

Francesco Cecchetti¹
Francesco Covello²
Lorenzo Serafico¹
Alberta Barlattani²
Saverio Maluccio¹
Alessandro Motta¹

¹ Università degli Studi di Roma
"Tor Vergata" Ospedale "S. Giovanni
Calibita- Fatebenefratelli" U.O. Complessa
di Odontostomatologia A.F.a.R.
Dirigente II livello: Prof. Claudio Arcuri
² Azienda Ospedaliera Università degli
Studi di Roma "Tor Vergata" Area
Funzionale Aggregata di Odontoiatria
Referente: Prof. Alberto Barlattani

Corrispondenza:
Dott. Francesco Covello
Via degli Avignonesi, 5
00187 Roma
Tel.: 06 48903565

Pervenuto in Redazione il 19 gennaio 2007
Accettato per la pubblicazione il 28 marzo 2007

Bifosfonati e osteonecrosi dei mascellari: caso clinico

Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report

RIASSUNTO

Scopo: questo lavoro descrive un caso di osteonecrosi dei mascellari, comparso in seguito ad estrazioni dentarie, in un paziente in cura con alendronato somministrato per via orale

Sommario

I bifosfonati sono un gruppo di farmaci che ha mostrato notevole efficacia nel trattamento dell'osteoporosi, di patologie maligne come il mieloma multiplo e le metastasi ossee di alcuni tumori e di patologie proprie del tessuto osseo come il morbo di Paget. Il loro meccanismo di azione si estrinseca attraverso l'inibizione dell'attività e della funzione degli osteoclasti e della differenziazione degli osteoblasti. Nel 2003 è stato pubblicato il primo articolo che suggeriva un'associazione fra l'uso dei bifosfonati e l'insorgenza di osteonecrosi dei mascellari; da allora molte altre pubblicazioni hanno segnalato questa complicazione e cercato di fornire nuove informazioni su di essa. Nel presente caso si illustra una osteonecrosi dei mascellari, comparsa in seguito ad estrazioni dentarie, in un paziente in cura con alendronato somministrato per via orale. Ad oggi non esistono strategie precise per il trattamento di questa condizione morbosa né abbiamo a disposizione conoscenze precise utili a prevenirne l'insorgenza come a definire i soggetti a maggior rischio.

Punti chiave di apprendimento:

- Correlazioni fra bifosfonati e osteo-

necrosi mascellari.

- Diagnosi e patogenesi dell'osteonecrosi.
- Problematiche terapeutiche.

with bisphosphonate use.

- Diagnosis and pathogenesis of osteonecrosis.
- Therapeutic challenges.

ABSTRACT

Aim: this case report describes the use of a bisphosphonate and the associated post-extractive osteonecrosis of the jaw.

Summary

Bisphosphonates have proven benefit in the treatment of bony disease secondary to multiple myeloma and solid tumors. The bisphosphonates are a class of drugs that inhibit the activities and functions of osteoclasts (bone resorbing cells) and perturb the differentiation of osteoblasts (bone forming cells). In 2003, the first report surfaced in the literature that suggests an association of osteonecrosis of the jaw with bisphosphonate use. Since then, several other reports have come to light strengthening this association. The focus of this article is to review the risk factors, incidence, prevention strategies and management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, by showing a case report of a post-extractive osteonecrosis of the jaw. This knowledge could also serve as the basis for the prediction, prevention, diagnosis, and treatment of this condition.

Key learning points:

- The risk of osteonecrosis of the jaw

INTRODUZIONE

I bifosfonati rappresentano un'importante classe di farmaci, utile per il trattamento di patologie metaboliche (osteoporosi) e oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico (1-3). Generalmente i bifosfonati sono ben tollerati e raramente sono in grado di causare effetti collaterali rilevanti. Recenti segnalazioni hanno tuttavia descritto l'osteonecrosi avascolare della mascella quale effetto avverso potenzialmente grave associato alla somministrazione cronica di tali farmaci.

Una diminuzione dell'attività osteoclastica riduce il riassorbimento osseo e quindi i bifosfonati sono utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo, per il controllo dell'ipercalemia in molte patologie maligne e per i fenomeni osteolitici delle metastasi ossee (3-8).

