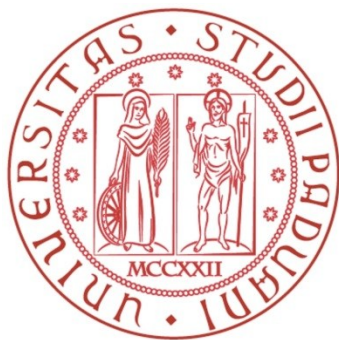




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore Prof. Edoardo Stellini

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO

ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA

Presidente Prof.ssa Carla Mucignat

OSTEONECROSI FARMACO-CORRELATA

DELLE OSSA MASCELLARI NEI PAZIENTI PEDIATRICI:

UNA REVISIONE DI LETTERATURA

Relatore: Dott. Francesco Saverio Ludovichetti

Correlatrice: Dott.ssa Valentina Brun

Laureando: Ortali Alberto

Matricola: 2022167

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

Indice

Abstract	1
Riassunto	2
Introduzione	4
1.1 Il tessuto osseo	4
1.1.1 Anatomia delle ossa mascellari	4
1.1.2 Anatomia microscopica.....	7
1.1.3 Rimodellamento e riassorbimento.....	9
1.2 L'osteonecrosi farmaco-correlata delle ossa mascellari (MRONJ)	11
1.2.1 Definizione e cenni storici	11
1.2.2 Eziopatogenesi	12
1.2.3 Fattori di rischio	13
1.2.4 Criteri diagnostici clinici di MRONJ	16
1.2.5 Criteri diagnostici strumentali di MRONJ	18
1.2.6 Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ	20
1.3 Farmaci associati allo sviluppo di MRONJ	23
1.3.1 I bisfosfonati	23
1.3.2 Gli anticorpi monoclonali (anti-RANKL).....	25
1.3.3 Anti-angiogenetici e immunomodulatori	26
1.4 Procedure odontoiatriche invasive e antiriassorbitivi	28
1.4.1 Management odontoiatrico in pazienti in pre-terapia con farmaci ONJ-relati.....	30
1.5 Uso di farmaci antiriassorbitivi nei pazienti pediatrici	33
1.5.1 L'osteogenesi imperfetta.....	33
1.5.2 L'osteoporosi giovanile idiopatica (IJO)	35
1.5.3 Fattori protettivi di MRONJ nei pazienti pediatrici	37
2.1 Scopo dello studio	39
3.1 Materiali e metodi	40
3.1.1 Ricerca nella letteratura.....	40
3.1.2 Criteri di inclusione.....	40
3.1.3 Esiti clinici	41
4.1 Risultati	42
5.1 Discussione	45

5.1.1	Uso dei bisfosfonati nelle patologie osteometaboliche pediatriche	45
5.1.2	Casi particolari: fattori di rischio non convenzionali, esposizione ossea non correlata a farmaci antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici.....	46
5.1.3	Nuove frontiere e rischi emergenti: Denosumab e transizione all'età adulta	49
5.1.4	Chirurgia orale in pazienti trattati con antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici	54
5.1.5	Limiti dello studio	55
6.1	Conclusione.....	57
BIBLIOGRAFIA		58

Abstract

BACKGROUND: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a recognized adverse event in adults receiving antiresorptive or antiangiogenic drugs, but its occurrence in pediatric patients remains unclear. As these agents are increasingly used in children and adolescents with bone fragility disorders and other systemic diseases, clarification of the actual risk of jaw osteonecrosis is important for oral pathology and clinical management.

METHODS: A narrative review of the literature was performed using PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar. English-language studies reporting osteonecrosis of the jaw in pediatric or young patients treated with antiresorptive or antiangiogenic agents were included. Case reports, case series, retrospective studies, and review data were examined to assess MRONJ incidence, associated risk factors, clinical presentation, and healing after invasive dental procedures.

RESULTS: Sixteen studies were included. Overall, MRONJ was exceptionally rare in the pediatric population. Most retrospective cohorts reported no cases, even in patients undergoing dental extractions or other invasive oral procedures during treatment with pamidronate, zoledronate, neridronate, or related agents. Reported MRONJ cases were isolated and mainly associated with denosumab exposure. Available evidence also showed that post-extraction healing was generally uneventful, with mucosal and bone repair comparable to that observed in healthy pediatric patients.

CONCLUSIONS: Current evidence indicates that pediatric MRONJ is an uncommon event and that bone-modifying therapy should not be regarded as an absolute contraindication to oral surgery. Nevertheless, careful dental prevention, atraumatic surgical management, and follow-up are mandatory, especially in higher-risk settings such as denosumab therapy and transition to adulthood.

Riassunto

INTRODUZIONE: L'osteonecrosi delle ossa mascellari correlata all'uso di farmaci (MRONJ) è un evento avverso ben noto nei pazienti adulti in terapia con farmaci antiriassorbitivi o antiangiogenici, ma la sua insorgenza nei pazienti pediatrici rimane poco chiara. Poiché questi agenti sono sempre più utilizzati nei bambini e negli adolescenti affetti da patologie ossee come l'osteogenesi imperfetta o l'osteoporosi giovanile idiopatica, chiarire il rischio effettivo di osteonecrosi delle ossa mascellari è fondamentale nel campo della patologia orale e della gestione clinica.

METODI: È stata condotta una revisione della letteratura utilizzando PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar. Sono stati inclusi studi in lingua inglese che riportavano l'osteonecrosi delle ossa mascellari in pazienti pediatrici o giovani adulti trattati con antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici. Sono stati esaminati case report, serie di casi, studi retrospettivi e dati di revisione per valutare l'incidenza di MRONJ, i fattori di rischio associati, la presentazione clinica e la guarigione dopo procedure dentali invasive.

RISULTATI: Sono stati inclusi sedici studi. Complessivamente, la MRONJ è risultata eccezionalmente rara nella popolazione pediatrica. La maggior parte delle coorti retrospettive non ha riportato casi, anche in pazienti sottoposti a estrazioni dentali o altre procedure orali invasive durante il trattamento con pamidronato, zoledronato, neridronato o agenti correlati. I casi di MRONJ riportati erano isolati e principalmente associati all'esposizione a denosumab. Le prove disponibili hanno anche evidenziato che la guarigione post-estrattiva è stata generalmente priva di eventi avversi, con una restitutio ad integrum mucosa e ossea paragonabile a quella osservata nei pazienti sani.

CONCLUSIONI: Le evidenze attuali indicano che la MRONJ pediatrica è un evento non comune e che la terapia con modificatori dell'osso non dovrebbe essere considerata una controindicazione assoluta alla chirurgia orale. Ciononostante, sono obbligatori un'attenta prevenzione dentale, una gestione chirurgica

atraumatica e il follow-up, specialmente in contesti a rischio più elevato come la terapia con denosumab e la transizione all'età adulta.

Introduzione

1.1 Il tessuto osseo

1.1.1 Anatomia delle ossa mascellari

Le ossa mascellari, costituite dalla mandibola (osso mascellare inferiore) e dalla mascella (osso mascellare superiore) sono parti costituenti dello scheletro facciale. Le ossa mascellari sono composte da una parte principale mineralizzata e da cartilagine, tessuto connettivo, adiposo, midollo osseo ematopoietico, nervi e vasi. Esse assolvono, oltre al supporto dell'apparato dento-parodontale, diverse funzioni, tra cui una metabolica (in quanto riserva di ioni calcio e fosfato), una meccanica, dando protezione ai tessuti molli e consentendo l'inserzione di diversi muscoli masticatori e mimici e una ematopoietica (nel midollo osseo vengono prodotti gli elementi figurati, o cellule, del sangue).

La mandibola, osso impari dello splancnocranio, rappresenta l'unico osso mobile del cranio. La sua struttura ricorda un ferro di cavallo, con una parte centrale orizzontale, il corpo, e due prolungamenti verticali, i rami. Il processo alveolare del corpo della mandibola ospita gli alveoli dentali che accolgono gli elementi dentari inferiori. Sulla superficie esterna del corpo, in prossimità della regione premolare, si trova il forame mentoniero, un'apertura da cui emerge il nervo mentoniero, ramo terminale del nervo alveolare inferiore. I due rami della mandibola si articolano verso l'alto con l'osso temporale, formando l'articolazione temporo-mandibolare, una delle più complesse del corpo umano. Essa permette i movimenti di apertura e chiusura della bocca, di protrusione e lateralità della mandibola, funzioni essenziali per la masticazione e la fonazione. All'estremità superiore di ciascun ramo si trovano due processi ossei, uno anteriore (coronoideo), che funge da inserzione del muscolo temporale e uno posteriore (condiloideo) che termina con il condilo mandibolare, il quale va ad articolarsi all'interno della fossa glenoidea dell'osso temporale. Sul margine inferiore del ramo della mandibola si trova un cambio di inclinazione dell'osso che va a determinare l'angolo della mandibola. Sulla

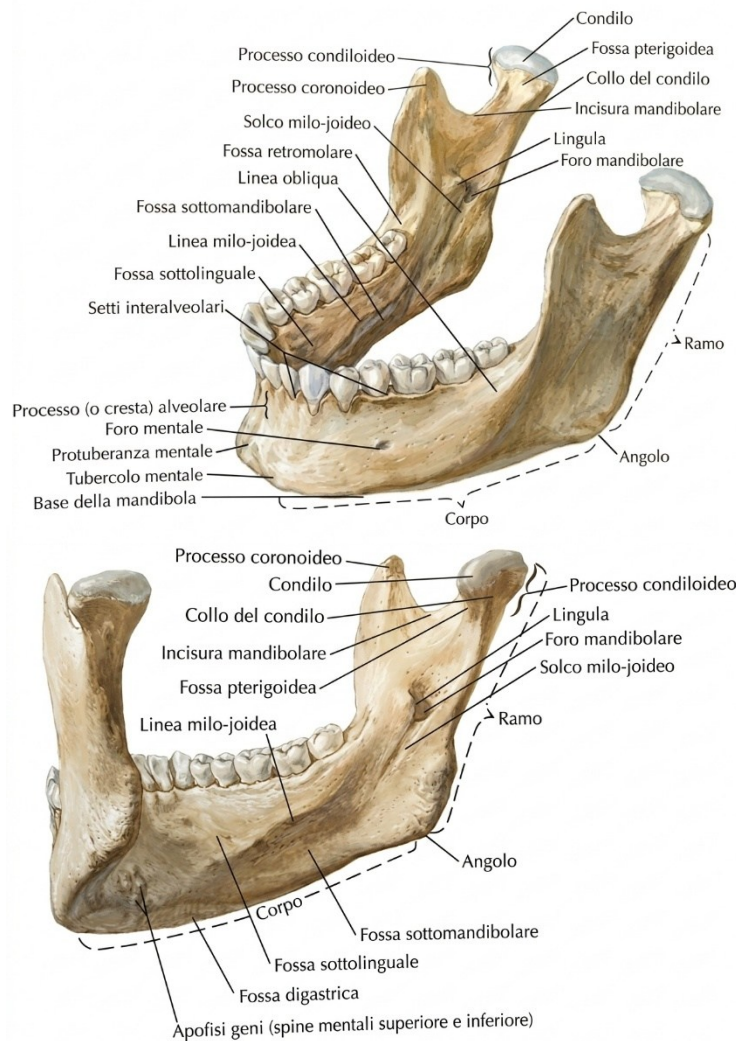


Figura 1 Anatomia della mandibola
(F.H. Netter, *Atlante di Anatomia umana*, ed. 7)

superficie interna del ramo, si trova il foro mandibolare che rappresenta il punto di ingresso del nervo alveolare inferiore nel canale mandibolare, per dare l'innervazione sensitiva ai denti e tessuti circostanti dell'emiarcata inferiore.

La mascella è un osso pari, diviso in uno di destra e uno di sinistra e accoglie i denti dell'arcata superiore. È composto da un corpo

centrale di forma tetraedrica da cui si discostano delle strutture che vanno in direzioni diverse e costituiscono i processi ossei dell'osso mascellare. Essi sono i processi zigomatico, frontale, palatino e alveolare. Il processo frontale è collegato all'osso frontale, il processo palatino è una lamina ossea orizzontale quadrangolare che si estende medialmente articolandosi con l'osso palatino, il processo alveolare ospita i denti dell'arcata superiore e il processo zigomatico, a forma di piramide triangolare, costituisce l'apice o base minore del seno mascellare. Il corpo ha quattro superfici o facce: la faccia nasale che delimita la parete laterale della cavità nasale, la faccia orbitaria che forma gran parte del pavimento della cavità orbitaria, la superficie anteriore e la posteriore, che acquisisce un profilo piuttosto bombato,

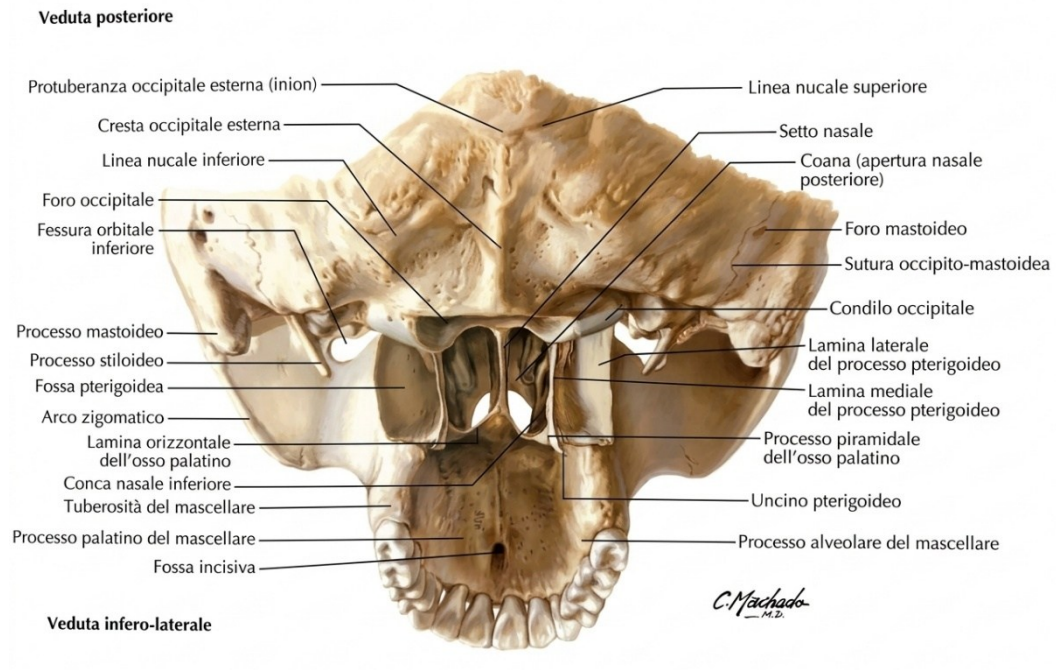


Figura 2 Base cranica, veduta infero-laterale (F.H.Netter, Atlante di Anatomia umana, ed. 7)

tale per cui viene anche denominata “tuber maxillae” o tuberosità mascellare.

