

Osteonecrosi mascellare da bifosfonati: guida alla gestione clinica

Giuseppe Anastasi¹, Giuseppina Cutroneo¹, Enrico Nastro Siniscalchi²,
Francesco Saverio De Ponte², Giacomo Oteri³, Gaetano Isola⁴,
Valentina Nigrone², Angelo Favalaro¹, Maria Grazia Piacino⁴,
Pietro Bracco⁴

¹ Dipartimento di Biomorfologia e Biotecnologie, Università degli studi di Messina;

² Reparto di Chirurgia Maxillofaciale, Università degli Studi di Messina; ³ Dipartimento di Odontostomatologia, Università degli Studi di Messina; ⁴ Dipartimento di Ortodonzia e Gnatologia, Dental School, Università degli Studi di Torino

L'osteonecrosi delle ossa mascellari da bifosfonati (BRONJ, *Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*) è una complicanza, soprattutto emersa alquanto di recente, dovuta ai bifosfonati utilizzati per prevenire l'osteoporosi, l'ipercalcemia maligna, il morbo di Paget a livello osseo e le metastasi ossee da carcinoma prostatico, polmonare, della mammella e del mieloma multiplo.

Per osteonecrosi si intende quel processo patologico che determina la presenza di un osso non vitale risultante dalla riduzione dell'apporto ematico¹. Solitamente, l'osteonecrosi è un processo sterile e asintomatico, molto suscettibile tuttavia di sovrainfezioni e traumi.

Quando iniziarono a comparire i primi casi attorno al 1915 identificati da G.V. Black come "Osteite cronica"² ancora non si riusciva a capire quale fosse la causa che in alcuni pazienti determinava la perdita di vitalità ossea con la formazione di micro e macrocavità intramidollari con dimensioni di alcuni centimetri. Fu solo allora che la comunità scientifica del tempo iniziò a conoscere le caratteristiche di questa patologia.

L'aspetto clinico delle BRONJ osservate nei pazienti in terapia con bifosfonati ricordava un quadro clinico osservato nella prima metà dell'Ottocento nei lavoratori delle fabbriche londinesi di fiammiferi, nei quali si riscontravano strane manifestazioni flogistiche e infettive a carico della bocca e delle ossa mascellari a seguito di prolungate esposizioni ai fumi tossici di fosforo giallo o bianco. In questi soggetti si verificavano espo-

sizioni ossee, dolore intenso e deformità permanenti, con un tasso di mortalità che superava, per complicanze settiche e meningite, oltre il 20% dei casi. L'esordio dei sintomi si limitava a indolenzimento con arrossamento e tumefazione gengivale in corrispondenza di elementi dentari infetti. Il periodo di comparsa della necrosi ossea dal momento dell'esposizione professionale ai vapori di fosforo era di circa cinque anni, con la mandibola colpita nel 6% dei casi. Tale quadro veniva definito *phosphorus necrosis* o, più comunemente, *phossy jaw*³.

Valutando la letteratura, è possibile evidenziare come soltanto nel 2003 sul *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*⁴ sia avvenuta la prima descrizione di osteonecrosi dei mascellari in tre pazienti affetti da carcinoma mammario con presenza di metastasi ossee in terapia antitumorale; tali pazienti erano in te-

sempre più le pubblicazioni riguardanti l'osteonecrosi e, sempre nel 2005, verrà completato il primo "Expert Panel Recommendations for the Prevention, Diagnosis and treatment of Osteonecrosis of the jaw", che prescrive le linee di comportamento clinico del medico specialista e dell'odontoiatra verso il paziente candidato in terapia o prossimo al trattamento con bifosfonati per via endovenosa, con tutte le indicazioni per il management dell'osteonecrosi dei mascellari⁶.

Ancora però si sapeva ben poco riguardo le implicazioni in base al tipo di patologia e al tipo di farmaco assunto. Si deve attendere infatti l'anno successivo per ottenere chiare indicazioni sulla gestione di tali pazienti; in letteratura iniziano a comparire le posizioni ufficiali delle diverse associazioni scientifiche specialistiche odontoiatriche e chirurgiche ri-

**La prima descrizione è del 2003
ma soltanto di recente
è stata fatta chiarezza sui fattori
di rischio e sull'approccio.**

rapia con desametasone, toxoidi e pamidronato. La necrosi ossea era insorta a seguito di estrazioni dentarie; nella discussione si riportava che, in assenza di altri possibili fattori eziologici, l'ipotesi più probante era correlata alla terapia medica e farmacologica di questi pazienti.

Nello stesso periodo, Robert Marx⁵ ha segnalato 36 casi di esposizioni ossee dei mascellari in pazienti con mieloma multiplo, con metastasi ossee da carcinoma mammario e con osteoporosi, identificando per la prima volta come responsabili della genesi delle necrosi ossee alcuni farmaci appartenenti al gruppo dei bifosfonati.

