

Przeszczepy allogennej kości mrożonej i autogenego szpiku w leczeniu rozległych ubytków kości szczęk

Allogenic frozen bone and autogenic bone marrow grafts in the treatment of extensive jawbone defects

Tomasz Piętka, Grzegorz Krzymański, Wojciech Domański, Jan Przybysz

Z Kliniki Chirurgii Twarzowo-Szczękowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. G. Krzymański

Streszczenie

Wprowadzenie: rozległe ubytki kości szczęk powstałe po usunięciu torbieli oraz guzów i niewypełnione kością lub jej substytutami goją się bardzo długo. Często nie ulegają całkowitemu wygojeniu.

Cel pracy: ocena zastosowania przeszczepów do wypełniania ubytków pooperacyjnych kości szczęk.

Material i metoda: w pracy oceniono gojenie ubytków kości szczęk u 32 chorych, w tym 30 po usunięciu torbieli i 2 chorych z ubytkami po usunięciu łagodnych nowotworów kości szczęk. Do wypełniania ubytków zastosowano złożone przeszczepy allogennej kości mrożonej i autogenego szpiku (24 przypadki) lub wyłącznie allogenną kość mrożoną (8 przypadków).

Wyniki: u 24 chorych rany wygoiły się bez powikłań. Niewielkie rozejście rany z wydzieleniem części przeszczepów stwierdzono u 8 chorych. W tych przypadkach gojenie rany pooperacyjnej było przedłużone, jednak nie wiązało się z koniecznością usuwania wprowadzonego przeszczepu. Kontrola radiologiczna ubytków wypełnionych złożonymi przeszczepami wykazywała szybko postępujące zacielenie świadczące o stopniowej regeneracji kości. U chorych, u których doszło do wtórnego gojenia rany pooperacyjnej regeneracja kości obserwowana w badaniu radiologicznym była opóźniona.

Wnioski: uzyskane wyniki badań zachęcają do szerszego stosowania allogennej kości mrożonej w chirurgii szczękowej.

Summary

Introduction: Extensive bone defects following cyst or tumour removal and not filled in with bone or bone substitutes heal for a long time. Frequently their healing is never complete.

Aim of the study: To assess the application of grafts to fill in postoperative jawbone defects.

Material and methods: The report presents the effectiveness of healing in 32 patients including 30 patients after cyst removal, and 2 patients after benign jaw neoplasms. The treatment included composite grafts of allogenic frozen bone and autogenic bone marrow in 24 cases, and allogenic frozen bone grafts only in 8 cases.

Results: In 24 patients the defects healed uneventfully. Minor wound separation with slight graft extrusion was noted in 8 patients. In these cases the postoperative healing was prolonged but did not involve the removal of the graft. Radiographic examination of defects filled with composite grafts revealed quickly progressing radiopacity indicating gradual bone regeneration. In patients who manifested recurrent postoperative wound healing, bone regeneration was delayed, as shown radiographically.

Results: The obtained results encourage more widespread application of allogenic frozen bone grafts in oral surgery.

HASŁA INDEKSOWE:

regeneracja kości, szpik autogeny, kość allogenna

KEYWORDS:

bone regeneration, autogenic bone marrow, allogenic bone graft

Wprowadzenie

Zdolności regeneracyjne tkanki kostnej są ograniczone. W przypadkach rozległych ubytków powstałych po usunięciu torbieli, guzów lub innych chorób kości dla uzyskania pełnego wygojenia niezbędne jest zastosowanie przeszczepów kości, jej pochodnych lub materiałów kościozastępczych [2, 6, 7, 10, 11, 23]. Najlepsze wyniki w pobudzaniu odbudowy tkanki kostnej uzyskuje się po zastosowaniu przeszczepów autogennych [9, 10, 11, 14, 16, 18]. Przeszczepy te wprowadzone do ubytku mają zdolności uruchomienia wszystkich podstawowych mechanizmów prowadzących do odbudowy kostnej, tzn. aktywności osteogennej, osteoindukcji i osteokondukcji [7, 14, 18].

