osteolysis.

The patient is kept under long-term surveillance at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Masaryk University Faculty of Medicine and University Hospital Brno, Bohunice affiliate, because there is a risk of both disease progression and its transformation into sarcoma. The risk of malignant transformation, however, is lower than 1% per year.

Key words: fibrous dysplasia, ibandronate, mandible.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Pour.ludek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Jihlavská 2, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(E-1): e41–e49

Článek přijat redakcí: 10. 10. 2018

Článek přijat k publikaci: 19. 11. 2018

Úvod

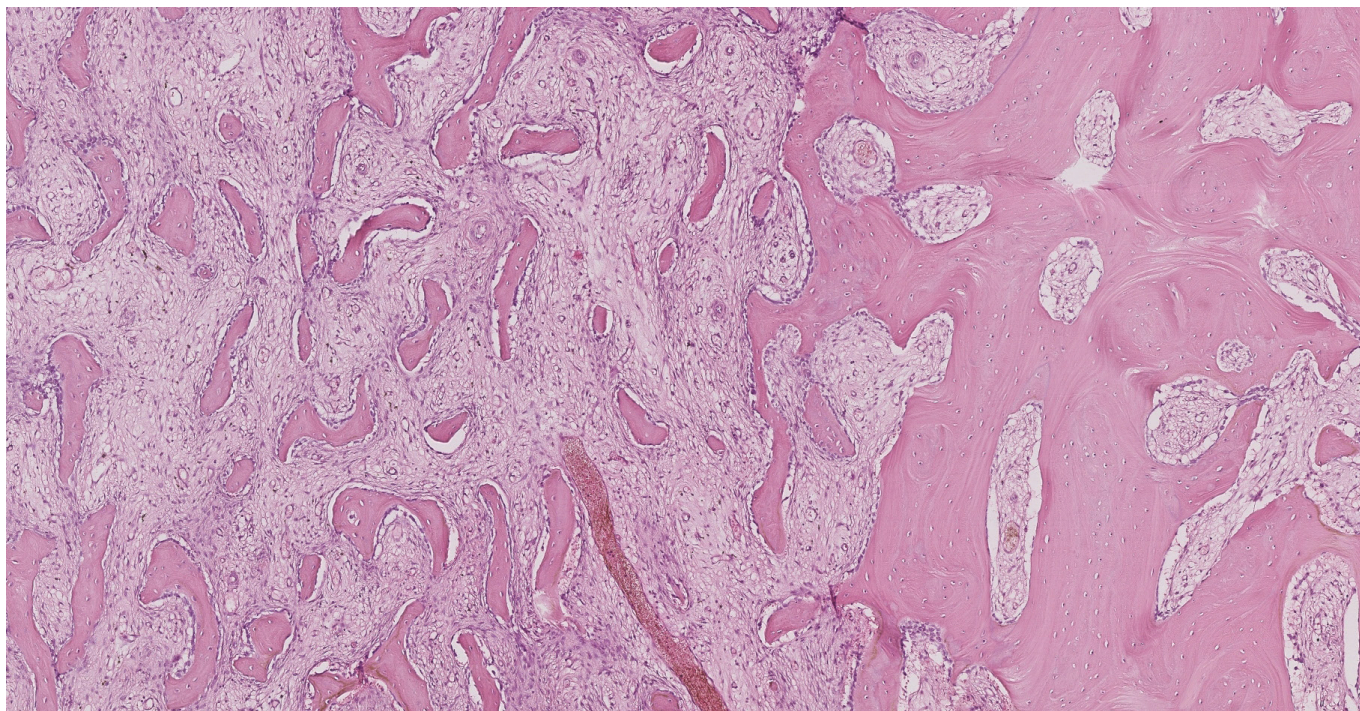
Fibrózní kostní dysplazie je choroba, při níž je kostní tkáň nahrazována vazivovou tkání, v které zůstávají neorganizované kostní ostrůvky. Způsobuje deformitu kosti. Biologicky se tato choroba chová benigně, jen zcela výjimečně může dojít k transformaci v sarkom. Nejčastěji se vyskytuje v oblasti obličejového skeletu. Podezření na tuto nemoc možno vyslovit při zjevné pomalu vznikající deformaci obličeje nebo

jiné kosti a typickém nálezů na CT zobrazení postiženého skeletu. Diagnózu je třeba stanovit histologicky.

Popis pacienta

Potíže nemocného se datují asi od léta roku 2017, kdy mu začaly bolesti v levé části dolní čelisti s patrným otokem i v přilehlé části krku. To jej přivedlo k zubními lékaři. Ten vyslovil podezření, že příčinou jsou

Obr. 1. Na přiloženém snímku histologického preparátu jsou v levé části (asi 2/3 snímku) patologické změny diagnostické pro fibrózní dysplazii, v pravé části je pro srovnání nepostižená kost, které s ložiskem sousedí



Obr. 2. Panoramatický snímek čelisti (OPG): levá část těla mandibuly vykazuje lehké známky expanze s nehomogenním zahuštěním struktury (mléčný vzhled bez periostální reakce)



zuby dolní čelisti 35, proto byla provedena trepanace zubu 35, ale bez odeznění potíží a úlevy od bolesti. Pacient byl proto odeslán na Klinikou ústní, čelistí a obličejové chirurgie (KÚČOCH) Brno, pracoviště Bohunice s podezřením na osteomyelitidu dolní čelisti. Bylo provedeno CT zobrazení a na základě něho byla započata léčba chronického zánětu typu osteomyelitidy. Vzhledem k přetrvávajícím potížím byly extrahovány zuby 35 a 37. Protože bolesti trvaly i po extrakci, byl posléze znovu odeslán na KÚČOCH FN Brno, pracoviště Bohunice.

