

ALESSANDRIA 19 novembre 2011

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ): IL RUOLO DELLA RETE ONCOLOGICA DI PIEMONTE E VALLE D'AOSTA. UPDATE 2011

Fattori di rischio, locali e sistemici: presente e futuro

Mario Migliario

Andrea Melle RDH

Facoltà di Medicina, Chirurgia e Scienze della Salute.

Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro"

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Igiene Dentale

L'OSTEONECROSI DEI MASCELLARI SU BASE ISCHEMICA o NECROSI AVASCOLARE ASETTICA

è la morte del tessuto osteomidollare;

può determinarsi per varie cause in ogni segmento scheletrico;

non rappresenta una patologia autonoma quanto la conseguenza di FATTORI DI RISCHIO distinguibili in:

- FATTORI LOCALI
- FATTORI SISTEMICI

in grado di modificare il flusso ematico all'interno dell'osso e nei tessuti di rivestimento.

Schwarz 1982; Winquist 2001; Sung 2002; Migliorati 2003; Wang 2003 ;CSM/MCA-FDA 2004; U.S. Food and Drug Administration 2004; Expert Panel Recommendations ONJ 2004; Marx 2005; Expert Panel Recommendations of ONJ 2005; Hellstein 2005; AAOMS 2006; Expert Panel Recommendations 2006; Ruggiero 2006; Vescovi 2007; Diel 2007; Hewitt 2007; Vescovi 2009; Fusco 2011.

FATTORI DI RISCHIO

FATTORI LOCALI:

- AGENTI CHIMICI;
- ANESTESIA LOCALE CON VASOCOSTRITTORI;
- PATOLOGIE INFIAMMATORIE OSSEE PREESISTENTI;
- PATOLOGIE ODONTOGENE;
- RADIOTERAPIA (ORN);
- TRAUMI;
- TUMORI INTRAOSSEI MALIGNI.

Fattori sistemici:

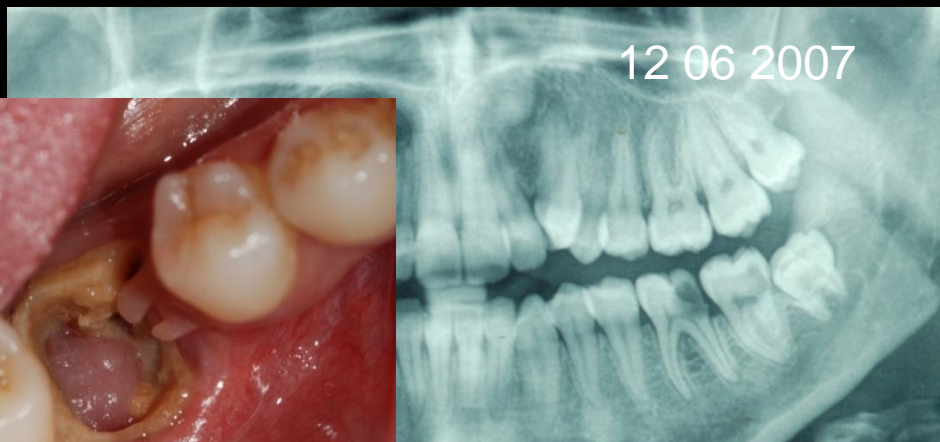
- AIDS;
- Artrite reumatoide;
- chemioterapia;
- emodialisi;
- emopatie; coagulopatie;
- età;
- iperdislipidemia;
- ipofibrinolisi ereditaria;
- ipotiroidismo;
- LES;
- malattia di Gaucher;
- malattia neoplastica;
- osteoporosi;
- pancreatiti, potus;
- sesso femminile;
- tabagismo;
- terapia corticosteroidea;
- tossicodipendenza;
- trombofilia ereditaria.

Schwarz 1982; Winqvist 2001; Migliorati 2003; CSM/MCA-FDA 2004; U.S. Food and Drug Administration 2004; Expert Panel Recommendations ONJ 2004; Marx 2005; Bamias 2005; Expert Panel Recommendations ONJ 2005; AAOMS 2006; Expert Panel Recommendations 2006; Ruggiero 2006; Diel 2007; Vescovi 2007; Fusco 2011.

CASO CLINICO: agenti chimici locali

M.M., femmina, 26 anni, sana, giunge alla nostra osservazione il 27/01/2010 inviata dal medico curante con esposizione ossea III q.

La paziente ha riferito che il dentista curante ha tentato la cura di 3.6, medicandolo più volte.