La vascolarizzazione delle ossa è fondamentale per il metabolismo, la crescita il rimodellamento e la riparazione tissutale in caso di trauma o patologia. Per quanto riguarda la mandibola, la vascolarizzazione è garantita dall'arteria alveolare inferiore, ramo del tratto mandibolare dell'arteria mascellare interna (ramo della carotide esterna). L'arteria alveolare inferiore penetra nel forame mandibolare percorrendo il canale mandibolare. Raggiunto il forame mentoniero, dà origine all'arteria mentoniera. L'arteria facciale (con i rami labiale superiore e inferiore) contribuisce all'irrorazione della regione anteriore della mandibola, anastomizzandosi con i vasi locali. Per quanto riguarda il mascellare superiore, la vascolarizzazione della porzione posteriore è garantita dall'arteria alveolare superiore posteriore, ramo dell'arteria mascellare interna, così come l'arteria infraorbitaria, che attraversa il canale infraorbitario per irrorare la regione antero-laterale del mascellare superiore ed i tessuti molli della regione infraorbitaria. Il palato duro e la porzione mediale del mascellare superiore sono vascolarizzati dall'arteria palatina maggiore, ramo dell'arteria mascellare interna. Il ritorno

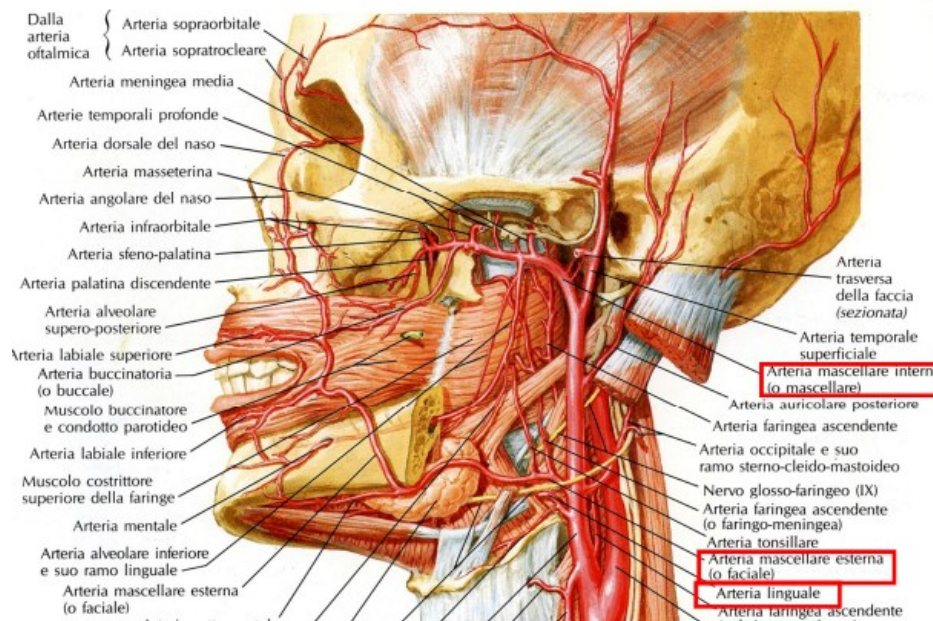


Figura 3 Vascolarizzazione della testa e del collo (F.H.Netter, Atlante di Anatomia umana, ed. 7)

venoso è garantito dalle vene corrispondenti, che drenano nel plesso pterigoideo e, successivamente, nelle vene facciali e giugulari.

1.1.2 Anatomia microscopica

Le ossa mascellari sono composte da osso compatto e spongioso e sono dotate di speciali protuberanze e cavità, denominate rispettivamente processi alveolari e cavità alveolari dove sono alloggiati gli elementi dentari. L'osso che delimita direttamente le cavità alveolari viene definito lamina dura, la quale, attraversata da fini canalicoli (canali di Volkmann) contenenti i vasi sanguigni, ha uno stretto rapporto con il legamento parodontale, in quanto vi si attaccano i prolungamenti delle fibre parodontali. La superficie esterna del processo alveolare è delimitata da osso corticale compatto, che continua nella lamina corticale vestibolare (esterna) e linguale (interna), mentre la parte intermedia è costituita da osso spongioso. Quest'ultimo contiene trabecole ossee la cui architettura e grandezza sono principalmente determinate geneticamente, mentre solo in parte sono il risultato delle forze a cui i denti sono sottoposti durante la loro funzione. Infatti, lo spessore

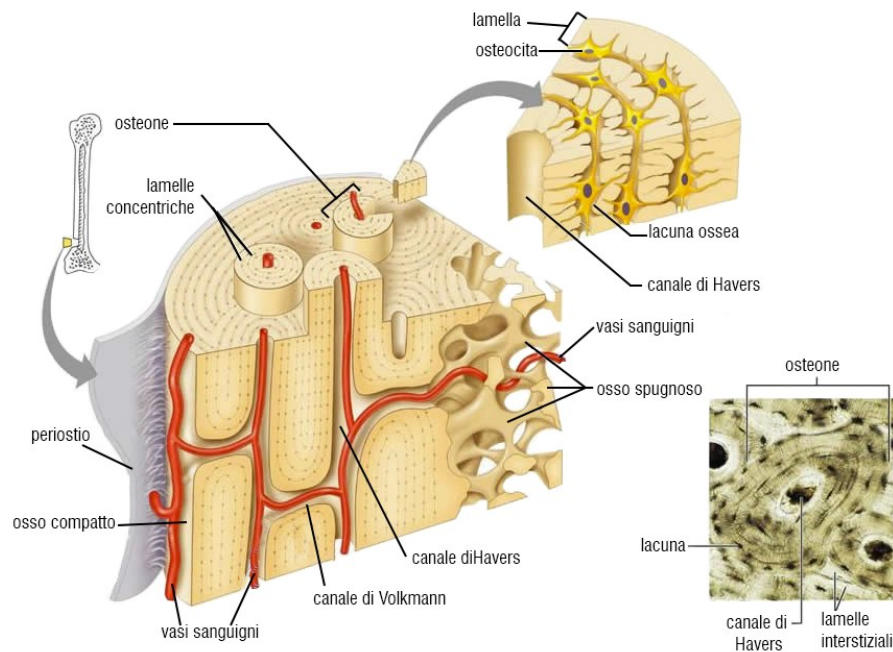


Figura 4 Struttura microscopica dell'osso compatto e spugnoso. (Marieb, E. N., "Anatomia e Fisiologia", Pearson Education / Zanichelli).

osseo delle superfici vestibolare e palatale del processo alveolare varia da una regione all'altra.

Il tessuto osseo è classificato, in base all'aspetto macroscopico, in osso compatto che forma la corticale esterna e osso spongioso che rappresenta la parte centrale delle singole ossa. In base alla sua organizzazione microscopica, si distingue in osso fibroso (intrecciato) e osso lamellare. L'osso fibroso è immaturo e consiste di fibre collagene ad orientamento irregolare, mentre nell'osso lamellare le fibre assumono un andamento regolare a fasci. L'osso fibroso si osserva nelle aree di rapida crescita ossea, nel callo delle fratture e nei tumori ossei; l'osso lamellare nelle aree di rimodellamento lento. La matrice fibrosa dell'osso è costituita da collagene tipo I e IV su cui si formano i cristalli di idrossiapatite $[(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)]$.

Le cellule preposte alla formazione di nuovo tessuto osseo sono gli osteoblasti, gli osteociti e gli osteoclasti, che originano da cellule osteoprogenitrici di natura mesenchimale. Gli osteoblasti sono deputati alla produzione delle fibre collagene che compongono la matrice (osteoide) che poi mineralizza. Quando gli osteoblasti vengono completamente circondati dalla matrice ossea divengono osteociti, cellule responsabili del mantenimento della vitalità e del metabolismo osseo. Gli

osteoclasti sono delle cellule multinucleate addette al riassorbimento osseo che derivano dalla linea cellulare macrofagica/monocitaria. Questi si ritrovano in stretto rapporto con le superfici ossee in corso di riassorbimento in piccole nicchie, dette lacune di Howship. Gli osteoclasti posseggono recettori per la calcitonina e vengono attivati dagli osteoblasti attraverso una stimolazione paracrina/autocrina.

1.1.3 Rimodellamento e riassorbimento

Le ossa mascellari sono soggette a un continuo turnover cellulare, un processo fisiologico fondamentale per mantenere l'integrità strutturale e funzionale dello scheletro. Questo processo è detto rimodellamento osseo e garantisce il rinnovamento del tessuto osseo, permettendo la riparazione di micro-danni, il mantenimento dell'omeostasi scheletrica e l'adattamento alle sollecitazioni meccaniche. Il processo di rimodellamento è strettamente regolato da segnali cellulari, ormonali e meccanici e può essere suddiviso in tre fasi: riassorbimento, inversione e formazione.

L'omeostasi del calcio è di grande importanza per il mantenimento dello stato di salute ossea: l'equilibrio delle concentrazioni di calcio è determinato da un'interazione tra il paratormone (PTH), la vitamina D e la calcitonina. La vitamina D è coinvolta nell'assorbimento del calcio, mentre il PTH stimola il rilascio del calcio dal tessuto osseo. Il paratormone viene quindi rilasciato in caso di ipocalcemia. Questo si lega ai recettori degli osteoblasti, aumentando l'espressione del Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANK-L) e il legame di questo con RANK espresso dagli osteoclasti. Questo segnale stimola il rimodellamento osseo attivando gli osteoclasti con lo scopo finale di promuovere il rilascio di calcio dall'osso, come possiamo osservare in *fig. 5*. Durante la fase di riassorbimento, gli osteoclasti aderiscono alla superficie ossea e formano una struttura specializzata chiamata orletto "increspato" (ruffled border), che crea un microambiente acido per dissolvere la matrice ossea minerale. Gli osteoclasti secernono enzimi proteolitici, come la catepsina K, che degradano le proteine della

matrice ossea, tra cui il collagene.

La fase di inversione (*reversal zone* nell'immagine) rappresenta un momento di transizione tra il riassorbimento e la formazione ossea. Durante questa fase, gli osteoclasti attivi stimolano il differenziamento degli osteoblasti inducendo la formazione di nuova matrice ossea. Durante questo processo, gli osteoclasti vanno incontro ad apoptosi.

Infine, nella fase di formazione, gli osteoblasti depongono matrice, lentamente, fino a quando segnali chimici inviati dagli osteociti inducono la quiescenza degli osteoblasti, interrompendo la formazione di osso.

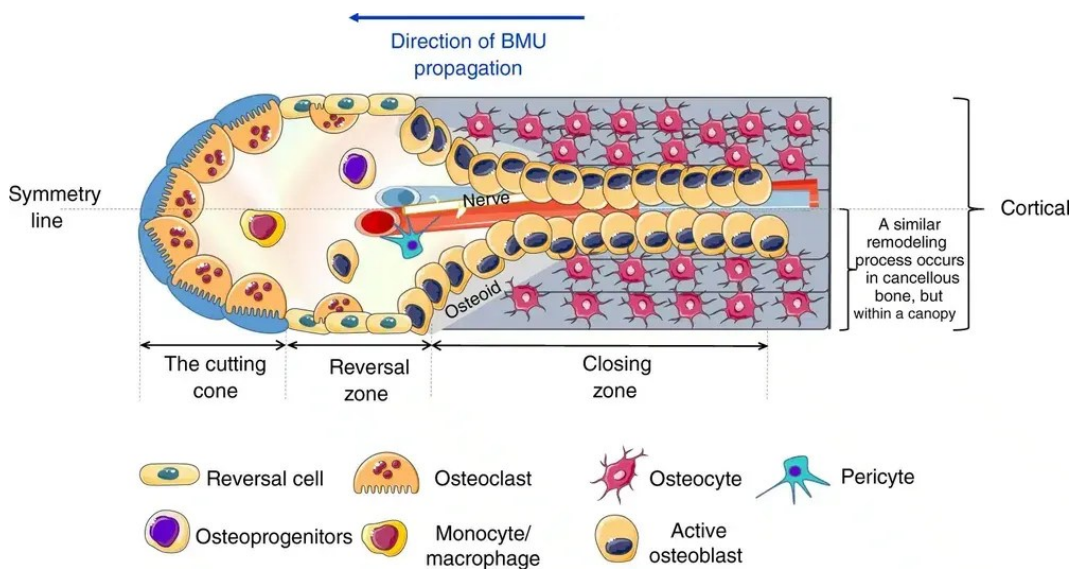


Figura 5 Rappresentazione schematica dell'Unità Multicellulare di Rimodellamento Osseo (BMU) nell'osso corticale. Il processo procede da destra a sinistra.
(da L. Del Fattore et al. " Bone remodeling and Basic Multicellular Units")

1.2 L'osteonecrosi farmaco-correlata delle ossa mascellari (MRONJ)

1.2.1 Definizione e cenni storici

Per definire in modo completo l'osteonecrosi farmaco-correlata delle ossa mascellari è doveroso fare riferimento ai principali documenti esistenti sul tema: da una parte il position paper del 2022 dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) e dall'altra quello presentato dalle società italiane congiunte di Chirurgia maxillo-facciale (SICMF) e di Medicina e Patologia orale (SIPMO). Le due definizioni riflettono schemi concettuali distinti.

L'AAOMS definisce la MRONJ come “un'area di osso esposto o sondabile attraverso una fistola intraorale o extraorale nella regione maxillofacciale persistente per più di 8 settimane, in un paziente in terapia o pregresso trattamento con agenti antirassorbitivi con o senza associazione di immunomodulatori o farmaci antiangiogenetici, in assenza di terapia radiante alle ossa mascellari o di metastasi”¹. Sebbene specifica, questa definizione è stata criticata per la potenziale sottostima delle forme precoci o non esposte della malattia. Al contrario, il modello SIPMO-SICMF adotta un approccio clinico-radiologico, riconoscendo le forme a rischio e sospette, sottolineando il ruolo della tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT) nel rilevare le alterazioni ossee precoci prima che si verifichi l'esposizione clinica.² Si definisce infatti come una “reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante”.³ I criteri di definizione, stadiazione, diagnosi e terapia presi in esame in questo testo sono tratti dalle raccomandazioni SIPMO-SICMF del 2024³.

La storia della patologia ha inizio nel 2003, anno in cui il chirurgo maxillo-facciale statunitense Robert E. Marx pubblica una serie di casi clinici anomali. Marx segnala la comparsa di ampie aree di osso mandibolare e mascellare necrotico ed esposto

nel cavo orale di pazienti oncologici.⁴ Il tratto comune di questi soggetti era l'assunzione di bisfosfonati endovenosi ad alta potenza (pamidronato e zoledronato). L'anno successivo, nel 2004, l'odontoiatra Salvatore Ruggiero conferma l'esistenza di questa associazione con un ulteriore e corposo studio clinico. In questa prima fase storica, la comunità scientifica internazionale identifica la malattia con l'acronimo BRONJ (*Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*), ritenendo che l'accumulo dei soli bisfosfonati sul rimodellamento osseo fosse l'unico fattore eziologico.

Nel decennio successivo, l'introduzione sul mercato di nuove terapie biologiche e oncologiche scardina il legame esclusivo tra osteonecrosi e bisfosfonati. I clinici iniziano a registrare lesioni ossee identiche in pazienti trattati con denosumab, un anticorpo monoclonale umano che inibisce il legame del RANKL, utilizzato sia per le metastasi ossee sia, a dosaggi inferiori, per l'osteoporosi grave. Parallelamente, emergono casi legati all'uso di farmaci antiangiogenici mirati (come il bevacizumab e il sunitinib), che compromettono la vascolarizzazione tissutale inficiando la guarigione ossea dopo traumi o interventi odontoiatrici.

Preso atto che la patologia è legata a una pluralità di farmaci e non più ai soli bisfosfonati, nel 2014 l'AAOMS modifica ufficialmente la nomenclatura internazionale. La BRONJ diventa MRONJ (*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*), espandendo i criteri di inclusione della patologia.

1.2.2 Eziopatogenesi

Lo studio dei modelli animali e l'indagine sistematica e prospettica dei fattori di rischio sistemici e locali potenzialmente associati hanno reso le conoscenze relative a questa patologia sempre più definite e hanno progressivamente contribuito alla formulazione di strategie preventive e terapeutiche sempre più efficaci. La MRONJ è una patologia ad eziologia multifattoriale, ancora del tutto non chiarita, con la partecipazione di più meccanismi o eventi. Tra questi riconosciamo l'attività anti-riassorbitiva dei bisfosfonati (tramite inibizione osteoclastica e alterazione del

turnover osseo), la presenza di focolai infettivo-infiammatori, l'effetto antiangiogenetico di alcuni farmaci, l'alterazione immunitaria a livello del microambiente osseo, l'effetto amplificativo legato al deposito e al rilascio di molecole di bisfosfonati nel tessuto osseo, altri possibili fattori non del tutto dimostrati come microtraumi ripetuti o ipovitaminosi D.

Una delle peculiarità della MRONJ è la sua manifestazione quasi esclusiva a livello della mandibola e del mascellare superiore. I fattori anatomici e fisiologici che spiegano questa localizzazione includono l'elevato turnover osseo delle ossa mascellari rispetto al resto dello scheletro, la vascolarizzazione terminale della mandibola, l'esile strato di rivestimento muco-periosteo a protezione del tessuto osseo (facilmente soggetto a traumatismo), il peculiare biofilm del cavo orale e la caratteristica interfaccia dento-alveolare che predisporrebbe all'esposizione del tessuto osseo sottostante in caso di lesione dento-parodontale (ascessi periapicali o parodontopatia) o chirurgia orale.