Pro přetrvávající potíže a otok i po extrakci zubů 35 a 37 bylo rozhodnuto provést revizi dolní čelisti s dekortikací a odběrem vzorku

kosti na histologické a bakteriologické vyšetření. Během operačního výkonu nebylo jasné, zda se jedná o osteomyelitidu, nebo nádorový proces. Bakteriologicky byl nalezen *Streptococcus a-haemolyticus*. Patolog dostal k hodnocení 3 regionální lymfatické uzliny, v nichž popsal reaktivní lymfadenopatii. Dále patologovi byla zaslána změněná kostní tkáň, odebraná z mandibuly. V ní byla diagnostikována fibrózní dysplazie kosti (Obr. 1).

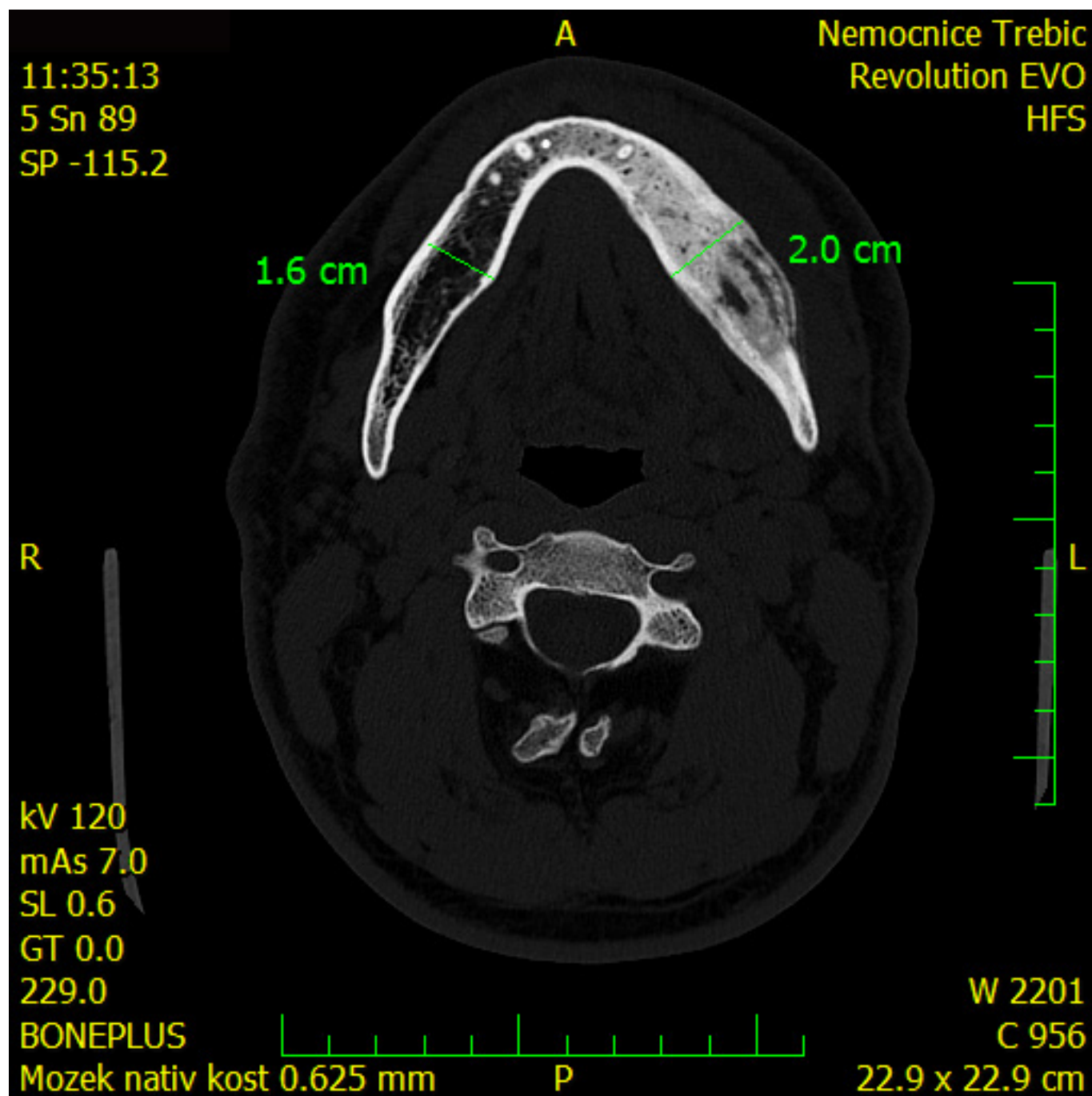
Panoramatický snímek čelisti a CT zobrazení čelisti jsou na Obr. 2 a 3.