Aktywność osteogenna związana jest z obecnością w okostnej, śródkościu i szpiku komórek macierzystych z linii komórek kostnych [1, 3, 10, 13, 22, 23]. W wolnych przeszczepach kości, część z tych komórek, położona najbliżej powierzchni przeżywa i podejmuje czynności regeneracyjne. Zdecydowanie najkorzystniejsze wyniki pobudzania gojenia kości uzyskuje się stosując wióry autogennej kości gąbczastej. Przeszczepy te zawierają dużą liczbę komórek kościotwórczych a rozdrobnienie fragmentów kości gąbczastej sprzyja przeżywaniu znacznej części komórek. Aktywność osteogenną wykazują jedynie przeszczepy świeżej kości [1, 10, 11].

Osteoindukcja wiąże się z obecnością w macierzy kostnej grupy białek określanych jako białka morfogenetyczne kości (bone morphogenetic proteiny – BMP). Białka te, uwalniane w trakcie przebudowy kości mają zdolności pobudzania niskozróżnicowanych komórek tkanki łącznej otaczających przeszczep do przemiany w osteoblasty [10]. Zdolności osteoindukcyjne wykazują zarów-

no świeże przeszczepy kości autogennej, jak i przeszczepy allogenne kości z banku tkanek (szczególnie mrożone i częściowo odwapniono). Preparaty BMP można uzyskać na drodze ekstrakcji z kości a ostatnio również w formie rekombinowanej metodami biotechnologii [8, 21].

Zdolności osteokonducyjne polegają na zapewnieniu odpowiednich warunków dla wrastania elementów kościotwórczych pochodzących z sąsiedztwa [1, 10, 22]. W tym przypadku wprowadzony do ubytku materiał służy jako rusztowanie dla komórek osteogennych ze ścian ubytku kostnego. Zdolności osteokonducyjne wykazują zarówno przeszczepy kostne jak i materiały kościozastępcze organiczne i nieorganiczne [1, 10].

Wyższość przeszczepów autogennej kości w pobudzaniu regeneracji wynika z możliwości uaktywnienia wszystkich znanych mechanizmów regeneracji kości. Dzięki temu regeneracja tkanki kostnej w ubytku wypełnionym przeszczepem autogennej kości zachodzi najszybciej i najpełniej. Podstawową ich wadą jest konieczność wykonania dodatkowego zabiegu chirurgicznego pobrania przeszczepu i możliwość wystąpienia związanych z tym powikłań [9, 14, 16].

Próbując ominąć te niedogodności w naszej klinice zastosowaliśmy złożone przeszczepy składające się z autogennej szpiku i mrożonej kości allogennej z banku tkanek. Zakładaliśmy, że dzięki połączeniu kości mrożonej mającej właściwości osteokonducyjne i osteoindukcyjne [20] z autogennym szpikiem zawierającym w swym podścielisku komórki wykazujące możliwości osteoblastycznego różnicowania się [5, 14, 15, 16, 17, 18] uzyskamy przeszczep o właściwościach pobudzających regenerację kości zbliżony do kości autogennej.

Material i metody

Złożone przeszczepy autogenego szpiku i allogennej kości mrożonej zastosowaliśmy u 32 chorych z ubytkami kości szczęk leczonych w Klinice Chirurgii Twarzowo-Szczękowej WIM w latach 2005-2006. Wśród chorych było 23 mężczyzn i 9 kobiet, w wieku od 18 do 76 lat. Średnia wieku wyniosła 46,5 lat.

Ubytki kości szczęk u 23 chorych powstały po usunięciu torbieli żuchwy, u 7 po usunięciu torbieli szczęki i w 2 przypadkach w następstwie usunięcia łagodnych nowotworów kości. Złożone przeszczepy autogenego szpiku i allogennej kości zastosowano do wypełnienia ubytków w 24 przypadkach. W pozostałych 8 z uwagi na brak zgody chorego na pobranie szpiku wprowadzono wyłącznie kość mrożoną.