1.2.3 Fattori di rischio

Il documento sulle “Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione” di Bedogni ³ del 2024 suddivide i fattori di rischio in tre gruppi:

- *fattori di rischio farmaco-relati*: si riferiscono alle due classi di farmaci maggiormente coinvolti nell'eziopatogenesi della malattia (antiriassorbitivi e antiangiogenetici). La biodisponibilità e la potenzialità intrinseca degli antiriassorbitivi e degli anti-angiogenetici variano in base a diversi fattori: tipo di molecola, via di somministrazione (che influenza la biodisponibilità), dose cumulativa (fortemente correlata all'emivita del farmaco), e durata del trattamento. Inoltre, devono essere considerate eventuali terapie concomitanti, potenzialmente concorrenti all'evento MRONJ. Tra questi riconosciamo i farmaci steroidei (capaci di indurre osteoporosi mediante meccanismo diretto e indiretto sul metabolismo osseo

e sull'omeostasi del calcio) e la chemioterapia, che inibendo la crescita di cellule altamente proliferanti, causano una iposecrezione di ormoni sessuali con conseguente alterazione del metabolismo osseo, in termini di aumentato riassorbimento;

- *fattori di rischio sistemici*: tra questi ritroviamo le patologie di base strettamente legate alla MRONJ (patologia oncologica, metastasi ossee, mieloma multiplo) e comorbidità potenzialmente predisponenti;
- *fattori di rischio locali*: si riferiscono a tutte le condizioni fisiologiche o patologiche che direttamente o indirettamente compromettono uno status di salute orale ottimale, rendendo il tessuto osseo maggiormente suscettibile alle infezioni e/o alle sollecitazioni meccaniche. La presenza di patologie infiammatorie dento-parodontali e/o peri-implantari, soprattutto caratterizzate da un decorso cronico, aumentano notevolmente il rischio di MRONJ nei soggetti a rischio, oltre a rappresentare un sicuro fattore di aggravamento del quadro clinico in caso di MRONJ già diagnosticata.⁵ Nell'ambito delle procedure chirurgiche, la correlazione tra chirurgia dento-alveolare (estrazioni dentarie) e l'insorgenza della MRONJ risulta ampiamente documentata, in particolare nei pazienti in terapia con farmaci anti-riassorbitivi. Dal punto di vista eziopatogenetico, si ipotizza che il trauma chirurgico agisca su un tessuto osseo il cui metabolismo è compromesso dall'azione anti-riassorbitiva o anti-angiogenica dei farmaci, alterando e ritardando i fisiologici processi di guarigione.⁶

La durata del trattamento con bisfosfonati o altri farmaci antiriassorbitivi costituisce un fattore di rischio cruciale per lo sviluppo della MRONJ, indipendentemente dall'indicazione terapeutica. I dati epidemiologici variano tuttavia in modo significativo in base alla patologia di base del paziente. Tra i soggetti oncologici esposti a Zoledronato o Denosumab, l'incidenza di MRONJ cresce progressivamente nel tempo, attestandosi rispettivamente allo 0,6% e 0,5% dopo un anno, allo 0,9% e 1,1% a due anni, fino a raggiungere l'1,3% e 1,1% al terzo

anno di terapia. Nei pazienti trattati per l'osteoporosi, invece, la prevalenza iniziale è pressoché nulla ma aumenta nel lungo termine, sfiorando lo 0,21% dopo quattro o più anni di esposizione. In questo secondo gruppo, chi ha sviluppato la MRONJ o lesioni simil-osteonecrotiche presenta una durata media di trattamento di circa 4,4 anni, contro i 3,5 anni di chi non ha manifestato la patologia. Il confronto tra le due categorie evidenzia una netta differenza nel profilo di rischio complessivo, poiché i pazienti che assumono anti-riassorbitivi per l'osteoporosi presentano un rischio di sviluppare osteonecrosi circa cento volte inferiore rispetto ai pazienti oncologici⁷. Sulla base di queste considerazioni è possibile individuare categorie di soggetti maggiormente esposti al rischio di MRONJ⁸:

- pazienti oncologici ed ematologici in terapia con farmaci anti-riassorbitivi (BP, denosumab);
- pazienti oncologici in terapia con farmaci a prevalente attività anti-angiogenica;
- pazienti oncologici in ormonoterapia sottoposti a trattamento con BP o denosumab per la prevenzione di fratture ossee;
- pazienti con patologia osteometabolica in terapia con farmaci anti-riassorbitivi.

1.2.4 Criteri diagnostici clinici di MRONJ

Pur riconoscendo che l'esposizione di osso necrotico in cavo orale rimane ancora oggi il più sicuro indicatore di ONJ, vi è un numero consistente di pazienti in trattamento con farmaci associati a rischio di ONJ farmaco-relata che presenta segni e sintomi, sia in fase iniziale che tardiva, diversi dall'esposizione ossea. Nello specifico, l'accertamento radiografico è fondamentale per la conferma diagnostica di MRONJ, soprattutto nei casi sospetti in assenza di suddetto segno clinico. Uno studio condotto su 110 pazienti affetti da BRONJ, con malattia radiologicamente confermata, ha evidenziato come la malattia sia caratterizzata da esposizione solo nel 55.4% dei pazienti; similmente, in un lavoro multicentrico è stata segnalata una percentuale di casi senza esposizione ossea pari al 28.8%, in una popolazione di 334 pazienti con diagnosi radiologica di ONJ. In assenza di accertamento radiologico e seguendo sistemi classificativi riferiti esclusivamente a segni clinici conclamati di malattia (cfr. *fig.6*), la diagnosi di ONJ farmaco-relata sembrerebbe sottostimata in almeno un quarto dei pazienti, con notevoli ripercussioni

Segni clinici e sintomi (in ordine alfabetico)

- Alitosi
 - Ascesso odontogeno
 - Asimmetria mandibolare
 - Dolore di origine dentale e/o osseo
 - **Esposizione di osso necrotico**
 - Fistola mucosa
 - Fistola extra-orale
 - Iperemia delle mucose
 - Mancata riparazione della mucosa alveolare post-estrattiva
 - Mobilità dentale a rapida insorgenza
 - Mobilità preternaturale della mandibola, con o senza occlusione conservata
 - Parestesia/disestesia delle labbra*
 - Fuoriuscita di liquidi dal naso
 - Secrezione purulenta
 - Sequestro spontaneo di frammenti ossei
 - Trisma
 - Tumefazione tessuti molli
-

*da irritazione/compromissione del nervo alveolare inferiore (e.g. segno di Vincent) o del nervo infraorbitario

Figura 6 Segni clinici indicativi di ONJ farmaco-relata (Bedogni et al., 2024, "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata e sua prevenzione")

sull'efficacia delle strategie terapeutiche possibili, sulla prognosi e sulla spesa sanitaria globale.

Esiste quindi una varietà di segni clinici e/o sintomi, un tempo erroneamente definiti “minori” perché ritenuti poco frequenti, che da soli o in associazione tra loro devono far porre quanto meno il sospetto di malattia o avviare un'adeguata diagnosi differenziale. La presenza di uno o più di tali segni clinici o sintomi deve indurre il clinico ad un'adeguata indagine anamnestica e all'avvio di percorsi diagnostici differenziali per confermare o escludere il sospetto di malattia, con l'ausilio della diagnostica radiologica di I e II livello.

È quindi fondamentale rispettare questo iter diagnostico in quanto le diverse manifestazioni cliniche di MRONJ possono combaciare con metastasi o carcinoma del cavo orale. In particolare, secondarismi da tumori solidi possono simulare clinicamente una forma di ONJ farmaco-relata, in quanto possono manifestarsi mediante esposizione ossea. Mentre deiscenze mucose, mancata guarigione alveolare post-estrattiva, improvviso aumento della mobilità dentaria e dolore potrebbero far evincere la presenza di un carcinoma squamo-cellulare del cavo orale. In tal caso, l'esame biptico risulta indispensabile per la conferma diagnostica.

Relativamente all'esposizione di osso necrotico, questa differisce secondo peculiarità cliniche in relazione al farmaco assunto. In particolare, l'osteonecrosi associata a farmaci a prevalente attività anti-angiogenetica (come bevacizumab), sarebbe contraddistinta da una maggiore localizzazione e tendenza all'auto-risoluzione dopo sospensione del farmaco.

Un importante fattore aggravante la prognosi della malattia è il dolore, spesso mal controllato in quanto refrattario alla terapia medica. Secondo alcune classificazioni, come quella dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), la presenza di esposizione ossea associata a sintomatologia algica è da considerare per il passaggio della malattia a uno stadio più avanzato. Secondo la Commissione di studio italiana (esperti SICMF e SIPMO), si ritiene più opportuno

utilizzare il dolore (sintomatico/asintomatico) per distinguere condizioni cliniche diverse nell'ambito dello stesso stadio, piuttosto che definire stadi diversi di malattia.

1.2.5 Criteri diagnostici strumentali di MRONJ

L'accertamento radiologico è quindi fondamentale per la conferma diagnostica in caso di sospetto di osteonecrosi farmaco-relata delle ossa mascellari. Ovviamente, poiché non sono stati riconosciuti segni radiologici specifici di MRONJ in tutte le metodiche di indagine disponibili, la diagnosi e la stadiazione della malattia richiedono sempre una correlazione clinica.

Uno dei segni caratteristici di ONJ farmaco-relata in fase avanzata sarebbe l'ispessimento della membrana di Schneider del seno mascellare, visibile alla tomografia computerizzata (TC), per un'eccessiva osteogenesi. Nonostante sia un segno radiologico di comune riscontro in processi flogistici cronicizzati dei seni mascellari, e considerando che la malattia origina quasi sempre in sede dento-alveolare, coinvolgendo solo secondariamente i seni mascellari, questo costituirebbe un segno avanzato di malattia.

Le indagini strumentali più utilizzate per la diagnosi di ONJ sono l'ortopantomografia (OPT) e la radiografia endorale, come tecniche di I livello, e la tomografia computerizzata (TC), come tecnica di II livello.

Recentemente, la tomografia computerizzata a fascio conico (Cone Beam Computed Tomography, CBCT) è stata riconosciuta come metodica strumentale per individuare precocemente gli stadi iniziali di malattia ONJ farmaco-relata rispetto all'OPT. È da sottolineare che solo le apparecchiature con FOV (Field Of View) che consentano la ripresa di entrambi i mascellari, possono fornire informazioni diagnostiche valide sulle lesioni ossee, comparandole a quelle della TC tradizionale. I più significativi pattern radiologici compatibili con la diagnosi della malattia sono suddivisi in precoci e tardivi, come osserviamo in tabella.

**TABELLA I: SEGNI RADIOLOGICI NON SPECIFICI DI MRONJ
(DAL DOCUMENTO SIPMO-SICMF DEL 2024)**

	Precoci	Tardivi
OPT	▪ Ispessimento cresta alveolare e sclerosi lamina dura ▪ Persistenza alveolo post-estrattivo ▪ Sequestro ▪ Slargamento spazio parodontale	▪ Frattura patologica ▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore ▪ <i>Osteosclerosi diffusa</i> ▪ Radiopacità seno mascellare ▪ Reazione periostale
TC	▪ Erosione corticale ▪ Ispessimento cresta alveolare e lamina dura ▪ <i>Ispessimento trabecolare</i> ▪ <i>Osteosclerosi midollare focale*</i> ▪ Persistenza alveolo post-estrattivo ▪ Sequestro ▪ Slargamento spazio parodontale	▪ Fistola oro-antrale, oro-nasale, mucocutanea ▪ Frattura patologica ▪ Ispessimento canale del nervo alveolare inferiore ▪ Osteolisi estesa al seno mascellare ▪ <i>Osteosclerosi diffusa</i> ▪ Osteosclerosi di zigomo e/o palato duro ▪ Reazione periostale ▪ Sinusite

La distinzione tra segni precoci e tardivi merita alcune importanti precisazioni:

- assenza di segni radiologici patognomonic: nessun reperto radiologico è esclusivo dell'ONJ farmaco-relata. Per avanzare un sospetto diagnostico e giungere a una conferma definitiva, i reperti strumentali devono sempre essere integrati con i criteri clinici;
- sebbene la persistenza dell'alveolo post-estrattivo e l'ispessimento della lamina dura all'ortopantomografia (OPT) vengano spesso considerati segnali precoci di ONJ farmaco-relata, il loro riscontro non indica necessariamente la presenza o l'esordio della malattia. Alcuni studi mostrano che l'assenza di guarigione dell'alveolo (visibile anche a un anno dall'estrazione in pazienti privi di sintomatologia) è legata all'inibizione del rimodellamento osseo indotta dai farmaci. Di conseguenza, la permanenza dell'alveolo all'OPT non va automaticamente interpretata come un segno di patologia, né tantomeno come un indicatore precoce;
- per motivi intrinseci alla tecnica, l'OPT fatica a mostrare le alterazioni ossee strutturali nelle fasi iniziali. La Tomografia Computerizzata (TC) rappresenta quindi l'esame di scelta per individuare precocemente le prime modificazioni della struttura midollare. I segni più avanzati di MRONJ (come sequestro osseo, osteosclerosi diffusa, reazioni periostali e fratture

patologiche) sono ben visibili sia all'OPT che alla TC; tuttavia, la TC garantisce una sensibilità superiore nel delineare l'estensione del processo e nell'individuare eventuali tragitti fistolosi;

- la maggior parte dei quadri descritti in TC corrisponde a stadi già avanzati di malattia. Gli unici elementi utili per una diagnosi precoce in TC sono i segni di progressivo addensamento della matrice ossea, come l'ispessimento trabecolare, la sclerosi midollare focale e l'osteosclerosi;
- per identificare l'aumento progressivo della densità nel segmento osseo sospetto, è fondamentale confrontare la zona interessata con i segmenti scheletrici limitrofi normali e/o controlaterali.

1.2.6 Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ

La prima classificazione in stadi dell'AAOMS del 2007 ha subito nel corso del tempo importanti modifiche, dovute all'evidenza scientifica di una maggiore complessità clinico-patologica della malattia. Questa stadiazione prevedeva originariamente che solo pazienti trattati con bisfosfonati che presentassero osso esposto in cavo orale, potessero essere classificati in uno dei tre stadi, in base alla presenza di segni di infezione, dolore o complicanze. La stessa classificazione prevedeva l'esistenza di una categoria di soggetti a rischio, detta stadio X, che includeva pazienti in trattamento attivo o pregresso con bisfosfonati senza esposizione di osso necrotico in cavo orale. Nel 2009 questo stadio viene eliminato e si inserisce lo stadio "0" di malattia, per i pazienti in trattamento con bisfosfonati che presentavano segni aspecifici di malattia in assenza di esposizione ossea e di una accertata causa dento-parodontale.

Nel 2014 vengono incluse le altre categorie di farmaci a rischio di ONJ farmaco-relata e la presenza di fistola come segno clinico discriminante per la diagnosi e si ridefinisce lo stadio 0 aggiungendo le caratteristiche radiologiche specifiche. Lo stadio 1 presenta ancora le caratteristiche della stadiazione precedente, differenziandosi dallo stadio 0 solo per i segni clinici evidenti di malattia (osso

necrotico esposto/fistola). Gli stadi successivi si distinguono infine per una progressione clinica, radiologica e sintomatologica del processo osteonecrotico fino alla più grave frattura patologica e/o alle comunicazioni oro/antrali-nasali (stadio 3).

TABELLA II: STADIAZIONE CLINICO-RADIOLOGICA DI MRONJ (DAL DOCUMENTO SIPMO-SICMF DEL 2024)		
STADIO	SEGNI CLINICI & SINTOMATOLOGIA	SEGNI RADIOLOGICI ALLA TC (TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA)
Stadio 1 ONJ FOCALE	alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli. a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)	<i>ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale</i> , con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.
Stadio 2 ONJ DIFFUSA	Segni clinici minori: come per stadio 1. a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)	<i>osteosclerosi diffusa</i> , con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.
Stadio 3 ONJ COMPLICATA	fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata. a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)	fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

Secondo numerose evidenze scientifiche, i pazienti allo stadio 0, per la classificazione AAOMS, hanno un'elevata probabilità di evolvere verso l'esposizione ossea, oltre a presentare alterazioni radiologiche caratteristiche di malattia in fase avanzata. Queste persistenti criticità hanno indotto la comunità scientifica a ritenere che il sistema classificativo americano determini una sottostima del fenomeno patologico (criteri troppo restrittivi ed esclusivi per una malattia dalle caratteristiche estremamente eterogenee e aspecifiche come la ONJ farmaco-relata).

La Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) e la Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) suddividono la patologia in tre stadi di gravità crescente, ciascuno dei quali è ulteriormente distinto in sottogruppo “a” (asintomatico) o sottogruppo “b” (sintomatico, ovvero caratterizzato da dolore e/o secrezione purulenta).

