

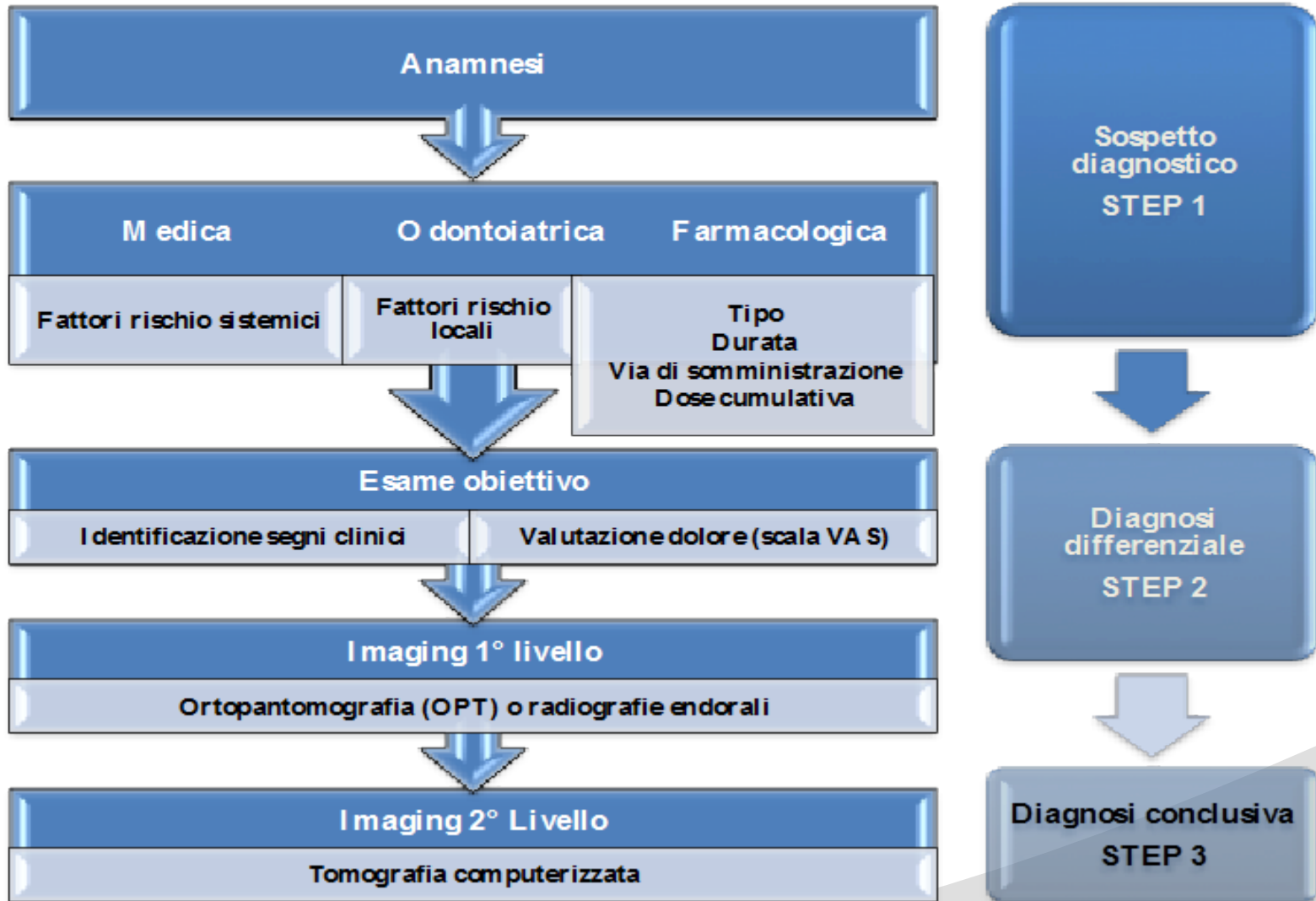
4. *DIAGNOSI di ONJ*

- clinica

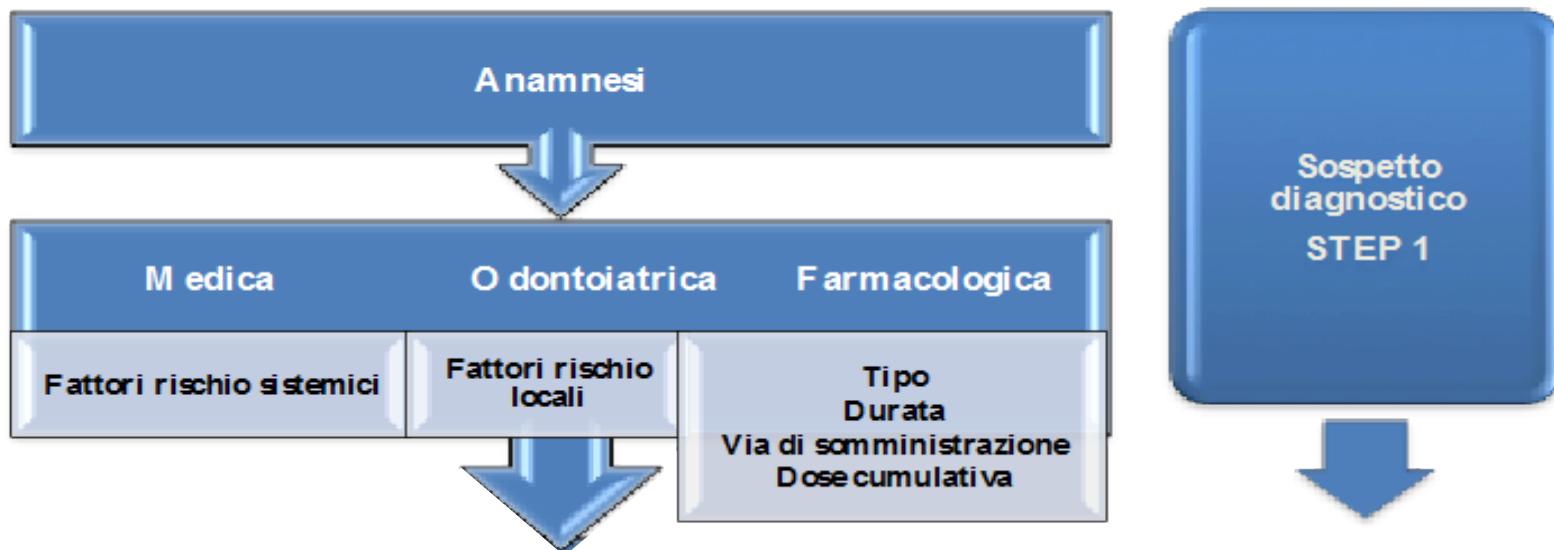
Versione 2.0/2015
Aggiornato a ottobre 2017



ONJ = work-up diagnostico



Quali fattori di rischio?



Fattori di rischio farmaco-relati

Fattori di rischio sistemici

Fattori di rischio locali

Fattori di rischio farmaco-relati e sistemici

Farmaco

- molecola (BP, Denosumab, agenti con attività anti-angiogenetica)
- via di somministrazione (endovena vs intramuscolare vs orale vs sottocute)
- dose cumulativa
- durata del trattamento

Patologia di base (per cui è indicata la terapia):

- MTS da tumori solidi
- mieloma multiplo
- patologia non oncologica (osteometabolica)

*N.B. I pazienti con patologia oncologica e osteometabolica possono essere sottoposti anche a **trattamenti chemioterapici** (i primi) e **corticosteroidi** (sia i primi che i secondi) che potrebbero rappresentare dei co-fattori nell'insorgenza di ONJ.*

Oltre ai glucocorticoidi esistono numerosi altri farmaci (inibitori dell'aromatasi, inibitori della pompa protonica, inibitori dei recettori androgeni, inibitori selettivi del reuptake della serotonina) che possono indurre **osteoporosi secondaria** e/o essere provvisti di **tossicità ossea**.

The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and Its Associated Risk Factors

Importanza della patologia di base e della modalità di somministrazione