Da quel momento compariranno

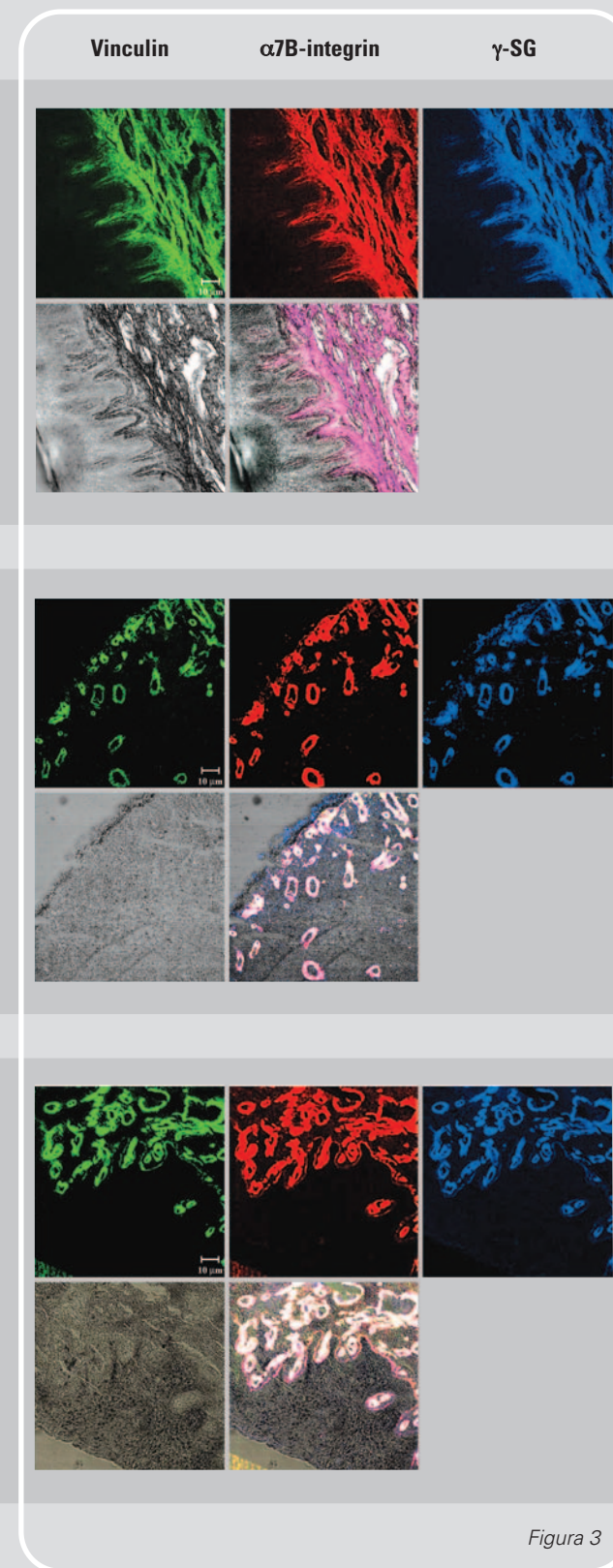
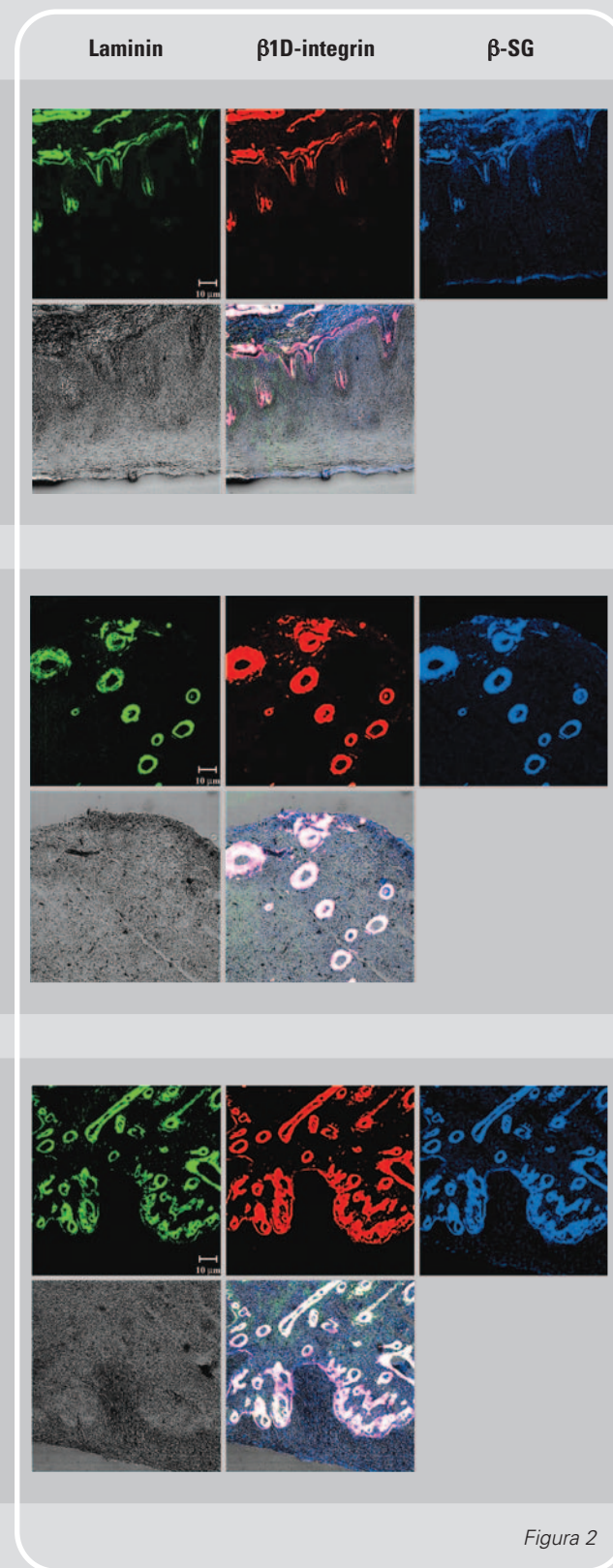
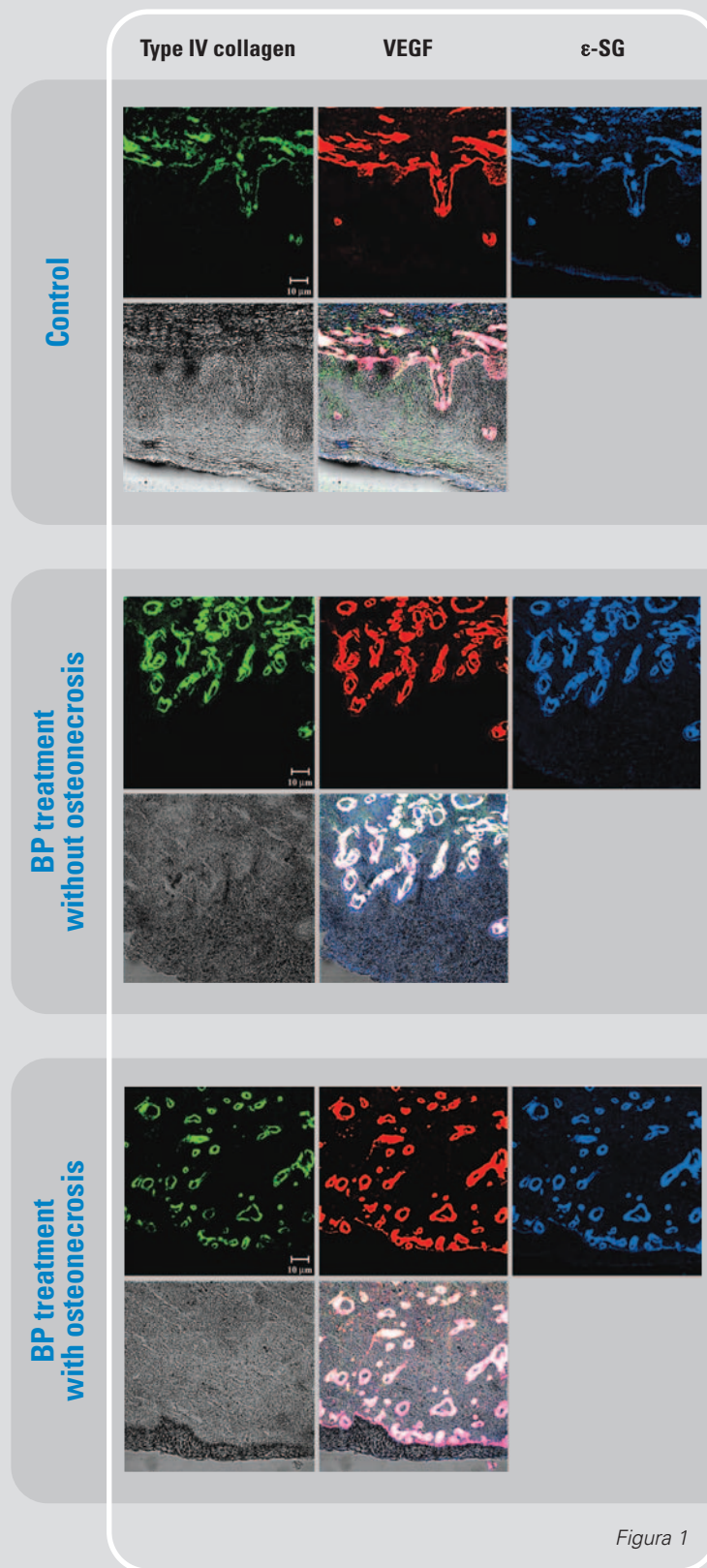
guardo le varie terapie d'approccio e il rischio relativo d'insorgenza dell'osteonecrosi⁷. In base all'analisi del rischio d'insorgenza di BRONJ verranno espresse le modifiche inerenti la posologia, durata e associazioni farmacologiche nella terapia con bifosfonati. Iniziano inoltre ad essere pubblicati lavori sulle classificazioni della diagnosi e la stadiazione delle aree necrotiche mediante sofisticate tecniche radiodiagnostiche (Tc, Rmn, Pet).