Po operaci se pacient zhojil a byl odeslán na myelomovou ambulanci Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno,

Obr. 3. CT zobrazení čelisti pro srovnání, jak je proces vidět na OPG a jak na CT zobrazení. Levá část především těla mandibuly vykazuje známky expanze a smíšený osteoskleroticko-lytický proces především v kostní dřeni, patrné je zesílení kortikalis bez periostální reakce. K expanzi těla mandibuly došlo vlevo v premolární-molární regionu se známkami sklerózy, intrakortikální osteolýzy, tvorbou nepravidelných sklerotických lemů. Nápadné je rozšíření kanálu n. alveolaris inferior včetně větvení pro n. incisivus



Obr. 4. Viz Obr. 3



pracoviště Bohunice, k dalšímu došetření. Pro zodpovězení otázky, zda se jedná o monoostotickou formu či polyostotickou formu, bylo provedeno PET/CT celotělové vyšetření s radiofarmakem fluorodeoxyglukózou (FDG), výsledek je na Obr. 4–6.

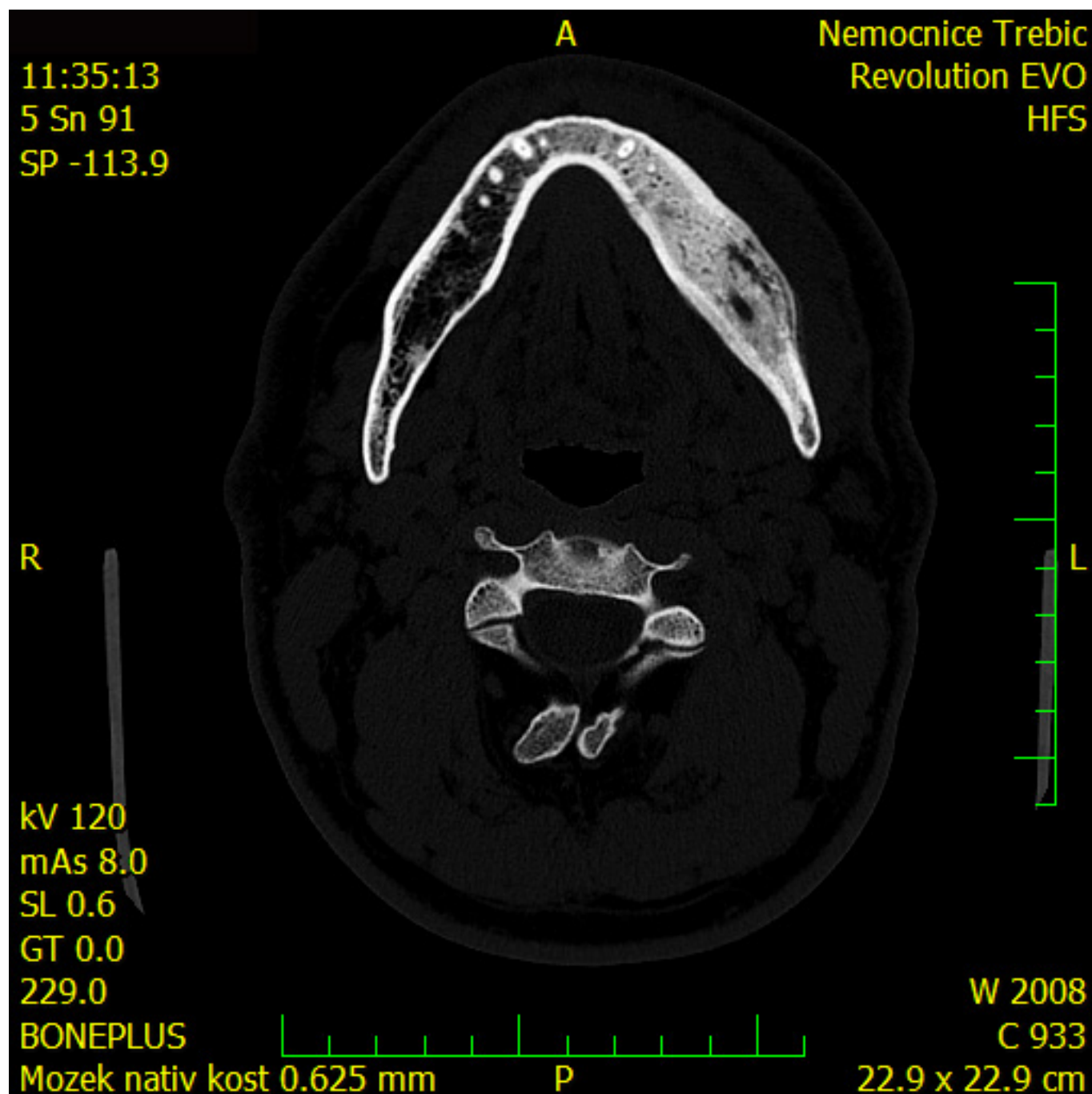
Další ložiska nebyla nalezena, vysoká akumulace FDG byla pouze v oblasti mandibuly. A tak jsme pacientovi nabídli nitrožilní léčbu bisfosfonáty (ibandronat nebo zoledronat), ale pacient preferoval tabletovou formu, a tak jsme mu předepsali ibandronat v tabletové formě (Bondronat), který dobře toleruje. Po zahájení léčby uvedl zmenšení bolesti. Ale teprve delší sledování ukáže, zda uvedené pozitivní subjektivní hodnocení byl placebo efekt, nebo skutečný trvalý efekt léčby Bondronatem.

