

# OSTEONECROSI AVASCOLARE MANDIBOLARE IN UN PAZIENTE IN TRATTAMENTO EMODIALITICO SOSTITUTIVO TRATTATO CON BIFOSFONATI

S. Papagni<sup>1</sup>, N. Mongelli<sup>1</sup>, M. Cozzolino<sup>2</sup>, D. Brancaccio<sup>2</sup>, F. Ciccolella<sup>3</sup>, G. Favia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro Dialisi CBH, Bisceglie (BA)

<sup>2</sup> U.O. Nefrologia e Dialisi, A.O. "S. Paolo", Università degli Studi, Milano

<sup>3</sup> U.O. Odontoiatria, Università degli Studi, Bari

## Avascular jaw osteonecrosis in a hemodialysis patient treated with bisphosphonates

*Bisphosphonates are molecules derived from pyrophosphates, but, unlike pyrophosphates, they are resistant to enzymatic hydrolysis. Bisphosphonates are used in the treatment of Paget's disease, cancer-related osteolysis, myeloma, primary hyperparathyroidism, and osteoporosis. In dialysis patients bisphosphonates may be used to reduce bone pain due to renal osteodystrophy.*

*We describe the case of a 60-year-old woman with a history of breast cancer who had been on dialysis for 8 years. She had been receiving clodronic acid at 100 mg per week intravenously for the last 2 years.*

*A year ago, the patient underwent surgical extraction of the lower right second molar. Her jaw pain increased in the following days. An orthopantomograph and a CT scan of the head showed osteolysis, and a surgical osteotomy was performed. Histological examination led to a diagnosis of avascular osteonecrosis of the jaw.*

*Avascular osteonecrosis is typically described in the jaw. In this case, prolonged bisphosphonate treatment may have worsened the osteonecrosis. (G Ital Nefrol 2007; 24: 230-4)*

### KEY WORDS:

Bisphosphonates,  
Hemodialysis,  
Osteonecrosis

### PAROLE CHIAVE:

Bifosfonati,  
Emodialisi,  
Osteonecrosi

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mario Cozzolino  
U.O. Nefrologia e Dialisi,  
A.O. "S. Paolo"  
Università degli Studi  
Via di Rudini, 8  
20142 Milano  
e-mail: mariocozzolino@hotmail.com

## IL CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una donna di 60 anni, con diagnosi di monorene congenito, riscontro di ipertensione arteriosa da circa 20 anni e successivo deterioramento della funzione renale con primo riscontro di insufficienza renale 15 anni fa. All'età di 47 anni veniva sottoposta a intervento chirurgico di quadrantectomia superiore-esterna della mammella sinistra per adenocarcinoma mammario, con successivo ciclo di radioterapia. Per il peggioramento della funzione renale, nonostante terapia medica e dietetica conservativa, nel 1998 iniziava trattamento emodialitico (bicarbonato-dialisi) con ritmo trisettimanale. Periodicamente si sottoponeva a scintigrafia ossea *total body* (ultima nel 2004) che descriveva piccole aree di iperattività del radiofarmaco a livello di III, IV, V, VI e VII costa di sinistra e di III, V, VI, VII

e IX costa di destra, con reperti radiologici attribuibili più ad osteodistrofia renale che a metastasi ossee. Non è mai stato segnalato alcun dato patologico a carico della mandibola. Nel 2003 si riscontravano elevati livelli di PTH (tra 810 e 1215 pg/mL). Pertanto, la paziente viene trattata con chelanti del fosforo non contenenti né calcio né alluminio (*sevelamer HCl*), calcitriolo ev e, a partire dal mese di febbraio 2005, con calcimimetico (*cinacalcet 30 mg die*). Inoltre, circa 2 anni fa, su indicazione dello specialista oncologo, la paziente intraprendeva trattamento con acido clodronico alla dose di 100 mg alla settimana per via endovenosa, al fine di prevenire l'osteolisi neoplastica.

Nel febbraio 2005 si sottoponeva a visita odontoiatrica per algie a carico del secondo molare inferiore destro e le veniva prescritta terapia antibiotica ed antinfiammatoria. Inoltre veniva richiesta ortopantomomo-

grafia (OPT). Quest'ultima evidenziava grave parodontopatia a carico di tale elemento dentario, senza altri segni di lesioni ossee. Dopo ripetuti tentativi di terapia conservativa, la paziente veniva sottoposta a estrazione dentaria. Nei giorni successivi la paziente riferiva persistenza del dolore, per cui effettuava nuovo ciclo di antibioticoterapia e anti-infiammatori non steroidei. Purtroppo, la paziente riferiva ancora di non aver tratto alcun beneficio dalla terapia effettuata. All'esame obiettivo si evidenziava lesione di continuo della mucosa orale con secrezione sieropurulenta e l'alveolo della pregressa estrazione si presenta ben evidente, con spicole ossee necrotiche visibili attraverso le lesioni mucose. Ciò escludeva la possibilità che si trattasse di un'alveolite aspecifica post-estrattiva e poneva il sospetto diagnostico di osteonecrosi.