I bifosfonati e le loro proprietà terapeutiche

I bifosfonati sono stati sviluppati nel XIX secolo, ma il loro uso in medicina è avvenuto solamente attorno agli anni

PA
DER
S

Figure 1, 2 e 3. Immagini risultate all'immunoistochimica al microscopio confocale di epitelio gengivale a seguito di una reazione all'immunofluorescenza: sono presenti il collagene di tipo IV (in verde), il VEGF (in rosso) e gli sgarcoliglicani (in blu).



Sessanta, quando è stata intuita la loro principale proprietà, ovvero la capacità di contrastare la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite, principale costituente minerale dell'osso.

I bifosfonati sono farmaci analoghi del fosfato inorganico, sostanza presente in diversi tessuti capace di inibire l'associazione e la dissoluzione dei cristalli di fosfato tricalcico in vitro e la calcificazione ectopica in vitro⁸.

Il pirofosfato previene la calcificazione dei tessuti molli e svolge un ruolo di regolazione nei processi di mineralizzazione ossea. I bifosfonati si differenziano dal pirofosfato per la sostituzione di un atomo di ossigeno compreso tra due gruppi fosfato, con un atomo di carbonio (P-C-P).

Tali farmaci quindi essendo simili al fosfato inorganico, si depositano essenzialmente nelle ossa, tenacemente ai cristalli di idrossiapatite, avendo funzione di sopprimere il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, restando legati per lunghi periodi al tessuto osseo e successivamente escreti con le urine.