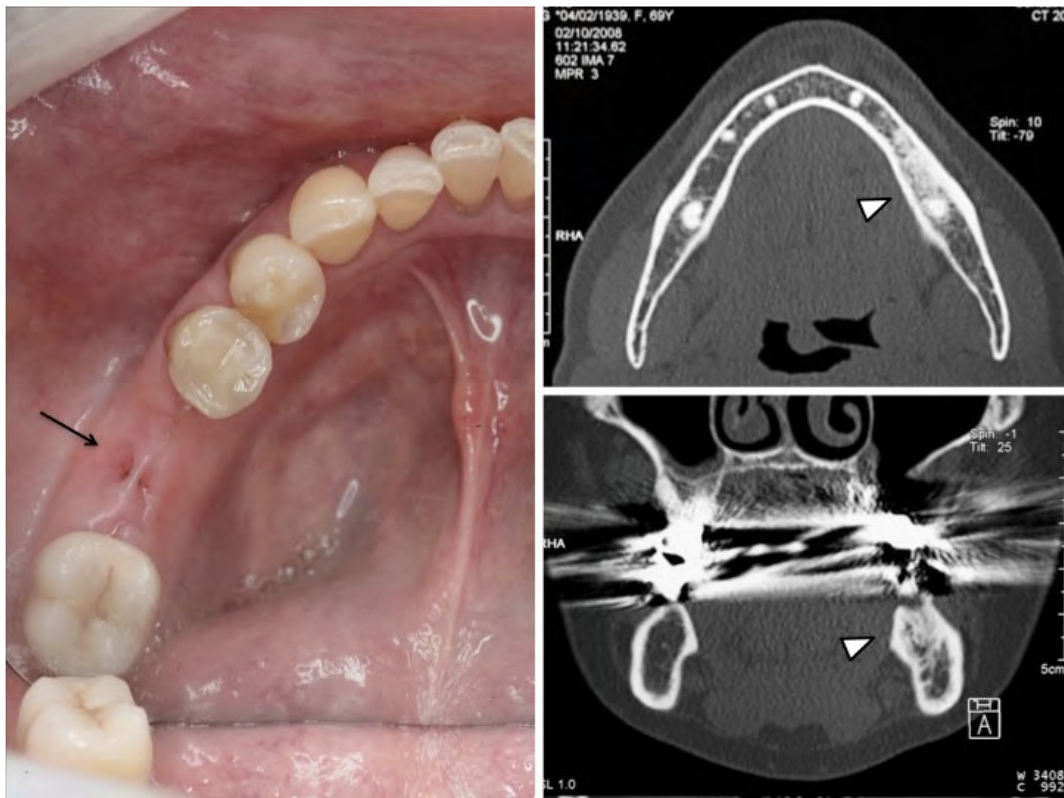


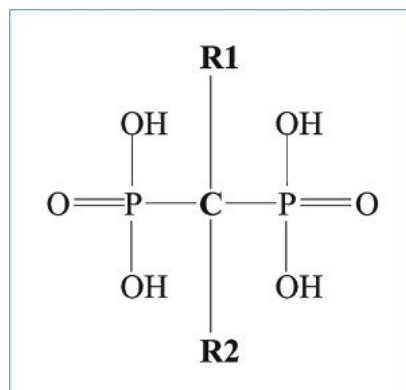
Figura 7 Quadro clinico-radiologico di MRONJ in paziente di 69 anni in terapia con amino-bisfosfonati orali. A sinistra: fistola mucosa in esiti di estrazione di 36 (frecche nere). A destra: scansioni TC (assiale e coronale) che evidenziano un'area di osteosclerosi midollare focale confinata al processo dento-alveolare (frecche bianche). Immagine tratta da: Bedogni A. et al., "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione", SIPMO-SICMF, 2020.

Il vantaggio dato da questa stadiazione è l'omogenea collocazione delle diverse forme di MRONJ, che comprende in uno stadio di malattia focale (stadio 1) buona parte delle forme precoci di osteonecrosi, caratterizzate da un coinvolgimento selettivo del processo alveolare. Nello stadio 2 sono incluse le forme conclamate di ONJ farmaco-relata, mentre nello stadio 3 rientrano le forme di malattia complicata. L'ulteriore suddivisione in asintomatico (a) e sintomatico (b) permette una migliore scelta rispetto alle necessità terapeutiche di ciascun paziente.

1.3 Farmaci associati allo sviluppo di MRONJ

1.3.1 I bisfosfonati

I bisfosfonati (BP) sono analoghi dei pirofosfati e legano fortemente la componente minerale dell'osso, l'idrossiapatite. I bisfosfonati sono costituiti da due catene fosforiche legate ad un anello centrale costituito da un atomo di carbonio a sua volta legato a due catene R1 ed R2, la prima responsabile dell'affinità del farmaco per



l'idrossiapatite, la seconda responsabile della potenza dello stesso.

In base alla presenza/assenza nella catena R2 di un gruppo amminico, i bisfosfonati vengono distinti in due classi farmacologiche, gli *aminobisfosfonati* (NBP), tra cui segnaliamo zoledronato, pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, neridronato, e i *non aminobisfosfonati*, come clodronato, tiludronato ed etidronato.

ORDINE CRESCENTE DI AFFINITÀ (CATENA R1: -OH/-NH ₂)	ORDINE CRESCENTE DI POTENZA (CATENA R2: -NH ₂ ; aminobisfosfonati)
• Clodronato	• Pamidronato
• Etidronato	• Alendronato
• Pamidronato	• Risedronato
• Risedronato	• Ibandronato
• Ibandronato	• Zoledronato
• Alendronato	
• Zoledronato	

Gli NBP hanno maggiore affinità per l'osso, e una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai BP non contenenti gruppi amminici. Questi ultimi costituiscono la categoria principale tra i bisfosfonati per cui sia stata identificata una connessione con lo sviluppo di MRONJ.

I bisfosfonati agiscono riducendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, inducendone l'apoptosi e riducendone la capacità funzionale. Le molecole dei bisfosfonati si legano tenacemente ai cristalli di idrossiapatite dell'osso. Il processo

di smaltimento è molto lungo e questo spiega la presenza del farmaco a livello della matrice ossea fino a dieci anni.

Esistono formulazioni orali (alendronato, risedronato e ibandronato) e parenterali per via endovenosa (pamidronato, ibandronato, zoledronato e neridronato). L'iniezione intramuscolare è limitata al clodronato e in limitati casi al neridronato. Secondo le indicazioni dell'AIFA, ad oggi la prescrizione di NBP è autorizzata in Italia per la cura di:

- patologie oncologiche o ematologiche (metastasi scheletriche da neoplasie solide o mieloma multiplo):
 - via endovenosa: pamidronato; ibandronato (fl 6 mg/ogni 4 settimane); zoledronato (fl 4 mg, ogni 3-4 settimane);
 - via orale: ibandronato (cpr 50mg, 1 cpr/die);
- patologie osteometaboliche:
 - per via orale: alendronato; risedronato; ibandronato (cpr 150 mg ogni 4 settimane);
 - per via endovenosa o intramuscolare: neridronato (2 mg/kg ogni 3 mesi);
 - per via endovenosa: zoledronato

1.3.2 Gli anticorpi monoclonali (anti-RANKL)

Il denosumab è un anticorpo monoclonale che agisce formando degli immunocomplessi con il RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B-Ligand) inibendo il reclutamento e l'attivazione osteoclastica in maniera temporanea e reversibile, con conseguente riduzione del turnover osseo. Il meccanismo di rimodellamento osseo si basa sull'interazione tra il RANK-L e il suo recettore specifico RANK, espresso sia sui precursori sia sugli osteoclasti maturi.

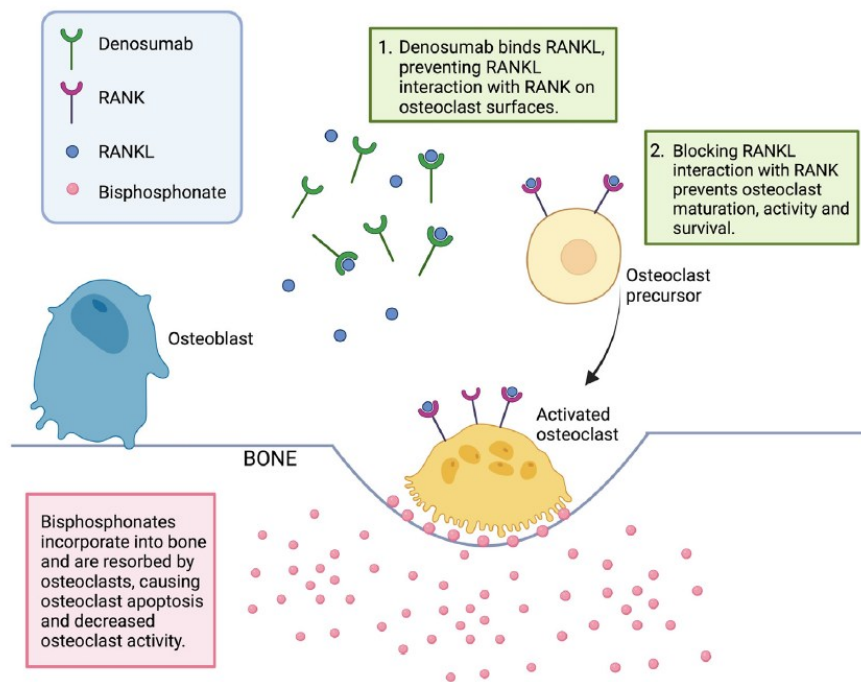


Figura 8: Meccanismi d'azione di denosumab e bisfosfonati. (Fortunati et al., 2021)

Questo legame è fondamentale poiché stimola la differenziazione, l'attività e la sopravvivenza delle cellule deputate al riassorbimento osseo. A contrastare questo processo interviene l'osteoprotegerina (OPG), una citochina solubile secreta dagli osteoblasti; grazie a una struttura analoga a quella di RANK, l'OPG funge da recettore esca per il RANK-L, legandosi a esso per competizione recettoriale e neutralizzandone l'azione biologica.

Quando l'interazione tra RANK-L e RANK viene interrotta, si assiste al blocco dello sviluppo e della funzionalità degli osteoclasti, che vanno incontro a una minore sopravvivenza. Di conseguenza, il riassorbimento osseo diminuisce, determinando un incremento della massa, del volume e della resistenza meccanica

dell'osso, sia a livello corticale che trabecolare. Il Denosumab agisce esattamente con questo principio, mimando l'azione fisiologica dell'OPG endogena per impedire il legame RANK/RANK-L.

Esistono due formulazioni di denosumab:

- Xgeva® (flacone da 120 mg, iniezioni sottocutanee ogni 28 giorni) per il trattamento delle metastasi ossee e dei tumori gigantomucinosi;
- Prolia® (flacone da 60 mg, iniezioni sottocutanee ogni sei mesi) per trattare l'osteoporosi (primaria e secondaria), per aumentare la massa ossea in donne che ricevono ormonoterapia adiuvante per il tumore della mammella non metastatico e uomini sottoposti ad ormonoterapia per carcinoma prostatico.

1.3.3 Anti-angiogenetici e immunomodulatori

L'angiogenesi è il processo biologico attraverso cui si formano nuovi vasi sanguigni a partire da quelli esistenti, un meccanismo che richiede la proliferazione, la migrazione e la differenziazione delle cellule endoteliali. Questo fenomeno viene attivato dal legame tra specifiche molecole segnale, come il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), e i rispettivi recettori presenti sulla superficie delle cellule endoteliali stesse. Se da un lato l'angiogenesi è fondamentale per i tessuti sani, dall'altro gioca un ruolo chiave nella progressione tumorale: i vasi sanguigni neoformati nutrono la massa neoplastica e ne favoriscono l'espansione e la diffusione metastatica all'interno dell'organismo.

I farmaci anti-angiogenetici inibiscono l'effetto del VEGF sulla cellula endoteliale su tre livelli distinti:

- Azione propriamente anti-angiogenetica (*bevacizumab* e *aflibercept*).
L'anticorpo anti-VEGF *bevacizumab* blocca il legame del VEGF con il suo recettore, inibendone il meccanismo;

- Inibitori di tirosin-kinasi (*sunitinib*, *sorafenib*, *cabozantinib*, *regorafenib*, *axitinib*). Agiscono inibendo la fosforilazione per i fattori di crescita endoteliali come il recettore 2 del VEGF, bloccando la traduzione del suo segnale. In particolare, il *sorafenib* blocca la RAF-kinasi, coinvolta in una delle vie di traduzione del segnale;
- Inibitori di m-TOR (proteina che regola la crescita cellulare, la sintesi proteica e il metabolismo); sono *temsirolimus* ed *everolimus* e inibiscono la via di segnale PI3K/Akt/mTOR coinvolta in diversi effetti del VEGF come la sopravvivenza cellulare.

Poiché l'osteonecrosi (nota anche come necrosi avascolare) consiste essenzialmente in un'interruzione del flusso sanguigno a livello tissutale, è evidente come i farmaci capaci di bloccare l'angiogenesi possano essere direttamente implicati nello sviluppo dell'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ).

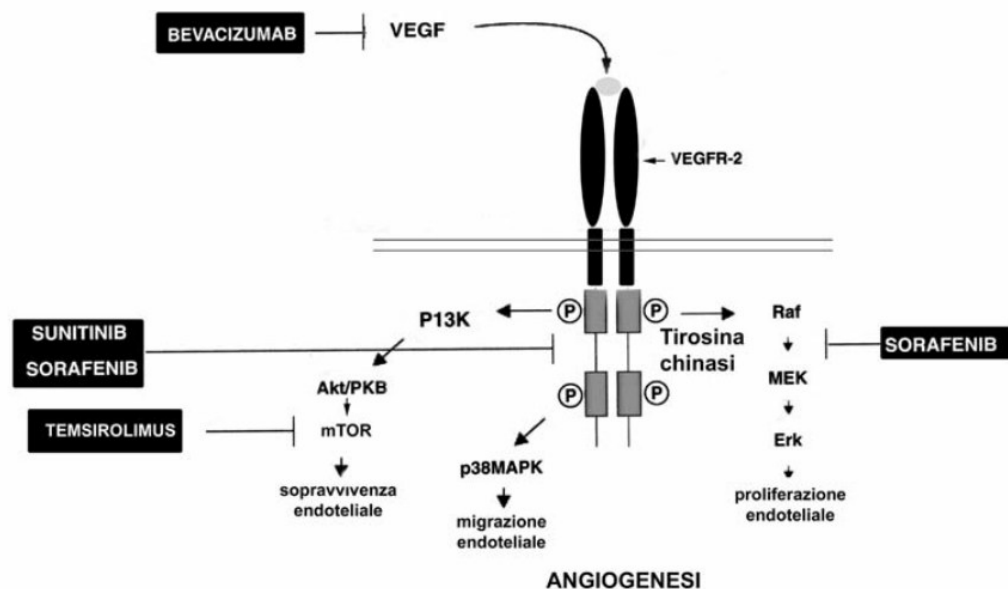


Figura 9 Vie di segnalazione intracellulare ed effetto dei principali farmaci anti-angiogenetici nel carcinoma renale. (da Bussolati et al., 2008).

1.4 Procedure odontoiatriche invasive e antiassorbitivi

Non esiste ancora evidenza scientifica che supporti la validità della sospensione della terapia con farmaci antiassorbitivi o antiangiogenetici (a prescindere dalla via di somministrazione), prima delle procedure di chirurgia dento-alveolare. Solitamente viene proposta al fine di ridurre il rischio di accumulo o aumentata attività di farmaci ONJ-relati a livello del sito chirurgico.

La sospensione sarebbe consigliata in letteratura, in particolare per gli aminobisfosfonati, con un range da circa 3 mesi ad almeno 7 giorni prima delle terapie odontoiatriche invasive, compatibilmente con la patologia di base. Ad oggi non esiste alcuna evidenza scientifica che supporti la reale validità della sospensione delle terapie ONJ-relate prima di una procedura odontoiatrica invasiva, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di ONJ, se non l'esperienza clinica (Bedogni ³). Nello specifico, data l'emivita piuttosto lunga e l'effetto di inibizione sulla funzione osteoclastica di durata non prevedibile nel tempo, gli effetti dei bisfosfonati a livello osseo possono essere molto prolungati nel tempo. L'unico effetto giustificato della sospensione dei bisfosfonati è la riduzione dell'effetto antiangiogenetico esercitato dagli stessi sui tessuti molli, favorendo quindi la rivascolarizzazione dei tessuti in via di guarigione. Inoltre, la sospensione temporanea ridurrà il rischio di accumulo del farmaco nel sito post-estrattivo. Per quanto riguarda il denosumab, il modus operandi è diverso, in considerazione del fatto che l'emivita del farmaco è nota e dose-dipendente. La sospensione del farmaco sarebbe quindi favorevole a una più rapida guarigione dei siti chirurgici. Nel caso di pazienti oncologici con mieloma multiplo o metastasi ossee, si consiglia di iniziare le procedure chirurgiche invasive almeno 3 settimane dopo l'ultima somministrazione, riprendendo la terapia dopo 4-6 settimane. Nel caso di pazienti affetti da patologia osteometabolica, in presenza di procedure chirurgiche odontoiatriche non procrastinabili si consigliano gli interventi dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione ed entro i 45 giorni prima della nuova somministrazione pianificata. La ripresa della terapia sarà possibile dopo 4-6

settimane dalla procedura chirurgica. In presenza di procedure invasive procrastinabili (implantologia) si possono eseguire a partire dalla fine del quinto mese dopo l'ultima somministrazione (riassumendo il farmaco al settimo mese o dopo almeno 4 settimane dall'ultima procedura odontoiatrica invasiva).