### TEST DI VERIFICA

**1) Con quale altra patologia va effettuata la diagnosi differenziale:**

- a. Mielomi
- b. Linfoma non-Hodgkin
- c. Tumori e metastasi
- d. Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Pertanto, si eseguiva nuova OPT che evidenziava un'area osteolitica irregolare in corrispondenza del dente estratto (Fig. 1). Tale dato rafforzava il sospetto diagnostico, per cui si inviava la paziente presso l'Unità Operativa di Odontoiatria dell'Istituto di Odontostomatologia del Policlinico di Bari per sottoporla a prelievo biotico a livello della sede dell'avulsione dentaria che, però, evidenzia tessuto osseo normale.

Durante la degenza veniva effettuata una TAC del cranio che confermava la presenza di osteolisi così come descritta dalla OPT (Fig. 2).

Anamnesi, sintomatologia soggettiva, esame obiettivo, esami radiografici, mancata risposta alla terapia antibiotica, depongono per la diagnosi di osteonecrosi avascolare mandibolare. La paziente veniva quindi sottoposta ad intervento chirurgico di osteotomia del ramo destro della mandibola, a livello dell'a-



Fig. 1 - Osteolisi della mandibola: il rettangolo indica l'area osteolitica nella regione del secondo molare inferiore destro estratto.

rea compresa fra il canino e il terzo molare inferiore destro. L'esame istologico del tessuto osseo confermava la diagnosi di osteonecrosi asettica (Fig. 3).

### DISCUSSIONE

I bifosfonati sono molecole derivate dal pirofosfato, a differenza del quale resistono all'idrolisi enzimatica delle pirofosfatasi.

La struttura chimica di base dei bifosfonati permette un gran numero di possibili variazioni: Etidronato, Clodronato, Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Neridronato, Tiludronato, Zolendronato (1). Il principale effetto dei bifosfonati è quello di inibire il riassorbimento osseo, inibendo l'attività degli osteoclasti attraverso due meccanismi: 1) diretto, attraverso un'alterazione della morfologia ossea. La teoria più accreditata è che i bifosfonati si depositino nell'osso per la loro affinità con il fronte di mineralizzazione ossea e che gli osteoclasti siano inibiti quando iniziano ad erodere il tessuto osseo contenente bifosfonati; 2) indiretto, attraverso gli osteoblasti. Anche a concentrazioni molto basse, i bifosfonati agiscono sugli osteoblasti diminuendo la produzione di sostanze stimolanti l'attività degli osteoclasti (2).

Un secondo effetto biologico dei bifosfonati è rappresentato dall'inibizione della calcificazione vascolare. Nelle arterie inibiscono non solo la deposizione di minerali, ma anche l'accumulo di colesterolo, elastina e collagene. Inoltre, diminuiscono la formazione di calcoli renali e inibiscono le calcificazioni extrascheletriche, in modelli sperimentali (3).

Le indicazioni terapeutiche sono molteplici:

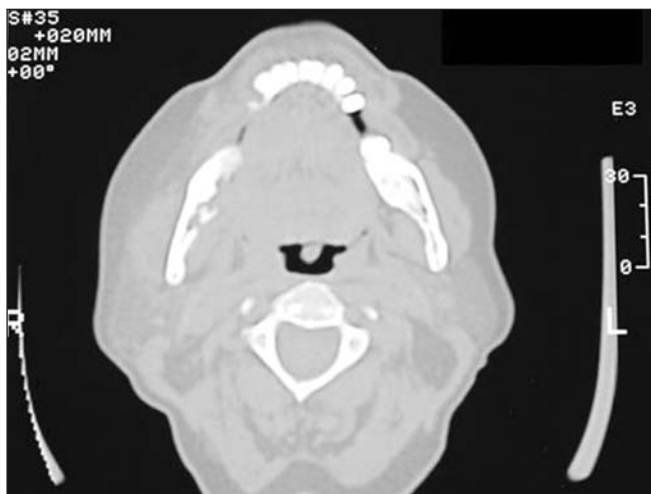


Fig. 2 - Vasta area osteolitica a carico del ramo destro della mandibola, in corrispondenza del dente estratto (v. rettangolo).