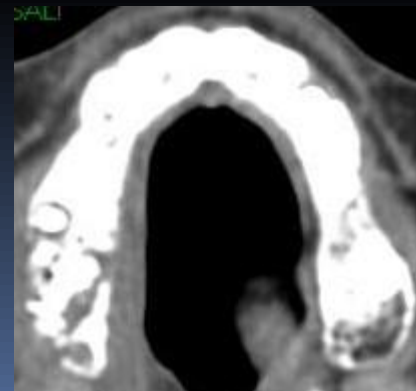
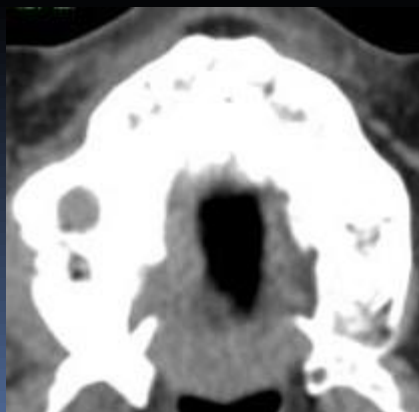
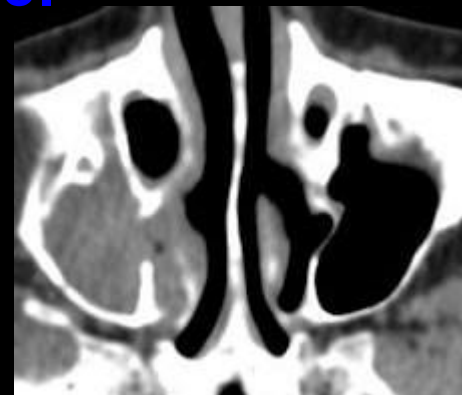


Il persistere di una sintomatologia algica e di episodi ascessuali ha reso necessaria (???) l'estrazione di 3.6 nel 04/2009, a cui è reliquata l'esposizione ossea.

CASO CLINICO: agenti sistemici

R.P., femmina, 81 anni, affetta da Artrite Reumatoide, in terapia con corticosteroidi da circa 10 anni, ac. Ibandronico 3 mg x i.v., ogni tre mesi dal 02/2009.

Inviata dal curante per lesione n.n.n. ad insorgenza spontanea all'emimascellare superiore destro.



I fattori sistemici e locali, **in assenza di terapia con bifosfonati**, producono un numero di lesioni osteonecrotiche estremamente ridotto.

L'avvento della BRONJ ha indotto nuove ricerche su lesioni rare.

Schwarz 1982; Winkler 2001; Migliorati 2003; CSM/MCA-FDA 2004; U.S. Food and Drug Administration 2004; Expert Panel Recommendations ONJ 2004; Marx 2005; Bamias 2005; Expert Panel Recommendations ONJ 2005; AAOMS 2006; Expert Panel Recommendations 2006; Ruggiero 2006; Diel 2007; Vescovi 2007; Marx 2009; Ruggiero 2009; Fusco 2011 ; Otto 2011.

BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws)

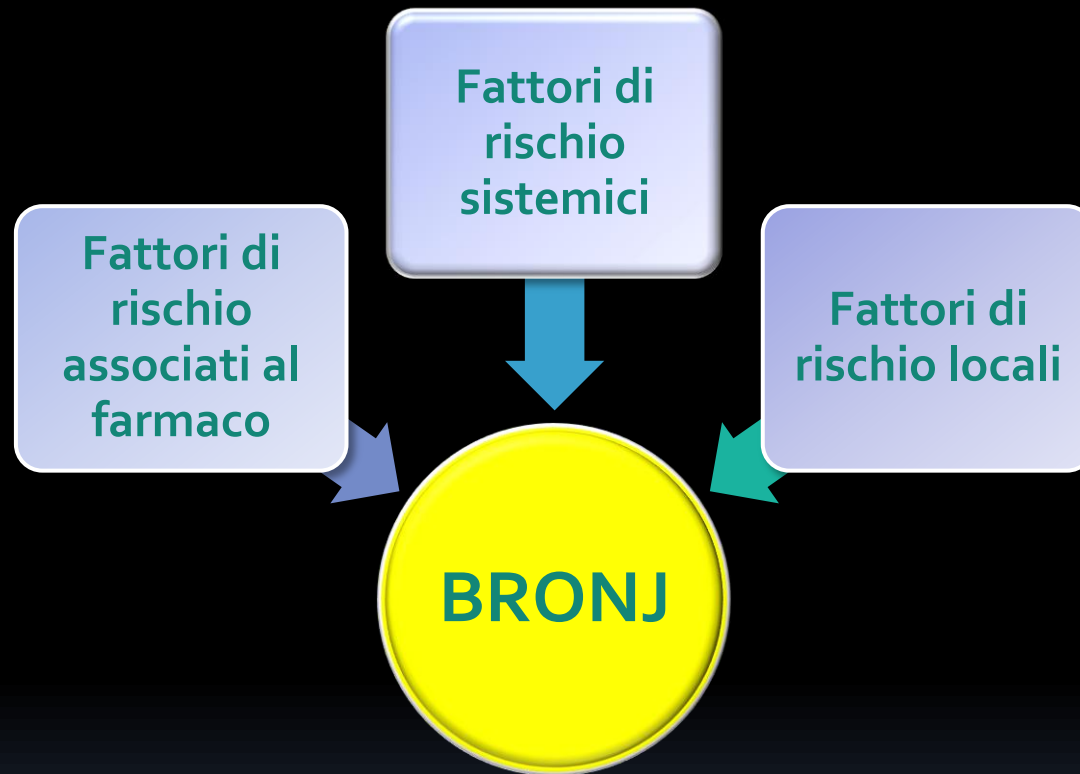
“... l’inaspettato sviluppo di osso necrotico, che persiste da più di otto settimane, nel cavo orale di un paziente che è stato o che è in terapia con bifosfonati e che non abbia effettuato radioterapia nel distretto testa-collo ...”

