



Azienda Ospedaliera Nazionale  
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo  
Alessandria



# Osteonecrosi dei mascellari (ONJ): il ruolo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta UPDATE 2011

Programma

Presidenti:  
Guido Bottero  
Alessandro Levis



Clinica Odontostomatologica  
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Orale  
Master in Medicina Orale  
*Dir. Prof. S. Gandolfo*  
Facoltà di Medicina e Chirurgia S. Luigi Gonzaga  
Università di Torino

OSTEONECROSIS DEI MASCELLARI (ONJ): IL RUOLO DELLA RETE ONCOLOGICA DEL  
PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA: UPDATE 2011

Alessandria, 19 Novembre 2011

## CASE REPORT

OSTEONECROSIS DA BISFOSFONATI IN  
PAZIENTE AFFETTA DA OSTEOPOROSI  
TRATTATA CON TERAPIA ORMONALE A BASE  
DI TERIPARATIDE (FORSTEO®)

Erovigni F\*, Carbone V, Margarino V, Osella G, Gandolfo S.

## STORIA CLINICA

Soggetto di razza caucasica

Età 69 anni

Sesso F

### Anamnesi Patologica Remota:

- Menopausa precoce (isteroannessiectomia totale per fibroma a 30aa)
- Ricostruzione legamenti ginocchio sn per trauma circa 20 aa fa
- Frattura polso sn 2007
- Stenosi carotidea (operata nel 2010)
- Ipertensione arteriosa
- Artrosi diffusa
- Iperglicemia lieve (HbA1C 6,6% [3,0 – 6,1] )
- **Osteoporosi**

### Anamnesi Farmacologica:

- |                      |                 |
|----------------------|-----------------|
| • Avernum 500mg      | • Pantopan 20mg |
| • Allopurinolo 300mg | • Cardioaspirin |
| • Spirofur 50        | • Fosipres 20mg |

## STORIA CLINICA

Soggetto di razza caucasica

Età 69 aa

Sesso F

Anamnesi Patologica Remota:

- Menopausa precoce (isteroannessiectomia totale per fibroma a 30aa)
- Ricostruzione legamenti ginocchio sn per trauma circa 20 aa fa
- Frattura polso sn 2007
- Stenosi carotidea (operata nel 2010)
- Ipertensione arteriosa
- Artrosi diffusa
- Iperglicemia lieve (HbA1C 6,6% [3,0 – 6,1] )
- Osteoporosi

Fattori di rischio per l'osteoporosi:

- ridotta attività fisica
- ridotto apporto di Ca alimentare (circa 600mg/die)

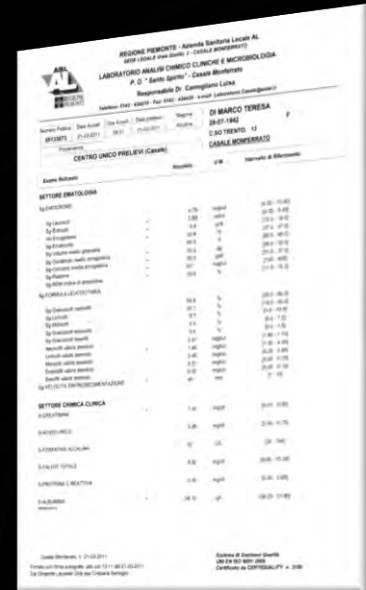
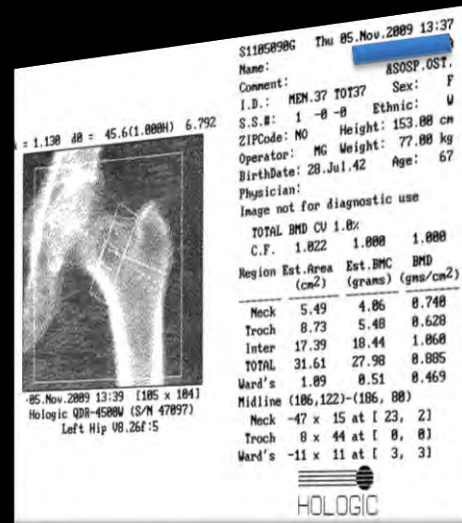
# STORIA CLINICA