La prima *review* sull'osteonecrosi dei mascellari da bifosfonati è stata pubblicata nel 2003 da Marx con 36 casi (9). Da allora, uno studio con 63 casi realizzato da Ruggiero e coll. (10), da Bagan e coll. (10 casi) (11) e da Marx e coll. (119 casi), insieme a tutta una serie di *case reports* e *case series*, hanno fornito ulteriori informazioni sulle caratteristi-

che di questa complicazione difficile da trattare (12-24).

Il meccanismo d'azione dei bifosfonati, analoghi del pirofosfato inorganico, si basa sulla capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. L'assorbimento avviene nella parte terminale dell'intestino e sono escreti immutati a livello renale. Rallentando sia la velocità di apposizione sia il riassorbimento, essi riducono il tasso di ricambio osseo associato. I bifosfonati si distinguono in non-aminobifosfonati (acido etidronico, acido clodronico, acido tiludronico), che sono metabolizzati all'interno delle cellule in composti citotossici, ed in aminobifosfonati (acido alendronico, acido pamidronico, acido risedronico, acido zoledronico e acido ibandronico) caratterizzati invece da una maggiore potenza per quanto riguarda l'effetto inibente il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti (Tab. 1). L'emivita dei bifosfonati nel plasma è assai breve tra 20 min e 2-3 ore, mentre nell'osso l'emivita sembra essere da pochi mesi a molti anni (25).

Il 50% del farmaco assorbito si localizza nella componente ossea ed ha una grande affinità per le aree dove avvengono i rimaneggiamenti (riassorbimento-apposizione).

I bifosfonati che contengono azoto (pamidronato e zoledronato) hanno mostrato la capacità di inibire l'adesione delle cellule tumorali alla matrice ossea (*in vitro*). Il pamidronato e lo zoledronato agiscono attraverso l'inibizione degli enzimi del meccanismo del mevalonato.

I nuovi aminobifosfonati hanno 2 azioni: l'induzione di un analogo dell'ATP che causa l'apoptosi e l'inibizione della sintesi del farnesyl-difosfato (inibizione dell'enzima farnesyl-pirofosfato-sintetasi) prodotto rientrando nel crocevia del mevalonato della sintesi del colesterolo. Gli aminobifosfonati riducono il reclutamento degli osteoclasti e inducono gli osteoblasti a produrre un fattore inibente gli osteoclasti (26, 27).

I bifosfonati inoltre inibiscono varie metalloproteasi (MMPs) come MMP-2, -9, -12 che svolgono ruoli chiave nella crescita dei tumori e delle metastasi *in vitro* (28, 29).



Tab. 1 - Meccanismo d'azione a confronto tra amino e non-amino bifosfonati.

Sato e Grasser riportano una riduzione dell'attività degli osteoclasti attraverso un effetto dei bifosfonati sulla struttura del citoscheletro delle cellule (30). Teronen e coll. sottolineano di nuovo il ruolo attivo dei bifosfonati nel meccanismo di *down-regulation* svolto dalle metalloproteasi della matrice (31). Altri autori hanno riscontrato anche una capacità antiangiogenica associata ai bifosfonati (32).

CASO CLINICO

Il paziente, un uomo di 56 anni, si è presentato alla nostra osservazione nel novembre del 2006 presso la divisione di chirurgia orale dell'Ospedale S. Giovanni Calibita "Fatebenefratelli" Isola Tiberina, a causa di una tumefazione ascessuale dolente in zona emimandibolare sinistra e la perdita di sensibilità a carico dell'emilabbro inferiore di sinistra. Alla raccolta delle informazioni anamnestiche, il paziente non riferiva l'assunzione di farmaci ma indicava di aver effettuato, all'incirca un mese prima, l'e-



Fig. 1 - Quadro clinico intraorale.

strazione degli elementi dentari 3.4 e 3.5. All'esame clinico intraorale (Fig. 1) si evidenziava un'ampia zona di flogosi con presenza di essudato purulento, una fistola a livello della mucosa alveolare e l'esposizione di aree necrotiche di osso con conseguente *foetor ex ore*. All'esame extraorale si evidenziava una tumefazione a livello della zona sotto-mandibolare sinistra (Fig. 2), con cute arrossata e sottile indice di uno stato di maturazione avanzata dell'ascesso. La radiografia ortopantomica (Fig. 3) in possesso del paziente, precedente all'avulsione del 3.4 e del 3.5, evidenziava una parodontite cronica di grado eleva-



Fig. 2 - Quadro clinico extraorale con la raccolta ascessuale sottomandibolare.