I bifosfonati inibiscono il riassorbimento in quanto agiscono sugli osteoclasti inducendone l'apoptosi e inibendone quindi il tempo di azione. La composizione chimica del bifosfonato prevede il legame del carbonio con due catene laterali, R₁ e R₂. La catena R₁ è simile in tutti i bifosfonati, mentre la catena R₂ è specifica per ciascun bifosfonato ed è responsabile delle proprietà chimiche e della farmacocinetica del farmaco, ovvero delle potenzialità e modalità di azione.

I bifosfonati si distinguono in non-amino bifosfonati (etidronato, clodronato, tiludronato) che vengono metabolizzati all'interno delle cellule in composti citotossici, e in amino-bifosfonati (alendronato, ibandronato, pamidronato, risendronato, zoledronato) caratterizzati da una maggiore potenza riguardo l'effetto inibente il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti⁹.

Quasi tutti i bifosfonati tranne il pamidronato e lo zoledronato che si utilizzano per infusione endovenosa vengono somministrati per via orale; la dose assorbita è meno del 10% e circa la metà viene



escreta imm modificata con le urine. La porzione assorbita si accumula nella matrice ossea e può essere eliminata esclusivamente con il riassorbimento mediato dagli osteoclasti. Ma dato che i bifosfonati sono tossici per gli osteoclasti ed ostacolano il normale turnover osseo, risulta alquanto difficile una loro eliminazione dall'organismo e la loro tossicità dipende sia dalla dose somministrata che dalla durata della terapia.

Dixon e coll.¹⁰ hanno documentato l'elevato coinvolgimento delle ossa mascellari, come una tra le principali sedi di accumulo dei bifosfonati. Hanno inoltre provato che la velocità di rimodellamento della cresta alveolare è circa 10 volte superiore rispetto a diverse ossa dell'organismo, avendo come risultato un'elevata concentrazione dei bifosfonati. Quando tale concentrazione aumenta, il continuo stimolo di rimodellamento dato dalla masticazione si andrà a tradurre con la mancata capacità di rimodellamento osseo, con la lamina dura ossea che andrà incontro a ipermineralizzazione.

A seguito dell'attivazione degli osteoclasti e della conseguente dissoluzione dell'idrossiapatite, si determina la liberazione dei bifosfonati dentro la matrice ossea; a questo livello il farmaco entra a contatto con gli osteoclasti inibendone l'azione.

Il meccanismo con cui sono inibiti gli osteoclasti dipende dalla classe del bifosfonato: azotato e non azotato. I bifosfonati che non contengono azoto vengono metabolizzati a livello intracellulare in

ATP e per questo l'osteoclasta va incontro ad esaurimento energetico e apoptosi. A loro volta, i bifosfonati contenenti azoto sono capaci di bloccare l'enzima farnesil-difosfato-sintasi, facente parte della via del mevalonato. Questo blocco comporta che non siano sintetizzati alcuni metaboliti (come il farnesolo) utili per la codificazione di alcune proteine che si legano alla membrana cellulare, inducendo terminalmente la morte cellulare degli osteoclasti per apoptosi.

Il meccanismo dei bifosfonati è basato sull'inibizione del riassorbimento e del rimodellamento osseo, riducendone il turnover e l'attività degli osteoclasti; specificamente queste cellule appaiono ridotte in numero e funzione. Per la loro affinità per il tessuto mineralizzato, i bifosfonati si accumulano nelle ossa e vi rimangono concentrati anche per mesi o per anni dal termine della somministrazione; per questo sono possibili interazioni con interventi odontoiatrici anche diversi mesi dopo l'ultima assunzione.

Lo stato dell'arte delle conoscenze

I bifosfonati, accumulandosi nelle sedi dove vi è maggior sintesi ossea, provocano un'inibizione dell'attività osteoclastica determinando una riduzione del riassorbimento osseo.

Il meccanismo patogenetico della BRONJ non è stato ancora del tutto chiarito. L'osso maturo è formato da fasci di fibre collagene di tipo I che si intrecciano con i cristalli di idrossiapatite; questo collagene viene anche chiamato matrice ossea organica collagenica. Nella matrice gli osteoblasti trasportano alcune proteine che costituiscono la matrice organica non collagenica dell'osso che comprende una serie di proteine utili al mantenimento della matrice ossea, tra cui l'osteocalcina e le BMP. Tali proteine contribuiscono alla rigenerazione di nuovo tessuto osseo a seguito del riassorbimento mediato dagli osteoclasti. In assenza dell'azione di queste cellule, non potrà avvenire la normale rimozione dell'osso già esistente e quindi la successiva formazione con nuovo tessuto.

I bifosfonati anno sulle ossa un meccanismo d'azione diverso da quello esercitato a livello delle mucose.

Accanto all'azione pro-apoptotica sugli osteoclasti è stato recentemente evidenziato che questi farmaci possono indurre l'apoptosi delle cellule mielomato-se. Da alcuni studi¹¹, è stato identificato l'effetto tissutale dei bifosfonati: essi infatti possiedono sia un'attività antineoangiogenetica mediante l'inibizione della proliferazione delle cellule endoteliali mediata dal VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale), che un effetto inducente l'apoptosi endoteliale.

Gli aminobifosfonati più recenti come l'incadronato e lo zoledronato sono in grado di inibire direttamente in vitro la proliferazione cellulare e di indurre l'apoptosi sia in linee mielomatose sia in plasmacellule isolate da pazienti affetti da mieloma multiplo¹².

Il meccanismo con cui i bifosfonati inducono l'apoptosi nelle cellule mielomato-se sembra essere legato, come nelle cellule osteoclastiche, all'inibizione della via enzimatica del mevalonato. Soprattutto è stato dimostrato il ruolo dello zoledronato come principale bifosfonato che in vitro determina un effetto antiangiogenetico, tramite l'inibizione della secrezione delle metalloproteinasi MMP-1 da parte delle cellule stromali¹¹.