*“A parità di trattamento (BP, Denosumab)
il rischio di ONJ nei **pazienti osteoporotici** è **10 volte minore**
rispetto ai **pazienti oncologici**.”*

Fattori di rischio farmaco-relati e sistemici

Terapie coesistenti

- chemioterapia
- steroidei e altri farmaci inducenti OP* secondaria (es. IPP**, inibitore di aromatasi)
- talidomide

Comorbidità

- diabete
- artrite reumatoide
- ipocalcemia, iperparatiroidismo
- osteomalacia, ipovitaminosi D
- insufficienza renale cronica
- anemia

* OP = Osteoporosi

** IPP = Inibitore di Pompa Protonica

*Tutte le **terapie farmacologiche** e/o le **condizioni sistemiche**, congenite o acquisite, che direttamente e/o indirettamente alterano il metabolismo dell'osso e/o predispongono una condizione di **osteopenia/osteoporosi** sono considerati dei **co-fattori nell'insorgenza di ONJ**.*

Fattori di rischio demografici e abitudini voluttuarie

Abitudini voluttuarie:

- fumo
- alcool

Caratteristiche anagrafiche:

- sesso
- età
- fattori genetici



Fumo/alcool/sesso: mancanza di dati univoci relativamente al loro ruolo nell'insorgenza di ONJ

Età: la maggiore prevalenza dei casi nelle fasce di età più avanzate sembra probabilmente legata alla normale distribuzione per età dei pazienti oncologici metastatici (più a rischio per insorgenza ONJ)

Fattori genetici:





Varianti geniche associate con ONJ (?)