Fig. 6 - Incisione cutanea dell'ascesso.



Fig. 9 - Immagine che mostra l'area di necrosi dopo estrazione degli elementi 3.2 e 3.3..



Fig. 3 - Rx ortopantomica prima dell'estrazione degli elementi 3.4 e 3.5.



Fig. 7 - Sbrigliamento della cavità ascessuale con forbici smusse.



Fig. 10 - La cavità dopo revisione ed asportazione dei sequestri ossei.

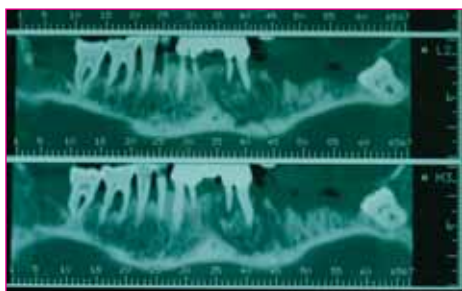


Fig. 4 - T.C. dentascan. Panorex che evidenziano l'ampiezza dell'area di osteonecrosi.



Fig. 8 - Applicazione del drenaggio extraorale fissato alla cute.



Fig. 11 - Gli elementi estratti ed i sequestri ossei asportati.

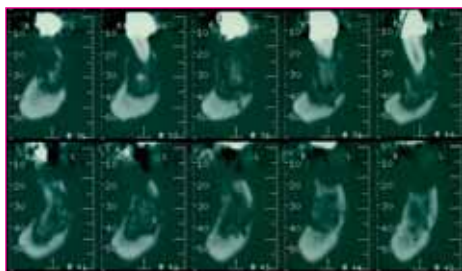


Fig. 5 - T.C. dentascan. Sezioni radiali che mostrano il coinvolgimento del nervo alveolare inferiore.

to ma non presentava un quadro radiografico compatibile con la condizione morbosa presente.

Vista l'imponenza del quadro clinico si richiedeva una T.C. dentascan mandibolare (Figg. 4, 5) che confermava il sospetto di un sequestro osseo a livello degli elementi dentari 3.2, 3.3 e degli alveoli post-estrattivi del 3.4 e 3.5. Prescritta una terapia antibiotica con ceftriaxone intramuscolo 2 g al dì, si è proceduto al drenaggio dell'ascesso mediante l'esecuzione di un'incisione cutanea (Figg. 6, 7) e l'applicazione di un piccolo catetere (Fig. 8). In sede intraorale è stata effettuata l'estrazione dei due elementi dentari compresi nell'area di necrosi ed il curettage della zona con ri-

mozione di tre grossi sequestri ossei (Figg. 9, 10, 11). È stato eseguito un lavaggio con rifamicina sodica e la sutura della zona con punti staccati (Fig. 12). Nei giorni successivi il paziente è stato seguito per la sostituzione delle medicazioni del sito extraorale. Solo al momento della rimozione suture il paziente riferiva di assumere alendronato sodico triidrato per os (Adronat) dal 2001 secondo il seguente schema terapeutico: 1 cpr al dì (Adronat 10 mg) nel primo anno ed 1 settimanale (Adronat 70 mg) dal secondo. Il paziente riferiva anche di aver riacquisito gradualmente la



Fig. 12 - Sutura dopo lavaggio con rifamicina sodica.



Fig. 13 - Guarigione della zona con completa riepitelizzazione a 4 mesi e mezzo. Si noti l'importante perdita di sostanza.