Da alcuni nostri studi di immunisto-chimica¹³ (figure 1-3), è risultato il cambiamento nella membrana basale dell'espressione di diverse proteine, della laminina e del collagene di tipo IV nell'epitelio gengivale di soggetti affetti da mieloma multiplo.

Tutte le proteine testate erano pres-

sochè assenti nella lamina basale e nella mucosa dei soggetti trattati con bifosfonati senza l'osteonecrosi, mentre erano presenti nella mucosa dei pazienti con osteonecrosi dei mascellari.

Inoltre è stato dimostrato tramite tecniche all'immunofluorescenza una significativa attività neoangiogenetica del VEGF in pazienti in terapia con bifosfonati. E il dato è in netto contrasto con altri precedenti lavori^{14,15} in cui si era visto che i bifosfonati avevano un effetto soppressivo sulla angiogenesi.

Questo può essere spiegato dal diverso meccanismo di azione che tali farmaci esplicano sulle ossa rispetto alle mucose. L'aumento di queste proteine nella lamina basale e una maggiore neoangiogenesi, in concomitanza con la formazione della lesione, potrebbero indicare un comportamento di compenso nel rimodellamento della mucosa gengivale, al fine di ripristinare l'architettura epiteliale che viene alterata durante la fase attiva della malattia.

A questo proposito, in merito alla durata della terapia e alle associazioni farmacologiche è stata suggerita da alcuni autori l'opportunità, nei pazienti responsivi alle cure e con malattia stabile, di sospendere il farmaco e di considerarne la sostituzione^{16,17}.

Caratteristiche cliniche della patologia

I pazienti che presentano osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati (BRONJ) sono frequentemente pazienti oncologici con metastasi ossee. L'osteonecrosi della mandibola può risultare inizialmente asintomatica oppure si può manifestare con dolore ed esposizione delle ossa mascellari. Le lesioni divengono sempre più sintomatiche quando i tessuti molli periorali si infiammano, evidenziando i segni clinici di infezione.

La storia clinica più comune in questi pazienti è caratterizzata dalla mancata o ritardata guarigione dei tessuti sia duri che molli, dopo le estrazioni dentarie. Tra gli altri fattori di rischio possiamo annoverare: il trauma causato da applicazioni di protesi dentarie, dalla manipolazione

I meccanismi patogenetici alimentati dai bifosfonati non sono ancora stati chiariti in tutti i loro dettagli.

chirurgica dell'osso, dalla presenza di infezioni orali e da una scarsa igiene orale.

Il sito osteonecrotico può essere interessato da una sovrainfezione batterica o fungina, causata dai germi saprofiti normalmente presenti nel cavo orale, quali *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*¹⁸.

La necrosi ossea si presenta nella fase sintomatica con ampie aree di osso esposto con sequestri estesi e, con l'avanzare della patologia, si manifesta solitamente una severa algia associata all'infezione secondaria dell'osso necrotico.

Il dolore può essere associato a tumefazione intra ed extraorale, parestesie, trisma e fistole mucose e cutanee. Questo è attribuibile all'estensione dell'osso necrotico che provoca la compressione dei nervi periferici. La lesione si presenta con un'esposizione ossea a colorito giallastro, con tendenza alla pro-

dove non è avvenuta una restitutio ad integrum e dove è possibile notare ancora la cavità alveolare residua nonostante siano trascorsi alcuni mesi dall'intervento.

I disturbi clinici e i sintomi associati all'osteonecrosi dei mascellari possono variare in funzione del dosaggio e della durata del trattamento¹⁹. Esiste una classificazione proposta da Ruggiero nel 2004²⁰ riguardante l'aspetto clinico delle lesioni e la sintomatologia riferita dal paziente. Si possono distinguere tre stadi:

Stadio 1: la lesione è caratterizzata dalla presenza di un osso necrotico esposto in assenza di sintomatologia specifica, ovvero infiammazione o infezione dei tessuti molli.

Stadio 2: la lesione è caratterizzata dalla presenza di un osso necrotico esposto con dolore, infiammazione o infezione secondaria dei tessuti molli adiacenti.

Stadio 3: la lesione è caratterizzata da un'ampia porzione di osso necrotico esposto con dolore, infiammazione o infezione secondaria dei tessuti molli adiacenti resistente a volte anche ad un'eventuale terapia antibiotica. Si possono anche ritrovare fistole cutanee secondarie all'osteonecrosi e in alcuni casi si verificano anche fratture ossee patologiche.

L'aspetto radiografico è spesso silente soprattutto nelle prime fasi della malattia. Inizialmente tali lesioni ossee all'Rx possono apparire come un'area osteologica periapicale o mimare un'osteomielite (figure 1 – 6).

Se il coinvolgimento osseo diviene importante, la regione può apparire come un'area di osteomielite diffusa. La cronicizzazione del focolaio osteomielitico è dovuto alla continua colonizzazione dei batteri del cavo orale ed ai microtraumi causati dalle infezioni fisiologiche e da procedure dentali.

I sequestri possono diventare col tempo sempre più estesi riducendo no-

Spesso le alterazioni sono valutabili radiologicamente solo in caso di significativi coinvolgimenti ossei.

gressione verso il sequestro e alla suppurazione.

La diagnosi dovrebbe basarsi sulla storia medica e dentale del paziente, associata all'osservazione e registrazione dei segni e sintomi clinici che caratterizzano questo processo patologico.