Diskuze

Fibrózní dysplazie je nemaligní proliferace, v rámci níž je normální kost nahrazována fibrózní tkání, a neuspořádanou kostní strukturou. Ložiska fibrózní dysplazie se skládají z různě buněčného kolagenního vaziva, ve kterém jsou rozloženy nepravidelné trámečky nelamelární pletivové kosti. Některé trámce kosti mívají tvar písmene O nebo C. Na povrchu některých trámců bývají většinou jen v malém množství přítomny osteoblasty, někdy s příměsí osteoklastů. Vazivová složka může být silněji buněčná, zejména u mladších individuí, někdy s naznačenou uzlovitou či rohožkovitou úpravou. U některých jedinců může být myxoidně prosáklá (1, 2).

Postižena může být jen jedna kost, nebo více kostí. Příčinou je somatická mutace podjednotky α stimulačního proteinu G, který je

Obr. 5. Viz Obr. 3



kódován genem **GNASGNAS** (2–4). Fenotyp této choroby je variabilní a může být izolován na jedno ložisko v kosti (monoostotická forma) nebo na více ložisek v kosti (polyostotická forma) nebo může být asociována s kožními a endokrinními projevy jako tzv. McCune-Albright syndrom (3). Proto pokud tato nemoc postihuje dospívající, je žádoucí zaměřit se na možné endokrinní poruchy, na funkci štítné žlázy a abnormality hypofyzárních hormonů a taktéž na možné poruchy reabsorpce fosfátů.

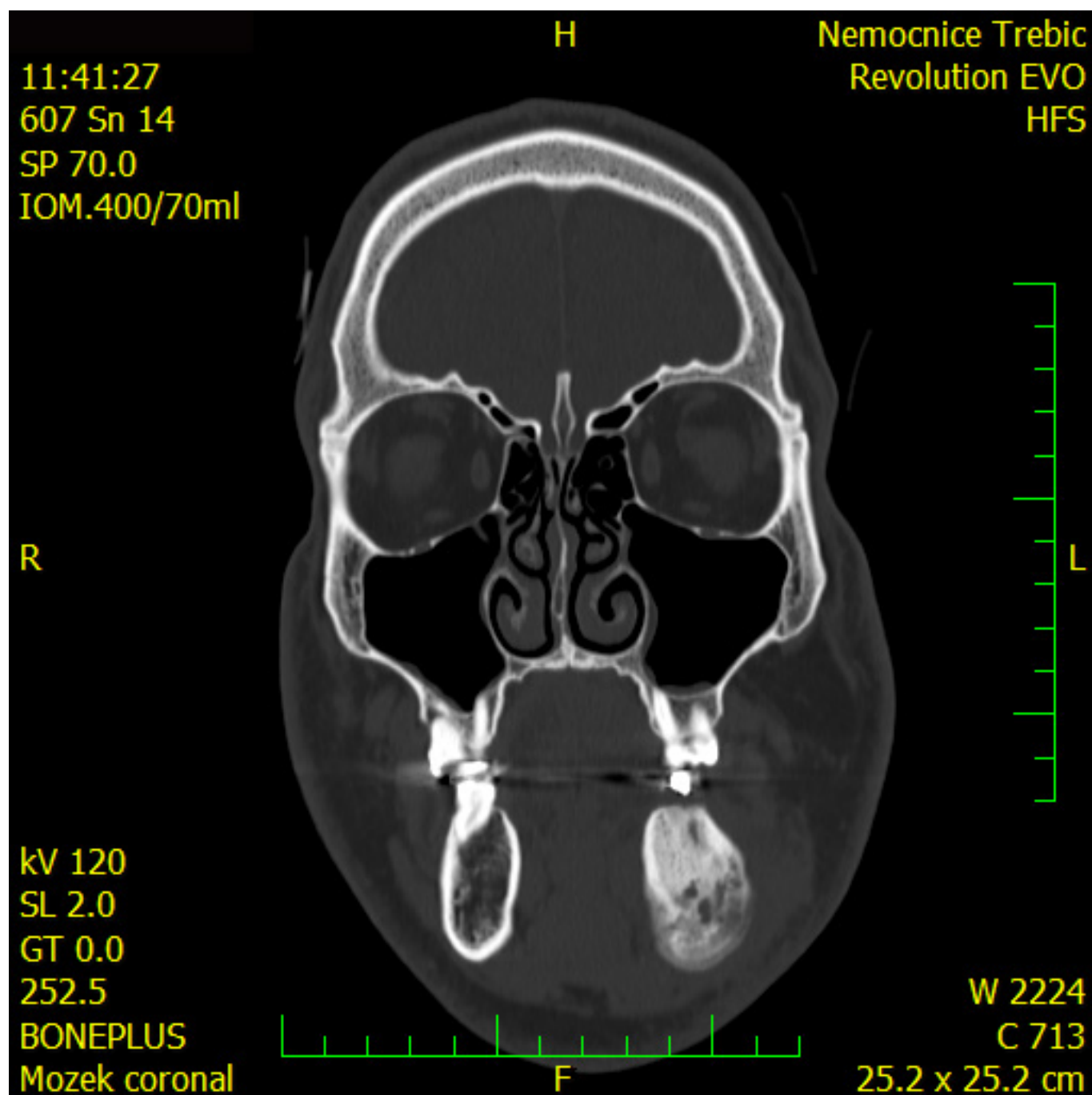
Monoostotická forma fibrózní dysplazie je nejčastější forma manifestace této nemoci, je asi 4krát častější než polyostotická forma. Nejčastější lokalizací je kraniofaciální oblast, dále pak proximální femur a žebra (4, 5). V rámci monoostotické formy je ponejvíce postižena oblast obličejového skeletu včetně čelistí. Méně