1.4.1 Management odontoiatrico in pazienti in pre-terapia con farmaci ONJ-relati

Le procedure odontoiatriche nei pazienti a rischio di MRONJ vanno classificate in tre particolari categorie:

- Indicate: legate alla prevenzione primaria della patologia e alla rimozione dei fattori di rischio;
- Possibili: non necessarie alla rimozione dei fattori di rischio e legate a finalità elettive (in assenza di specifica controindicazione);
- Controindicate: procedure elettive legate a un rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

L'obiettivo principale di un odontoiatra è mantenere lo stato di salute orale, specialmente attraverso procedure di prevenzione primaria (igiene orale, controlli semestrali, fluoro-profilassi, screening di lesioni mucose). Tale comportamento è necessario per ridurre al minimo il rischio di MRONJ.

TABELLA III: MANAGEMENT ODONTOIATRICO IN PAZIENTI PRE-TERAPIA CON FARMACI ONJ-RELATI		
Procedure non chirurgiche	Pazienti oncologici con metastasi ossee o mieloma multiplo	Pazienti osteometabolici
Conservativa	Indicata	Indicata
Endodonzia	Indicata	Indicata
Ortodonzia	Possibile	Possibile
Parodontologia non chirurgica	Indicata	Indicata
Protesi	Possibile	Possibile
Procedure chirurgiche		
Chirurgia dento-alveolare (estrazioni dentarie)	Indicata	Indicata
Chirurgia ossea pre-implantare	Controindicata	Possibile
Implantologia	Controindicata	Possibile
Parodontologia chirurgica ed endodonzia chirurgica	Indicata	Indicata

Alcune precisazioni in merito alla tabella III: le prestazioni riguardanti la protesi fissa devono necessariamente rispettare l'ampiezza biologica; nel caso di protesi mobile è fondamentale ridurre al minimo il traumatismo dei tessuti molli e la formazione di decubiti. Il controllo dei manufatti protesici deve essere eseguito ogni quattro mesi con eventuale ribasatura morbida. Per quanto concerne la chirurgia dento-alveolare, questa resta indicata attendendo la completa guarigione mucosa (fino a 4-6 settimane), prima di iniziare la terapia con farmaci ONJ-relati.

Come si evince dalla tabella, eventuali procedure elettive non invasive, come la protesi o l'ortodonzia, sono comunque possibili, mentre procedure di elezione invasive vanno valutate in funzione dell'anamnesi del paziente. Infatti, nei pazienti oncologici tali procedure sono controindicate, mentre sono considerate possibili nei pazienti osteometabolici. In questi il criterio risulta decisamente meno stringente, nel caso di terapia con farmaci antirassorbitivi, per i quali è comunque auspicabile che le patologie infettive/infiammatorie, quando richiedano procedure chirurgiche per la loro risoluzione, siano trattate nei primi 6 mesi, al fine di ridurre il rischio di malattia ONJ farmaco-relata. In presenza di patologie dento-parodontali o perimplantari, vanno gestite e risolte prima dell'inizio del trattamento con tali farmaci. Qualora la loro somministrazione sia già iniziata, come criterio di orientamento generale, bisognerà evitare di procrastinare l'eliminazione dei focolai infiammatori/infettivi. Le procedure terapeutiche finalizzate al trattamento di processi patologici in atto infiammatori/infettivi sono sempre indicate, mediante – ove previsto – applicazione di protocolli specifici.

Nel caso specifico della chirurgia dento-alveolare, le estrazioni dentarie sono sempre indicate per la prevenzione primaria di ONJ farmaco-relata in presenza di focolai infettivo/infiammatori associati a elementi dentari compromessi o con prognosi infausta. Nel caso di avulsioni dentarie "pre-terapia", sarebbe ideale posticipare l'inizio delle terapie con farmaci ONJ-relati fino alla guarigione biologica dei siti post-estrattivi. Nel caso di interventi più complessi (terzi molari inclusi, ad esempio), sarebbe opportuno ridurre al minimo la manipolazione ossea

e favorire la guarigione della ferita per prima intenzione.

In merito alla scelta della terapia antibiotica, i protocolli, descritti in letteratura, non sono univoci, sebbene molti prevedano l'associazione di due classi di molecole differenti al fine di avere un più ampio spettro di copertura. Generalmente vengono utilizzate le penicilline, in particolare amoxicillina (1g, 3 volte al giorno) con o senza acido clavulanico, in associazione al metronidazolo (500mg, 3 volte al giorno). In caso di allergia alle penicilline, può essere somministrata l'eritromicina (600 mg, 3 volte al giorno), la clindamicina (600mg, 2 volte al giorno) o la ciprofloxacina (500mg, 2 volte al giorno). In relazione alla durata della somministrazione preoperatoria, alcuni studi evidenziano migliori risultati in caso di terapie antibiotiche preoperatorie prolungate (e.g. 3-4 settimane), mentre altri mostrano buoni risultati con terapie antibiotiche preoperatorie brevi (i.e. iniziate da 1 a 3 giorni prima dell'estrazione) o con terapie iniziate il giorno stesso dell'estrazione.

Infine, le procedure di igiene orale professionale entro le 2 o le 3 settimane prima dell'intervento, associate a sciacqui quotidiani con clorexidina, sembrano aumentare il livello di efficacia delle procedure, riducendo la carica batterica del cavo orale.

Il rapporto tra l'uso di questi farmaci e l'implantologia resta controverso: la maggior parte degli studi presenti si concentra sulla definizione di successo implantare in pazienti in trattamento con farmaci ONJ-relati, senza delineare il rischio effettivo di insorgenza di MRONJ. Relativamente al rischio di sviluppo di MRONJ nel breve termine, sarà importante valutare la guarigione chirurgica nelle prime settimane. Per quanto riguarda il lungo termine, dato l'intimo rapporto tra impianto e osso, lo sviluppo di perimplantite favorirebbe una più rapida diffusione dei processi infettivi, complicando il rischio di osteonecrosi farmaco-correlata delle ossa mascellari. Inoltre, costituiscono motivo di preoccupazione, anche i carichi masticatori che si sviluppano sulle riabilitazioni implanto-protesiche, in quanto lo sviluppo di micro-crack favorirebbe un più rapido sviluppo di MRONJ. Pertanto, il

rischio associato alle procedure chirurgiche implantologiche è elevato e la procedura controindicata.

1.5 Uso di farmaci antiriassorbitivi nei pazienti pediatrici

Nel paziente adulto l'uso di questi farmaci è ampiamente accettato e gli eventuali effetti indesiderati sono ben noti alla comunità scientifica. Nella popolazione pediatrica il loro utilizzo è riservato a poche e rare patologie e quindi stimare in modo completo la frequenza di eventi avversi farmaco-correlati diventa più complesso.

La condizione maggiore di prescrizione di antiriassorbitivi nei pazienti pediatrici è legata principalmente a due patologie: l'osteogenesi imperfetta (OI) e l'osteoporosi giovanile idiopatica (IJO).

1.5.1 L'osteogenesi imperfetta

L'osteogenesi imperfetta (OI) è il più comune disordine ereditario del tessuto connettivo. L'incidenza è stimata attorno a 1-2 casi ogni 10.000 nati. È una patologia del tessuto connettivo la cui caratteristica principale è la marcata fragilità ossea. Si caratterizza con una ridotta densità minerale ossea e un'elevata suscettibilità a fratture frequenti e ricorrenti, scatenate anche da traumi insignificanti. Trattandosi di una malattia sistemica, le sue manifestazioni non si limitano allo scheletro: tra i segni clinici più comuni si riscontrano infatti bassa statura, iperlassità dei legamenti, debolezza muscolare, sclere oculari di colore bluastro, dentinogenesi imperfetta, ipoacusia o sordità che compare in età giovanile o adulta, impressione basilare, tendenza alle ernie e iperidrosi.

In assenza di un intervento terapeutico tempestivo e precoce, le lesioni scheletriche possono condurre a deformità fisiche e disabilità irreversibili. Le alterazioni strutturali della colonna vertebrale, come cifosi e scoliosi severe, rappresentano le complicanze più temibili, poiché possono provocare un'insufficienza respiratoria

grave che rischia di evolvere in insufficienza cardiaca. Inoltre, la ridotta mobilità e la conseguente inattività favoriscono l'insorgenza del sovrappeso, mentre il carico della malattia incide pesantemente sulla sfera emotiva, relazionale e sociale del paziente. La patologia è contraddistinta da un'estrema variabilità fenotipica: all'estremo più grave si collocano quadri clinici caratterizzati da morte perinatale causata da severe deformità, fratture e compromissione respiratoria; all'estremo opposto vi sono forme lievi in cui i pazienti mantengono una normale aspettativa di vita, presentando soltanto una moderata fragilità e un lieve calo della massa ossea. Grazie ai recenti progressi della genetica medica, la classificazione dell'Osteogenesi Imperfetta si è ampliata fino a comprendere 13 tipi distinti, un numero destinato ad aumentare con l'individuazione di nuovi geni responsabili. Le prime quattro forme rappresentano circa il 90% dei casi clinici, sono trasmesse prevalentemente con modalità autosomica dominante e sono dovute a mutazioni nei geni COL1A1 e COL1A2, deputati alla sintesi delle catene α_1 e α_2 del collagene di tipo I. Nel Tipo I, la forma più lieve, il collagene è strutturalmente normale ma presente in quantità ridotta (deficit quantitativo). Al contrario, il Tipo II (letale in epoca perinatale), il Tipo III (gravemente deformante, con marcata riduzione della statura e forte compromissione della deambulazione) e il Tipo IV (di gravità moderata) sono tutti caratterizzati da alterazioni della struttura molecolare del collagene (deficit qualitativo).



Figura 10 Radiografie di pazienti affetti da osteogenesi imperfetta tipo IV. Fratture multiple e deformità ossee a livello di arto superiore sinistro (A), arto superiore destro (B), arti inferiori (C). Radiografia del bacino con frattura della testa del femore (D)⁹

Attualmente, i bisfosfonati rappresentano la terapia di riferimento per i bambini e gli adolescenti affetti da forme moderate o severe di osteogenesi imperfetta. Questi farmaci hanno ampiamente dimostrato la loro efficacia nell'aumento della densità minerale ossea in distretti chiave come la colonna vertebrale, il collo del femore e la tibia. Durante la fase di crescita, agiscono favorevolmente anche sulla forma e sulle dimensioni delle vertebre. Inoltre, la terapia consente di ridurre il dolore, specialmente quello localizzato a livello vertebrale, e di abbattere il tasso di fratture, mantenendo un profilo di sicurezza elevato e privo di eventi avversi significativi. Questi benefici si ottengono principalmente attraverso la somministrazione endovenosa. Va specificato che non esistono ancora evidenze scientifiche certe sull'efficacia dei bisfosfonati nel prevenire la deformazione progressiva delle ossa lunghe o nel ritardare l'insorgenza della scoliosi.

Tra i principi attivi somministrati per via endovenosa, il neridronato è il farmaco di indicazione terapeutica specifico per la patologia, mentre il pamidronato viene frequentemente impiegato pur in assenza di un'indicazione formale. Più di recente, anche lo zoledronato è stato oggetto di utilizzo in ambito clinico, sebbene per ora la sua sperimentazione risulti limitata a un numero più contenuto di pazienti.¹⁰

1.5.2 L'osteoporosi giovanile idiopatica (IJO)

L'osteoporosi giovanile idiopatica rappresenta una rara forma di demineralizzazione ossea primitiva ad eziologia tuttora sconosciuta, la cui prevalenza esatta rimane non definita nonostante la letteratura scientifica riporti diverse centinaia di casi documentati. La patologia esordisce tipicamente in epoca prepuberale, tra gli 8 e i 12 anni di età, manifestandosi prevalentemente con un quadro sintomatologico caratterizzato da dolore al tratto lombare della colonna vertebrale, alle anche e ai piedi. Con il progredire della malattia, la sintomatologia dolorosa può estendersi alle ginocchia e alle caviglie, accompagnandosi a difficoltà deambulatorie, torace infossato, cifosi e perdita di peso. Dal punto di vista

radiologico e strutturale, le manifestazioni cardinali comprendono una marcata riduzione della densità minerale ossea, collassi vertebrali e fratture metafisarie da compressione a carico delle ossa lunghe. Il percorso diagnostico si fonda sulla convergenza tra reperto clinico ed indagini strumentali volte alla valutazione scheletrica e densitometrica, tra cui l'assorbimetria a raggi X a doppia energia,

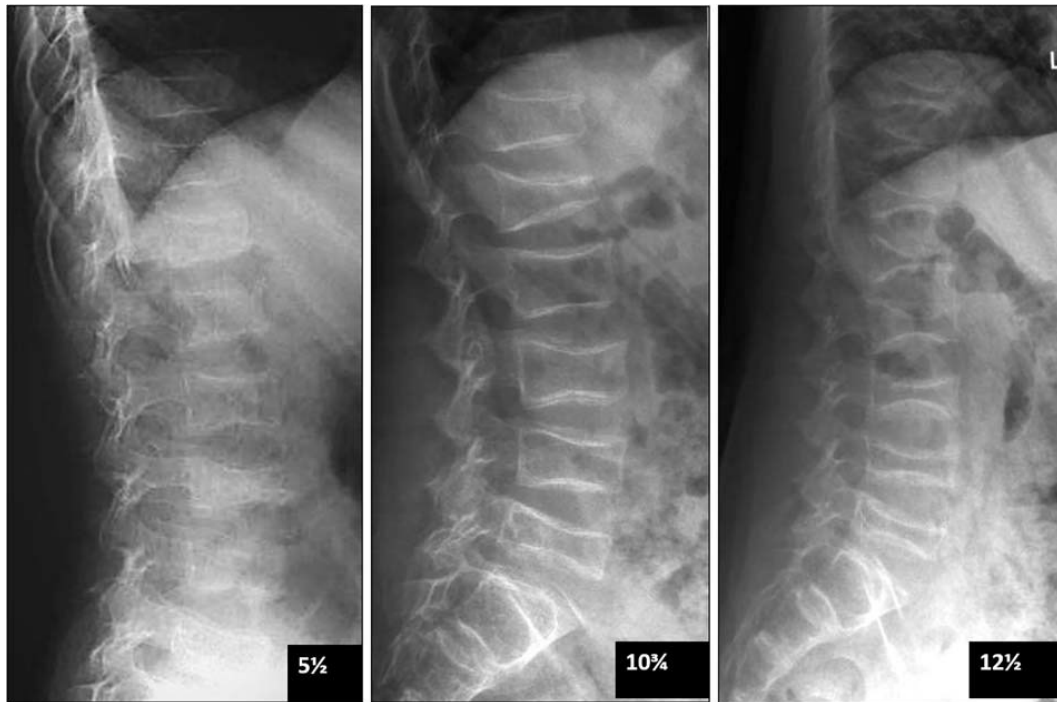


Figura 11 Progressione della deformità vertebrale in un paziente affetto da osteoporosi giovanile idiopatica (IJO). Molto evidente la progressione "a cuneo" e a "biconcavità" dei corpi vertebrali. (da Wade et al., 2024)

l'assorbimetria a doppio fotone e la tomografia computerizzata quantitativa. In questo contesto, l'osteogenesi imperfetta costituisce la principale entità patologica da porre in diagnosi differenziale. La gestione terapeutica si avvale dell'impiego di calcio, vitamina D, fluoruri e calcitonina, riservando nei quadri clinici più gravi e a lungo decorso l'utilizzo dei bisfosfonati. Nonostante l'impatto clinico iniziale, la patologia presenta un carattere autolimitante con una spontanea risoluzione al termine della fase puberale; solo raramente, nelle forme ad elevata severità, possono residuare esiti disabilitanti permanenti quali deformità costali e cifoscoliosi.¹¹