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws 2007.

Risk factors

Risk factors for the development of BRONJ can be grouped as drug-related, local risk factors and demographic/systemic factors.

AAOMS 2006



Marx 2003; Migliorati 2003; Wang 2003; U.S. Food and Drug Administration 2004; Estilo 2004; Ruggiero 2004; Expert Panel Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of ONJ 2004; Perry 2004; Migliorati 2005; Bagan 2005; Bamias 2005; Corrado 2005; Expert Panel Recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of ONJ 2005; Hellstein 2005; Marx 2005; Migliorati 2005; AAOMS 2006; Badros 2006; US FDA 2006; AIFA 2006; Expert Panel Recommendations 2006; Ruggiero 2006; Diel 2007; Hewitt 2007; Ortega 2007; J Evid Base Dent Pract 2007; Khosla 2007; Mavrokokki 2007; Pazianas 2007; Vescovi 2007; AAOMS 2007; Dodson 2009; Marz 2009; Ruggiero 2009; Vescovi 2009; Ferlito 2010; Fleisher 2010; Barasch 2011; Conte-Neto 2011; Hoff 2011; Katz 2011; Lo 2011; Otto 2011; Vandone 2011; Vescovi 2011.

Fattori di rischio.

□ FATTORI DI RISCHIO FARMACO-CORRELATI

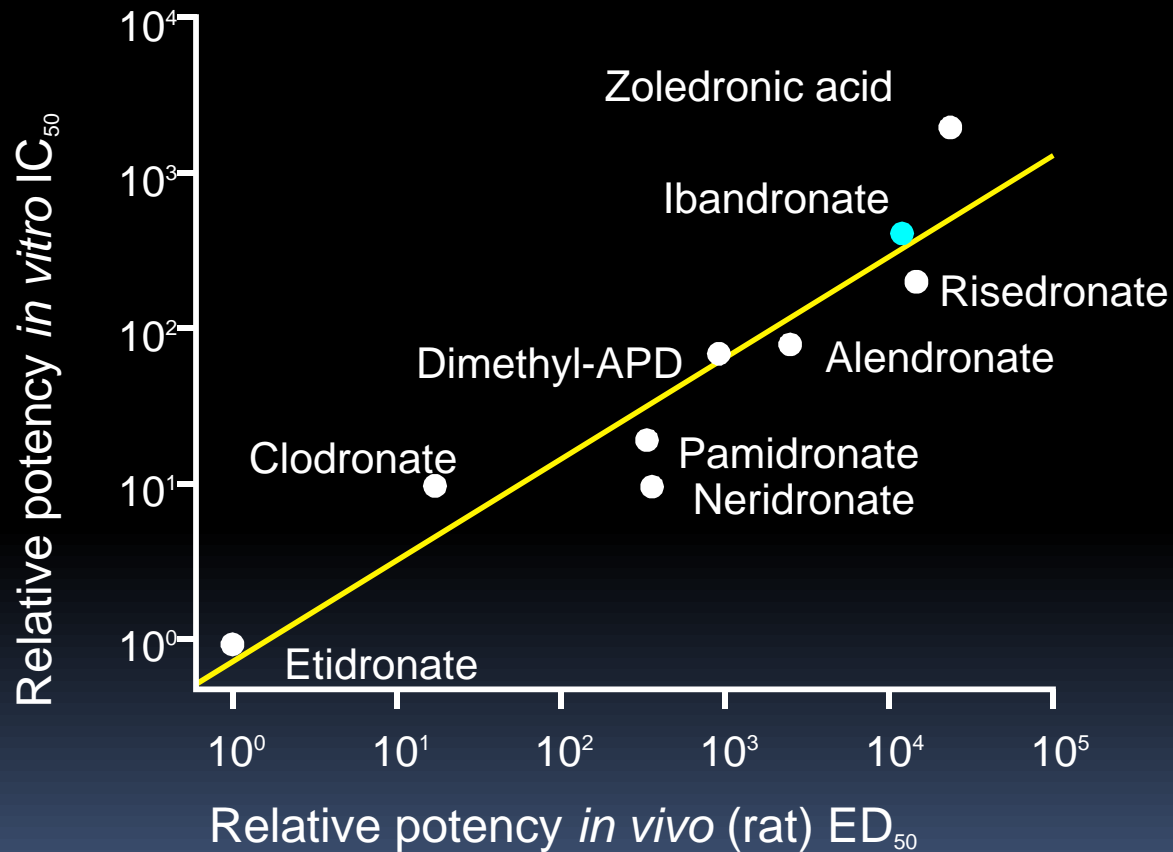
- Potenza del bifosfonato (zoledronato > pamidronato > alendronato > clodronato)
- Modalità di somministrazione (*e.v.* > *per os*)
- Dose, durata, frequenza del trattamento.