častá polyostotická forma často postihuje také kraniofaciální oblast a přední část lební báze.

U našeho pacienta byla postižena pouze mandibula, zobrazení celého skeletu pomocí PET/CT zobrazení s radiofarmakem fluorodeoxyglukózy (FDG) neprokázalo žádné další ložisko.

Choroba se projevuje deformitami a asymetrií tváře. Deformity mohou způsobit poruchy zraku, poruchy sluchu, pocity ucpaného nosu a také bolesti či parestezie v postižené oblasti. Někteří nemocní jsou dlouho bez symptomů a ke stanovení diagnózy dojde, když potkají někoho, s kým se delší dobu neviděli, a tato osoba si všimne a upozorní je na vzniklou asymetrii obličeje, kterou nezpůsobují lidé, s nimiž se vidí denně. A někdy se na diagnózu přijde zcela náhodně při RTG či CT zobrazení kalvy z jiného důvodu. Fibrózní dysplazie se

Obr. 6. Viz Obr. 3



projevuje jako pomalu, indolentně rostoucí ložisko, které však může způsobit závažné komplikace, narušením průběhu optického nervu, očníce, výstupu lícního nervu, či uvolňováním a bolestí zubů, jak to bylo v popsaném případě.

U dětí v pubertě či u adolescentů se popisuje agresivnější chování a rychlejší růst (5–12).

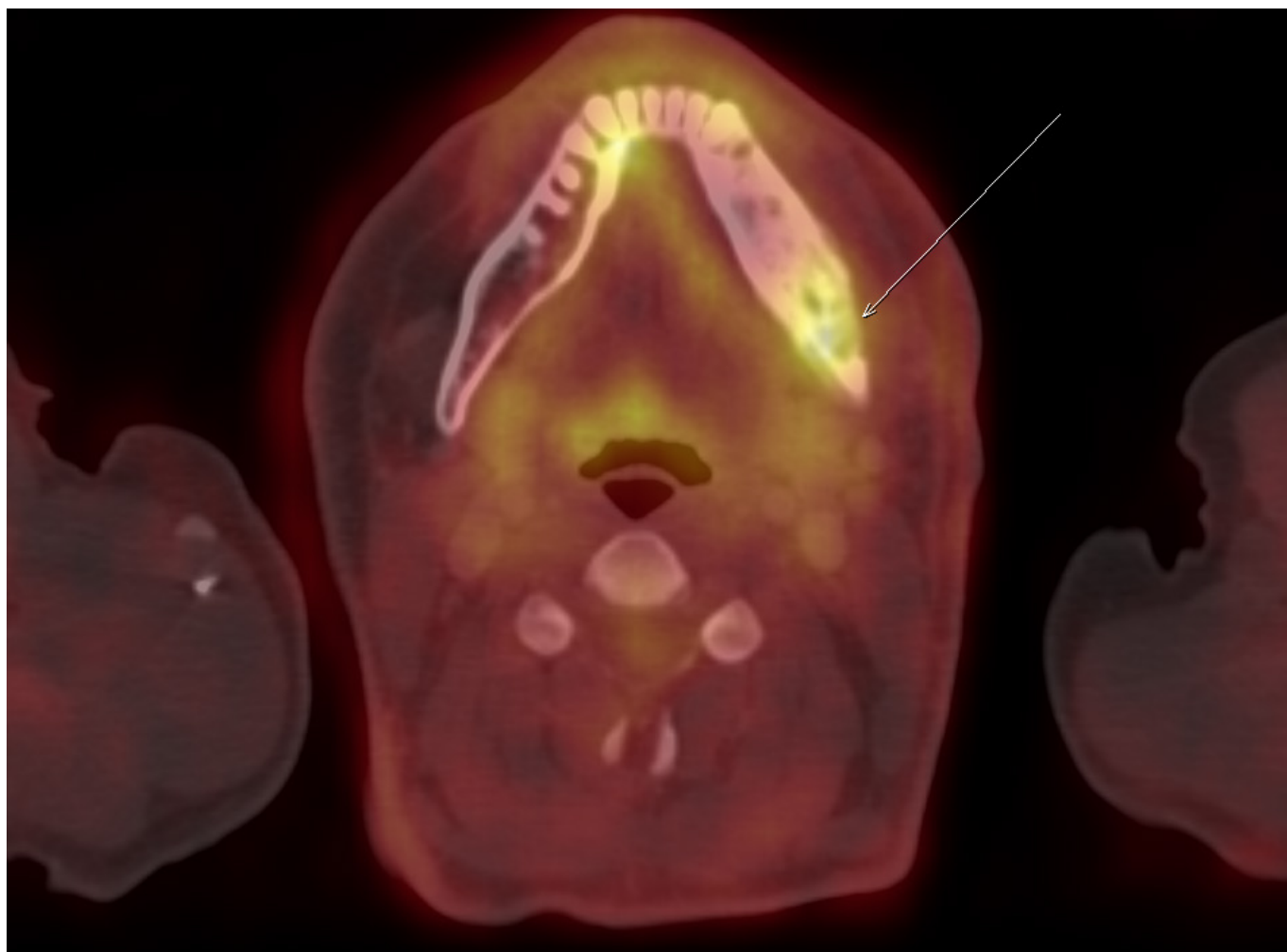
Nemoc je v České i Slovenské republice vzácná. Její incidence nebo prevalence není stanovena. Ale o výjimečnosti této diagnózy svědčí to, že všechna publikovaná sdělení ze Slovenska a Čech popisují jeden a zcela výjimečně více případů (13–36). Pacienty s fibrózní dysplazií je třeba systematicky sledovat, protože přece jenom je zde malé, ale nepřehlédnutelné riziko maligní transformace, která je popisována v méně než 1 % případů. Fibrózní dysplazie se může transformovat do