Do badania kwalifikowano chorych, u których w okolicy usuwanej torbieli nie było przebytych stanów zapalnych (ból, obrzęki, zaczerwienienie, ropnie, przetoki). Do zastosowania złożonych przeszczepów kwalifikowano chorych z ubytkami kości szczęk o średnicy przekraczającej 30 mm. Przed zabiegiem chirurgicznym wykonano sanację jamy ustnej, zalecając leczenie endodontyczne i usuwając zęby będące potencjalnymi ogniskami zakażenia.

Mrożoną allogenną kość gąbczastą w postaci sześciianów o boku około 10 mm otrzymywaliśmy z Banku Tkanek. Kość ta wymagała specjalnych warunków przechowywania w temperaturze -70°C . W przeddzień zabiegu przenoszono ją do pojemnika o temperaturze -30°C , a na godzinę przed zabiegiem rozmrażano w temperaturze pokojowej. W większości przypadków przeszczep kostny rozdrabniano kleszczami Luera. Po usunięciu torbieli lub guza kostnego rozpoczynano przygotowanie złożonego przeszczepu autoallogenego.

Autogeny szpik około 2 cm^3 pobierano drogą punkcji z mostka i łączono z przygotowaną

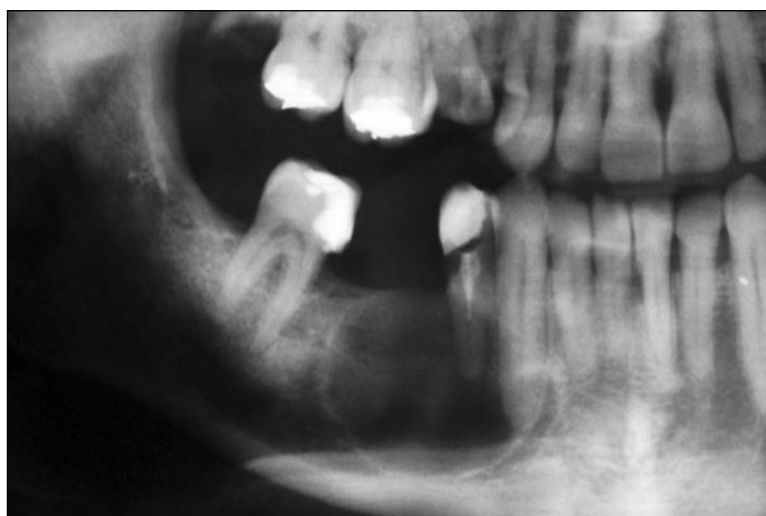
wcześniej rozmrożoną kością allogenną. Po połączeniu, złożony przeszczep pozostawiano w jałowym naczyniu do czasu skrzepnięcia części płynnej. Następnie fragmenty kości połączone pokrywającym je skrzepem przenoszono do ubytku wypełniając go całkowicie. Z zasady nie stosowano błon zaporowych. Ranę tkanek miękkich zszywano szczelnie szwami adaptacyjnymi. Po zabiegu chorzy otrzymywali środki przeciwbólowe, przeciwozrękowe i antybiotyki. Szwy zdejmowano po 7-10 dniach. Kontrolne badania radiologiczne wykonywano bezpośrednio po zabiegu oraz po 1, 3 i 6 miesiącach od zabiegu.

Przebieg regeneracji kości oceniano na podstawie badania klinicznego, gojenia się ran pooperacyjnych i badań radiologicznych. Na wykonywanych zdjęciach rentgenowskich zwracano uwagę na postępującą przebudowę kostną (zwiększanie się zacielenia ubytku) i stopniowy zanik otoczki osteosklerotycznej (ryc. 1 a,b,c; 2 a,b,c; 3 a,b,c,d).