I. Drug-related risk factors include:

- A. Potency of the particular bisphosphonate: zoledronate (Zometa[®]) is more potent than pamidronate (Aredia[®]) and pamidronate (Aredia[®]) is more potent than the oral bisphosphonates; the IV route of administration results in a greater drug exposure than the oral route. ^{34-35, 42, 45}
- B. Duration of therapy: longer duration appears to be associated with increased risk. ^{35, 42}

Potenza dei bifosfonati

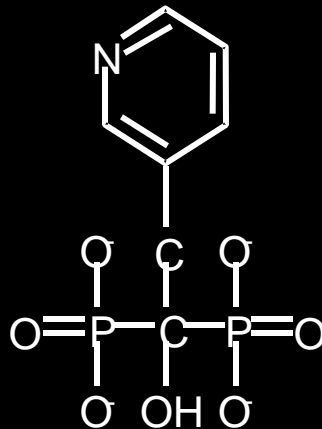
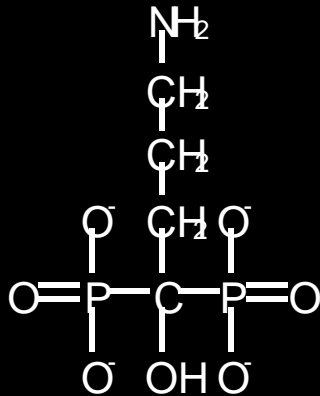
Relative in-vivo and in-vitro potencies



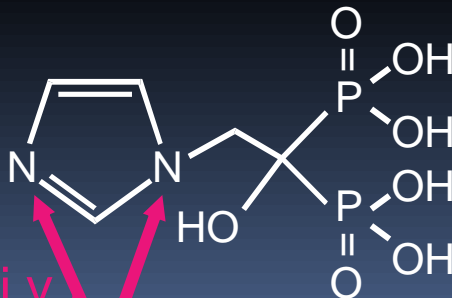
Amino Bisfosfonati

Inibiscono il Farnesyl
Difosfato Sintetasi

Risedronato



Alendronato

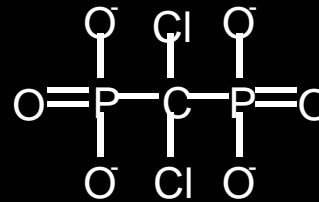


Zoledronato (i.v.)

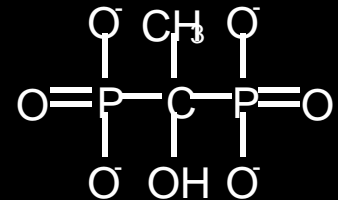
Non Amino Bisfosfonati

Formano Analoghi dell'ATP
o Inibiscono le Fosfatasi

Etidronato



Clodronato



Presenza di un anello imidazolico con
2 atomi di N

Fattori di rischio.

□ **FATTORI DI RISCHIO LOCALI**

- Scarsa igiene orale
- Parodontopatie
- Infezioni odontogene (e.g. ascessi parodontali, ascessi dento-alveolari)
- Tori mandibolari e/o mascellari, esostosi ossee, spine ossee, cresta miloioidea ipertrofica
- Precedenti episodi di osteonecrosi/osteomielite delle ossa mascellari.

C. Concomitant oral disease

Patients with a history of inflammatory dental disease, e.g., periodontal and dental abscesses, are at a seven-fold increased risk for developing BRONJ.⁴²

B. Local anatomy

Maxilla

a. Palatal tori

1. Mandible

a. Lingual tori

b. Mylohyoid ridge

It has been observed that lesions are found more commonly in the mandible than the maxilla (2:1 ratio) and more commonly in areas with thin mucosa overlying bony prominences such as tori, bony exostoses and the mylohyoid ridge.^{22, 24, 46}

Fattori di rischio.

□ FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI

III. Demographic and systemic factors

- A. Age: With each passing decade, there is a 9% increased risk for BRONJ in multiple myeloma patients treated with IV bisphosphonates.⁴⁵
- B. Race: Caucasian⁴⁵
- C. Cancer diagnosis: Risk is greater for patients with multiple myeloma than for patients with breast cancer; and those with breast cancer have a greater risk than those with other cancers.⁴²
- D. Osteopenia/osteoporosis diagnosis concurrent with cancer diagnosis⁴²

The following factors are thought to be risk factors for BRONJ:

1. Corticosteroid therapy
2. Diabetes
3. Smoking
4. Alcohol use
5. Poor oral hygiene
6. Chemotherapeutic drugs

Further studies are required to accurately determine if these factors are associated with BRONJ risk.