Fig. 14 - Nuova esposizione di tessuto necrotico a livello della tuberosità mascellare.

sensibilità del nervo mentoniero. Il bifosfonato gli è stato immediatamente fatto sospendere. La terapia antibiotica è stata modificata associando piperacillina 4 g e tazobactam 0,5 g per 5 giorni e sciacqui con clorexidina al 2% inviando, quindi, il paziente presso un centro specializzato per un trattamento di ozonoterapia completato in otto sedute. Solamente a 4 mesi e mezzo dall'intervento si è avuta una guarigione della mucosa orale con riepitelizzazione completa ma con una grave perdita di sostanza ossea (Fig. 13). Contestualmente però si è manifestata una nuova zona di osteonecrosi a livello del tuber mascellare con comunicazione oro-sinusale, da mettere probabilmente in relazione con un traumatismo cronico da protesi (Fig. 14).

Nel presente caso si è documentata una osteonecrosi dei mascellari, comparsa in seguito ad estrazioni dentarie, in un paziente in cura con alendronato somministrato per via orale. Tale evenienza trova riscontri in letteratura con alcuni articoli che indicano un'associazione fra l'uso dei bifosfonati e l'osteonecrosi dei mascellari. Purtroppo ad oggi non esistono strategie precise per il trattamento di questa condizione morbosa né abbiamo a disposizione conoscenze precise utili a prevenirne l'insorgenza come a definire i soggetti a maggior rischio.

DISCUSSIONE

I bifosfonati sono farmaci ormai ampiamente impiegati per il trattamento del-

l'osteoporosi e di altre patologie ossee, come il morbo di Paget, del mieloma multiplo e per la prevenzione ed il trattamento delle metastasi ossee dei tumori del seno, della prostata e del polmone. Diversi trial clinici hanno dimostrato l'utilità di questi farmaci nel ridurre il dolore e l'incidenza di fratture patologiche in pazienti con metastasi ossee. Una prima riflessione dunque deve rivolgersi al profilo del paziente in cura con bifosfonati, soggetto molto spesso in età avanzata o particolarmente debilitato sia per le condizioni morbose da cui è affetto che per le conseguenze delle terapie a cui è sottoposto. Gli eventi avversi più comuni della terapia con bifosfonati sono febbre, ipocalcemia asintomatica e sintomatica (parestesie e tetania), artralgia e affaticamento, mal di testa e confusione, congiuntiviti, reazioni gastrointestinali come nausea e vomito, pancytopenia. Nel caso dei farmaci assunti per via orale, questi eventi avversi si manifestano prevalentemente a livello dell'apparato digerente con irritazioni ed ulcerazioni, soprattutto dell'esofago e della parte alta dello stomaco, che provocano bruciori, dolori al torace, difficoltà o dolore ad inghiottire; ciò ha condotto a definire delle precise modalità di assunzione per ridurre l'incidenza di questi eventi indesiderati. Nel cavo orale, oltre alle ulcerazioni, la cui insorgenza in ogni modo non sembra così chiaramente riconducibile ad un meccanismo di irritazione diretto (33), esiste un rischio importante di osteonecrosi dei mascellari. Tale complicazione si manifesta soprattutto in seguito ad interventi di chirurgia odontoiatrica, anche se in letteratura so-

no riportati casi non riferibili ad alcuna procedura chirurgica (22), e sembra in particolar modo associata all'uso di amino-bifosfonati, come il pamidronato e lo zoledronato, somministrati per via parenterale. Benché questo rischio sia legato all'inibizione dell'angiogenesi e della funzione osteoclastica operato dal farmaco a livello sistemico, non esistono casi noti di osteonecrosi in zone extraorali e tale osservazione non ha ancora ricevuto spiegazioni.

Diversi autori hanno evidenziato la stretta somiglianza tra i quadri clinici dell'osteonecrosi da bifosfonati e dell'osteoradionecrosi. Esistono tuttavia alcune differenze in primo luogo sulla sede. Infatti, l'osso mascellare appare comunemente coinvolto nell'osteonecrosi da bifosfonati, come avvenuto anche nel caso clinico qui descritto, cosa che si osserva molto raramente invece nell'osteoradionecrosi. In secondo luogo, l'osteonecrosi da bifosfonati non trae benefici dal trattamento in camera iperbarica. Entrambe queste differenze si spiegano tenendo presenti i meccanismi patogenetici coinvolti nella comparsa delle due lesioni. Nel caso dell'osteoradionecrosi il danno osseo si produce come conseguenza del danno vasale e cellulare con conseguente ipossia e risponde positivamente ad un trattamento mirato ad aumentare la perfusione e la cellularità o può non manifestarsi in quei distretti che hanno una maggiore vascolarizzazione. Nell'osteonecrosi da bifosfonati il danno è legato all'alterazione del metabolismo osseo da parte del farmaco che si accumula nell'osso, attraverso il flusso sanguigno e per un tempo indefinito (14, 17). Occorre inoltre