Soggetto di razza caucasica

Età 69 aa

Sesso F

## Esami strumentali:



- MOC-DEXA collo femorale T-score -1,55
- RX COLONNA compatibile con spondiloartrosi e discopatie multiple, senza evidenza di cedimenti

## Esami ematochimici:

- Nella norma per il metabolismo Calcio-Fosforico
  - Ca totale 9,82mg/dl [8,60-10,20]
  - CTX 1,43 ng/ml [0,0 - 1,0]
  - OHVitamina D 24,5 ng/ml [>30]
- Tendenza all'Iperparatiroidismo secondario
  - PTH 87,6 pg/ml [15,0-65,0]

# STORIA CLINICA

Soggetto di razza caucasica

Età 69 aa

Sesso F

Osteoporosi

Terapia

- Alendronato (Fosavance 5600: 4 cpr da 70mg)  
1 cpr/settimana da **Novembre 2009** a **Dicembre 2010**

REGIONE PIEMONTE - Azienda Sanitaria Locale AL  
SEMI LEGALE viale Donizetti, 1 - CASALE MONFERRATO  
LABORATORIO ANALISI CHIMICO CLINICHE E MICROBIOLOGIA  
P. O. " Santo Spirito " - Casale Monferrato  
Responsabile Dr. Camogliano Luisa  
Telefono: 0142 - 434219 - Fax: 0142 - 434239 - e-mail: Laboratorio.Casale@asl.al.it

Numero Pratica: 55133073 | Data Accett.: 21-03-2011 | Ora Accett.: 09.31 | Data prelievo: 21-03-2011 | Regime: Routine  
Provenienza: C.80 TRENTINO, 13  
CENTRO UNICO PRELIEVI (Casale) CASALE MONFERRATO

Esame Richiesto	Risultato	U.M.	Intervallo di Riferimento
<strong>SETTORE EMATOLOGIA</strong>			
<strong>Sg EMOCROMIO</strong>			
Sg Leucociti	4.76	mm <sup>3</sup>	[4.00 - 10.80]
Sg Eritrociti	3.88	mm <sup>3</sup>	[4.00 - 5.40]
Hb-Eroglobina	9.9	g/dl	[12.0 - 16.0]
Sg Ematocrito	32.8	%	[37.0 - 47.0]
Sg Volume medio globulare	84.5	f	[90.0 - 95.0]
Sg Concentrazione media eritrocitaria	25.5	pg	[26.0 - 33.0]
Sg Concentrazione media eritrocitaria	30.2	pg	[31.0 - 37.0]
Sg Piastrine	107	mm <sup>3</sup>	[130 - 400]
Sg RDW indice di anisocitosi	16.6	%	[11.0 - 15.0]
<strong>Sg FORMULA LEUCOCITARIA</strong>			
Sg Granulociti neutrofili	54.8	%	[35.0 - 80.0]
Sg Linfociti	30.7	%	[18.0 - 50.0]
Sg Monociti	9.7	%	[1.0 - 12.0]
Sg Granulociti eosinofili	4.4	%	[0.0 - 7.0]
Sg Granulociti basofili	0.4	%	[0.0 - 1.0]
Neutrofili valore assoluto	2.61	mm <sup>3</sup>	[1.50 - 7.00]
Linfociti valore assoluto	1.48	mm <sup>3</sup>	[1.00 - 4.00]
Monociti valore assoluto	0.46	mm <sup>3</sup>	[0.20 - 0.80]
Eosinofili valore assoluto	0.21	mm <sup>3</sup>	[0.00 - 0.70]
Basofili valore assoluto	0.02	mm <sup>3</sup>	[0.00 - 0.10]
Sg VELOCITA' ERTROSEDIMENTAZIONE	46	mm	[0 - 10]
<strong>SETTORE CHIMICA CLINICA</strong>			
S-CREATININA	1.43	mg/dl	[0.51 - 0.90]
S-ACIDO URICO	5.28	mg/dl	[2.40 - 5.70]
S-FOSFATASI ALCALINA	92	U/L	[55 - 106]
S-CALCIO TOTALE	9.82	mg/dl	[8.80 - 10.20]
S-PROTEINA C REATTIVA	0.45	mg/dl	[0.00 - 0.50]
S-ALBUMINA	38.10	g/l	[38.20 - 51.80]

