

A gyógyszer okozta állcsont elhalás és a
cemento-osseous diszplázia vizsgálata új szempontok alapján

Doktori értekezés

dr. Bródy Andrea

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dobó Nagy Csaba, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Mészner Zsófia, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Huszár Tamás, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerber Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Tagok: Dr. Ludwig Endre, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Márton Krisztina, Ph.D., egyetemi docens

Budapest

2022

1. Bevezetés

A biszfoszfonátok régóta ismert vegyületek, de az utóbbi évtizedekben megnőtt jelentőségük a csontreszorpcióval járó kórképek esetében. Részei annak a gyógyszercsoportnak, amelyet oszteoklaszt inhibitoroknak vagy antireszorptív szereknek hívunk. Mivel gátolják a csontfelszívódást és így a csontok remodellingjét, ezért jól használhatók az oszteoporózis kezelésére, valamint hatékonyan csökkenthető segítségükkel a lítikus és oszteoblasztos csontáttéteket adó malignus daganatok áttéteinek száma, illetve lassítható azok növekedése. Hasonló indikációban alkalmazzák a biszfoszfonátoknál erősebb hatású RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) inhibitorokat, melyek a humanizált monoklonális antitest típusú hatóanyagokhoz tartoznak.

A fogorvosi kezelések kapcsán szerzett tapasztalatok azt mutatják, hogy amint egyre több beteg részesül antireszorptív terápiában, úgy nő az állcsontok gyógyszer okozta nekrozisának (MRONJ) gyakorisága is. A fogászati kezelés megtervezésekor célszerű megkülönböztetni MRONJ kialakulására alacsony és magas kockázatú betegeket, mivel ez meghatározza a fogászati ellátás menetét, illetve az alkalmazott prevenció formáját.

A MRONJ kialakulásának egyik legfontosabb oka az állcsontok bakteriális fertőzése és az általa kiváltott gyulladás. Az irodalomban nem egyértelmű az Actinomycesek jelentőségének megítélése ebben a folyamatban, előfordulásuknak az egyes szerzők általi

alábecsülése feltehetően az alkalmazott, kimutatásukra nem megfelelő, vagy nem jól használt vizsgáló módszereknek köszönhető.

Az aktinomikózist, különösen a csontokét, ugyan ritka betegségnek tartják, de súlyos, elhúzódó, sokszor maradandó károsodást okozó folyamat, amely azonban a helyes diagnózist követően a megfelelő terápiával jól gyógyítható. A mikrobiológiai tenyésztés nem megbízható eljárás a kimutatására, gyakran ad álnegatív eredményt, ezzel szemben szövettani vizsgálat végzésével nagy biztonsággal igazolható a fertőzés.

A MRONJ terápiájára jelenleg nincsenek általánosan elfogadott algoritmusok, sebészi és gyógyszeres kezelések kombinációjából áll. A kezelés a betegek jelentős részénél nem hoz végleges gyógyulást.

A cemento-osseous diszplázia a hazai betegek között ritkán előforduló és a fogorvosok által kevésbé ismert, az állcsontokat érintő fibro-osseous elváltozás, amelynek jelentőségét elsősorban a differenciáldiagnosztikai tévedés lehetősége adja. Saját esetünk, mely a jelenlegi nomenklatúrába nem volt beilleszthető, hívta fel a figyelmünket arra, hogy a jelenlegi klasszifikáció nem alkalmas minden eset besorolására, ezért szükség lenne egy új, klinikai szemléletű beosztásra.

2. Célkitűzések

Annak igazolása, hogy a MRONJ miatt műtött betegek szövettani mintáiban az Actinomycesek jelenléte magas arányban található. Kialakítani a COD esetében egy olyan új beosztást, amibe beilleszthetők a családi előfordulású esetek.

Vizsgálandó kérdések:

1. Milyen arányban fordul elő Actinomyces fertőzés MRONJ miatt műtött betegek szövettani mintáiban?
2. Van-e különbség a rutin, HE-al és az Actinomycesekre validált 3-féle festéssel végzett szövettani vizsgálatok eredményei között az Actinomycesek tekintetében?
3. Van-e különbség akkor, ha a patológus a munkája során kiemelt figyelmet fordít az Actinomyces fertőzés jeleinek keresésére?
4. Milyen eltérések tapasztalhatók a mikrobiológiai tenyésztés és a szövettani vizsgálat eredményei között az Actinomycesek szempontjából?
5. Klinikai szemléletű klasszifikáció kialakítása és a családi halmozódás fogalmának tisztázása a COD típusain belül.