Wyniki

W większości przypadków, bo u 24 chorych rany pooperacyjne wygoiły się przez rychłozrost. U pozostałych 8 chorych doszło do częściowego rozejścia się brzegów ran. W żadnym przypadku nie stwierdzono ostrego, ropnego zapalenia w obrębie ubytku i utraty całego wprowadzonego przeszczepu. W przypadku rozejścia się brzegów rany, po wydzieleniu kilku fragmentów wprowadzonego przeszczepu, następowało wtórne gojenie przez ziarninowanie.

Na wykonanych kolejnych kontrolnych zdjęciach rentgenowskich obserwowano stopniowe zwiększanie się wysycenia tkanki kostnej w miejscu ubytku, świadczące o postępującym procesie regeneracji kości. W większości przypadków po upływie 6 miesięcy wysyca-



a



b

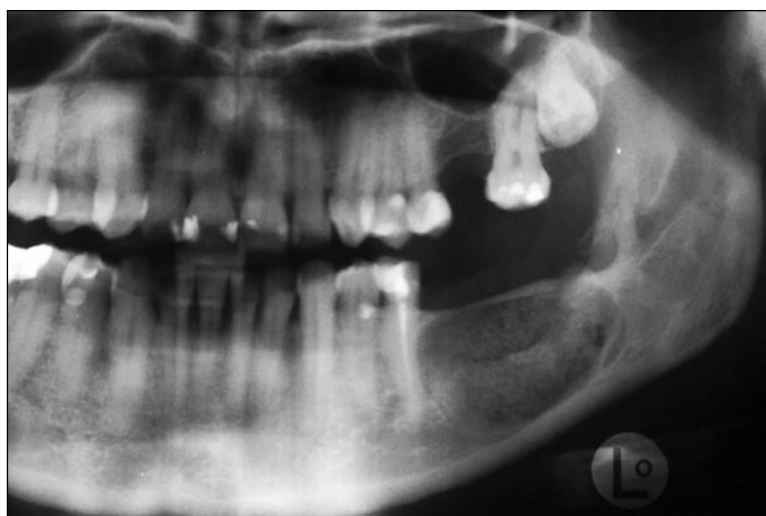


c

Ryc. 1; a – pantomogram przed zabiegiem. Owalne przejaśnienie odpowiadające torbieli korzeniowej, b – pantomogram miesiąc po wprowadzeniu złożonego przeszczepu autoallogenego, c – pantomogram 6 miesięcy po zabiegu. W miejscu ubytku widoczna prawidłowa struktura kostna.