Casale Monferrato, 9/21-03-2011  
Firmato con firma autografa alle ore 13.11 del 21-03-2011  
Dal Dirigente Laureato Dott.ssa Cristiana Bartoglio

Sistema di Gestione Qualità  
UNI EN ISO 9001:2008  
Certificato da CERTQUALITY n. 2190

## STORIA ODONTOIATRICA

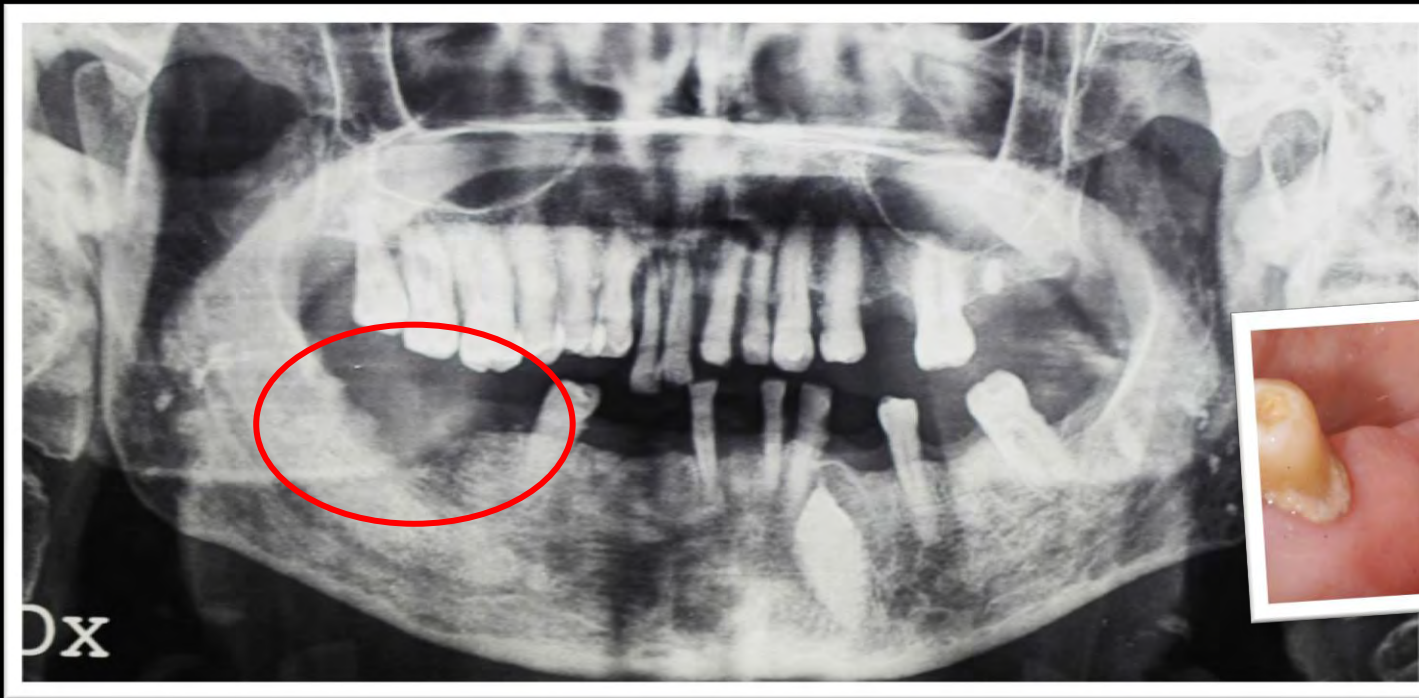
**Settembre 2010:** estrazione di molare in sede 47

**Ottobre 2010:** ritardata guarigione e nuova estrazione di molare adiacente

**Novembre 2010:** persistenza di deiscenza della ferita, suppurazione, dolore.

Esegue 2 cicli di antibioticoterapia

(Amoxicillina + Ac. Clavulanico 1grX3X5) senza miglioramento.