Fattori di rischio.

□ FATTORI DI RISCHIO SISTEMICI

- Diagnosi di cancro (rischio maggiore: mieloma multiplo > Ca mammario > Ca prostatico > Ca in altre sedi)
- Diagnosi di osteopenia/osteoporosi concomitante alla diagnosi di cancro
- Età avanzata (>65 anni)
- Sesso: femminile > maschile (?)
- Razza caucasica (?)
- Assunzione di chemioterapici
- Assunzione cronica di corticosteroidi
- Assunzione di antiangiogenetici talidomide
- Assunzione di estrogeni
- Eccessivo consumo di alcolici e sigarette
- Malnutrizione
- Anemie e talassemia
- Artrite reumatoide
- Diabete
- Coagulopatie, discrasie ematiche e disordini vascolari
- Iperlipidemie
- Ipotiroidismo
- Lupus Eritematoso Sistemico
- Malattia di *Gaucher*
- Patologie del connettivo
- Stati di immuno-compromissione, predisponenti il rischio di infezione

Il FATTORE SISTEMICO più significativo è la malattia neoplastica con le sindromi paraneoplastiche associate.

I tumori maligni secernono citochine (RANKL etc.) che deprimono la normale omeostasi tissutale, aumentano l'apporto ematico e la proliferazione neoplastica.

Il mieloma multiplo, il cancro metastatico della mammella e quello prostatico sono i più attivi cofattori della BRONJ.

Fattori di rischio / scatenanti.

- Chirurgia dento-alveolare (e.g. estrazioni, impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale)
- Traumi alle ossa mascellari
- Trauma dovuto a protesi incongrue

A. Dentoalveolar surgery, including, but not limited to ^{34, 42, 45}

1. Extractions
2. Dental implant placement
3. Periapical surgery
4. Periodontal surgery involving osseous injury

Patients receiving IV bisphosphonates and undergoing dentoalveolar surgery are at least seven times more likely to develop BRONJ than patients who are not having dentoalveolar surgery. ^{42, 45}

Marx 2003; Migliorati 2003; Carter 2003; Estilo 2004; Expert Panel Recommendations ONJ 2004; Ruggiero 2004; Expert Panel Recommendations ONJ 2005; Marx 2005; Migliorati 2005; AAOMS 2006; AIFA 2006; Badros 2006; Expert Panel Recommendations 2006; Ruggiero 2006; Diel 2007; Yarom 2007; Mavrokokki 2007; Reid 2007; Vescovi 2007; Weizman 2007; Marx 2009; Otto 2011.

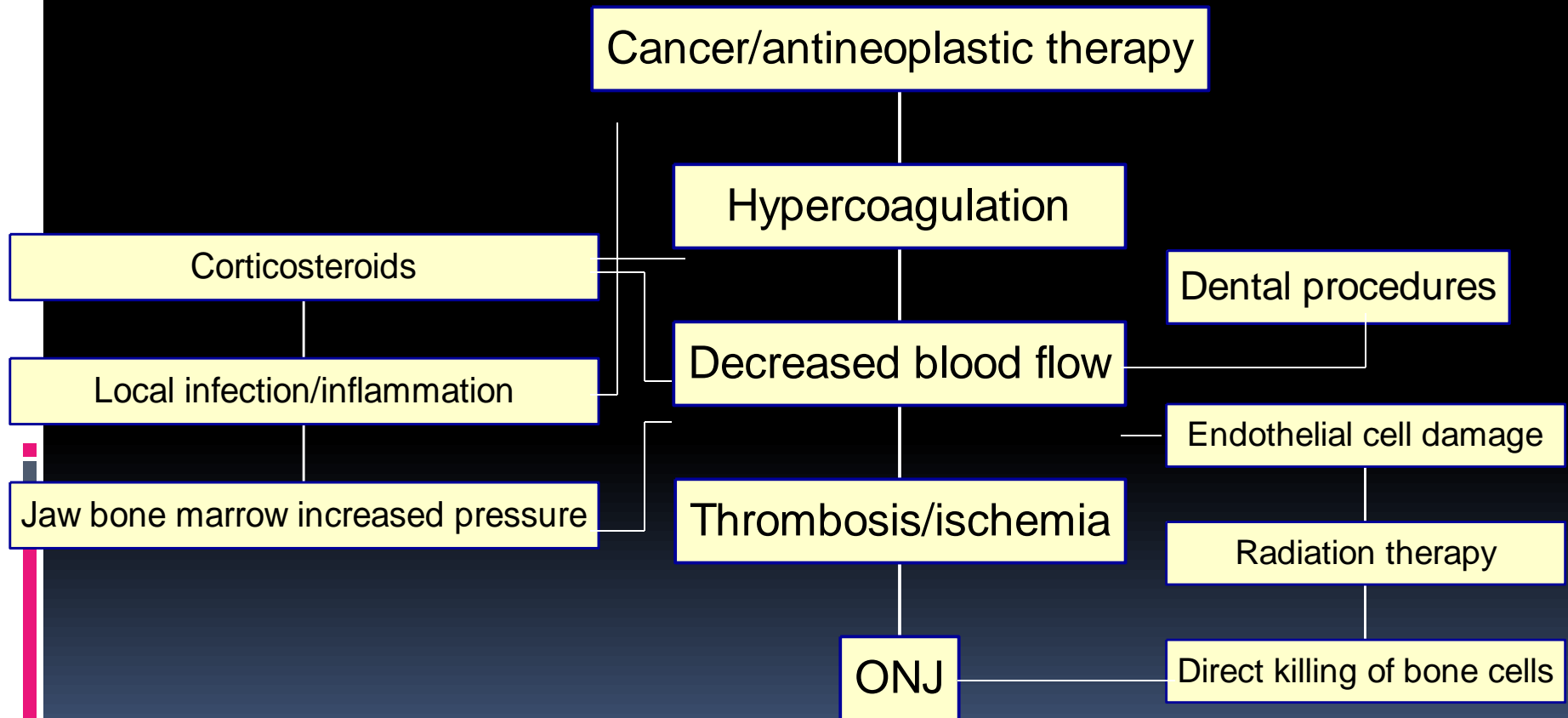
Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment

Robert E. Marx, DDS, Yoh Sawatari, DDS,†
Michel Fortin, DMD, PhD,‡ and
Vishtasb Broumand, DMD, MD§*

tooth removals 37,8 %,
advanced periodontitis 28,6%,
spontaneous 25,2%,
periodontal surgery 11,2%,
dental implants 3,4%,
root canal surgery 0,8%.

- estrazioni dentarie;
- malattia parodontale;
- ignote, trauma accidentale;
- chirurgia parodontale;
- implantologia.

Patogenesi dell'ONJ



Perché si manifesta a livello dei mascellari ???

- ❑ turn over osseo dei mascellari.
- la cresta alveolare è rimodellata con una velocità 10 volte maggiore rispetto alla tibia e 5 volte rispetto al corpo mandibolare;
- accumulo BF
 - ❑ caratteristiche mucosa
 - mucosa sottile, ad eccezione del palato e della gengiva aderente, con possibilità di propagazione di materiale settico ai tessuti sottostanti a seguito anche di lievi traumi, soprattutto in corrispondenza di esostosi mandibolari (tori).
 - diminuita capacità riparativa per minor apporto ematico.
 - ❑ frequente esposizione ossa mascellari
 - frequenza patologie odontoiatriche;
 - ❑ frequenti stati infiammatori cronici.
 - scarsa igiene orale

Il rischio di sviluppare BRONJ è maggiore con BF contenenti gruppi amminici (alendronato, pamidronato) o nitrogeno (zoledronato), per quelli somministrati per via endovenosa, cresce con la durata di assunzione e l'effettuazione di interventi di chirurgia orale. Non è nota la reale incidenza.

Bifosfonato	N	Dose	Via	Potenza	t. medio ins.	% inc
Etidronato Didronel	NO	300-750 mg/die x 6 mesi	os	1		
Alendronato Adronat, Dronal, Fosamax,, Genalen, Fosavance.	SI Amm	10 mg/die 70mg/sett.	os	1.000	> 36 mesi	0.01-0,04 0.09-0,34
Resironato Actonel, Optinate	SI Amm	5 mg/die 35 mg/sett.	os	1.000		
Ibanndronato Bonviva	SI Amm	2.5mg/die 150mg/mese	os	1.000	> 36 mesi	0.01-0,04 0.09-0,34
Pamidronato Aredia	SI Nitr	90 mg/21-28 gg	iv	1.000/ 5.000	14,3 mesi 4 – 210	4%
Zoledronato Zometa	SI Nitr	4 mg/21-28 gg	iv	10.000	9,4 mesi (25 \pm 20)	0,8 –12 %

Marx 2003; Migliorati 2003; CSM/MCA – FDA 2004; Carter 2003; Estilo 2004; Ruggiero 2004; Perry 2004; CSM/MCA – FDA 2005; Bamias 2005; Corrado 2005; Hellstein 2005; Marx 2005; Migliorati 2005; Expert Panel Recommendations of ONJ 2005; AAOMS 2006; Badros 2006; Expert Panel Recommendations 2006; AIFA 2006; Ruggiero 2006; J Evid Base Dent Pract 2007; Diel 2007; Khosla 2007; Mavrokokki 2007; Ortega 2007; Vescovi 2007; Marx 2009; Vescovi 2009; Lkandesberg 2011; Otto 2011.