3. Módszerek

MRONJ miatt műtött betegek mintáinak vizsgálata: 83 beteg 112 MRONJ diagnózissal beküldött mintáját vizsgáltuk meg újra, melyek a 2011-től 2020-ig terjedő időszakból, a Semmelweis Egyetem 1. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének anyagából származtak. A betegek biszfoszfonátot kaptak daganatos betegség vagy oszteoporózis miatt, illetve néhányan ehhez kombinációban denosumabot is.

A minták rutin vizsgálatát beérkezésükkor az ügyeletes patológus (14-en), míg az újbóli kiértékelést egy, az Actinomycesek kimutatására felkészült patológus az Actinomyces fertőzés jeleire fókuszálva végezte el. Az újbóli kiértékelés során az Actinomycesek kimutatására nemzetközileg elismert háromféle festési eljárást alkalmaztunk a HE festésen kívül: Gram, periodsav-Schiff (PAS), és Grocott metenamin-ezüst. Actinomycesre pozitívnak azokat a mintákat tekintettük, amelyek tartalmazták a jellegzetes baktérium kolóniákat, azaz a szulfur szemcséket, pozitivitást mutatva mindhárom festésre. A vizsgáló megbízhatóságának ellenőrzésére másfél évvel később újra elvégezte ugyanezen minták kiértékelését hasonló feltételek mellett, az előző újbóli kiértékelés eredményét elfedve. Az intraobszerver eredményt Cohen-féle kappával számoltuk, melynek értéke 0,93 volt, magas egyezést mutatva a két vizsgálat között.

Kigyűjtöttük az elérhető, kivett mintákból nyert mikrobiológiai eredményeket az egyetemi adatbázisból

(MedSol), és összehasonlítottuk őket a szövettani eredményekkel.

A statisztikai elemzéshez az SPSS Statistics 27 (IBM corp., USA) programot használtuk. A csoportösszehasonlításokat a McNemar-féle rokonmintás változásvizsgálat segítségével végeztük 95%-os konfidencia intervallummal. A vizsgálat tervét a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága hagyta jóvá (137/2020).

COD esetleírás: Az 50 éves nőbeteg (1. beteg) az alsó állkapocs jobb oldalán érzett fájdalom, majd később kialakult zsibbadás miatt jelentkezett az Orális Diagnosztika Tanszéken. panoráma és CBCT felvételeken a mandibula jobb oldali moláris régiójában és a frontális területen a periapicalis csontrészeket érintő radiolucens elváltozások ábrázolódtak. melyekben helyenként denzebb területek voltak elkülöníthetők. Az érintett fogak panaszmentesek voltak, és a 46-os fog kivételével vitálisnak bizonyultak. A 46-os fog esetében, mivel a periapikális gyulladás nem volt kizárható, gyökértömésre került sor, melynek során vitális pulpa igazolódott. A 43-as fog esetében az elváltozást műtét során eltávolítottuk, a szövettani diagnózis COD volt. A család vizsgálata során a 19 éves lány (2. beteg) esetében a 42-es fog periapikális területén radiolucens elváltozás igazolódott.

4. **Eredmények**

Actinomycesek vizsgálata a MRONJ-os mintákban:

A mintavétel utáni rutin eljárás eredményeképpen a vizsgálatba bevont 112 HE-al festett mintából a hisztológiai vizsgálat során 102-ben (91,07%) nem találtak Actinomycest. A hármas (PAS, Gram és Grocott) festéssel végzett és kifejezetten az Actinomycesekre fókuszált újbóli kiértékelés eredményeképpen az eredetileg negatív 102 mintából 95 pozitívnak bizonyult, és csak 7 (6,25%) volt negatív. Mivel az eredeti vizsgálatban 10 (8,93%) esetben mutatták ki az Actinomyces telepek jelenlétét, és ennek a 10 esetnek mindegyikében igazolta az újbóli kiértékelés is ezt az eredményt, így végül 105 (93,75%) esetben bizonyosodott be a fertőzés. Az eredmény erősen szignifikáns volt ($p=0,0000$).