- ✓ *RBMS3* (rs10510628): proteina che lega Prx1, un fattore trascrizionale che *up*-regola il collagene di tipo I nei fibroblasti
- ✓ *IGFBP7* (rs11934877): Insulin-like growth factor-binding protein 7
- ✓ *FPS* (A/C rs2297480): Farnesil pirofosfato sintetasi
- ✓ *Aromatasi* (g.132810C>T)
- ✓ *CYP2C8* (rs1934951, rs1934980, rs1341162 e rs17110453): sintesi di EET > angiogenesi, HMG-CoAR > differenziazione osteoblastica
- ✓ *ABCC4* (*MRP4*): trasportatore di molteplici substrati endogeni ed esogeni
- ✓ *COL1A1* (rs1800012), *RANK* (rs12458117), *MMP2* (rs243865), *OPG* (rs2073618) e *OPN* (rs11730582)

Fattori di rischio locali

Chirurgia dento-alveolare

- Estrazione dentale
- Chirurgia ossea
- Chirurgia endodontica
- Chirurgia parodontale
- Chirurgia pre-implantare



*Rappresenta il **fattore di rischio più comune** sia nei pazienti osteometabolici che oncologici.*

Implantologia

Patologia infiammatoria dento-parodontale o peri-implantare

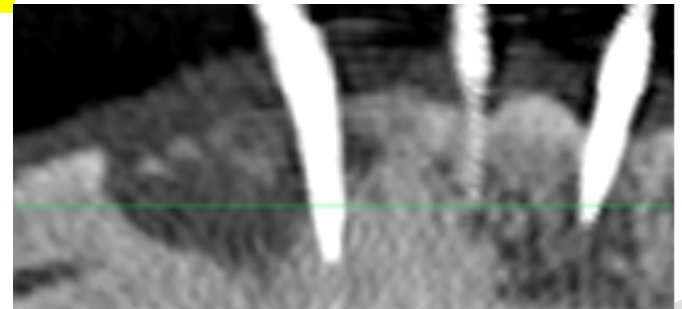
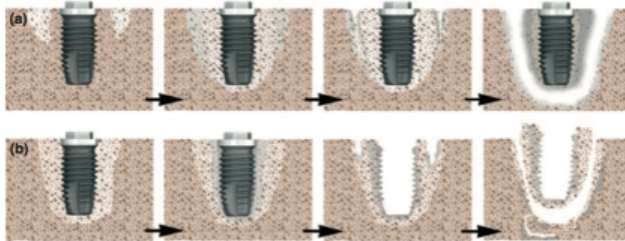
- Parodontopatia cronica
- Infezioni odontogene
 - Ascesso parodontale
 - Ascesso endodontico
- Lesione endoperiodontale
- Peri-implantite
- Scarsa igiene orale

Oral Maxillofacial Surg Clin N Am ■ (2015) ■■■
<http://dx.doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.003>

Implantologia

Rischio raro di ONJ:

- **Breve termine:** legato alle procedure chirurgiche in pazienti ad alto rischio di ONJ
- **Lungo termine:** legato alla peri-implantite e ai microcracks (rischio non definibile)



Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, Borromeo G. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 2013 Aug;71(8):1360-6.

Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. Clin Oral Implants Res. 2014 May;25(5):632-40.