aggiungere che in letteratura non ci sono evidenze sull'efficacia dell'ozonoterapia nel trattamento di questo quadro morboso.

Lo studio di Hansen del 2006 (18) è il primo ad investigare ed a mettere in comparazione le due entità anche dal punto di vista istopatologico. Ciò che emerge in conclusione, al di là di alcune differenze nella dimensione e distribuzione delle aree di necrosi, è la presenza in tutti i casi esaminati dell'una e dell'altra forma di osteonecrosi, di specie batteriche appartenenti al genere *Actinomyces* probabilmente responsabili dei processi infiammatori cronici e dei quadri di suppurazione.

Ad oggi non esistono linee guida o pro-

cedure specifiche e definite per il trattamento dell'osteonecrosi da bifosfonati. Data la difficoltà nel trattamento e l'elevata morbidità di questa condizione, fondamentale è la prevenzione e decisiva è la diffusione della conoscenza attorno a questo problema.

CONCLUSIONI

È importante che i pazienti da sottoporre a terapia con questi farmaci siano inquadrati secondo un approccio multidisciplinare e ricevano un'approfondita valutazione circa le condizioni di salute orale in modo da ridurre al minimo la

necessità di interventi chirurgici odontoiatrici. Bisogna tenere presente, inoltre, che non sono disponibili dati che documentino una riduzione del rischio in seguito alla sospensione del farmaco, considerando la prolungata emivita che esso ha all'interno del tessuto osseo. Nel momento in cui ci si dovesse trovare a trattare un quadro di osteonecrosi da bifosfonati consigliamo di far sospendere l'assunzione del farmaco, limitare l'atto chirurgico alla disinfezione dell'area e alla rimozione del tessuto necrotico, evitando di arrivare a tessuto osseo vitale sanguinante, con ampie resezioni, infine somministrare un'adeguata terapia antibiotica sistemica e monitorare il paziente nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 494-499.
2. Hillner BE et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. J Clin Oncol* 2000; 18:1378-1391.
3. Berenson JR et al. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-3736.
4. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003188.
5. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002068.
6. Rodan GA. Bone mass homeostasis and bisphosphonate action. *Bone* 1997; 20: 1-4.
7. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655-64.
8. Cameron D. Proven efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with breast cancer and other malignancies. *Breast* 2003; 12(Suppl. 2): S22-9.
9. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
10. Ruggiero SL et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
11. Sarathy AP et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 2005; 31: 759-763.
12. Ficarra G et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-1128.
13. Gibbs SD et al. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005; 183: 549-550.
14. Markiewicz MR et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1669-1674.
15. Lenz JH et al. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 395-403.
16. Maerevoet M et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
17. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1675-1681.
18. Hansen T et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 155-160.
19. Pastor-Zuazaga D et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E76-79.
20. Zarychanski R et al. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006; 81: 73-75.
21. Vannucchi AM et al. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 128: 738.
22. Merigo E et al. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 613-617.
23. Wang J et al. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-1107.
24. Mignogna MD et al. Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1475-1477.
25. Ross J, Saunders Y, Edmonds P et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-176.
26. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J*

Clin Invest 1989; 83: 1930-5.

27. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137: 2324-33.

28. John A, Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res* 2001; 7: 14-23.

29. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 207-24.

30. Sato M, Grasser W. Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. *J Bone Miner Res* 1990; 5(1): 31-40.

31. Teronen O, Laitinen M, Salo T, et al. Inhibition of matrix metalloproteinases by

bisphosphonates may in part explain their effects in the treatment of multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 4006-7.

32. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1080-4.

33. Gonzales-Moles MA, Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 514-8.