a



b

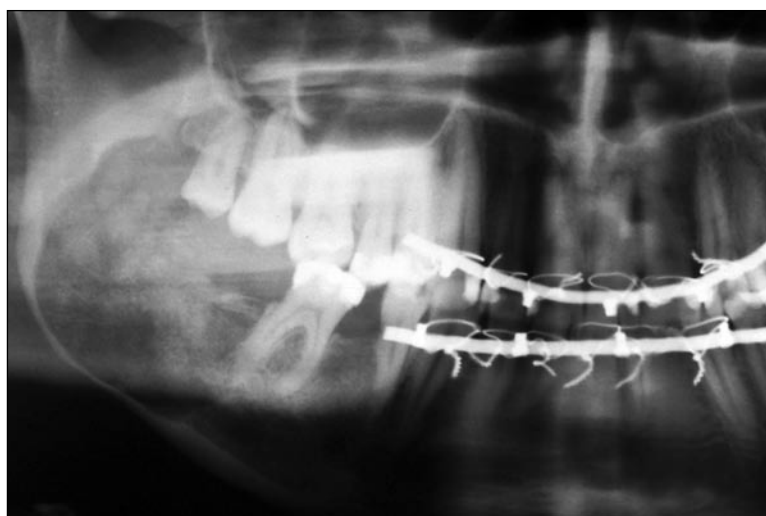


c

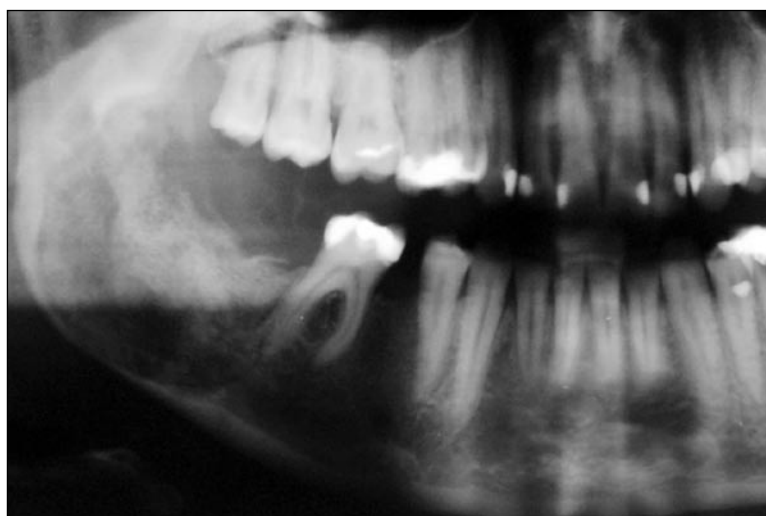
Ryc. 2; a – pantomogram – nawrotowa torbiel zapalna trzonu żuchwy strony lewej, b – pantomogram miesiąc po zabiegu (przeszczep złożony). Przebieg pooperacyjny powikłany niewielkim rozejściem się brzegów rany, c – pantomogram 6 miesięcy po wprowadzeniu przeszczepu. W górnej części ubytku widoczne niewielkie ognisko przejaśnienia mogące świadczyć o opóźnionym gojeniu.



(a)



(b)



(c)

Ryc. 3; a – pantomogram. Rozległe przejaśnienie trzonu i gałęzi żuchwy po stronie prawej. Rozpoznanie histopatologiczne: torbiel tętniakowata trzonu i gałęzi żuchwy, b – pantomogram 7 dni po zabiegu. Ubytek po usunięciu torbieli tętniakowatej wypełniono przeszczepem autogenego szpiku i allogennej kości gąbczastej, c – pantomogram pół roku po zabiegu. Widoczna postępująca odbudowa trzonu i gałęzi żuchwy.



Ryc. 3d – pantomogram rok po zabiegu. Odtworzenie struktury kostnej trzonu i gałęzi żuchwy.

nie kości w miejscu usuniętej zmiany nie różniło się od otaczającej tkanki (ryc. 1 c). Na tej podstawie stwierdzono całkowite wygojenie się ubytków. Jedynie w rozległej torbieli tętniakowatej obejmującej prawie całą grubość trzonu i gałęzi w okolicy prawego kąta żuchwy pełne wygojenie uzyskano po upływie 12 miesięcy (ryc. 3 d). W przypadkach, w których doszło do rozejścia brzegów ran pooperacyjnych i opóźnienia gojenia, regeneracja kości nie była zakończona po upływie 6 miesięcy (ryc. 2 c).

Omówienie

Samoistne gojenie rozległych ubytków tkanki kostnej przebiega bardzo powoli i nie zawsze dochodzi do pełnej odbudowy kości [4, 16]. W celu przyspieszenia gojenia stosowaliśmy złożone przeszczepy allogennej kości mrożonej i autogennego szpiku, którego pobranie drogą punkcji nie jest obciążające dla chorego. W założeniu, taki przeszczep powinien wykazywać właściwości pobudzania gojenia zbliżone do kości autogennej.