1.5.3 Fattori protettivi di MRONJ nei pazienti pediatrici

Le tipiche manifestazioni di MRONJ in fase iniziale nell'adulto sono caratterizzate da un'osteosclerosi midollare focale limitata al processo alveolare e associata a un tragitto fistoloso. Anche nell'ambito pediatrico si osservano alcune analogie: mentre nell'adulto l'estrazione dentaria su un osso maturo con ridotto turnover presenta il fattore scatenante, nel paziente pediatrico la procedura chirurgica si inserisce su un osso in fase di crescita attiva ad elevato turnover cellulare. Lo scheletro pediatrico presenta un periostio sovrastante più spesso, nonché un potenziale osteogenico e di rimodellamento superiori rispetto all'osso adulto, determinando evidenti differenze fisiologiche fra uno e l'altro, impedendone un confronto diretto. L'osso in accrescimento è più poroso di quello adulto poiché i canali di Havers occupano uno spazio maggiore all'interno della massa ossea, dove è presente una maggiore vascolarizzazione, fattore che potrebbe rappresentare la principale protezione contro la MRONJ. Tali differenze fisiologiche rendono più complesso il calcolo delle dosi cumulative nella popolazione pediatrica e giovanile.¹² I tassi di crescita ossea risultano nettamente superiori nei bambini e negli adolescenti rispetto alla popolazione adulta, come confermato dai livelli dei marcatori biochimici di riassorbimento e apposizione ossea, tra cui la fosfatasi alcalina sierica, l'osteocalcina sierica, la piridinolina, la desossipiridinolina, l'NTX, il CTX del collagene di tipo I maturo e il calcio sierico. Questo elevato turnover osseo potrebbe agire come meccanismo compensatorio nei confronti delle complicanze legate alla terapia antirassorbitiva — anche a lungo termine — riducendo l'emivita di tali farmaci.¹³

Anche i fattori anatomici costituiscono un elemento protettivo cruciale: i denti decidui presentano radici più corte e strette, spesso già parzialmente riassorbite al momento dell'estrazione. Di conseguenza, gli alveoli post-estrattivi hanno dimensioni ridotte e richiedono un riassorbimento osseo minore per la guarigione, processo ulteriormente favorito dal fatto che il processo alveolare pediatrico è in

continua crescita e caratterizzato da un'attiva deposizione ossea.¹⁴

Nei pazienti adulti, e in particolare in quelli in terapia con bisfosfonati per osteoporosi, l'insorgenza della MRONJ è fortemente correlata a procedure odontoiatriche invasive — come estrazioni dentarie, chirurgia parodontale o apicale e posizionamento di impianti — così come alla presenza di suppurazioni e anemia. A questi fattori si sommano ulteriori elementi di rischio quali protesi incongrue, un'eccessiva forza masticatoria, scarsa igiene orale, patologie parodontali e particolarità della morfologia ossea. Al contrario, la popolazione pediatrica e giovanile gode di una naturale protezione verso la MRONJ. Nei bambini e negli adolescenti, infatti, la forza masticatoria è nettamente inferiore, riducendo lo stress meccanico sulle strutture ossee, e sono pressoché assenti le condizioni croniche o protesiche tipiche dell'adulto. Infine, un ruolo determinante è svolto dalla componente microbiologica: sebbene batteri come *Actinomyces spp.* siano attivamente coinvolti nella patogenesi della malattia, la composizione del biofilm orale in età pediatrica presenta differenze sostanziali rispetto a quella dell'adulto, rappresentando un ulteriore fattore protettivo nei confronti della patologia.¹⁵

Rosales¹⁵ riporta nella sua revisione che la principale difficoltà è il confronto tra i risultati degli studi in quanto manca una standardizzazione riguardo a farmaci, posologia, tempistiche, modalità e dosaggi di somministrazione. L'ultimo documento dell'AAOMS sulla posizione dell'Associazione riguardo la MRONJ del 2022¹ indica che i dati disponibili sull'insorgenza di MRONJ nella popolazione pediatrica affetta da osteogenesi imperfetta o altre patologie sono estremamente limitati; ad oggi, non sono stati segnalati casi di MRONJ supportati da evidenze sufficienti.

Nel piccolo paziente, infine, la presenza di fistole non deve essere confusa con processi flogistici odontogeni primari (ascessi periapicali su denti decidui o permanenti ad apice immaturo).¹⁵

2.1 Scopo dello studio

Mentre nella popolazione adulta la fisiopatologia dell'osteonecrosi farmaco-correlata delle ossa mascellari (MRONJ) prevede una combinazione di ridotto rimodellamento osseo, alterata angiogenesi e presenza del microbiota orale (fattori che predispongono all'insorgenza della patologia), nelle coorti pediatriche risulta meno chiara. Bambini e adolescenti affetti da patologie quali l'osteogenesi imperfetta, l'osteoporosi giovanile idiopatica o malattie ossee correlate a patologie oncologiche vengono sempre più frequentemente trattati con terapie antiriassorbitive. Il potenziale rischio di MRONJ in questi pazienti solleva notevoli preoccupazioni. Infatti, lo scheletro del paziente pediatrico risulta caratterizzato da un elevato turnover osseo e da una crescita continua. Questo contesto costituisce una situazione complessa per gli odontoiatri, che si trovano ad affrontare fattori di rischio quali scarsa igiene orale e procedure odontoiatriche chirurgiche invasive. Sebbene la MRONJ sia una complicanza ampiamente documentata nella popolazione adulta, la sua reale incidenza e le sue caratteristiche cliniche nei pazienti pediatrici rimangono in gran parte non conosciute. Considerato il crescente utilizzo di agenti antiriassorbitivi nei bambini, diventa fondamentale definire il profilo di rischio all'interno del contesto dinamico di uno scheletro cranio-facciale in via di sviluppo. L'obiettivo secondario di questa revisione di letteratura è quello di stimare l'incidenza della MRONJ tra i pazienti pediatrici che hanno subito procedure odontoiatriche chirurgiche.

La revisione include anche alcuni casi verificatisi indipendentemente dall'uso di farmaci modulatori dell'osso (non-MRONJ), evidenziando la vulnerabilità dello scheletro in accrescimento a fronte di fattori di rischio non convenzionali, comorbidità sistemiche e fattori iatrogeni.

3.1 Materiali e metodi

3.1.1 Ricerca nella letteratura

È stata condotta un'approfondita ricerca bibliografica su diverse banche dati elettroniche, tra cui Scopus, PubMed e Google Scholar. La strategia di ricerca è stata condotta utilizzando le parole chiave "osteonecrosi della mandibola", "MRONJ", "BRONJ", "pediatrico", "bambini", "osteogenesi imperfetta" con gli operatori booleani "AND" e "OR" per combinare le parole. Sono stati presi in considerazione solo articoli in lingua inglese. Oltre ai casi di MRONJ associati ad agenti modificatori dell'osso, sono stati inclusi anche casi di osteonecrosi non correlati a tali terapie – come quelli indotti da triossido di arsenico o da chemioterapia – al fine di fornire un quadro più ampio del profilo di rischio pediatrico. Data la natura eterogenea e il numero limitato di studi disponibili, non è stata effettuata una valutazione quantitativa formale del rischio di bias mediante strumenti standardizzati quali la scala Newcastle-Ottawa o il ROBINS-I. Le potenziali fonti di bias sono state invece valutate qualitativamente in fase di interpretazione, prendendo in considerazione il disegno dello studio, la dimensione del campione e i metodi di valutazione degli esiti. La selezione degli articoli è stata effettuata in modo indipendente da tre revisori (FSL, AO e SM); eventuali disaccordi sono stati risolti tramite discussione e raggiungimento di un consenso.

3.1.2 Criteri di inclusione

I criteri di inclusione prevedevano:

- articoli in inglese, con full text disponibile;
- studi con pazienti pediatrici o giovani adulti con range da 0 a 24 anni;
- articoli che riguardassero procedure odontoiatriche (incluse estrazioni dentarie ed esposizione chirurgica) in pazienti in terapia con agenti antiassorbitivi e/o antiangiogenetici.

I dati demografici dei pazienti comprendevano il numero di soggetti, l'età all'inizio della terapia e le condizioni mediche di base.

3.1.3 Esiti clinici

L'esito primario misurato era la presenza o l'assenza di MRONJ, definita come nell'introduzione (*pag. 11*). Per monitorare la guarigione delle ferite, sono state utilizzate valutazioni cliniche e radiografiche (ortopantomografia e tomografia computerizzata a fascio conico).

4.1 Risultati

Dopo un'attenta selezione, sono stati individuati complessivamente 516 articoli tramite PubMed, Scopus e Google Scholar. Dopo aver rimosso 116 duplicati, 400 di questi sono stati sottoposti a screening sulla base di titolo e abstract. Di questi,

PRISMA flow diagram of study selection

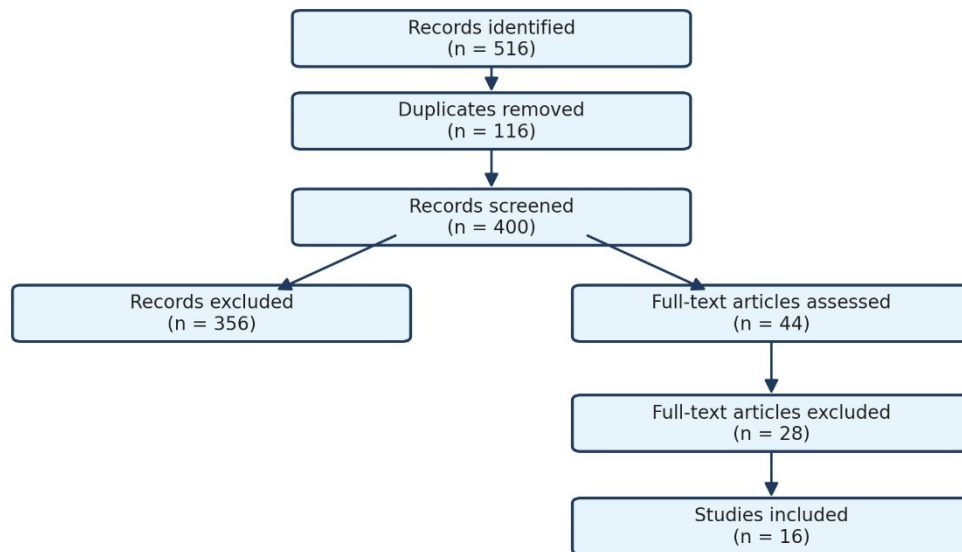


Figura 12 Diagramma di flusso PRISMA della selezione degli studi

356 sono stati esclusi. Quarantaquattro articoli sono stati presi in esame integralmente e valutati per l'idoneità; 28 ne sono stati esclusi e 16 sono stati inclusi nella sintesi qualitativa. Tra questi, 7 erano case report, 6 studi retrospettivi, 1 una revisione sistematica e 2 serie di casi. Le *tabelle IV* e *V* riassumono i 16 studi, suddividendoli in case series e case report (Tabella V) e in studi retrospettivi e revisioni sistematiche (Tabella IV). Secondo i risultati della ricerca, l'incidenza di MRONJ nella popolazione pediatrica è estremamente bassa. Diversi studi retrospettivi su larga scala non hanno riportato casi di MRONJ, nemmeno in presenza di procedure odontoiatriche invasive. Chahine¹⁶ ha osservato 278 pazienti trattati con pamidronato per via endovenosa che non hanno riportato casi di MRONJ. Neal¹⁷ ha seguito 122 pazienti sottoposti a diverse terapie come

pamidronato, denosumab e zoledronato, non trovando alcuna evidenza di MRONJ. Anche gli studi di Maines¹⁸ (102 pazienti trattati con neridronato) e Malmgren¹⁹ (64 pazienti trattati con diversi bisfosfonati) non hanno riportato casi di MRONJ.

Sebbene meno documentato rispetto ai bisfosfonati in ambito pediatrico, l'uso di denosumab ha mostrato complicanze rare ma specifiche. Nonostante ampi campioni abbiano spesso riportato l'assenza di eventi avversi, la letteratura include casi isolati in adolescenti trattati per tumore a cellule giganti dell'osso (GCTB).

Un caso degno di nota riguarda un paziente di 15 anni che ha sviluppato osteonecrosi della mandibola indotta da farmaci (MRONJ) di stadio 2 in seguito a un'estrazione dentale, dopo quattro anni di terapia con denosumab. Inoltre, le evidenze suggeriscono che l'interruzione di questo farmaco può innescare complicazioni sistemiche come il rebound, cioè una marcata ipercalcemia che causa un improvviso aumento del riassorbimento osseo, rilevabile attraverso gli elevati livelli di C-telopeptide.

Sebbene le estrazioni dentarie siano identificate come il principale fattore di rischio locale, la guarigione post-chirurgica nei bambini sottoposti a terapia anti-riassorbitiva sembra procedere senza complicanze in quasi tutti i casi. L'analisi di 250 estrazioni eseguite sia su denti decidui che permanenti ha mostrato tempi e modalità di guarigione paragonabili a quelli della popolazione sana.

TABELLA IV: RISULTATI OTTENUTI DA STUDI RETROSPETTIVI E REVISIONI

Autore- anno	N. pazienti	Età media	Patologia primaria	Terapia	MRONJ
<i>Brown et al., 2008</i> ¹²	42	8.25	OI, sindrome di McCune Albright	Pamidronato, zoledronato	No
<i>Chahine et al., 2008</i> ¹⁶	278	14.7	OI, displasia fibrosa, osteoporosi giovanile idiopatica, disturbi neuromuscolari, displasia ossea, malattia reumatica, morbo di Crohn	Pamidronato	No
<i>Malmgren et al., 2008</i> ¹⁹	64	8.1	OI	Pamidronato Alendronato Zoledronato	No
<i>Maines et al., 2012</i> ¹⁸	102	12	OI	Neridronato	No
<i>Ierardo et al., 2017</i> ²⁰	20	8-14	OI	Bisfosfonati endovena	No
<i>Lasky et al., 2024</i> ²¹	178	11.7	Varie	Pamidronato, Zoledronato, Denosumab	No
<i>Neal et al., 2022</i> ¹⁷	122	8.18	OI, malignità, altre	Pamidronato Denosumab Zoledronato	No

TABELLA V: RISULTATI OTTENUTI DA CASE REPORT E CASE SERIES

Autore- anno	N. pazienti	Età media	Patologia primaria	Terapia	MRONJ
<i>Schwartz et al., 2008</i> ²²	15	4	OI	Pamidronato	No
<i>Milano et al., 2011</i> ²³	1	6.5	OI	Pamidronato	No
<i>Ngan et al., 2013</i> ¹⁴	1	12	OI	Pamidronato	No
<i>Gurgel Costa et al., 2014</i> ²⁴	1	10	OI	Pamidronato	No
<i>Uday et al., 2018</i> ²⁵	3	19	Tumore a cellule giganti dell'osso	Denosumab	Si (1 caso, stadio II)
<i>Manley et al., 2022</i> ²⁶	1	23	Distrofia muscolare di Duchenne (DMD)	Alendronato	Si (spontanea)
<i>Innes-Taylor & Adams, 2024</i> ²⁷	1	9	Cisti ossea aneurismatica	Denosumab	Si (stadio II)
<i>Villanueva et al., 2024</i> ²⁸	1	7	Arterite di Takayasu	Pamidronato	No
<i>Alolayan, 2025</i> ²⁹	1	6	Osteoporosi giovanile idiopatica	Pamidronato	No

5.1 Discussione

5.1.1 Uso dei bisfosfonati nelle patologie osteometaboliche pediatriche

I risultati del presente lavoro dimostrano in modo coerente l'incidenza estremamente bassa dell'osteonecrosi farmaco-correlata delle ossa mascellari (MRONJ) nei pazienti pediatrici sottoposti a terapia con antirassorbitivi e/o antiangiogenetici. Questo dato si pone in netto contrasto con i profili di rischio ampiamente documentati nelle coorti di pazienti adulti. Nei bambini, i bisfosfonati vengono prescritti principalmente per il trattamento di condizioni sistemiche quali l'osteogenesi imperfetta (OI) e l'osteoporosi giovanile idiopatica (IJO), oltre che per patologie più rare tra cui la sindrome di McCune-Albright (MAS), la displasia fibrosa e la sindrome da osteoporosi-pseudoglioma.