Nella maggioranza dei casi le alterazioni valutabili radiologicamente non sono subito evidenti fino a quando non si arriva a un significativo coinvolgimento osseo.

L'esame radiologico di riferimento solitamente è rappresentato dalla tomografia computerizzata, ove è possibile identificare pre-operatoriamente con esattezza i margini della lesione (figure 4-9). A volte l'unico segno è una sede estrattiva

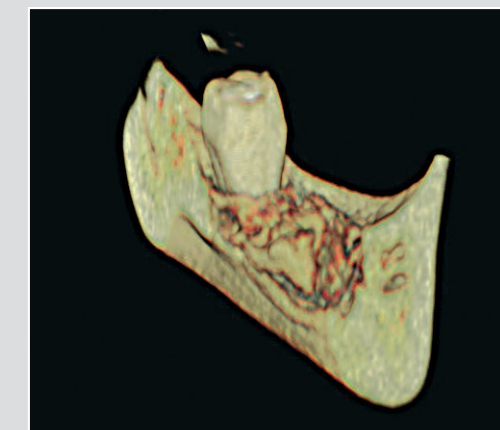


Figure 4, 5, 6, 7, 8 e 9.
Immagini TC in diverse sezioni elaborate tramite software 3D DICOM in pazienti affetti da BRONJ pre-trattamento.

tevolmente la qualità di vita di questi pazienti che già sono duramente provati dalla patologia di base.

I fattori di rischio e la prevenzione

La BRONJ colpisce nell'80% dei casi la mandibola, mentre nella restante parte coinvolge il mascellare superiore^{21,22}. In genere il fattore scatenante è un trattamento odontoiatrico invasivo (estrazioni o chirurgia) ma, in taluni casi, l'osteonecrosi si sviluppa in modo autonomo.

Da alcuni studi risulta una maggior incidenza della BRONJ nei pazienti trattati con amino-bifosfonati. Da uno studio di Durie et al²³ i pazienti che assumevano zoledronato sviluppavano osteonecrosi più rapidamente rispetto ai pazienti trattati con pamidronato; inoltre, chi assumeva bifosfonati contro l'osteoporosi presentava un rischio minore di BRONJ.

In genere il fattore scatenante è rappresentato da un trattamento odontoiatrico invasivo come un'estrazione o la chirurgia.

In questa fase della malattia il ruolo dell'odontoiatra consiste nel ricercare possibili aree di osso esposto anche nelle regioni più nascoste, come quella posteriore linguale della mandibola. Può anche ritenersi utile una collaborazione con l'oncologo, il quale dovrà consigliare al paziente visite di controllo dal dentista.

Come misure per prevenire l'esposizione ossea si possono prevedere l'ablazione del tartaro, la fluoroprofilassi e i restauri conservativi²⁴. Se il paziente è candidato alla terapia con bifosfonati, attraverso un'accurata anamnesi e tramite lo studio degli esami rx e degli indici parodontali, l'odontoiatra deve evidenziare i potenziali fattori di rischio di osteonecrosi e approntare una strategia preventiva.

Va rimosso in questa fase ogni possibile focolaio d'infezione dentale per ridurre la necessità di interventi di chirurgia dento-parodontale. È consigliabile effettuare tutte le eventuali manovre chirurgiche almeno due-tre mesi prima di intraprendere la cura con bifosfonati per consentire la guarigione degli alveoli post-estrattivi. Se sono presenti manufatti protesici fissi o mobili si dovrà valutare il loro possibile mantenimento, eliminando tutti i potenziali fattori di traumi per la mucosa orale. È infine universalmente accettato di sconsigliare a questi pazienti la terapia implantare²⁵.

Iniziata la terapia con bifosfonati, il paziente sarà tenuto sotto controllo per eliminare ogni possibile fattore di rischio aggravante la malattia. È fondamentale mantenere adeguati livelli di igiene orale, anche con sedute di igiene professionale che devono essere il meno traumatiche possibile.

Ogni zona in cui il paziente manifesta sintomatologia algica va valutata clinicamente e radiograficamente, in quanto possibile spia di un'osteonecrosi non ancora manifesta. Nel caso di estrazioni non prorogabili, si deve minimizzare la manipolazione ossea, con il supporto di adeguate terapie antibiotiche; il paziente andrà poi controllato ripetutamente per accertarsi della guarigione²⁶.

In presenza invece di un'osteonecrosi accertata da bifosfonati, si deve inquadrare lo stadio della patologia in base alla classificazione di Ruggiero. Il paziente verrà visitato da un chirurgo orale o maxillofacciale; le alterazioni ossee saranno osservabili radiograficamente.

Il trattamento, secondo Marx⁸, prevede il controllo e l'eliminazione del dolore e la prevenzione della progressione del processo patologico per evitare l'insorgenza di infezioni secondarie. Alcuni autori²⁷ consigliano di somministrare antibiotici sistemici (amoxicillina e metronidazolo) e antimicrobici orali (clorexidina gluconato 0.12%). Alcuni autori²⁸ consigliano un debridement dell'osso necrotico per eliminare tutti i frammenti che possono causare traumatismi della mucosa orale. Un altro protocollo prevede