osteosarkomu, fibrosarkomu, chondrosarkomu a do maligního fibrohistiocytomu. Rozlišení low-grade osteosarkomu od fibrózní dysplazie je obzvláště obtížné. Taktéž na diferenciální diagnózu osteomyelitidy je nutno myslet.

Pro potvrzení diagnózy je pak zásadní biopsie. Histologické hodnocení však neinformuje o biologickém chování této malformace. Uvádí se, že ložiska fibrózní dysplazie jsou bohatě prokrvena a mohou snadno krvácet. V případech, kdy histologická biopsie není proveditelná, a jsou typické zobrazovací nálezy, lze diagnózu stanovit na podkladě typického zobrazovacího nálezu.

Léčba je dominantně operační. A protože se operuje v obličejové části, každý zákrok má své negativní dopady. Proto se doporučuje sledovat vývoj ložiska a operovat jen tehdy, když

Obr. 7. FDG-PET/CT zobrazení dolní čelisti. Patologický proces v dolní čelisti akumuluje FDG (a podobně i jiná radiofarmaka vcelku) ochotně. Dle FDG-PET/CT však nelze rozlišit fibrózní dysplazii od jiných kostních (nádorových) patologií. V tomto případě bylo prokázáno jen toto jediné izolované kostní ložisko v mandibule



je to nezbytné. Medikamentózní léčba je omezena na vhodná analgetika. Uvádí se, že podávání bisfosfonátů, alendronatu, pamidronatu či zoledronatu, redukuje bolesti a redukuje také rychlost progresu. Nicméně klinické studie, které popisují efekt bisfosfonátů, nemají zcela jednotné výsledky. Plotkin (43) hodnotil léčbu pamidronatem u 18 dětí a adolescentů. Popsal snížení bolesti, snížení aktivity alkalické fosfatázy v séru a snížení koncentrace N-telopeptidu v moči. Ale radiograficky ke zlepšení nedošlo. Matarazzo (44) popsál 13 pacientů léčených pamidronatem po dobu 2–6 let, a popsál snížení intenzity bolestí, snížení markerů osteolýzy a zvýšení kostní denzity při vyšetření metodou DEXA. Chan (45) popsál léčbu 3 dětí léčbu pamidronatem po probíhající po dobu 2,5–5 let. Popsál snížení bolestí v dlouhých kostech a snížení počtu fraktur, ale nezastavila se progresse ložisek v dlouhých kostech (45). Chao (46) uvádí, že při perorální léčbě alendronatem se snížila v průběhu prvních 6 měsíců intenzita bolestí hlavy a byly sníženy dávky analgetik. Zmiňuje také, že v průběhu krátkého sledování nepozorovali k progresi. K podobným závěrům, že „bisfosfonáty snižují intenzitu bolesti, i když na biologický průběh nemoci nemají zásadní vliv,“ dospěli také autoři dalších publikací (47–53). O efektu denosumabu u této diagnózy toho