Studi di coorte su larga scala, come quello di Brown¹² (2008) condotto su 42 pazienti affetti da osteogenesi imperfetta, malattia di McCune-Albright e sindrome da osteoporosi-pseudoglioma, lo studio di Malmgren¹⁹ (2008) su 64 pazienti con OI trattati con pamidronato, alendronato o zoledronato, e il lavoro di Maines¹⁸ (2012) che ha seguito 102 pazienti con OI in terapia con infusioni di neridronato per almeno un anno, hanno riportato concordemente una totale assenza di casi di MRONJ. Tali riscontri favorevoli sono confermati dai case series di Schwartz²² (2008) su 15 pazienti, dalla revisione sistematica di Ierardo²⁰ (2017) e da case report isolati estesi su più decenni, come quelli di Milano²³ (2011), Ngan¹⁴ (2013), Gurgel Costa²⁴ (2014) e Alolayan²⁹ (2025), i quali hanno tutti evidenziato decorsi post-trattamento odontoiatrico privi di complicanze, con una completa assenza di lesioni mucose o di esposizione ossea.

La motivazione alla base della bassa incidenza di MRONJ nei pazienti pediatrici risiede nella natura altamente dinamica dello scheletro cranio-facciale in fase di accrescimento. Diversamente da quanto avviene nell'adulto, come suggerito da Mohseni³⁰ (2026), l'elevato tasso di turnover osseo nei bambini potrebbe esercitare

un effetto protettivo contro lo sviluppo della MRONJ, poiché il continuo rimodellamento e rinnovo del tessuto osseo riduce drasticamente il rischio di lesioni necrotiche.

Ciononostante, il gruppo di Thomas ³¹ ha individuato diversi fattori di rischio nella popolazione pediatrica, tra cui la somministrazione di bisfosfonati ad alto dosaggio, la presenza di patologie oncologiche sottostanti, la predisposizione genetica e una scarsa igiene orale, sottolineando come specifiche coorti pediatriche possano trovarsi a un livello di rischio significativamente superiore. Inoltre, patologie quali l'osteoporosi giovanile idiopatica e l'osteogenesi imperfetta richiedono spesso trattamenti a lungo termine con bisfosfonati, aumentando teoricamente il rischio potenziale di manifestazione della MRONJ.

5.1.2 Casi particolari: fattori di rischio non convenzionali, esposizione ossea non correlata a farmaci antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici.

La presente revisione comprende anche alcuni casi di esposizione ossea mascellare in pazienti pediatrici non sottoposti a trattamento con agenti modulatori dell'osso e associati a fattori di rischio non convenzionali. I dati estratti dagli studi di Fei³², Bayram³³ e Kaya³⁴ identificano una sottopopolazione distinta di pazienti pediatrici in cui il rischio di sviluppare un'osteonecrosi è stato generato principalmente da terapie sistemiche aggressive e da insulti iatrogeni.

Fei³² ha descritto il caso di una bambina cinese di 4 anni giunta a visita odontoiatrica per una deiscenza gengivale, a livello del sito di esfoliazione del primo molare deciduo, caratterizzata da esposizione ossea. La paziente era stata sottoposta, 5 mesi prima, alla terapia endodontica del dente deciduo e l'otturazione canalare era stata eseguita tramite triossido di arsenico (materiale ad oggi non più utilizzato e obsoleto). Gli esami radiografici evidenziavano radiopacità della zona coinvolta e osteosclerosi. A livello clinico è stata riportata la formazione di un sequestro osseo a livello mandibolare, portando alla diagnosi di osteonecrosi della mandibola non

farmaco-correlata (non MRONJ). Il piano di trattamento ha previsto la sequestrectomia selettiva (senza curettaggio esteso) e l'asportazione del germe del dente permanente interessato, con terapia antibiotica sistemica. Il follow-up a sei anni non ha evidenziato recidive o complicanze, mostrando al contrario un graduale aumento della densità ossea nell'area interessata dall'osteonecrosi e il regolare sviluppo dei germi dei denti permanenti adiacenti. Questo particolare quadro clinico rappresenta l'unico caso di necrosi ossea indotta da triossido di arsenico utilizzato nei denti decidui. Nei denti permanenti sono stati segnalati 27 casi di necrosi ossea associata a tale terapia.³⁵⁻³⁸ L'articolo in questione testimonia come la sigillatura canalare con triossido di arsenico dei denti decidui possa causare danni più gravi ai tessuti molli e duri circostanti rispetto ai denti permanenti, in virtù delle caratteristiche anatomiche peculiari dei denti da latte. I denti decidui, infatti, presentano più canali accessori nell'area del pavimento della camera pulpare, suggerendo che i tessuti di supporto di tali elementi dentari sono più vulnerabili alla fuoriuscita di sostanze dalla camera pulpare.³²

Bayram³³ ha riportato il caso di una presentazione atipica di ONJ in un giovane paziente di sesso maschile sottoposto a chemioterapia per leucemia linfoblastica acuta (LLA). In questo scenario clinico, la citotossicità cellulare diretta degli agenti chemioterapici altera i processi di guarigione della mucosa, mentre la concomitante mielosoppressione impedisce una risposta infiammatoria adeguata di fronte ai microtraumi locali. All'esame obiettivo, il paziente presentava un'area di 2 cm di esposizione ossea a livello della regione posteriore dell'osso mascellare di sinistra e dell'osso palatino. La risonanza magnetica ha rilevato l'estensione della lesione al seno mascellare, con una comunicazione oro-antrale. È stata quindi diagnosticata MRONJ di stadio III (complicata). Il trattamento iniziale ha previsto terapia antibiotica (1 grammo di amoxicillina e acido clavulanico ogni 12 ore per 21 giorni) e sciacqui con clorexidina 0,2% ogni 12 ore. Dopo 8 mesi, la lesione era estesa a 4 cm e si osservava una mobilità grave dei denti posteriori. Il paziente ha continuato

gli sciacqui con clorexidina e dopo altri 6 mesi, la patologia è regredita dallo stadio III allo stadio I.

In questo caso c'è da fare una rigorosa sottolineatura. L'autore ha diagnosticato lo stadio III di osteonecrosi farmaco-correlata delle ossa mascellari (ONJ complicata). Sebbene ci sia un'importante area di esposizione ossea, l'assenza di trattamento con antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici esclude questa particolare situazione sia dai criteri di definizione di MRONJ del position paper dell'AAOMS del 2022 ¹ sia da quelli del documento italiano SIPMO-SICMF del 2024 ³. Infatti, secondo il paper dell'AAOMS, la chemioterapia e i trattamenti steroidei sono da considerare fattori di incremento del rischio di MRONJ, solo se associati ad antiriassorbitivi o antiangiogenetici. Quindi, questo particolare caso clinico andrebbe collocato tra le non-MRONJ. In ogni caso, questo è un quadro singolare di osteonecrosi delle ossa mascellari non correlata a farmaci (non-MRONJ) in un paziente giovane (l'unico descritto in letteratura): l'età del paziente, la rapida progressione della malattia dopo l'inizio della chemioterapia e la regressione allo stadio I ottenuta con un trattamento conservativo conferiscono a questo caso caratteristiche peculiari. L'insorgenza di tale patologia in questo paziente può essere attribuita all'immunosoppressione indotta dall'uso di corticosteroidi e da una terapia farmacologica multipla.

Il quadro presentato da Kaya³⁴ rappresenta invece il primo caso documentato di osteonecrosi multifocale (dell'anca e delle ossa mascellari) in una bambina di 10 anni affetta da anemia aplastica. La paziente è stata sottoposta a estrazione dentaria (non specificato quale elemento, né se permanente o deciduo). Dopo l'estrazione, la risonanza magnetica ha evidenziato una raccolta fluida sottoperiosteale corrispondente a un ascesso a livello mandibolare. È stata quindi iniziata una terapia antibiotica ad ampio spettro e trasfusioni multiple di granulociti. Dopodiché la paziente è stata sottoposta al trapianto di midollo, con esito positivo. Nel frattempo, alcune infezioni ricorrenti della mandibola hanno richiesto il ricovero della paziente. È stata consigliata la rimozione delle aree di esposizione ossea della mandibola. Dopo 10 mesi, la paziente si ripresenta con dolore e zoppia a carico

dell'anca destra. La risonanza magnetica evidenziava un'estesa osteonecrosi del femore destro, che ha richiesto una terapia a base di bisfosfonati.

L'osteonecrosi a livello mandibolare è stata probabilmente causata da un'estrazione dentaria e da una contaminazione microbica dell'alveolo post-estrattivo, mentre a livello femorale è dovuta verosimilmente all'uso prolungato di farmaci steroidei (somministrati a causa dello sviluppo della Graft-versus-host disease).

Questa sotto-analisi delinea la singolare vulnerabilità di uno scheletro in fase di accrescimento esposto a insulti chimici non convenzionali (triossido di arsenico) e sistemici. Fattori iatrogeni — quali i protocolli chemioterapici per la leucemia linfoblastica acuta o la massiva immunosoppressione legata al trapianto di midollo osseo per anemia aplastica grave — agiscono come inneschi primari per la necrosi ossea.

5.1.3 Nuove frontiere e rischi emergenti: Denosumab e transizione all'età adulta

I farmaci maggiormente impiegati nelle patologie ossee, sia negli adulti che nei bambini, sono i bisfosfonati e gli inibitori del RANK-L (denosumab). I bisfosfonati inducono l'apoptosi degli osteoclasti attraverso il loro forte legame con l'idrossiapatite ossea, riducendo così il riassorbimento osseo mentre il denosumab interferisce con la maturazione degli osteoclasti alterando il rimodellamento osseo. Il denosumab costituisce oramai un trattamento convalidato negli adulti affetti da osteoporosi primaria, ipercalcemia neoplastica e tumore a cellule giganti dell'osso. Tuttavia, c'è ancora poca chiarezza sulla loro sicurezza di impiego nei pazienti pediatrici, in particolare per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta.³⁹

Uday²⁵ (2018) ha riportato un caso di MRONJ in un paziente di 15 anni sottoposto all'estrazione di un dente scheggiato durante una partita di calcio, nel corso del quarto anno di trattamento con Denosumab per un tumore a cellule giganti dell'osso (GCTB). La terapia con Denosumab era stata proseguita previa verifica della completa guarigione della mucosa alveolare, in assenza di esposizione ossea.

Nonostante l'adeguata informazione del paziente sul fumo di sigaretta e sull'adozione di misure preventive di igiene orale e un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio tra recidiva tumorale ed eventi avversi, il quadro clinico è stato complicato dallo sviluppo di un'osteonecrosi farmaco-correlata della mandibola di stadio II a livello dell'alveolo post-estrattivo. La sovrainfezione batterica sostenuta da *Streptococcus milleri* e *Streptococcus α -emolitico* e la scarsa risposta alla terapia conservativa iniziale a base di amoxicillina, metronidazolo e collutori hanno reso necessaria l'interruzione definitiva del farmaco, avvenuta dopo 46 somministrazioni complessive per una dose cumulativa di 98 mg/kg. La successiva gestione chirurgica tramite debridement e sequestrectomia del tessuto necrotico ha garantito la completa guarigione dell'area interessata.

Tuttavia, l'interruzione di denosumab ha scatenato una seconda e grave complicanza a distanza di sette mesi, quando il paziente si è presentato con sintomatologia sistemica caratterizzata da nausea, vomito e dolori diffusi. Gli accertamenti ematochimici hanno evidenziato una marcata ipercalcemia (3,1 mmol/L) associata a danno renale acuto. Sono state escluse eventuali recidive locali o lesioni metastatiche mediante risonanza magnetica e scintigrafia ossea, mentre sono stati riscontrati livelli bassi di ormone paratiroideo, e un drastico innalzamento del telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX = 3,07 mg/L). Tale dato ha confermato un massivo incremento del riassorbimento osseo, giungendo alla diagnosi di ipercalcemia da rebound secondaria alla sospensione del trattamento.

Nel complesso, questo decorso evidenzia come la decisione di interrompere il trattamento con denosumab — pur obbligata dall'insorgenza della ONJ — esponga il paziente a un rapido e severo fenomeno di *rebound* del turnover osseo. Questo scenario rimarca l'importanza fondamentale di un monitoraggio prolungato della calcemia e dei marcatori di riassorbimento osseo dopo la sospensione del farmaco, suggerendo la necessità di valutare strategie terapeutiche sequenziali per mitigare il rischio di complicanze metaboliche e renali potenzialmente severe.

Analogamente, Innes-Taylor e Adams (2024)²⁷ hanno documentato il caso di una bambina di nove anni affetta da una recidiva di cisti aneurismatica vertebrale in sede S3 (vertebra sacrale) trattata con denosumab da 14 mesi. La paziente, poco collaborante dal punto di vista odontoiatrico, necessitava diverse cure, per le quali si sono tentate diverse sedute di approccio, totalmente fallimentari. L'igiene orale viene valutata decisamente scarsa. Si decide pertanto di eseguire le cure in anestesia generale, in particolare programmando le estrazioni dei denti 46 e 85 e varie cure conservative. La paziente si presenta ai controlli a 2 e 5 settimane, nei quali si osserva il sito post estrattivo in via di guarigione, ma persiste un'inadeguata igiene orale. Dopo 5 mesi, la piccola paziente riferisce sintomatologia algica in emi-mandibola di destra che persiste da una settimana. All'esame obiettivo non si notano fistole extraorali o linfadenopatia. L'esame intraorale rivela la completa epitelizzazione dei siti post-estrattivi, a fronte di un aspetto mucosale irregolare ed eritematoso. L'ortopantomografia (*figura 13*) evidenzia la persistenza dell'alveolo post-estrattivo del 46 con una radiotrasparenza coronale al dente 45, in eruzione. La paziente viene quindi inviata al reparto di chirurgia orale per accertamenti, dove gli specialisti si confrontano direttamente con gli oncologi. Si opta per la continuazione della terapia con denosumab e follow-up della lesione in cavo orale. Nove mesi dopo le estrazioni la paziente si ripresenta lamentando dolore in emi-mandibola di destra, in assenza di parestesie o trisma. A livello intraorale, il sito di estrazione presentava una fistola drenante nella mucosa vestibolare, giungendo alla diagnosi di osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-correlata di stadio II. La paziente ha iniziato un trattamento conservativo iniziale con un ciclo di dieci giorni di clindamicina, sospendendo la terapia con denosumab. Purtroppo, dopo l'interruzione dello stesso, un'ipercalcemia da rebound ha richiesto il ricovero in oncologia della paziente che ha ricevuto sei dosi endovenose di pamidronato in un periodo di tempo non specificato. Dopo quindici mesi dalle estrazioni e a 6 mesi di distanza dopo la diagnosi di MRONJ stadio II, la paziente si ripresenta in urgenza. All'esame obiettivo si nota un'ampia area di osso esposto non mobile nella regione

della precedente fistola. Viene quindi prescritta una terapia antibiotica a base di doxiciclina per due settimane. A causa dell'emergenza legata al COVID-19, la paziente non viene visitata nei 7 mesi successivi. Durante questo periodo, un grosso sequestro osseo si stacca spontaneamente. Una volta analizzato dal punto di vista istologico, si conferma la diagnosi di MRONJ.

Il denosumab arresta completamente la differenziazione osteoclastica mediata da RANKL, causando un blocco del rimodellamento osseo e rendendo le ossa

mascellari altamente vulnerabili alla necrosi a seguito di insulti odontoiatrici.



Figura 13 Sezione di ortopantomografia emiarcata destra che evidenzia la presenza di un sequestro osseo con radiotrasparenza circostante l'elemento 45 in eruzione. (Da Innes-Taylor D., Adams V. "MRONJ in a paediatric patient taking denosumab: a case report")



Figura 7 Fotografia intraorale che mostra un'ampia area di osso esposto e non mobile nella regione vestibolare dell'elemento 46. (Da Innes-Taylor D., Adams V. "MRONJ in a paediatric patient taking denosumab: a case report")

Oltre agli effetti localizzati, una complicanza sistemica rilevante e peculiare del denosumab è l'ipercalcemia da rebound che può insorgere a seguito della sospensione del farmaco, provocando un massivo incremento del riassorbimento osseo, come nel caso appena descritto. A differenza della farmacocinetica dei bisfosfonati, il denosumab non si lega in modo permanente alla matrice ossea; di conseguenza, la sua brusca interruzione può scatenare un effetto chiamato "rebound", ossia un drastico e intenso aumento di riassorbimento osseo con un incremento del rischio di fratture. I pazienti pediatrici appaiono maggiormente predisposti a questa complicanza rispetto alla popolazione adulta. Questo fenomeno è attribuito all'elevato turnover osseo basale e dipende dalla patologia sottostante e dal dosaggio del farmaco.

