

López Vázquez A\*  
 Herrero Egea A\*  
 Del Valle Carmona M\*\*  
 Benitez Alonso P\*\*\*  
 Bori Aiguabella Ma\*  
 Escolán Gelos A\*

\*Hospital San Jorge, ORL (Huesca)  
 Hospital San Jorge,  
 \*\*Servicio de Urgencias  
 \*\*\*Hospital de Barbastro, ORL

# Osteonecrosis mandibular por denosumab

## Denosumab-mediated osteonecrosis of the jaw

### RESUMEN

La osteonecrosis de la mandíbula es una entidad clínica caracterizada por la exposición de hueso mandibular que no es capaz de curar en 8 semanas. Aunque los fármacos como el denosumab actúan sobre el sistema RANK/RANKL inhibiendo la actividad osteoclástica, el mecanismo último por el que se produce la osteonecrosis mandibular no es totalmente conocido. Presentamos el caso de un paciente que acudió al Servicio de Urgencias del Hospital San Jorge de Huesca por fractura mandibular múltiple y fistula orocervical. El paciente, además, se encontraba en tratamiento con denosumab para el mieloma múltiple que padece.

### PALABRAS CLAVE:

Denosumab. Osteonecrosis de la mandíbula.

### SUMMARY

*Osteonecrosis of the jaw is a clinical entity characterized by the exposure of mandibular bone that is not able to heal in 8 weeks. Although drugs such as denosumab act on the RANK/RANKL system by inhibiting osteoclastic activity, the last mechanism which mandibular osteonecrosis is produced is not fully understood. We present a case of a patient who came to the Emergency Department of San Jorge's Hospital for multiple mandibular fracture and oromandibular fistula. The patient was also being treated with denosumab for a multiple myeloma.*

### KEY WORDS:

Denosumab. Osteonecrosis of the jaw.

## Introducción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la formación de los osteoclastos, disminuyendo la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular. Se une con gran especificidad y afinidad a RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B), proteína esencial para la función de los osteoclastos. Así pues, impide la activación del receptor de los osteoclastos, RANK, en la superficie de los precursores y en los mismos osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función, y la supervivencia de los osteoclastos provocando la disminución de la resorción ósea<sup>1</sup>.

Cánceres como el de mama, próstata o pulmón y el mieloma múltiple pueden desarrollar metástasis óseas y conducir a eventos óseos no deseados como fracturas patológicas, compresión nerviosa, hipercalcemia y dolor<sup>1</sup>.

Esto es así porque las células del mieloma múltiple y otras células tumorales producen factores que interactúan estimulando a los osteoclastos mediante la activación de la vía RANK/RANKL<sup>1</sup>.

Fármacos como los bifosfonatos o el denosumab están indicados en estos casos para limitar la resorción ósea.

La osteonecrosis mandibular es una entidad clínica infrecuente aunque en auge y está asociada a una alteración del aporte de sangre al hueso o a una alteración de la osteoblastogénesis. Fue descrita hace una década<sup>2</sup> y se define como un área de hueso expuesta en la cavidad oral que no es capaz de curar en menos de 8 semanas y además

existe evidencia de haber recibido o estar en tratamiento con bifosfonatos o denosumab<sup>3,4</sup>. Además, para el diagnóstico, el paciente no debe haber recibido tratamiento con radioterapia. El diagnóstico es meramente clínico.

En pacientes con cáncer y tratados con fármacos antitumorales como los bifosfonatos o el denosumab la incidencia de osteonecrosis mandibular se relaciona con la dosis y la duración de estos tratamientos<sup>5,6</sup>.

Sin embargo, el tratamiento con estos fármacos en pacientes oncológicos está indicado al reducir notablemente el número de eventos patológicos sobre los huesos tales como las fracturas patológicas en contraposición al riesgo de osteonecrosis mandibular que se estima en un 1,6% solamente sin encontrar diferencias entre bifosfonatos y denosumab. La incidencia de eventos patológicos sobre los huesos se estima en un 35,2%<sup>7</sup>.

A pesar de todo esto la fisiopatología de la enfermedad es aún incierta y no existe evidencia clara de si la necrosis ósea sucede tras la infección o precede a ésta. Evidentemente, la infección y la inflamación juegan un importante papel en el desarrollo de la enfermedad<sup>8</sup>. Como ya se ha comentado antes, la alteración de la remodelación ósea junto a la consiguiente esclerosis e isquemia del hueso parece ser la patogenia más aceptada por el momento<sup>9</sup>. Es necesario un mejor conocimiento de los mecanismos asociados con la osteonecrosis mandibular, sobre todo porque los fármacos como bifosfonatos y denosumab son indicados para evitar eventos de este tipo.