Mrożoną allogenną kość gąbczastą przed po-

łączeniem z autogennym szpikiem i wprowadzeniem do ubytku rozdrabnialiśmy. Umożliwiało to dokładniejsze wypełnienie ubytku złożonym przeszczepem. Rozdrobnienie kości poza stworzeniem warunków do szybszej rewaskularyzacji przeszczepu zapobiegało uszkodzeniom błony śluzowej pokrywającej ubytek. Szczególną uwagę przy planowaniu zabiegu chirurgicznego zwracaliśmy na to, by linia cięcia błony śluzowej nie wypadła nad ubytkiem. Ponadto, staraliśmy się szczelnie zszywać ranę stosując szwy adaptacyjne. Jedno i drugie miało sprzyjać wygojeniu się ran pooperacyjnych przez rychłozrost.

Uzyskane wyniki wykazują, że w porównaniu do samoistnego gojenia się potorbuelowych ubytków kości szczęk [16] zastosowanie złożonych przeszczepów autogennego szpiku w połączeniu z mrożoną kością allogenną znacznie przyspiesza regenerację tkanki kostnej w obrębie ubytku. Porównując gojenie się kości w tych grupach, można stwierdzić że wypełnienie ubytku złożonymi przeszczepami autoallogennymi pozwala skrócić o połowę czas jego gojenia. Wydaje się, że szybsze gojenie się ubytków zawierających złożone prze-

szczepu poza uruchomieniem mechanizmów osteokondukcji i osteoindukcji związanych z wprowadzoną kością mrożoną [19, 20], wiąże się również z właściwościami kościotwórczymi przeszczepionego autogenego szpiku.

Z uwagi na małą liczbę chorych, którym wprowadzono przeszczepy samej kości mrożonej nie analizowano różnic w gojeniu między ubytkami z przeszczepami złożonymi a wypełnionymi wyłącznie mrożoną kością allogenną.

Niekorzystną cechą stosowania allo i ksenogennych bioprzyszczepów jest możliwość przeniesienia patogenów. By wykluczyć tę możliwość w Banku Tkanek przeszczepy standardowo są badane w celu wykluczenia obecności HIV 1, HIV2, HBV, HCV, WR oraz sterylizowane promieniami gamma.

W naszej ocenie złożone przeszczepy autogenego szpiku i allogennej kości mrożonej są materiałem alternatywnym w stosunku do przeszczepów autogennej kości gąbczastej i godnym polecenia w leczeniu rozległych ubytków tkanki kostnej.

Wniosek

Złożone przeszczepy autogenego szpiku i allogennej kości mrożonej są wartościowym materiałem przyspieszającym gojenie ubytków tkanki kostnej.

Piśmiennictwo

1. *Aichelmann-Reidy M. E, Yukna R A*: Bone replacement grafts. The bone substitutes. *Dent Clin North Am* 1998, 42, 3: 491-503.
2. *Bodnar L*: Effect of decalcified freeze-dried bone allograft on the healing of jaw defects after cyst enucleation, *J Oral Maxillofac Surg* 1996, 54, 11: 1282-1286.
3. *Caplan A J*: Bone development. *Cell and molecular biology of vertebrate hard tissues*. Wiley. Chichester. Ciba Fund Symp 1988, 136, 3.
4. *Chiapasco M, Rossi A, Motta J J, Crescentini M*: Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: a radiographic computed analysis of 27 consecutive casus. *Oral Maxillofac Surg* 2000, 58, 9: 942-948.
5. *Ciapetti G, Ambrosio L, Marletta G, Baldini N, Giunti A*: Human bone marrow stromal cells: In vitro expansion and differentiation for bone engineering. *Biomaterials* 2006, 27, 36: 6150-6160.
6. *Docquier P L, Delloye C*: Treatment of aneurysmal bone cysts by introduction of demineralized bone and autogenous marrow. *J Bone Joint Surg Am* 2005, 87, 10: 2253-2258.
7. *Giannoudis P V, Dinopoulos H, Tsiridis E*: Bone substitutes: an update. *Injury* 2005, 36 Suppl 3: 20-27.
8. *Inoda H, Yamamoto G, Hattori T*: rh-BMP2-induced ectopic bone for grafting critical size defects a preliminary histological evaluation in rat calvaria. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007, 36, 1: 39-44.
9. *Jager M, Westhelff B, Wild A, Krauspe R*: Bone harvesting from the iliac crest. *Orthopade* 2005, 34, 10: 976-982.
10. *Khan S N, Cammisa F P, Sandhu H S, Diwan A D, Girardi F P, Lane J M*: The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg* 2005, 13, 1: 77-86.
11. *Kiyokawa M, Tai Y, Tanaka S*: New regenerative surgical treatment of cystic diseases of the jaw by utilizing grafting of cancellous iliac bone and replanting of patient's teeth. *J Craniofac Surg* 2004, 15, 5: 792-796.
12. *Kleczar H, Kozdon L, Piasecki J*: Kliniczna i radiologiczna ocena wyników zastosowania przeszczepów kości gąbczastej allogennej liofilizowanej w dużych pooperacyjnych ubytkach kostnych szczęk. *Czas Stomatol* 1990, XLIII, 3: 148-153.
13. *Krzymański G*: Wpływ przeszczepów auto-