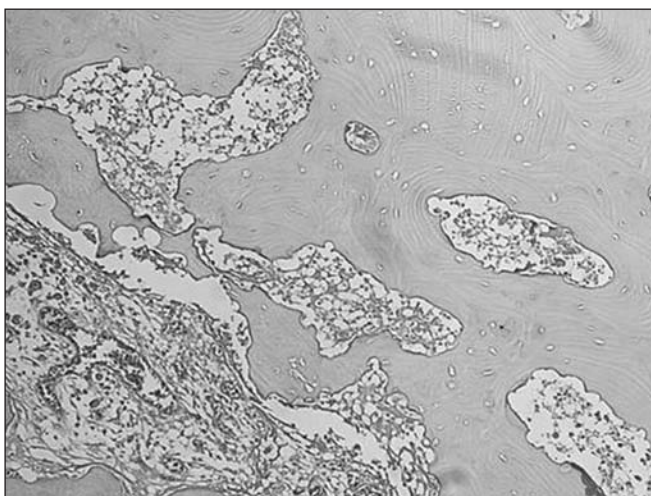


Fig. 3 - Preparato istologico: frammenti di tessuto osseo spugnoso, comprendenti strutture osteoniche voluminose, con evidenza di scarsi canali haversiani, e lembi fibroconnettivali con cospicua infiltrazione flogistica linfomonocitaria e granulocitaria neutrofila.

Morbo di Paget (etidronato), osteolisi tumorali (4), mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario, prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale (clodronato, pamidronato, alendronato, risedronato, zolendronato), osteogenesi imperfetta (neridronato) (5). Inoltre, i bifosfonati possono essere utilizzati nei pazienti in trattamento emodialitico sostitutivo per la riduzione del dolore osseo (6). L'emivita plasmatica del farmaco è molto breve, variando da 20 minuti a circa 3 ore. Tale variabilità dipende essenzialmente dal tipo di molecola (7).

Al contrario, l'emivita ossea è molto lunga, potendo variare da mesi ad anni. L'enorme affinità per l'idrossiapatite mostrata da queste sostanze ne determina una rapida scomparsa dal circolo e un deposito sulla superficie delle ossa dalla quale viene rilasciata solo quando l'osso viene riassorbito ad opera degli osteoclasti (8).

I bifosfonati sono escreti principalmente per via renale. Il trattamento emodialitico rimuove efficacemente la molecola dal circolo e pertanto non si verificano aumento dei livelli circolanti. Inoltre, la somministrazione post-dialitica consente la presenza di adeguate concentrazioni del farmaco a livello osseo (9).

### TEST DI VERIFICA

#### 2) L'inibizione del riassorbimento osseo da parte dei bifosfonati è causato da:

- a. Inibizione esclusivamente diretta degli osteoclasti
- b. Inibizione esclusivamente indiretta degli osteoclasti
- c. Inibizione del paratormone
- d. Inibizione degli osteoclasti con duplice meccanismo, diretto ed indiretto.

I bifosfonati, inibendo il *turnover* osseo normale, provocano una riduzione dei normali processi riparativi. L'osso diventa incapace di rispondere anche a minimi insulti di natura infiammatoria (parodontopatie, ascessi odontogeni) che richiedono un incremento del *turnover* osseo.

L'osteonecrosi, non è stata mai descritta in distretti corporei diversi dal cavo orale, che anatomicamente rappresenta la via di ingresso preferenziale per microorganismi patogeni e verosimilmente perché le ossa mascellari sono caratterizzate da una circolazione di tipo terminale e maggiormente esposte a traumi esterni (10, 11).

La diagnosi differenziale si pone nei confronti di flogosi ossee aspecifiche, patologie granulomato-se, mielomi, linfomi non Hodgkin, tumori ossei, metastasi, osteoradionecrosi. Nei pazienti che vengono trattati con bifosfonati è caratteristica la assenza di lesioni necrotiche a carico della mandibola prima di traumi chirurgici, così come è tipica la mancata risposta alla terapia antibiotica ed antiflogistica (5).

Per quanto riguarda il trattamento, numerose terapie sono state proposte. Antibiotici, antisettici locali e

camera iperbarica, si sono dimostrate di dubbio valore terapeutico. Nel nostro caso la chirurgia, associata alla terapia antibiotica e alla sospensione dell'assunzione di bifosfonati, ha consentito la remissione della sintomatologia clinica e la guarigione delle ferite chirurgiche.

### TEST DI VERIFICA

#### 3) Perché l'osso mascellare è più esposto ad osteonecrosi da bifosfonati?

- Perché il cavo orale rappresenta facile via di ingresso di batteri e/o miceti
- Perché la circolazione in tali distretti è di tipo terminale
- Perché è sede di frequenti traumi chirurgici
- Tutte le precedenti.