Dicembre 2010





## SUPPORTO BIBLIOGRAFICO

Publicazione	Età/se x	Condizione medica	Bisfosfonato	Spontanea vs postestrattiva	Stadio della BRONJ	Durata terapia	Documentazione radiografica
<b>Harper e Fung (2007)</b>	75/F	Osteoporosi	Alendronato (70mg giornalieri) per 1 anno	Postestrattivo	Stadio II Mascellare	3 mesi	10 mesi OPT
<b>Lau ed Adachi (2009)</b>	56/F	Fibromialgia, osteoporosi indotta da glucocorticoidi, osteoartrite	Prednisone 18mesi, etidronato,calcitonina, clodronato, pamidronato, zoledronato per 3 aa	Postestrattivo	Stadio III Mascellare	Non riferito (10 mesi OPT)	10 mesi OPT
<b>Narongroekna win et al. (2010)</b>	63/M	Osteoporosi	Alendronato per 5 aa	Postimpianto	Stadio I Mascellare	4 mesi	4 mesi periapicale
<b>Lee et al (2010)</b>	78/F	Osteoporosi	Alendronato 70 mg/set per 5 aat	Postestrattivo	Stadio II Mandibolare	4 sett.	6 mesi OPT
<b>Tsai et al (2010)</b>	72/F	Non dichiarata	Alendronato settimanale per 4 aa	Postimpianto	Stadio III Mandibolare	4 mesi	5 mesi OPT
<b>Cheung et al (2010)</b>	88/F	Osteoporosi	Alendronato settimanale per 10 aa ( e Prednisone per 20 aa9	Postestrattivo	Stadio II/III Mandibolare	8 sett.	CT scan a 8 settimane

Manifestazione di guarigione clinica e/o radiologica dopo l'assunzione di Teriparatide in  
pazienti affetti da ONJ da Bosfosfonati per os: **4/8 settimane - 3/10 mesi**

Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP.

*A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis  
of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution.*

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011; IN PRESS

## STORIA ODONTOIATRICA

**Aprile 2011:** Si decide di sottoporre la paziente a trattamento sperimentale con **Teriparatide (Forsteo 20 mg 1f sc/die)**

In associazione a :

Dibase 300000 UI: 1 fl per os da ripetere dopo 1 settimana

Cacit Vit D3 bst : 1 bst/die



Harper RP, Fung E.  
*Resolution of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Mandible:  
Possible Application for Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone  
[rhPTH(1-34)].*  
J Oral Maxillofac Surg 2007;65:573-580

Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys Jr. LG, Barasch A, Curtis JR.  
*Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after  
teriparatide: a review of the literature and a case report.*  
Spec Care Dentist 30(2): 77-82, 2010