Fattori di rischio locali

Protesi rimovibili incongrue

Condizioni anatomiche

- Torus palatino
- Tori linguali
- Esostosi
- Cresta miloioidea pronunciata



I dispositivi protesici rimovibili, se non ben adattati, possono danneggiare la barriera meccanica della mucosa orale favorendo l'ingresso di agenti microbici nei tessuti sottostanti



Fattori di rischio locali

Protesi rimovibili incongrue

Condizioni anatomiche

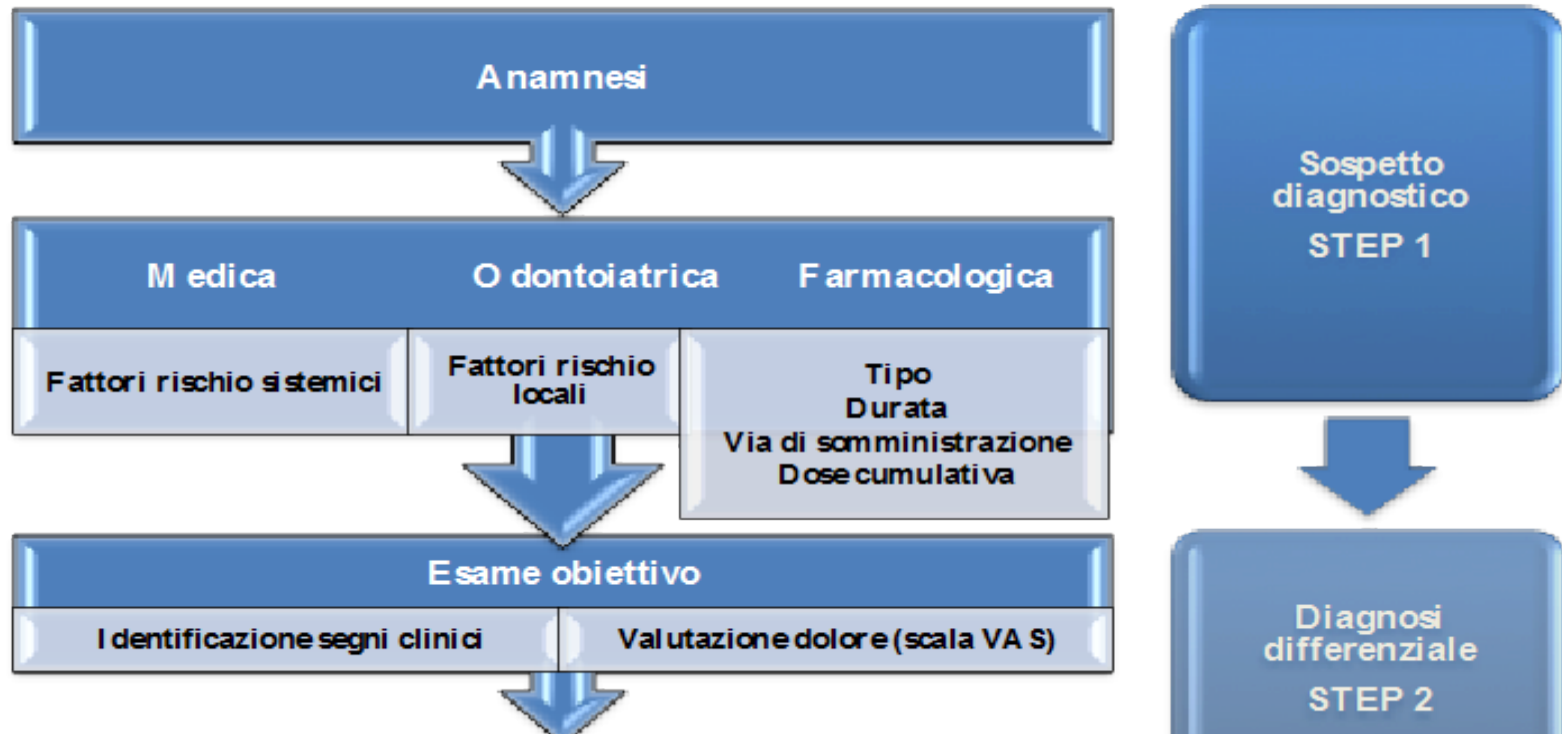
- Torus palatino
- Tori linguali
- Esostosi
- Cresta miloioidea pronunciata

La presenza di tali **irregolarità anatomiche** può rappresentare un **fattore di rischio** per lo sviluppo di **ONJ**, soprattutto in pazienti portatori di **protesi totali rimovibili**



Esposizione di **osso necrotico** su versante linguale di 4.3 sede di **TORUS MANDIBOLARE**

Quali segni e sintomi?