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

"Amedeo Avogadro"

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
E SCIENZE DELLA SALUTE

CORSO DI LAUREA IN IGIENE DENTALE

Prof. Pier Luigi Foglio Bonda

Sessione di Laurea a.a. 2010-11

**VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE ORALE
IN UN CAMPIONE DI PAZIENTI
IN TERAPIA ATTUALE O PREGRESSA
CON BIFOSFONATI**

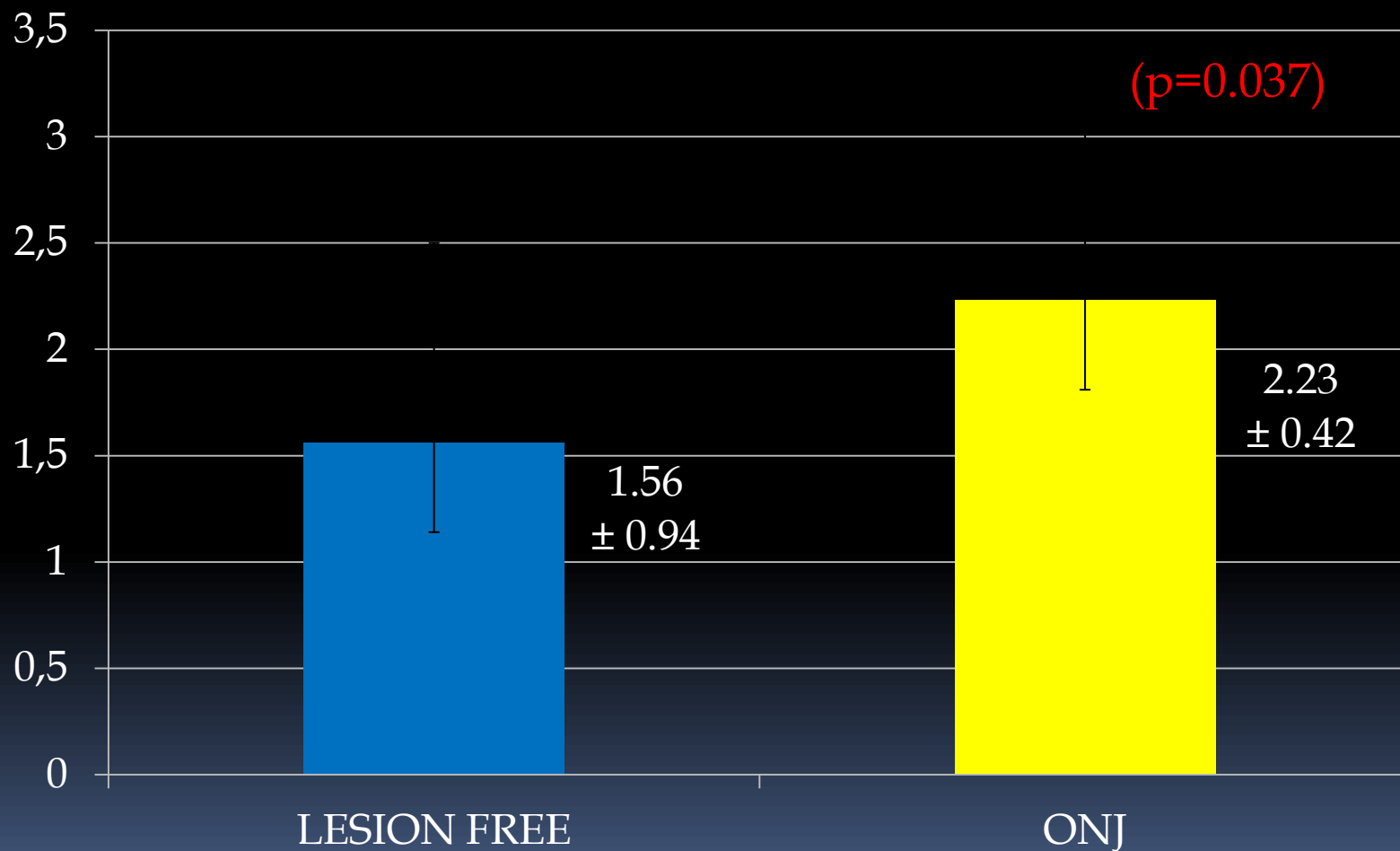
Relatore: Chiar.mo Prof. Mario Migliario