### CONCLUSIONI

Alla luce dell'esperienza maturata, e fino a quando non saranno compresi perfettamente tutti i possibili effetti di tali farmaci, si consiglia, come da tempo succede per la radioterapia, di effettuare una visita odontoiatrica preventiva in tutti i pazienti a rischio, volta all'eliminazione dei possibili focolai infiammatori. Inoltre sarebbe opportuno posticipare ogni tipo di trattamento chirurgico ad almeno 60 giorni dopo l'avvenuta sospensione del farmaco, quando questo non determini l'insorgenza di ulteriori problemi. L'osteonecrosi avascolare della mandibola da bifosfonati, evidenziata in altre categorie di pazienti, potrebbe rappresentare un problema emergente di non facile approccio e gestione nei pazienti in trattamento emodialitico, i quali presentano un quadro clinico e morfologico a carico dell'apparato osteoarticolare di particolare complessità.

Quando il paziente in dialisi fa uso di bifosfonati sarebbe opportuno effettuare una bonifica del cavo orale, in particolare nell'anziano, e programmare un attento *follow-up*, al pari di quanto avviene, per altre

ragioni, per i pazienti in lista di attesa per trapianto renale (12, 13). Non bisogna dimenticare, infatti, che il paziente in dialisi presenta alterazioni ossee anche a carico dell'apparato masticatorio e spesso ha poca cura del proprio cavo orale. Di qui l'esigenza di una più stretta collaborazione tra nefrologo e odontostomatologo nell'ambito del tanto auspicato approccio multidisciplinare dell'insufficienza renale.

### RIASSUNTO

*I bifosfonati sono molecole che derivano dal pirofosfato, ma si differenziano da quest'ultimo per la resistenza all'idrolisi enzimatica delle pirofosfatasi. Le indicazioni all'uso dei bifosfonati sono molteplici, dal Morbo di Paget alle osteolisi tumorali, dal mieloma multiplo all'iperparatiroidismo primario, dalla prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post-menopausale all'osteogenesi imperfetta. Inoltre, i bifosfonati sono a volte utilizzati nei pazienti in trattamento emodialitico per la riduzione del dolore osseo.*

*Una signora di 60 anni, in trattamento emodialitico sostitutivo cronico da 8 anni, già sottoposta a quadrantectomia della mammella sinistra per neoplasia, è in trattamento da circa 2 anni con acido clodronico alla dose di 100 mg alla settimana per via endovenosa.*

*Circa un anno fa la paziente si sottopone a estrazione dentaria per grave parodontopatia del 2° molare inferiore destro. Nei giorni successivi la paziente riferiva persistenza del dolore, senza beneficio dopo terapia antibiotica e con farmaci anti-infiammatori non steroidei. Pertanto, si sottoponeva ad ortopantomografia che evidenziava un'irregolare area osteolitica in corrispondenza del dente estratto. Anche la TAC del cranio mostrava la presenza di un'area osteolitica, con successivo intervento chirurgico di osteotomia. L'esame istologico dell'osso escisso era compatibile con un quadro di osteonecrosi avascolare mandibolare.*

*L'osteonecrosi avascolare è classicamente descritta solo a livello del cavo orale, il quale rappresenta una via di ingresso preferenziale per i batteri. Nel caso clinico descritto l'uso prolungato di bifosfonati potrebbe essere stata una concausa dell'osteonecrosi. Pertanto, l'intervento chirurgico di osteotomia, la terapia antibiotica e la sospensione dei bifosfonati, ha consentito la remissione della sintomatologia clinica.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev* 1998; 9: 80-100.
2. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl. 4): 14-27.
3. McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 253-71.
4. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-176.
5. Kunin M, Kopolovic J, Avigdor A, Holtzman EJ. Collapsing glomerulopathy induced by long-term treatment with standard dose pamidronate in a myeloma patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 723-6.
6. Fan SL-S, Cunningham J. Bisphosphonates in renal osteodystrophy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10 (5): 581-8.
7. Hamdy NAT, McCloskey EV, Brown CB, et al. Effects of clodronate in severe hyperparathyroid bone disease in chronic renal failure. *Nephron* 1990; 56: 6-12.
8. Malluche HH. The possible use of bisphosphonate in the treatment of renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 1992; 38: 587-91.
9. Rodd C. Bisphosphonates in dialysis and transplantation patients: efficacy and safety issues. *Perit Dial Int* 2001; 21 (Suppl. 3): S256-60.
10. Urbaniak JR, Jones JP. Osteonecrosis: etiology, diagnosis and treatment. *Am Academy Orthopedic Surg* 1997; 23: 57-63.
11. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
12. Ala-Houlala I, Saha H, Liukko-Sipi S, et al. Pharmacokinetics of clodronate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 699-705.
13. Haas M, Leko-mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63: 1130-6.