Segno clinico maggiore (esposizione osso necrotico)

Segni clinici minori

Dolore

✓ Criteri diagnostici – *SEGNO CLINICO MAGGIORE*

✓ *Esposizione di osso necrotico in cavo orale*



Criteria diagnostici – **SEGNI CLINICI MINORI**

Segni clinici minori

- Ascesso odontogeno
 - Asimmetria mandibolare
 - Fistola mucosa
 - Fistola extra-orale
 - Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva
 - Mobilità dentale a rapida insorgenza
 - Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata
 - Parestesia/disestesia delle labbra (segno di Vincent)*
 - Fuoriuscita di liquidi dal naso
 - Secrezione purulenta
 - Sequestro spontaneo di frammenti ossei
 - Trisma
 - Tumefazione tessuti molli
- Presente**
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no
si no



Criteri diagnostici – SEGNI CLINICI MINORI



Età: 72 anni

Sesso: M

Patologia di base: K prostatico

Farmaco: Zoledronato

*Tumefazione associata a secrezione
purulenta in sede 1.5 e
sintomatologia algica severa*

Ascesso odontogeno

Criteria diagnostici – SEGNI CLINICI MINORI



Fistola mucosa

Età: 65 anni

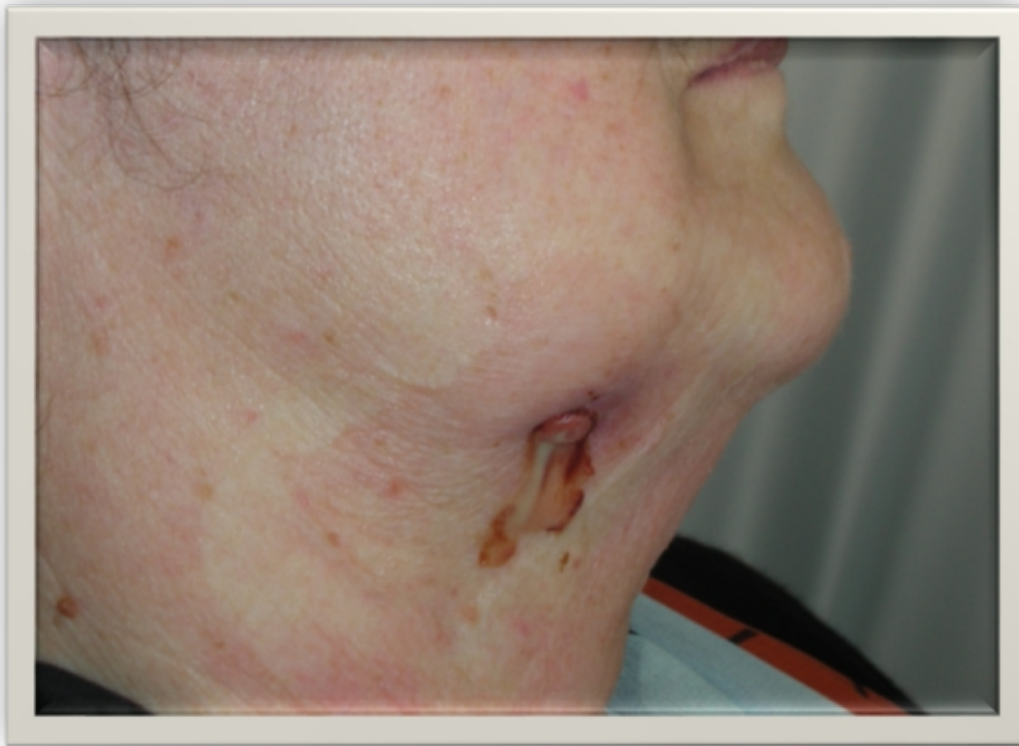
Sesso: F

Patologia di base: Osteoporosi

Farmaco: Alendronato

Tragitto fistoloso con secrezione purulenta in sede canina.

Criteria diagnostici – SEGNI CLINICI MINORI



Età: 67 anni

Sesso: F

Patologia di base: K mammario

Farmaco: Ibandronato

Tragitto fistoloso con essudato ematico e purulento in sede sottomandibolare destra