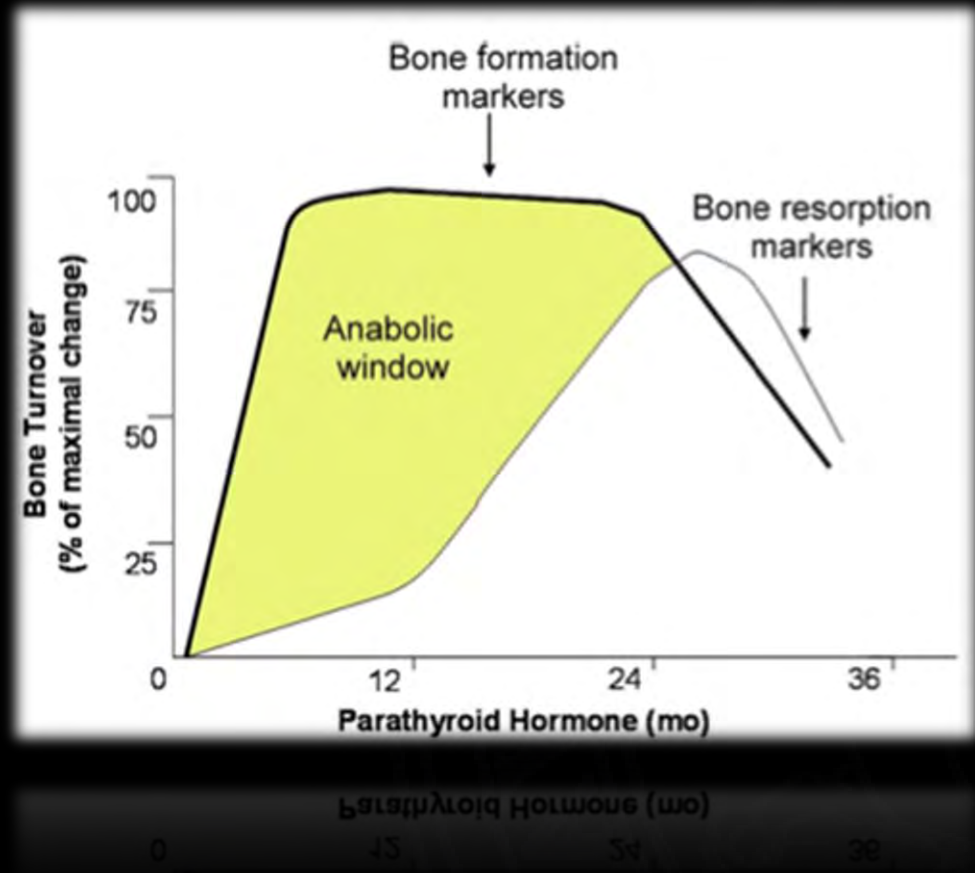
Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH.  
*Successful treatment of advanced bisphosphonate-related  
osteonecrosis of mandible with adjunctive Teriparatide therapy.*  
Head Neck 2011;33: 1366–1371



## MECCANISMO D'AZIONE

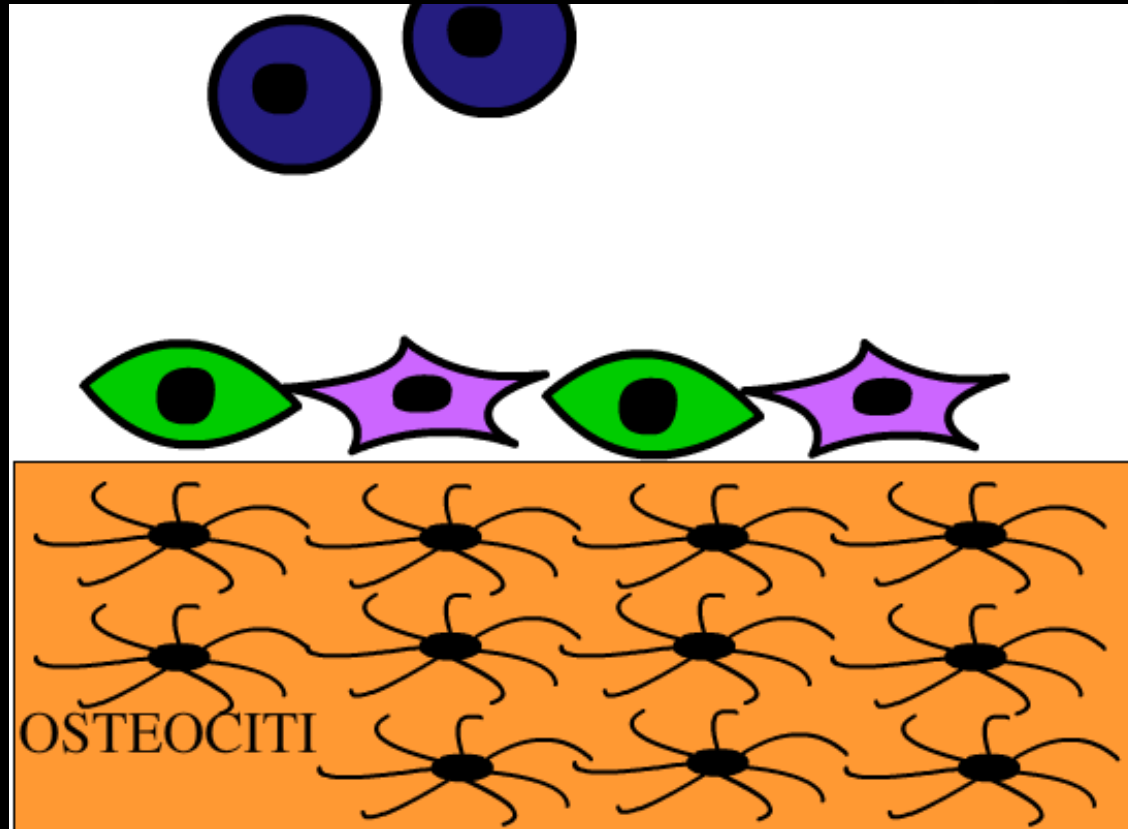
TERIPARATIDE è un peptide sintetico che corrisponde alla porzione N-terminale del Paratormone (PTH).