## Caso Clínico

Presentamos el caso de un paciente de 79 años de edad con antecedentes de hábito tabáquico, EPOC, demencia, dislipemia y mieloma múltiple IgG con hipercalcemia sintomática secundaria. Acude al Servicio de Urgencias del Hospital San Jorge, remitido por el médico de su residencia al presentar una fistula orocervical submandibular derecha.

A la exploración se aprecia fragmento extenso de hemimandíbula derecha necrótico y multifracturado (Fig. 1). Además, presentaba salida de material purulento por zona fistulosa submandibular derecha.



Figura 1.

La analítica mostraba parámetros de infección con aumento de los reactantes de fase aguda y PCR de alta sensibilidad de 1,84.

El paciente se encontraba en tratamiento con vitamina D, calcio y denosumab. Se retira fragmento necrótico mandibular (Fig. 2)



Figura 2.

Con el diagnóstico de osteonecrosis mandibular secundario a denosumab se procede al ingreso en planta de O.R.L. para tratamiento endovenoso y control de la infección local.

Durante el ingreso se realiza ortopantomografía donde se aprecia zona fistulosa (Fig. 3).



Figura 3.

La evolución del paciente fue buena, con cierre de la zona fistulosa y cicatrización de la mucosa oral.

El paciente fue remitido de nuevo a su residencia y se ha suspendido la medicación con denosumab. Se desestimó cualquier intervención quirúrgica sobre la zona dado el estado cognitivo del paciente.

## Discusión

Determinar el estadio de la osteonecrosis mandibular es esencial para establecer un pronóstico y manejar la enfermedad<sup>10</sup>. Así pues se distinguen 3 estadios de la enfermedad:

- Estadio I: El paciente presenta hueso mandibular expuesto en la cavidad oral sin evidencia de infección o reacción del tejido adyacente.
- Estadio II: El paciente, además de hueso expuesto, presenta signos de dolor, infección e inflamación de la zona.
- Estadio III: El paciente presenta las mismas características del estadio II y se añade una fractura patológica y/o fistula oral.

Se podría incluir un estadio 0, propuesto por la American Association of oral and Maxillofacial Surgeons(AAOMS) que consiste en una fase de pródromos que incluyen dolor y signos de esclerosis ósea en las pruebas de imagen pero no existe hueso expuesto<sup>4</sup>. De hecho, Gallego y Junquera<sup>11</sup> en 2008, describieron dos casos de pacientes en los que los hallazgos clínicos y radiológicos correspondían a un estadio III pero no existía hueso expuesto.

Es importante, en estos pacientes, descartar otras etiologías que produzcan odontalgia como abscesos periapicales, pulpitis, dolores musculares o neoplasias de la mandíbula.

En nuestro caso, el paciente presentaba un claro estadio III de la enfermedad ya que presentaba hueso expuesto, signos evidentes de infección local y una fístula oral con salida de material purulento.

Denosumab está indicado en el tratamiento de tumores como pulmón, mama o próstata ya que las células tumorales expresan RANK y/o RANKL. Está también indicado en el tratamiento del mieloma múltiple aunque en ensayos clínicos no ha demostrado mejora el tratamiento con bifosfonatos como el ácido zoledrónico<sup>12</sup>.

En cuanto al tratamiento de la osteonecrosis en estos pacientes todavía no hay consenso en cuanto a la agresividad con la que afrontarla. Mientras algunos autores defienden tratamientos más conservadores otros prefieren exéresis amplias del tejido necrótico con cierre del defecto primario con injertos libres microvasculares<sup>13</sup>.

## Bibliografía

- Hofbauer LC, Rachner TD, Coleman RE, Jakob F. Endocrine aspects of bone metastases. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 500-512.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*: 2015; 30: 3-23.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*: 2007; 22: 1479-1491.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67: 2-12
- Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*: 2005; 353: 99-102.
- Jadu F, Lee L, Pharoah M, et al. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*: 2007; 18: 2015-2019.
- Saad F, Brown JE, Van PC, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*: 2012; 23: 1341-1347.
- Meghji S, Crean SJ, Hill PA, et al. Surface-associated protein from *Staphylococcus aureus* stimulates osteoclastogenesis: possible role in *S. aureus*-induced bone pathology. *Br J Rheumatol*: 1998; 37: 1095-1101.
- Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol*. 2014;10:257-75.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Aust Endod*: 2009; J 35: 119-130.
- Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant?. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 66: 1516-7
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J et al. Randomized, double-blind study of denosumab vs zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125-1132
- Lahoz Zamarro MT, Galve Royo A, Gracia Sánchez P, Pérez-Bermúdez Mejías C. Osteonecrosis de mandíbula. *O.R.L. ARAGON* 2014; 17 (1): 27-30.

## Correspondencia

Dr. Andrés López Vázquez  
 Calle Rufas 15, 3ºA  
 50001 Zaragoza  
 E-mail: andreslopezvazquez@hotmail.com