Fistola extra-orale

Criteri diagnostici – SEGNI CLINICI MINORI



Età: 57 anni

Sesso: F

Patologia di base: K mammario

Farmaco: Zoledronato

*Permanenza di alveolo post-
estrattivo*

Mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva

Criteria diagnostici – SEGNI CLINICI MINORI



Età: 65 anni

Sesso: M

Patologia di base: K prostatico

Farmaco: Zoledronato

*Severo riassorbimento osseo con
conseguente mobilità del 1.7*

Mobilità dentaria

Criteria diagnostici – SEGNI CLINICI MINORI



Età: 55 anni

Sesso: F

Patologia di base: Mieloma

Multiplo

Farmaco: Ibandronato,

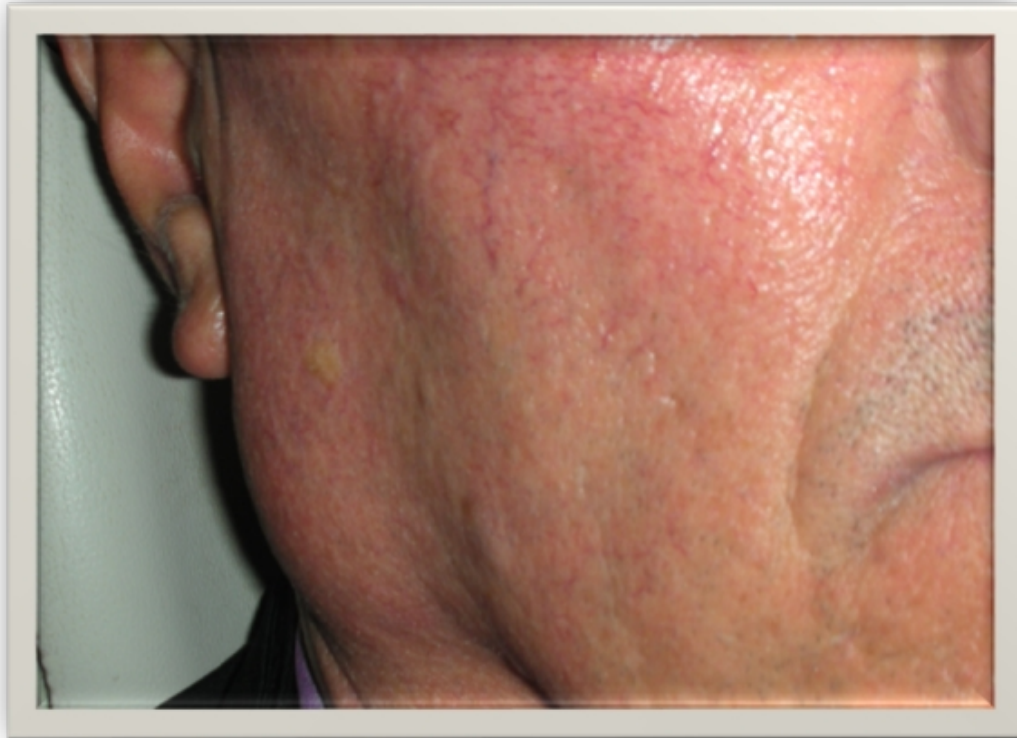
Alendronato, Zoledronato

Espulsione spontanea di sequestro

osseo in sede retromolare destra

Sequestro spontaneo

Criteria diagnostici – SEGNI CLINICI MINORI



Età: 66 anni

Sesso: M

Patologia di base: Mieloma Multiplo

Farmaco: Zoledronato

*Tumefazione dolente in sede
retromandibolare destra*

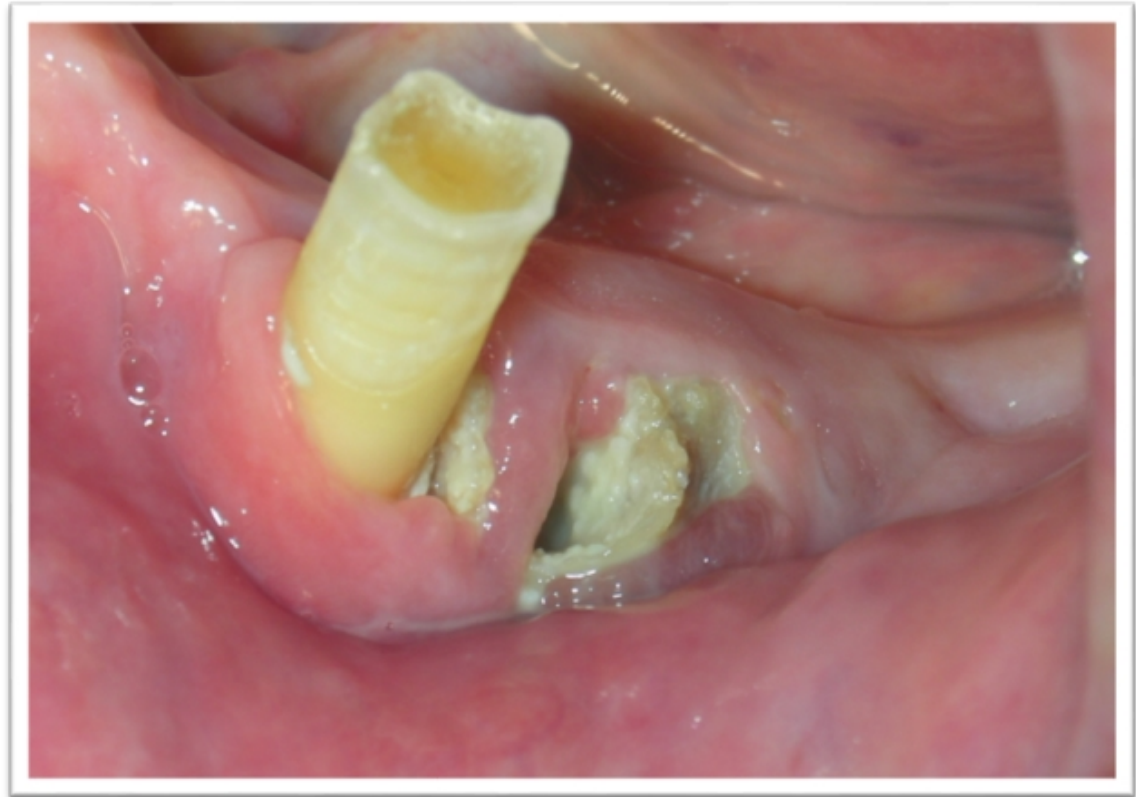
Tumefazione dei tessuti molli

DIAGNOSI DI ONJ →

Contributo dell'anamnesi e dell'esame clinico nella diagnosi clinica di ONJ



*Ampia esposizione di osso
necrotico in cresta edentula
in sede 3.4/3.5 con
deiscenza mucosa
vestibolare*



Età: 81 anni

Sesso: M

Patologia di base: K prostatico con MTS ossee

Anamnesi farmacologica: duloxetina, omeprazolo, ASA, loperamide, paracetamolo, eterocoxib ; ZOMETA da Aprile 2013 a Luglio 2014

Pregressa avulsione dentaria di 3.4

Area di esposizione di *osso necrotico* in corrispondenza del III sestante con *deiscenza mucosa vestibolare*.



Età: 59 anni

Sesso: F

Patologia di base: K mammario con MTS ossee

Anamnesi farmacologica: pantoprazolo, doxorubicina, anastrozolo, fulvestrant, paxlitaxel

DENOSUMAB da Gennaio 2014 a Agosto 2014 e BEVACIZUMAB da Agosto 2014 a Novembre 2014

Pregressa avulsione dentaria di 2.6

*Presenza di fistola
mucosa in sede 1.4 in
assenza di esposizione di
osso necrotico.*