Essa è somministrata 1 dose al dì sottocute per 24 mesi.



Questo regime promuove deposizione di osso, evidenziato dall'aumento di markers della formazione ossea nel siero (fosfatasi alcalina, polipeptide 1-N terminale del procollagene), senza un corrispettivo aumento nei markers del riassorbimento osseo.

# RIMODELLAMENTO FISIOLOGICO



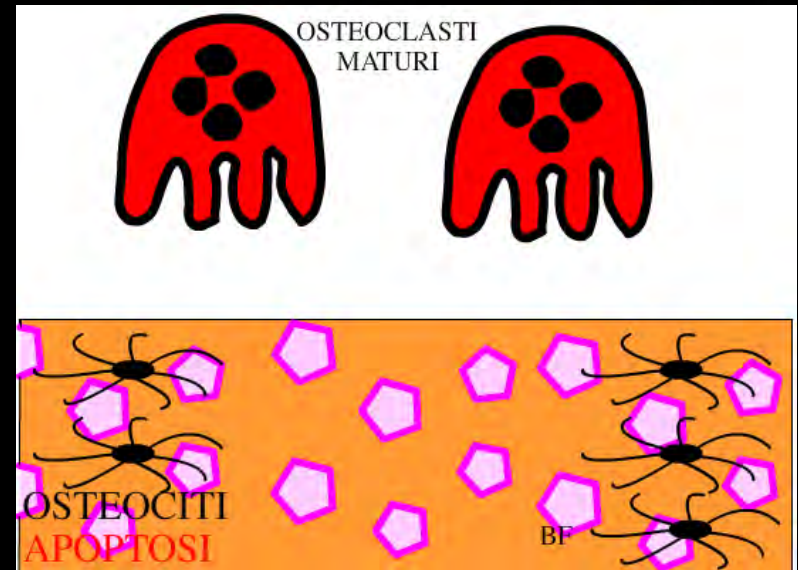
Raggatt LJ, Partridge NC

*Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling.*

The Journal of Biological chemistry 2010; 285(33):.25103–25108

# MODELLO DI INSORGENZA DELL'OSTEONECROSI DA BF

1. Gli OCs sono esposti alle concentrazioni tossiche dei BF
2. La funzione OB diminuisce a causa della riduzione degli OCs
3. La zona di Osteociti apoptotici aumenta a causa dell'aumento delle microfratture non riparate
4. BF permettono la persistenza del microdanno per lunghi periodi di tempo
5. Non compare il rinnovamento della vascolarizzazione locale a causa dell'inadeguatezza del rimodellamento osseo



Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP.  
*A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution.*  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;  
IN PRESS