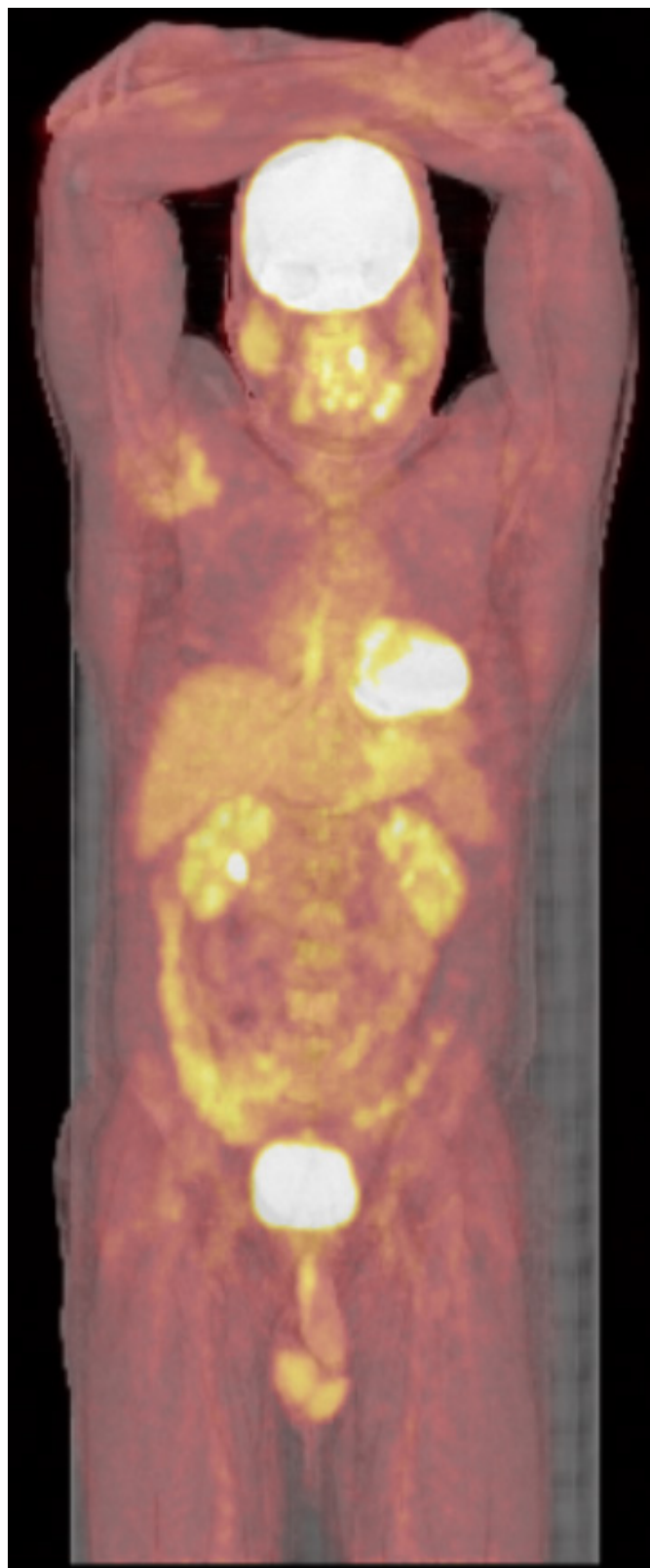
víme méně. Léčbu fibrózní dysplazie hodnotí pouze 2 publikace, s pozitivními závěry (54, 55).

Medicína založená na důkazech však vyžaduje prokázání účinku v randomizovaných klinických studiích. U pacientů s fibrózní dysplazií byla provedena pouze jedna, v níž byl testován alendronat v různých dávkách. Autoři konstatovali, že perorálně podávaný alendronat netlumil dostatečně kostní bolesti způsobené fibrózní dysplazií. Alendronat sice zvýšil kostní denzitu ložisek fibrózní dysplazie, ale neovlivnil nijak zásadně jejich radiografický obraz a obraz na kostním skenu. Svoji studií uzavírají slovy, že tablety alendronatu nejsou indikovány u pacientů s fibrózní dysplazií a že by bylo vhodné v rámci randomizované klinické studie ověřit účinek nitrožilně podávaných bisfosfonátů nebo denosumabu (56).

V současnosti se doporučuje otestovat podávání bisfosfonátů u pacientů s bolestivou formou kostní dysplazie (57, 58), a pokud bisfosfonát snižuje intenzitu bolesti, tak v něm dlouhodobě pokračovat. Zásadní však je přesné histologické klasifikování (59).

V našem případě jsme podali pacientovi Bondronat tablety, a pokud by prvotní pozitivní vliv na bolestivost vymizel, tak bude léčen nitrožilními preparáty ibandrontu (Bondronat) nebo zoledronatu (Zometa).

Obr. 8. FDG-PET/CT trupu, bez průkazu další patologické akumulace FDG a tedy bez průkazu dalšího ložiska fibrózní dysplazie



Závěr pro praxi

- Při dlouhodobé bolesti v oblasti obličeje je nutno myslet na fibrózní dysplazii a provést odpovídající vyšetření.
- Fibrózní dysplazie je indolentní proces, operační výkony se provádějí, jen když jsou nezbytné.
- Medikamentózní léčba bisfosfonáty měla v nerandomizovaných studiích analgetický efekt. Existuje jediná randomizovaná studie s alendronatem, a ta analgetický efekt alendronatu nepotvrdila.