Kielemeztük a 2019 és 2021 között MRONJ miatt műtött betegek rutinszerűen kiértékelt mintáinak eredményeit, melynek alapján a korábbival nagyrészt megegyező patológus gárda a vizsgálat eredményeinek ismeretében 74%-ban találta meg az Actinomyces telepeket a mintákban.

A mikrobiológiai tenyésztéssel 39 esetből csak 2-ben (5,13%) mutatták ki az Actinomycest, és ezek a szövettani újbóli kiértékelés során is pozitívak lettek. A 39 mintából 2 minta volt negatív mind a mikrobiológiai, mind a hisztológiai vizsgálat alapján, vagyis 35 minta esetében született álnegatív eredmény. A rutin mikrobiológiai vizsgálat negatív prediktív értéke 0,054 volt. Az Actinomycesek izolálása céljából végzett mikrobiológiai

vizsgálatok eredményessége alacsony, és ezt saját eredményeink is alátámasztották.

Kielemeztük a nekrotikus területekből kitenyészített baktériumtörzsekre vonatkozó adatokat a MRONJ-os betegektől származó mintákban, és megállapítottuk, hogy összetételük hasonlóságot mutat a szájüregi biofilmeket alkotó törzsekkel.

A COD eset eredményei: Az első beteg szövettani és képalkotó vizsgálatainak eredménye COD-t igazolt, ami a jelenlegi klasszifikáció alapján florid megjelenésű volt. A második betegnél nem volt indokolt műtét végzése, ezért csak periapikális, panoráma és CBCT felvételek készültek, melyek a mandibula kortikálisába is betérjedő fokális típusú COD-t igazoltak. A WHO jelenlegi beosztásában csak a familiaris gigantiform cementoma esetében írja le a családi halmozódást.

Megállapítottuk, hogy a COD jelenlegi klasszifikációja nem fedi le az esetek egy részét, családi halmozódás a COD fokális formájánál is előfordul.

5. Következtetések

Az Actinomycesek lehetséges szerepének értékelése a MRONJ klinikai képében

Az *Actinomyceseknek* a MRONJ kapcsán történt észlelése nagyon eltér egymástól, 100%-tól 0%-ig terjedőnek találták a különböző vizsgálatokban. Vizsgálatunkat annak a kérdésnek a tisztázására végeztük, hogy a szövettani eredményeken belül a pozitív diagnózisok arányának mennyire meghatározója a mikrobiológiai és szövettani eljárások helyes megválasztása, a vizsgálatot végző patológus fókuszált figyelme a kórokozó esetleges jelenlétére, valamint információkkal történő megfelelő ellátása? A kapott eredmény 93,75%-ban igazolt *Actinomyces* fertőzést szemben a rutin vizsgálatban kapott 8,93%-al, Elmondhatjuk tehát, hogy vizsgálatunk azon tanulmányok megállapítását igazolja, amelyekben nagyon magas, 90-100%-os gyakorisággal találták meg az *Actinomyces* fertőzés bizonyítékait. Vizsgálatunk járulékos eredményeképpen szignifikánsan megnőtt a pozitív diagnózisok száma a 2019 és 2021 között érkező minták esetében, vagyis az eredmények megismerésének hatására a patológusok külön figyelmet fordítottak az *Actinomyces* fertőzés igazolására, ami önmagában több, mint nyolcszorosára növelte a találatok számát. Így igazolódott az a feltételezés, hogy a patológus megfelelő fókusza alapvetően befolyásolhatja a kapott diagnózist.