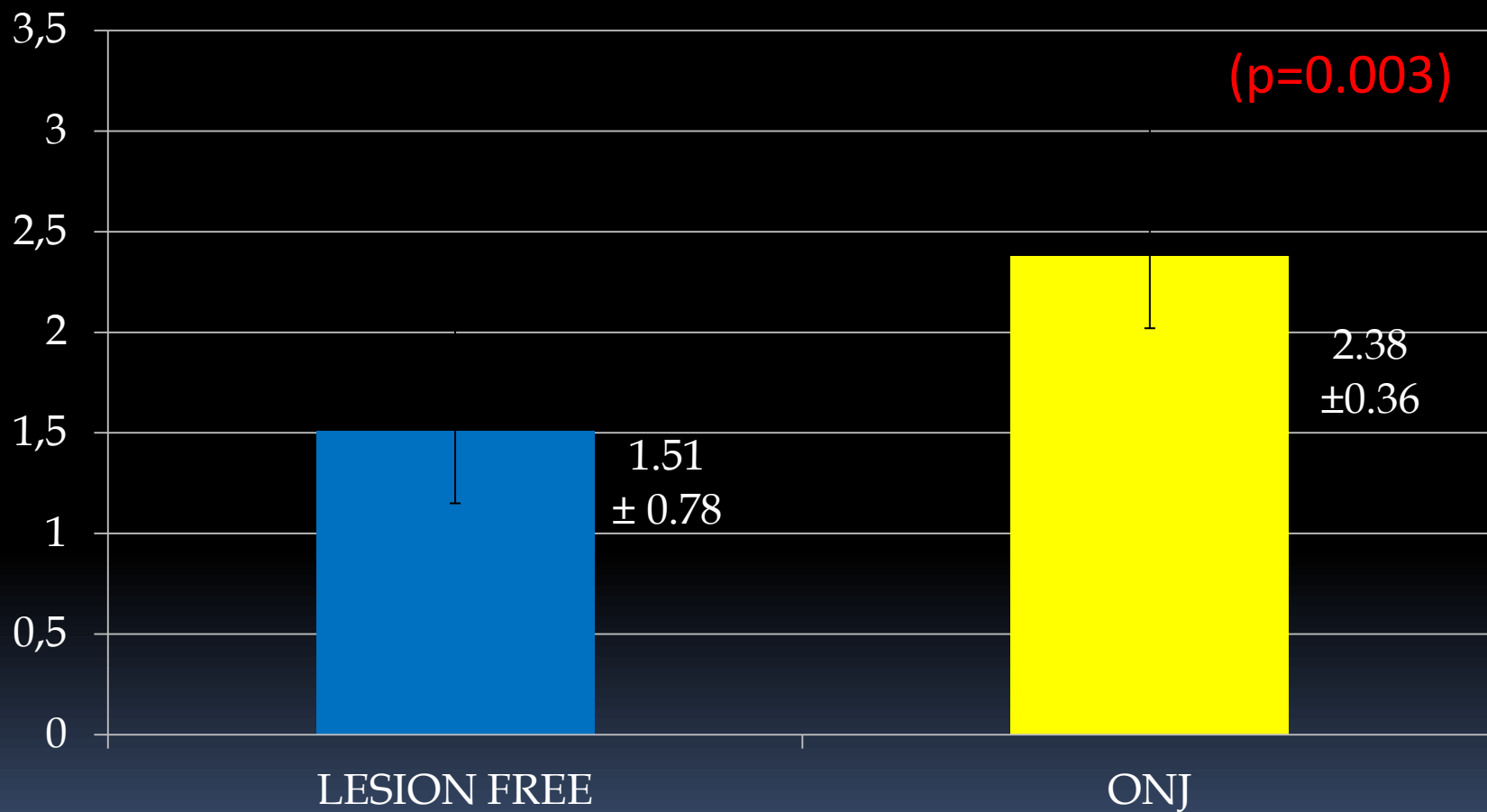
Candidata: Cinzia Cerini

Matricola: 10012520

Lo scopo del nostro lavoro è stato:

valutare e descrivere lo stato di salute orale al momento della prima valutazione odontoiatrica di un campione di 179 soggetti in trattamento con bifosfonati per varie patologie, afferenti da gennaio 2007 a dicembre 2010 all'Ambulatorio di Igiene Orale (Prof. Mario Migliario) della S.C. Odontoiatria e Stomatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità di Novara con l'obiettivo di identificare una possibile relazione tra lo stato di salute orale e il determinismo delle lesioni osteonecrotiche.

P.I. secondo Silness e Løe

G.I. secondo Löe e Silness

I dati da noi raccolti sono assimilabili a quelli riportati dalla Letteratura Internazionale. Nonostante tutti gli Autori siano concordi nel consigliare una visita odontostomatologica, supportata da ortopantomografia, preventiva all'inizio della terapia con BF, il **31%** dei pazienti giunti alla nostra osservazione **non possedeva indagini radiografiche.**

Nei pazienti con ONJ il valore medio dell'indice di placca (PI) era 2.23 e quello dell'indice gengivale (GI) era 2.38, valori sintomatici di una scarsa igiene orale, mentre nei pazienti in senza lesioni i valori erano rispettivamente 1.56 e 1.51,

Data la significatività dell'associazione ONJ / indice di placca ($p=0.037$) e ONJ / indice gengivale ($p=0.003$) POSSIAMO CONSIDERARE LA PRESENZA DI PLACCA E L'INFIAMMAZIONE DEI TESSUTI PARODONTALI TRA I FATTORI DI RISCHIO PER IL determinismo delle lesioni .

Mario Migliario
SC Odontoiatria e Stomatologia, AOU Maggiore della Carità di Novara
+39 0321 373 4872; fax +39 0321 373 4843.
mario.migliario@med.unipmn.it; mario.migliario@virgilio.it