LITERATURA

1. Riminucci M, Fisher LW, Shenker A, et al. Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome: abnormalities in bone formation. *The Amer J Pathol* 1997; 151: 1587–1600.
2. Riminucci M, Liu B, Corsi A, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999; 187: 249–258.
3. Albright FBA, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *N Engl J Med* 1937; 216: 727–746.
4. Parekh SG, Donthineni-Rao R, Ricchetti E, et al. Fibrous dysplasia. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2004; 12: 305–313.
5. Ricalde P, Horswell BB. Craniofacial fibrous dysplasia of the fronto-orbital region: a case series and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59:157–167.
6. Wei WJ, Sun ZK, Shen CT, et al. Value of (99m)Tc-MDP SPECT/CT and (18)F-FDG PET/CT scanning in the evaluation of malignantly transformed fibrous dysplasia. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 7: 92–104.
7. Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in Osteosarcoma in Fibrous Dysplasia. *Clin Nucl Med* 2017; 42: 446–447.
8. Pack SE, Al Share AA, Queresby FA, et al. Osteosarcoma of the Mandible Arising in Fibrous Dysplasia – A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74: 2229.e1–2229.e4.
9. Qu N, Yao W, Cui X, et al. Malignant transformation in monostotic fibrous dysplasia: clinical features, imaging features, outcomes in 10 patients, and review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e 369.
10. Mardekian SK, Tuluc M. Malignant sarcomatous transformation of fibrous dysplasia. *Head Neck Pathol* 2015; 9: 100–103.
11. Garg MK, Bhardwaj R, Gupta S, et al. Sarcomatous transformation (Leiomyosarcoma) in polyostotic fibrous dysplasia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 1120–1123.
12. Cheng J, Yu H, Wang D, et al. Spontaneous malignant transformation in craniomaxillofacial fibrous dysplasia. *J Craniofac Surg* 2013; 24: 141–145.
13. Yao Y, Liu Y, Wang L, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 295–303.
14. Xu J, Li X, Lv CS, et al. Treatment protocols for growth hormone-secreting pituitary adenomas combined with craniofacial fibrous dysplasia: A case report of atypical McCune-Albright syndrome. *Exp Ther Med* 2014; 8: 877–880.
15. Madsen H, Borges MT, Kerr JM, et al. McCune-Albright syndrome: surgical and therapeutic challenges in GH-secreting pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2011; 104: 215–224.
16. Řehák Z, Bencsiková B, Zambo I, et al. Fibrous dysplasia presenting as a cold spot in 18F-FDG PET/CT Imaging. *Clinical nuclear medicine* 2016; 41: 5100–5111.
17. Kačerovská D, Němcová J, Pomahačová R, et al. Cutaneous and superficial soft tissue lesions associated with Albright hereditary osteodystrophy. Study of 4 cases including novel mutation of GNAS gene. *Amer J Dermatopathology* 2008; 30: 417–424.
18. Kurínek F, Rudinský B, Marínčák L. Chirurgická léčba rozsáhlé fibrózní dysplazie v kraniomaxilární oblasti. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2016; 79: 723–727.
19. Pečený J, Šťastný E, Wagenknecht L, et al. Fibrózní dysplazie – patofyziologie a ortopedická léčba. *Pediatric pro praxi* 2018; 19: 72–78.
20. Hodan R, Čermáková R, Syrovátka J, et al. Fibrózní dysplazie u dětského pacienta léčená bisfosfonáty. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství* 2008; 56: 48–52.
21. Černá H, Machač J, Šlapák I. Fibrózní dysplazie a cholesteatom. *Otorinolaryngologie a foniatrie* 2008; 57: 102–104.
22. Zídková H, Kolář J, Matějovský Z. Malignizace, či agresivní růst fibrózní kostní dysplazie? *Československá radiologie* 1993; 47: 139–149.
23. Chrobok V, Brtková J. Fibrózní dysplazie spánkové kosti (kazuistika). *Choroby hlavy a krku* 1998; 7: 18–21.
24. Mihál V, Michálková K, Ehrmann J, et al. Fibrózní dysplazie lebky. *Pediatric pro praxi* 2013; 14: 58–59.
25. Doležal J. Neobvyklá akumulace 67Galium-citrátu ve fibrózní dysplazii kosti temporální u pacientky s maligním melanomem. *Česká radiologie* 2010; 64: 266–268.
26. Hrabal P, Kaltofen K, Kostýšyn R, et al. Fibrózní dysplazie žebér a páteře: multioborové řešení – kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2010; 73: 734–737.

59. Povýšil C, et al. Patomorfologie chorob kostí a kloubů. Praha: Galén 2017, 409 s.



twitter.com/
@MedicalSolen

Nenechte si ujít aktuální informace o možnostech
postgraduálního vzdělávání lékařů a lékárníků