Inoltre, dalla letteratura emerge una delicata "finestra di transizione": Manley²⁶ (2022) ha documentato il caso di un giovane di 23 anni affetto da distrofia muscolare di Duchenne (DMD). Il quadro di osteoporosi secondaria, derivante sia dall'immobilità (paziente in carrozzina dall'età di 12 anni) sia dall'uso cronico di corticosteroidi iniziato all'età di 4 anni, ha reso necessaria l'introduzione di alendronato (70 mg/settimana) a 16 anni, protratto per un periodo complessivo di 7 anni. Nonostante una corretta prevenzione odontoiatrica prima dell'inizio della terapia con antirassorbitivi e l'assenza di precedenti trattamenti odontoiatrici invasivi, il paziente ha sviluppato una MRONJ bilaterale localizzata sulla superficie linguale della mandibola.

All'esame obiettivo si osservavano due aree di osso esposto e dolente alla palpazione, prive di secrezione purulenta, ubicate bilateralmente a livello linguale tra il primo e il secondo molare. Gli approfondimenti radiologici tramite tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT) hanno confermato la presenza di un sequestro osseo a destra e di un'area di osteolisi a sinistra. In considerazione delle severe comorbidità sistemiche del paziente, la gestione chirurgica è stata condotta in anestesia generale in sala operatoria. L'intervento ha previsto la sequestrectomia sul lato destro e il debridement chirurgico sul lato sinistro, seguiti da chiusura gengivale di prima intenzione. L'esame istopatologico ha confermato la diagnosi di osteonecrosi.

Questo scenario clinico evidenzia le implicazioni a lungo termine di una terapia antirassorbitiva prolungata, iniziata in età adolescenziale. La transizione all'età adulta rappresenta una notevole sfida per i clinici, in quanto la sostanziale assenza di casi di MRONJ in età pediatrica trova spiegazione nelle peculiarità del metabolismo osseo giovanile, caratterizzato da un'elevata capacità di rimodellamento. Il caso in esame supporta tale ipotesi, suggerendo che il rischio di osteonecrosi sia direttamente proporzionale al rallentamento del turnover con il passaggio all'età adulta. Con il crescente impiego in ambito pediatrico di bisfosfonati più potenti come lo zoledronato, è verosimile ipotizzare un progressivo

ampliamento della fascia d'età a rischio. Nello specifico, la comparsa di una MRONJ ad insorgenza spontanea è stata favorita dalla convergenza tra l'esposizione prolungata all'alendronato durante l'adolescenza e l'immunosoppressione cronica derivante dall'uso decennale di corticosteroidi. Come confermato dalle evidenze scientifiche, risulta essenziale garantire un rigoroso monitoraggio a lungo termine nei pazienti pediatrici sottoposti a trattamenti antiriassorbitivi, in particolare durante la fase di transizione verso l'età adulta; inoltre, laddove possibile, si raccomanda di completare un'accurata bonifica ed igiene dentale prima di qualsiasi terapia con farmaci antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici.

5.1.4 Chirurgia orale in pazienti trattati con antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici

L'ultima sezione della presente discussione va ad analizzare come i tessuti orali rispondano alle procedure odontoiatriche invasive, come le estrazioni dentarie, nei pazienti in corso di trattamento attivo con antiriassorbitivi e/o antiangiogenetici.

Nonostante il timore clinico che circonda la chirurgia orale nei pazienti esposti a terapie antiriassorbitive, i dati raccolti da questa revisione suggeriscono che l'uso di agenti modulatori dell'osso non costituirebbe una preclusione totale alla chirurgia orale nei pazienti pediatrici. Una coorte di 278 pazienti pediatrici analizzata da Chahine¹⁶ (2008) è stata monitorata durante la somministrazione di almeno un ciclo di pamidronato endovena; la maggior parte dei pazienti presentava una diagnosi di osteogenesi imperfetta, osteoporosi giovanile idiopatica, displasia fibrosa o patologie reumatologiche. Nessuno dei 278 pazienti ha sviluppato MRONJ, nonostante 113 di essi fossero stati sottoposti a estrazioni dentarie durante il periodo di trattamento.

Lo studio di Neal¹⁷ (2022) ha confermato la sicurezza della chirurgia orale valutando 122 pazienti trattati con zoledronato, pamidronato, denosumab o una combinazione di questi ultimi, senza che si registrasse alcun caso di MRONJ e

sottolineando l'importanza di un adeguato trattamento odontoiatrico preventivo all'inizio della terapia antiriassorbitiva. Inoltre, lo studio di Lasky²¹ (2024) su 178 pazienti conferma che, su oltre 250 estrazioni sia di denti decidui che permanenti, la guarigione alveolare e il rimodellamento osseo sono progrediti in modo del tutto normale (confermata anche dal case report di Villanueva²⁸).

In sintesi, sebbene le procedure odontoiatriche invasive (ossia con azione diretta sull'osso alveolare) e una scarsa igiene orale restino riconosciute come i principali fattori di rischio locali, gli studi retrospettivi su larga scala dimostrano che la guarigione alveolare dopo l'estrazione dentaria avviene senza complicanze nella quasi totalità dei casi analizzati. Di conseguenza, la terapia antiriassorbitiva/antiangiogenetica nei pazienti pediatrici non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia orale, a condizione che vengano rigorosamente applicati protocolli chirurgici atraumatici, un'adeguata profilassi antibiotica (laddove necessaria) e sia eseguita una corretta igiene orale, riducendo al minimo i fattori di rischio di patologia.¹⁵

5.1.5 Limiti dello studio

L'interpretazione dei risultati emersi dalla presente revisione della letteratura deve essere condotta tenendo in considerazione diversi limiti metodologici e intrinseci alla natura della popolazione oggetto di studio.

In primo luogo, la principale criticità risiede nella natura del disegno sperimentale degli studi inclusi. Infatti, la letteratura scientifica disponibile sull'impiego dei farmaci antiriassorbitivi in età pediatrica è costituita quasi esclusivamente da studi retrospettivi, case series o case report isolati. In molti casi, la terapia medica non è ben specificata, così come la via di somministrazione e la durata del trattamento. In buona parte degli studi si sono riscontrate lacune nei protocolli e nella caratterizzazione farmacologica. La marcata esiguità dei casi segnalati di osteonecrosi (MRONJ) in ambito pediatrico rende attualmente irrealizzabile la

conduzione di studi clinici controllati randomizzati (RCT) o di ampi studi prospettici di coorte focalizzati primariamente sulla complicità osteonecrotica.

In secondo luogo, si riscontra un'elevata eterogeneità nei protocolli posologici e terapeutici. L'indicazione al trattamento, la tipologia di molecola utilizzata (es. bisfosfonati endovena/os rispetto a denosumab), la dose cumulativa, la frequenza di somministrazione e la durata complessiva della terapia variano considerevolmente tra le diverse coorti e in relazione alla patologia di base (osteogenesi imperfetta, osteoporosi giovanile idiopatica, patologie oncologiche). Tale disomogeneità ostacola la stratificazione quantitativa del rischio e la conduzione di indagini rigorose.

Un ulteriore limite è rappresentato dagli studi con follow-up prolungato. Sebbene diversi lavori monitorino i pazienti durante l'accrescimento, il periodo di osservazione si interrompe spesso al raggiungimento della maturità scheletrica o al momento della transizione verso le cure dell'adulto. Poiché i bisfosfonati rimangono incorporati nella matrice ossea per molti anni, la reale incidenza di manifestazioni tardive di MRONJ — specialmente in risposta a manovre chirurgiche o traumi occlusali in età giovanile — potrebbe essere sottostimata.

Infine, va evidenziato che i criteri di stadiazione clinica della patologia fanno riferimento a position paper e raccomandazioni clinico-terapeutiche concepiti e definiti sulla popolazione adulta (AAOMS del 2022 e SIPMO-SICMF del 2024; *vedi introduzione*).

6.1 Conclusione

In conclusione, le terapie a base di antiriassorbitivi (bisfosfonati e denosumab) e/o antiangiogenici non sono incompatibili con procedure di chirurgia orale nei bambini, poiché, dall'analisi della presente letteratura e data la bassa percentuale di casi di MRONJ, tali procedure presentano un profilo di sicurezza favorevole e un rischio teorico estremamente ridotto. L'elevato turnover osseo e i processi di sviluppo e rimodellamento scheletrico sembrano offrire una barriera protettiva fondamentale contro la patologia rispetto agli adulti. Tuttavia, risultano essenziali l'adozione di protocolli chirurgici atraumatici, la profilassi antibiotica quando indicata e un rigoroso monitoraggio a lungo termine, in particolare durante la transizione all'età adulta. Sono necessari ulteriori studi per definire linee guida definitive, soprattutto per le nuove terapie a bersaglio molecolare come il denosumab. Quest'ultimo, infatti, rappresenta una criticità peculiare in età pediatrica: la sua sospensione a seguito di eventi avversi può innescare un'ipercalcemia da rebound sostenuta da un improvviso picco di riassorbimento osseo. Tale fenomeno richiede un attento monitoraggio metabolico e un approccio multidisciplinare integrato.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruggiero, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **80**, 920–943 (2022).
2. Pieretto, G., Dhelpra, I., Destro, E. & Bacci, C. Management of MRONJ: comparison between SIPMO–SICMF and AAOMS consensus statements and clinical-economic implications for the national health system. *Support. Care Cancer* **34**, 675 (2026).
3. Bedogni, A. *et al.* Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis.* **30**, 3679–3709 (2024).
4. Marx, R. E. *Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws: How to Diagnose, Prevent, and Treat It.* (Quintessence Publishing, Berlin, 2022).
5. Rasmusson, L. & Abtahi, J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int. J. Dent.* **2014**, 471035 (2014).
6. Gaudin, E., Seidel, L., Bacevic, M., Rompen, E. & Lambert, F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.* **42**, 922–932 (2015).
7. Ruggiero, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **72**, 1938–1956 (2014).

8. Campisi, G. *et al.* Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* **17**, 5998 (2020).
9. Yang, Q. *et al.* A novel variant of Osteogenesis imperfecta type IV and low serum phosphorus level caused by a Val94Asp mutation in COL1A1. *Mol. Med. Rep.* **17**, (2018).
10. A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia. Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: OSTEOGENESI IMPERFETTA - RNG060. (2012).
11. Orphanet: Osteoporosi giovanile idiopatica.
<https://www.orpha.net/it/disease/detail/85193>.
12. Brown, J. J., Ramalingam, L. & Zacharin, M. R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **68**, 863–867 (2008).
13. Stagi, S. *et al.* Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* **10**, 172–179 (2013).
14. Ngan, K.-K., Bowe, J. & Goodger, N. The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in children. A case report and literature review. *Dent. Update* **40**, 733–734, 736–738 (2013).
15. Rosales, H. D. *et al.* Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients-A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **12**, 1416 (2023).
16. Chahine, C. *et al.* Tooth Extraction Socket Healing in Pediatric Patients Treated with Intravenous Pamidronate. *J. Pediatr.* **153**, 719–720 (2008).

17. Neal, T. W. & Schlieve, T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in the Pediatric Population. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* **80**, 1686–1690 (2022).
18. Maines, E. *et al.* Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J. Bone Miner. Metab.* **30**, 434–438 (2012).
19. Malmgren, B., Aström, E. & Söderhäll, S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J. Oral Pathol. Med. Off. Publ. Int. Assoc. Oral Pathol. Am. Acad. Oral Pathol.* **37**, 196–200 (2008).
20. IERARDO, G., BOSSÙ, M., D'ANGELI, G., CELLI, M. & SFASCIOTTI, G. Bisphosphonates therapy in children with Osteogenesis imperfecta: clinical experience in oral surgery. *Oral Implantol.* **10**, 311–316 (2017).
21. Lasky, S. *et al.* The Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Children: Guidance for Antiresorptive Use in Pediatric Patients. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* **82**, 1285–1294 (2024).
22. Schwartz, S. Bisphosphonates, Osteonecrosis, Osteogenesis Imperfecta and Dental Extractions: A Case Series.
23. Milano, M., Wright, T. & Loechner, K. J. Dental implications of osteogenesis imperfecta: treatment with IV bisphosphonate: report of a case. *Pediatr. Dent.* **33**, 349–352 (2011).
24. Costa, F. W. G. *et al.* Clinical Aspects, Imaging Features, and Considerations on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Risk in a Pediatric Patient with Osteogenesis Imperfecta. *Case Rep. Dent.* **2014**, 384292 (2014).

25. Uday, S. *et al.* Osteonecrosis of the Jaw and Rebound Hypercalcemia in Young People Treated With Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, 596–603 (2018).
26. Manley, B., Neal, T., Indrakanti, S. & Schlieve, T. Spontaneous medication-related osteonecrosis of the jaws in a 23-year-Old. *Oral Maxillofac. Surg. Cases* **9**, 100289 (2022).
27. Innes-Taylor, D. & Adams, V. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a paediatric patient taking denosumab: a case report. *Br. Dent. J.* **236**, 453–456 (2024).
28. Villanueva, K., Barnard, K., Al-Jaddir, G., Khan, A. & Gillett, J. Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Paediatric Patients: A Case Report on Paediatric Patient Taking Multi- Antiresorptive Drug Therapy Undergoing Dental Extraction. (2024).
29. Alolayan, R. A. Comprehensive Dental Rehabilitation in a 6-Year-Old Child with Juvenile Focal Osteoporosis Receiving IV Bisphosphonate Therapy: A Case Report. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **17**, S3431 (2025).
30. Mohseni, S. O., Neal, T., Saeid, A. & Schlieve, T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in the Pediatric Population: A Systematic Review of Current Literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **84**, 571–577 (2026).
31. Thomas, J. G. & Ouanounou, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a narrative review of risk factors, diagnosis, and management. *Front. Oral Maxillofac. Med.* **5**, 31–31 (2023).
32. Fei, Y., Lai, G. Y. & Wang, J. Mandibular Osteonecrosis Involving Tooth Germ in Children: a Rare Case Report with a 6-year Follow-up. *Chin. J. Dent. Res.* **28**, 147–151 (2025).

33. Bayram, F., Fattahzade, S., Uzay, A. & Özkan, Y. Atypical presentation of medication-related osteonecrosis of the jaw in a young male patient undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Oral Oncol. Rep.* **8**, 100115 (2023).
34. Kaya, Z. *et al.* Concurrent Osteonecrosis of the Jaw and Hip in a Child With Severe Aplastic Anemia Undergoing Transplant. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **46**, e522–e523 (2024).
35. Giudice, A., Cristofaro, M. G., Barca, I., Novembre, D. & Giudice, M. Mandibular Bone and Soft Tissues Necrosis Caused by an Arsenical Endodontic Preparation Treated with Piezoelectric Device. *Case Rep. Dent.* **2013**, 1–4 (2013).
36. Nezafati, S., Ghavimi, M. A. & Yavari, A. S. Localized Osteomyelitis of the Mandible Secondary to Dental Treatment: Report of a Case. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects* **3**, 67–69 (2009).
37. Deshpande, A., Prasad, S. & Deshpande, N. Management of impacted dilacerated maxillary central incisor: A clinical case report. *Contemp. Clin. Dent.* **3**, S37–S40 (2012).
38. Chen, G. & Sung, P.-T. Gingival and localized alveolar bone necrosis related to the use of arsenic trioxide paste--two case reports. *J. Formos. Med. Assoc. Taiwan Yi Zhi* **113**, 187–190 (2014).
39. Liu, J. Safety and Efficacy of Denosumab in Children With Osteogenesis Imperfecta—the First Prospective Comparative Study.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio in primis la mia famiglia, in particolare i miei genitori per essersi spesi fino in fondo a questo lungo percorso e per avermi sostenuto nei momenti di prova.

Un doveroso ringraziamento va anche ai miei fratelli maggiori per i suggerimenti e i consigli per una buona vita universitaria, e alle relative moglie e compagna per il supporto in questo cammino.

Un pensiero speciale alla mia madrina, la zia Nadia, per avermi introdotto al mondo professionale e per avermi permesso di seguirla passo passo nel suo lavoro, facendomi appassionare sempre di più all'arte dell'odontoiatria.

A tutti gli amici, da quelli di sempre a quelli più "vicini", a chi se ne è andato e a chi è rimasto, va il mio più riconoscente ringraziamento. Ciascuno di voi ha contribuito in larghissima parte a questo percorso, e ognuno di voi è un tassello fondamentale della mia vita.

La mia più profonda gratitudine va ai famigliari e agli amici che non ci sono più, ma che dall'alto hanno vegliato e continueranno a vegliare su di me.