- gennego szpiku na gojenie szczelinowatych ubytków żuchwy królika. *Czas Stomatol* 1983, XXXVI, 36: 525-532.
14. *Krzymański G*: Zastosowanie złożonych przeszczepów autogenego szpiku i allogennej kości liofilizowanej w leczeniu opóźnionego gojenia złamań i ubytków żuchwy. *Czas Stomatol* 1988, XLI, 41: 494-502.
 15. *Krzymański G, Kalczak M, Jędrzejczak W*: Wpływ komórek podścieliska szpiku namnożonych „In vitro” na gojenie ubytków żuchwy królika. *Czas Stomatol* 1993, XLVI 2-3: 170-177.
 16. *Krzymański G, Jędrzejczak W W*: Badania nad możliwością użycia namnożonych in vitro autogennych komórek podścieliska szpiku do pobudzenia gojenia ubytków tkanki kostnej szczęk. *Chir Narządów Ruchu Ortop Pol* 1994, LIX, 5: 401-411.
 17. *Krzymański G, Jędrzejczak W*: Autologous bone marrow-derived stroma fibroblastoid cells grown in vitro for the treatment of defects of mandibular bones. *Transplant. Proc* 1996, 28, 6: 3528-3530.
 18. *Krzymański G, Kalczak M, Jędrzejczak W*: The use of bone marrow derived fibroblastoid cells and fresh bone marrow in the treatment of bone defects: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997, 26: 55-60.
 19. *Kwiatkowski K, Ratyński G*: The usage of frozen allografts of the spongy bone in filling the loss of bone after loosening of the hip prosthesis. *Ann Transplant* 1999, 4 (3-4): 59-63.
 20. *Marczyński W, Komender J, Piekarczyk P, Ratyński G*: Application of frozen and radiation-sterilised bone allografts for treatment of bone cysts. *Ann Transplant* 1999, 4, (3-4): 32-35.
 21. *Moghadam H G, Urist M R, Sandor G K, Clokie C M*. Successful mandibular reconstruction using a BMP bioimplant. *J Craniofac Surg* 2001, 12, 2: 119-127.
 22. *Ostrowski K.*: *Histologia PZWL*, Warszawa, 1995.
 23. *Pradel W, Eckelt U, Lauer G*: Bone regeneration after enucleation of mandibular cyst: comparing autogenous grafts tissue-engineering bone and iliac bone. *Oral Surg* 2006, 101, 3: 285-290.
 24. *Sailer H F, Kolb E*: Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) preparations in cranio-maxillo-facial surgery. Reconstruction in craniofacial malformations and post-traumatic or operative defects of the skull with lyophilized cartilage and BMP. *J Craniomaxillofac Surg* 1994, 22, 4: 191-199.
- Otrzymano: dnia 8.II.2007 r.
Adres autorów: Warszawa 60, ul. Szaserów 128
Tel.: 022 6816524
Fax: 022 8100151
e-mail: stomek1@poczta.onet.pl