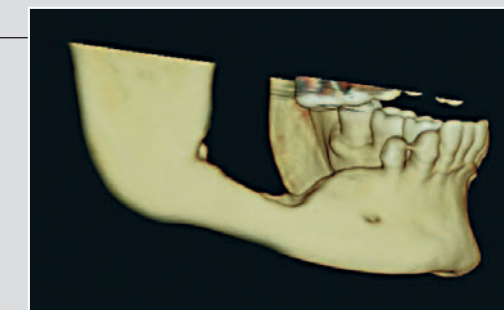
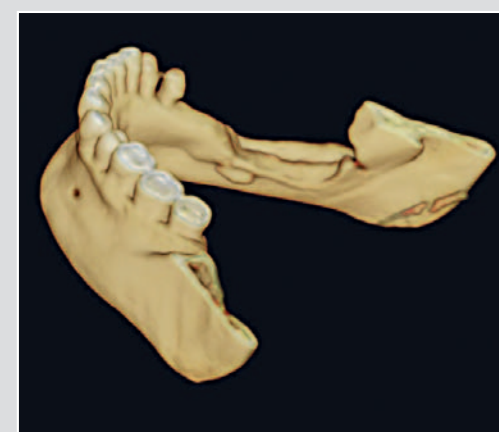
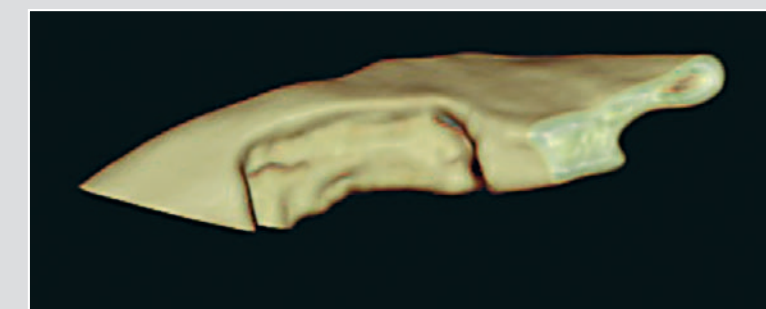
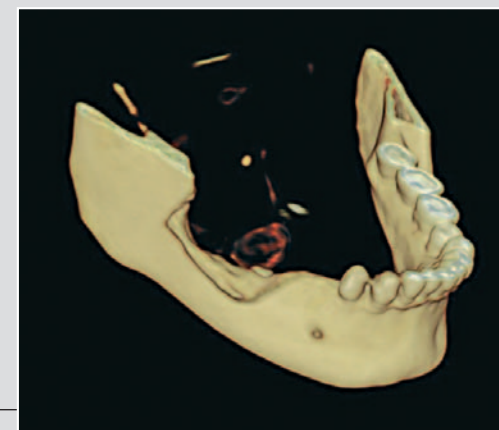
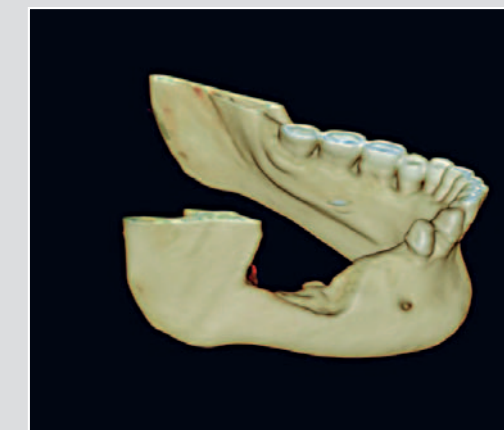
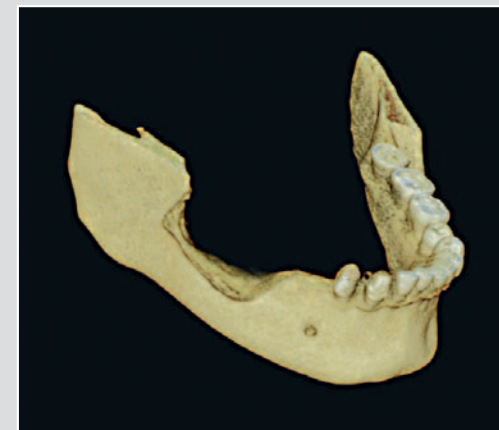


Figure 10, 11, 12, 13, 14, e 15.
Immagini TC in diverse sezioni elaborate tramite software 3D DICOM in pazienti affetti da BRONJ post-trattamento.

l'interruzione temporanea della somministrazione dei bifosfonati seguita dal debridement dell'osso necrotico o dalla sequestrectomia da effettuare sotto copertura antibiotica (figure 10–15); l'interruzione della terapia – in letteratura – solitamente varia da due a otto mesi.

Per Ruggiero²⁰ il trattamento diverge in base allo stadio della patologia: nello stadio 1 solo antimicrobici orali; nello stadio 2 antimicrobici orali e antibiotici sistemici per os o endovena; nello stadio 3 si interviene di solito con ampie resezioni mandibolari o mascellari.

Il ruolo fondamentale dell'odontoiatra

La presenza sempre maggiore di osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati negli anni risulta aumentata per il crescente utilizzo di questi farmaci in pazienti neoplastici al fine di prevenire le-

La figura dell'odontoiatra assume una grande importanza nella prevenzione dell'osteonecrosi dei mascellari correlata all'assunzione dei bifosfonati. L'operatore deve controllare e tenere sotto attenta osservazione questi pazienti eliminando fattori di rischio quali carie, lesioni periapicali e altri possibili fattori irritanti i tessuti molli. Ogni patologia orale non trattata adeguatamente può progredire rapidamente se il paziente è in corso di chemioterapia, per la facilità alle infezioni durante il trattamento.

È necessario riportare il paziente a un buon grado di salute di tutto l'apparato stomatognatico prima che si sottoponga al trattamento con bifosfonati, perché qualsiasi terapia odontoiatrica eseguita durante il trattamento potrebbe scatenare l'osteonecrosi dei mascellari.