Età: 49 anni

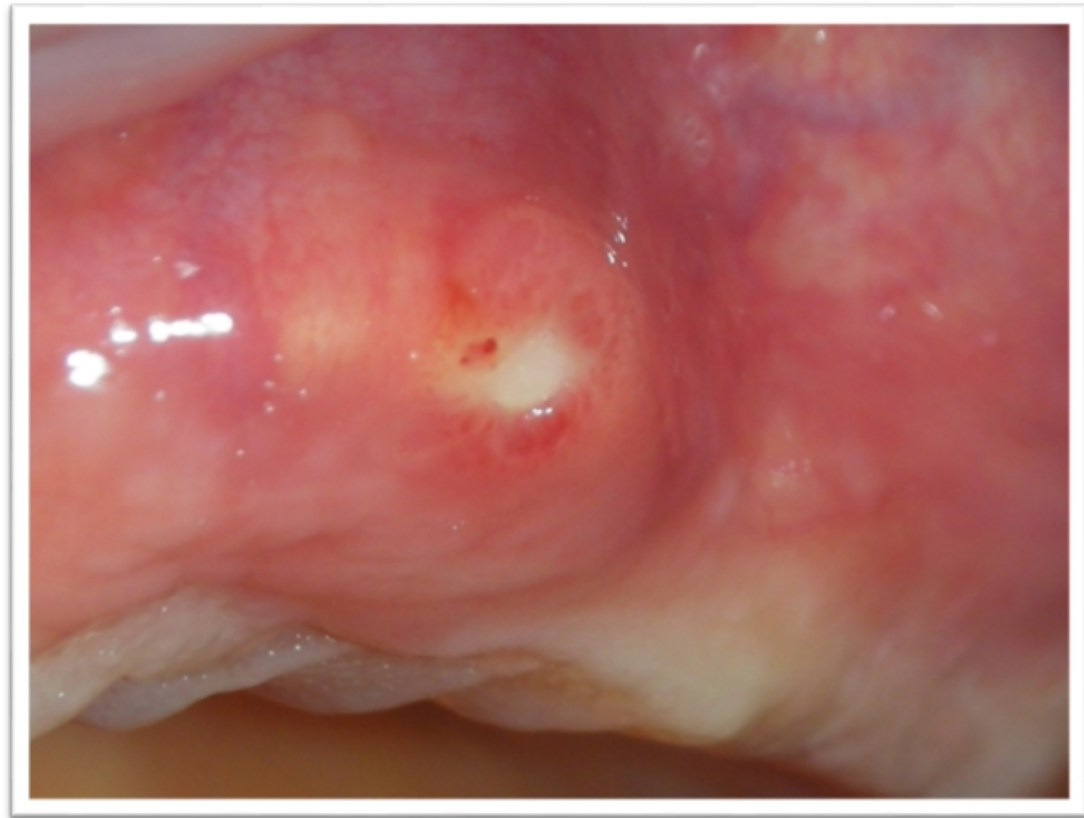
Sesso: M

Patologia di base: K renale

Anamnesi farmacologica: Acido ursodesossicolico

ZOMETA da Settembre 2010 a Dicembre 2012, EVEROLIMUS da Ottobre 2011 a Maggio 2013

Presenza di fistola mucosa in sede 2.3 in assenza di esposizione di osso necrotico.



Età: 62 anni

Sesso: M

Patologia di base: K prostatico

Anamnesi farmacologica: finasteride, pantoprazolo al bisogno

ZOMETA da Maggio 2013 a Gennaio 2014, SUNITINIB da Maggio 2013 a Gennaio 2014.

Presenza di esposizione di
osso necrotico su versante
linguale in zona 4.6



Età: 61 anni

Sesso: F

Patologia di base: K mammario

Anamnesi farmacologica: atorvastatina, piclitaxel, letrozolo, atenololo, levetiracetam, esomeprazolo, methotrexate

ZOMETA da Gennaio 2013 a Maggio 2013 e da Ottobre 2013 ad Aprile 2014, BEVACIZUMAB da Dicembre 2012 a Maggio 2013

Pregressa avulsione dentaria di 4.6

*Ampia esposizione di osso
necrotico in zona 3.3-3.6
con deiscenza mucosa
vestibolare e linguale*



**Iconografia gentilmente concessa da Bedogni A et al*

Età: 57 anni

Sesso: M

Patologia di base: K polmonare con MTS ossee

*Anamnesi farmacologica: gemcitabina, cisplatino, corticosteroidi (da 5 mesi);
BEVACIZUMAB (da 3 mesi)*

Pregressa avulsione spontanea degli elementi pilastro 3.3 e 3.4

Criteri diagnostici – SINTOMI

Dolore di origine dentale o osseo

Ipotesi eziopatogenetiche:

- *Neuropatico*
- *Infettivo*
- *Infiammatorio*
- *Miogeno*



Può presentarsi secondo varie modalità:

- odontalgia, non spiegabile con una patologia dento-parodontale in atto;
- dolore “osseo” di tipo gravativo, ben delimitabile nella sede (più frequente al corpo mandibolare);
- dolore irradiato alla muscolatura masticatoria e cervicale, che può ricordare quello da patologia dell’ATM (dolore miogeno);
- dolore sinusitico;
- iperestesia o dolore di tipo trigeminale (che interessa selettivamente la branca nella sede di manifestazione di ONJ)

Diagnosi di ONJ

La diagnosi di **ONJ** deve basarsi su dati clinici e radiologici presenti contestualmente

- Segni clinici
- Segni radiologici

STADIAZIONE CLINICO-RADIOLOGICA

(secondo raccomandazioni SICMF-SIPMO)

Accertamento bioptico eseguito solo nel sospetto di metastasi
(la biopsia dell'osso necrotico non aggiunge nulla alla diagnosi di ONJ)

Ha curato la stesura del capitolo:



- **Prof. Giuseppina Campisi, Resp. U.O. di Medicina Orale, Dipartimento di Chirurgia Neurosensoriale e Motoria, A.O.U.P. "P. Giaccone", Palermo; Resp. Settore di Medicina Orale "V. Margiotta" Dipartimento Discipline Chirurgiche Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo**
- **Dott. Vera Panzarella, Borsista U.O. di Medicina Orale, Dipartimento di Chirurgia Neurosensoriale e Motoria, A.O.U.P. "P. Giaccone", Palermo**
- **Dott. Olga Di Fede, Ricercatore Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli studi di Palermo**

Grazie per l'attenzione