# MECCANISMI D'AZIONE DELLA TERIPARATIDE

## FATTORI FAVORENTI L'APPOSIZIONE OSSEA

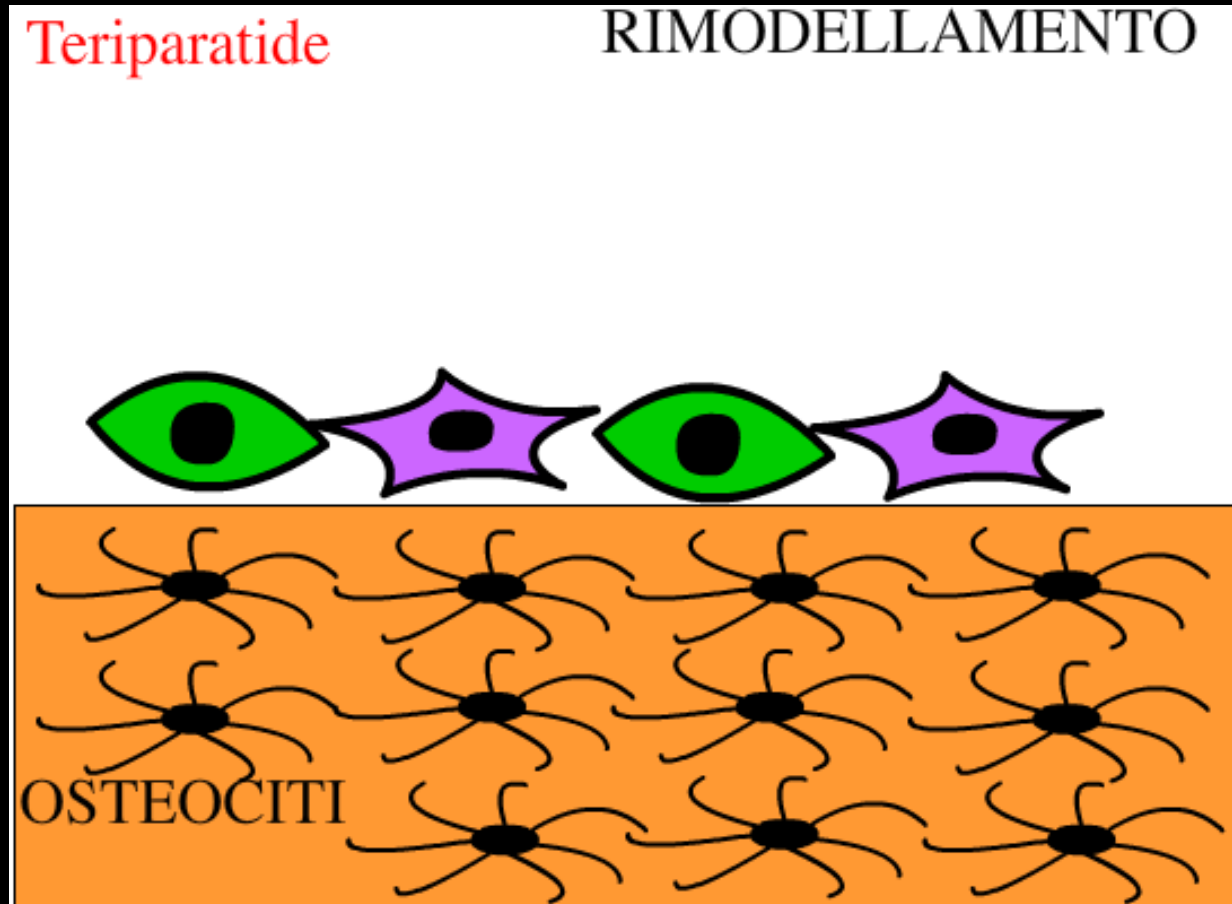
1. Inibisce l'apoptosi degli Osteoblasti e promuove la differenziazione dei pre-osteoblasti.
2. Riduce l'espressione di Sclerostina, un antagonista del sistema Wnt
3. Aumenta l'espressione di IGF-1, un fattore di crescita che potenzia l'apposizione ossea

## FATTORI FAVORENTI LA RECLUTAZIONE DI NUOVI OSTEOCLASTI

1. Inibisce l'apoptosi degli Osteoblasti e promuove la differenziazione dei pre-osteoblasti.
2. Stimola la proliferazione dei pre-osteoblasti, aumentando così il pool di precursori che ingaggiano attivamente i pre-osteoclasti e gli OC ed infine si differenziano in OB maturi
3. Promuove l'espressione di RANKL nei pre-OB

L'aumentato numero di OB richiama un maggior numero di OC dal circolo, fino a superare l'inibizione locale degli OC derivante dalla tossicità dei BF.

# RIMODELLAMENTO con TERIPARATIDE



Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP.