Il trattamento deve eliminare o almeno ridurre i sintomi al fine di migliorare la qualità di vita del paziente. Alcuni autori per questo consigliano solo l'utilizzo di antimicrobici orali (clorexidina gluconato 0.12%) e antibiotici sistemici (amoxicillina e metronidazolo su tutti), mentre altri consigliano un trattamento chirurgico conservativo (debridement), che consente l'eliminazione del tessuto osseo necrotico e la successiva copertura dell'osso esposto con un lembo (lo svantaggio è che tali pazienti hanno una scarsa capacità ripartiva dei tessuti che determina in breve la deiscenza delle ferite e l'esposizione di nuove aree ossee). Gli approcci più aggressivi (maxillectomia o mandibulectomia) vanno riservati ai casi estremi e quando le terapie precedenti hanno fallito.

Il successo nel trattamento di questi pazienti impone comunque la collaborazione tra diverse figure professionali quali l'oncologo, il fisiatra, l'ortopedico, l'endocrinologo, il chirurgo maxillo-facciale, l'odontoiatra e l'igienista dentale che devono partecipare, ognuno per il suo ambito di competenza, all'iter terapeutico. ■

sioni metastatiche del paziente oncologico, nonché in tutte le patologie sistemiche determinanti gravi affezioni primarie o secondarie del metabolismo osseo.

Negli ultimi tempi è stato sempre più documentato che l'uso prolungato di tali farmaci, soprattutto degli amino-bifosfonati di ultima generazione, a seguito di interventi odontoiatrici anche minimi può provocare l'osteonecrosi dei mascellari, una patologia che riduce la qualità della vita per il dolore, le difficoltà di fonazione e di nutrizione. Il rischio osteonecrosi è proporzionale al dosaggio e alla durata del trattamento, ma non si è ancora in grado di determinare la frequenza e la durata ottimale della terapia per ridurre le complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Soames JV, Southam JC. Patologia Orale III edizione. Roma: EMSI, 2005.
2. Black GV: A work on special dental pathology (ed 2). Chicago: Medico-Dental publishing Co; 1915.
3. Miles AE: Phosphorus necrosis of the jaw: "Phossey jaw". Br Dent J 1972; 133:203.
4. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaw associates with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg. 2003 Sep;61(9):1104-7.
5. Marx RE, Fortin M and Broumand V: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/ osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofacial Surg 63: 1567-1575, 2005.
6. Damato K, Gralow J, Hoff A, Huryn J, Marx R, Ruggiero S, Schubert M, Toth B, Valero V: Expert Panel Recommendations for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw. 2005 March ODAC Meeting Briefing Document Zometa (Zoledronic Acid), Injection, Aredia (pamidronate disodium), Injection; Appendix 11:1-7.
7. American Dental Association Council on Scientific Affairs: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations. JADA 2006 August; 137:1144-150.
8. Marx RE, 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 Nov;63(11):1567-75.
9. Pire FR, Miranda MMA, Cardoso ES et al. Oral vascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. Oral Dis 2005; 11: 365-9.
10. Dixon Rb, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. J Dent Res 1997;76:336.
11. Ferretti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Cordiali Fei P, Di Cosimo S, Salesi N, Giannarelli D, Alimonti A, Di Cocco B, D'Agosto G, Bordignon V, Trento E, Cognetti F. Zoledronic-acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. Oncology 2005;69(1):35-43.
12. Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Tacchetti P, Di Raimondo F, Catalano L, D'Arco A, Ronconi S, Cellini C, Offidani M, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. Blood. 2006 Dec 1;108(12):3951-2.
13. Nastro Siniscalchi E, Cutroneo G, Catalfamo L, Santoro G, Allegra A, Oteri G, Ciccù D, Alonci A, Penna G, Musolino C, De Ponte FS, Anastasi G, Favalaro A. In press su Oncology Reports 2009.
14. Allegra A, Oteri G, Nastro E, Alonci A, Bellomo G, Del Fabro V, Quartarone E, Alati C, De Ponte FS, Ciccù D, Musolino C. Patients with bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw have reduced circulating endothelial cells. Hematol Oncol. 2007 Dec;25(4):164-9.
15. Oteri G, Allegra A, Bellomo G, Alonci A, Nastro E, Penna G, Catalfamo L, Ciccù D, De Ponte FS, Musolino C. Reduced serum levels of Interleukin 17 in patients with osteonecrosis of the jaw and in multiple myeloma subjects after bisphosphonates administration. Cytokine. 2008 Aug;43(2):103-4. Epub 2008 Jun 27.
16. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orlovski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2007 Jun 10;25(17):2464-72.
17. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. Leukemia. 2007 Jul;21(7):1545-8.
18. Brunamonti Binello P, Decensi A, Caroti C, et al. Osteonecrosi avascolare dei mascellari con osteomielite secondaria in pazienti sottoposti a trattamento con bifosfonati. Quintessenza Internazionale 2003; 23:49-58.
19. Markiewicz MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. J Am Dent Assoc 2005; 63(11): 1567-75.
20. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62(5):527-34.
21. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. J Oral Pathol Med. 2007 Jul;36(6):319-28.
22. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther. 2007 Aug;29(8):1548-58.
23. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med. 2005 Jul 7;353(1):99-102; discussion 99-102.
24. Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. J Oral Maxillofac Surg. 2004 Jun;62(6):763-4.
25. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. Implant Dent. 2006 Sep;15(3):212-8.
26. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. J Endod. 2005 Nov;31(11):831-4.
27. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 Oct;102(4):433-41.
28. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 Jul;35(7):588-93.

L'approccio dev'essere multidisciplinare e ogni specialista deve contribuire per quanto gli compete.