A MRONJ, a COD-hez társuló oszteonekrózis és az aktinomikózis kapcsolatának elemzése

Radiológiai jelek alapján arra lehet következtetni, hogy a nekrozishoz vezető elváltozások már korai stádiumban, és tünetmentesen kialakulnak MRONJ esetén a csontban. Ez az állapot sokáig fennmaradhat, és akkor válik tünetessé, ha valamilyen módon fertőzés jut el az érintett területhez. Mindezek alapján az az Actinomyces fertőzés nem kiváltó oka az állcsont nekrozisnak, később fertőzi meg a baktérium a csont védekezésre képtelen, elhalt részét. Ott létrejönnek az Actinomyces telepek a társbaktériumokkal, és kialakul a MRONJ 2. és 3. stádiuma. Összehasonlítva a MRONJ ezen stádiumait az állcsontok aktinomikózisával, nagyon sok hasonlóságot találunk a két betegség etiológiájában, szövettani és klinikai képében és terápiás válaszában. Különbséget csak a gyulladás mértékében látunk, ami megmagyarázható azzal, hogy míg a MRONJ esetében a fertőzés a már sérült, immunvédekezésre kevésbé vagy nem képes csontot éri, addig az aktinomikózis esetén élő csontszövet fertőződik meg, mely reagálni tud a fertőzésre. Elképzelhető tehát, hogy valójában a MRONJ előrehaladott, 2. és 3. stádiuma nem más, mint a nekrozis talaján kifejlődött állcsont aktinomikózis.

A COD-s lézióban, különösen a szklerotikus stádiumban romlik a csont vérrellátása és csökken a lokális immunitás, ami a nyálkahártya sérülése vagy a területbe történő implantáció esetén oszteomielitiszhez és állcsont nekrozishoz vezethet. A csontban a trabekulák felszínén, hasonlóan a MRONJ-hoz, reszorpciós üregek láthatók, melyeknek létrejötté baktérium kolonizációnak tulajdonítható, mivel oszteoklasztok a nekrotikus csontban már nincsenek jelen.

Egy 22 CODRONJ-t vizsgáló tanulmányban a minták 20%-ban megtalálták az Actinomyces telepeket a nekrotikus csontszövetben.

Elképzeltető, hogy a közös pont a MRONJ és a CODRONJ között a lokálisan csökkent immunvédekezésű és nekrotikus területeket tartalmazó csontszövet talaján kialakuló Actinomyces fertőzés lehet, mely származhat a szájüregből a sérült nyálkahártya barrieren keresztül vagy fertőzött fogból kiinduló lézióból.

Mikrobiológiai tenyésztés használhatósága az Actinomyces fertőzés megállapítására

Mikrobiológiai elemzéssel 37, szövettanilag Actinomycesre pozitív minta esetében csak 2 esetben mutatták ki a baktériumot és ez igazolta azt a véleményt, hogy a tenyésztés nem alkalmas módszer az aktinomikózis kimutatására (a pozitív eredmény azonban diagnosztikus értékű). Ezért a MRONJ-os betegek mintáinak elemzésénél tenyésztés helyett precíziós mikrobiológiai vizsgáló módszert célszerű alkalmazni.

Terápia: Az elhalt csontgerendákon bakteriális biofilm jön létre, melynek fontos alkotói más baktériumok mellett a különböző Actinomyces törzsek. A baktériumok közötti jelátviteli rendszer (quorum sensing) jelentősen növelheti a baktériumok virulenciáját és antibiotikum rezisztenciáját, ami magyarázhatja a szokásos. 2-3 hetes antibiotikum kezelések sikertelenségét. Véleményünk szerint a MRONJ gyógyszeres terápiáját, amennyiben a szövettani lelet Actinomyces telepeket mutatott ki, érdemes az

aktinomikózisra javasoltak szerint folytatni, azaz a sebészi kezelés mellett hosszú, 6-12 hónapig tartó V penicillin kezelésben részesíteni a beteget.

Mivel az aktinomikózisnál mindig vannak jelen társbaktériumok, ezért antibiotikum kombinációra is szükség lehet.

A cemento-osseous diszplázia családi előfordulása

A COD családi halmozódása ritka, és a fogalom nem igazán tisztázott. A WHO kiadványában familiarisnak a külön betegségnek tekintett familiaris gigantiform cementomát nevezik (FGC), a COD többi alakjánál a családi halmozódást nem említik. Elemzésünkben saját esetünk kapcsán áttekintettük a COD nevezéktanát, és igyekeztünk tisztázni a familiaritás fogalmát a betegség különböző megjelenési alakjaira értelmezve.

Zavarra ad okot a familiáris előtag jelenlegi használati módja, mert egyes szerzőknél ezzel egyszerűen a COD családi halmozódására utalnak, míg a WHO a familiaris gigantiform cementomát érti alatta. Saját esetünkben anyánál és lányánál alakult ki COD, az anyánál florid, míg a lánynál fokális megjelenéssel. Megállapítottuk, hogy a COD jelenlegi klasszifikációja nem fedi le az esetek egy részét, családi halmozódás a COD fokális formájánál is előfordul, ezért szükség lenne egy új klasszifikációra, ami a familiaritás tisztázásán kívül klinikai szemlélettel segíti a terápia megtervezését.

Saját publikációk jegyzéke

Összes impakt faktor: 14,476

A disszertációval összefüggő, idegen nyelvű közlemények:

Brody A, Scheich B, Dobo-Nagy C. (2022) Targeted histological evaluation shows high incidence of actinomyces infection in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Sci Rep*, 12: 3406-3406.

Brody A, Zalatnai A, Csomo K, Belik A, Dobo-Nagy C. (2019) Difficulties in the diagnosis of periapical translucencies and in the classification of cemento-osseous dysplasia. *BMC Oral Health*, 19: 139.

A disszertációval nem összefüggő közlemények:

Brody A, Dobo-Nagy, Cs, Mensch K, Oltyan Zs, Csomor J, Pacurar M, Dobai A. (2021) High-Grade B-Cell Lymphoma Not Otherwise Specified (HGBL, NOS) in the Maxillary Sinus Mimicking Periapical Inflammation *Appl. Sci.* 19: 8803

Mensch K, Nagy G, Nagy Á, Bródy, A. (2019) A szájüreg leggyakoribb bakteriális eredetű kórképeinek jellegzetességei, diagnosztikája és kezelése *Orv Hetil.* 19: 739-746.

Vas V, Kovács T, Körmendi Sz, Bródy A, Kudlik Gy, Szeder B, Mező D, Kállai D, Koprivanacz K, Merő Balázs L et al. (2019) Significance of the Tks4 scaffold protein in bone tissue homeostasis *Sci Rep*, 1: 5781

Bródy A, Czeglédy Á, Dombi Cs. (2016) Magasabb kockázatú betegek a fogorvosi rendelőben *Magyar Fogorvos: A MOK Fogorvosi tagozatának lapja* 1:6-10.

Bródy A, Czeglédy Á, Gera I, Dombi Cs. (2015)

Szájüregi gombás fertőzések a mindennapi praxisban Magyar Fogorvos: A MOK Fogorvosi tagozatának lapja 1 :16-23.

Bródy A, Czeglédy Á, Dombi Cs. (2015) Szisztémás betegségekhez kapcsolódó szájüregi gombafertőzések a fogorvosi gyakorlatban Magyar Fogorvos: A MOK Fogorvosi tagozatának lapja 2 : 66-72.

Bródy A, Czeglédy Á, Dombi Cs, Gera I. Diagnosztika és terápia a mindennapi fogorvosi praxisban: orális lichen planus Magyar Fogorvos: A MOK Fogorvosi tagozatának lapja 22 : 4 pp. 186-189. , 4 p. (2013)

Dombi Cs, Bródy A, Czeglédy Á. (2013) Diagnosztika és terápia a mindennapi fogorvosi praxisban: Gyakrabban előforduló bakteriális fertőzések a szájnyálkahártyán Magyar Fogorvos: MOK Fogorvosi tagozatának lapja 5 : 224-228.

Tóth Zs, Gintner Z, Bánóczy J, Hoyer I, Kraft U, Wucherpfennig G, Bródy A. (1993) In vitro study on the remineralizing effect of amine-fluoride-containing toothpastes with different amounts of abrasives Caries Research 3 : 211

Banoczy J, Kiss J, Brody A, Gintner Z, Albrecht M. Studies on the incorporation of lanthanides in dental hard tissues. (1992) The Journal of the Dental Association of South Africa 5 : 197-199.

Kertesz P, Banoczy J, Ritlop B, Brody A, Peter, M. (1989) The determination of urinary fluoride/cratinine ratio (Q) in monitoring fluoride intake Acta Physiologica Hungarica 3-4 : 209-214.

Gintner Z, Zelles T, Blazsek J, Sulle T, Brody A. (1984) Animal-model for producing hepatogenic sialosis in the rat parotid-gland by carbontetrachloride treatment Acta Physiologica Hungarica 3-4 : 329-329.