*A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution.*

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;

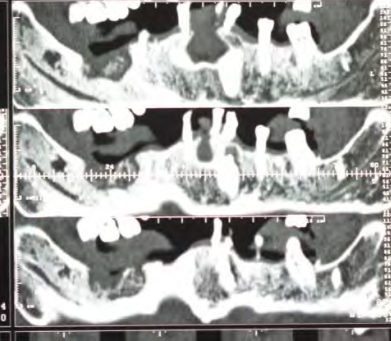
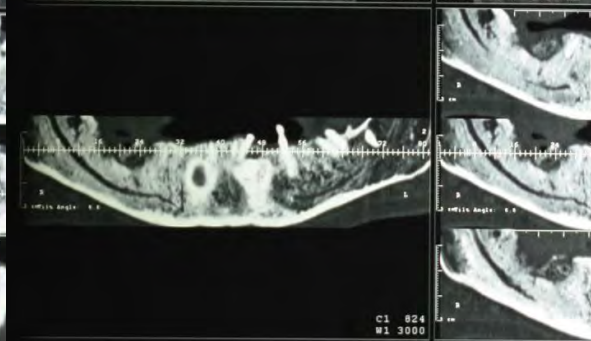
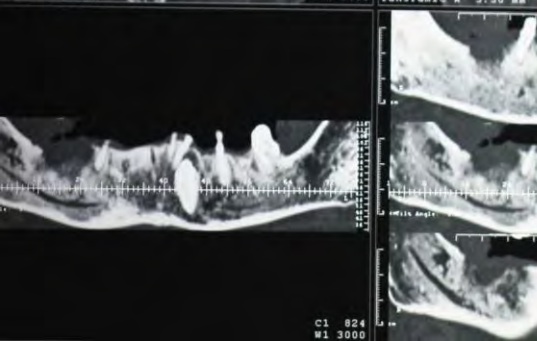
IN PRESS



Aprile

Luglio

Ottobre





Aprile



Teriparatide



Ottobre



Aprile

Ottobre

- Scomparsa della sintomatologia algica (2 settimane)
- Scomparsa della suppurazione (2 settimane)
- Miglior demarcazione e stabilizzazione dell'area osteonecrotica (7 mesi)

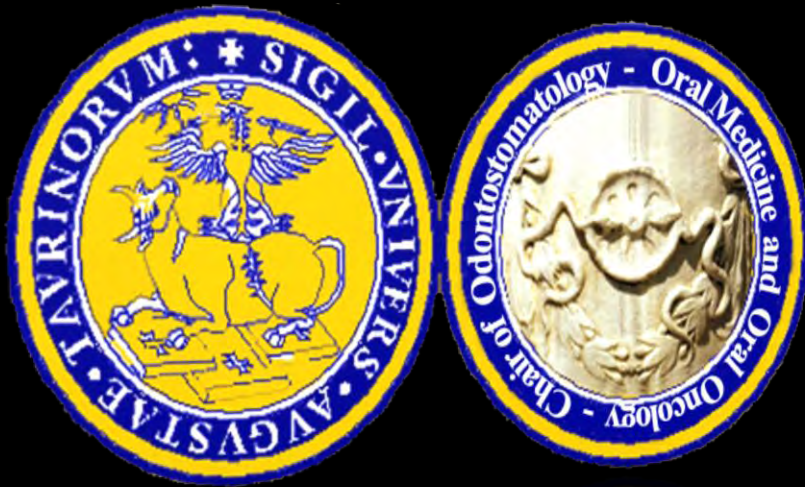




## CONCLUSIONI

- La maggior parte degli studi riferisce una risoluzione dell'osteonecrosi tra le 4 settimane ed 10 mesi.
- Alcuni autori suggeriscono un ritardo di effetto anabolico della Teriparatide di circa 6 mesi nei pazienti che hanno assunto bisfosfonati.
- La nostra esperienza non supporta i case-report presenti in letteratura, ma documenta comunque un miglioramento della sintomatologia clinica dopo 2 settimane di assunzione, ed una delimitazione dell'area osteonecrotica.
- La paziente è attualmente in terapia, ma è in attesa di asportazione chirurgica della lesione.

Ulteriori studi saranno necessari per valutare l'efficacia della Teriparatide.



GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE