



THERMAE

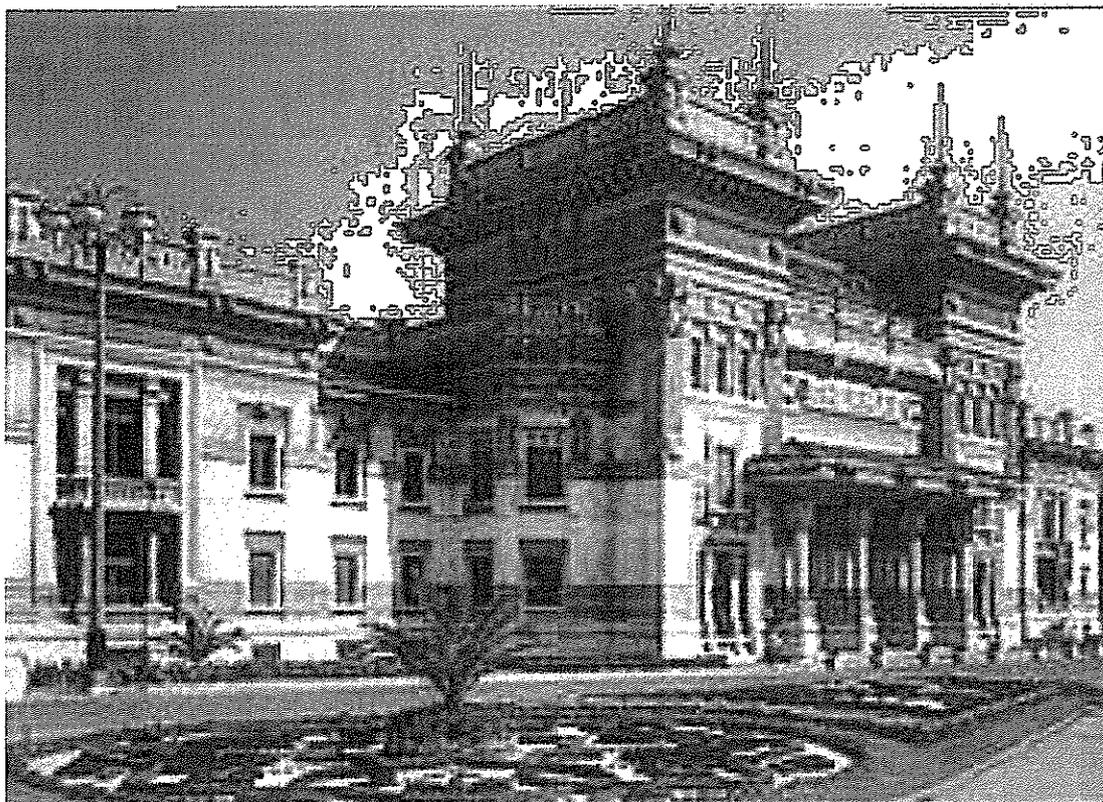
DI SALSOMAGGIORE



TREDICESIMO CONVEGNO DI TRAUMATOLOGIA CLINICA E FORENSE

20° Corso di Ortopedia, Traumatologia e Medicina Legale

**LE LESIVITÀ IN ORTOPEDIA, COMPLESSITA' CLINICA IN
PATOLOGIE ORTOPEDICHE E IN RIABILITAZIONE:
DAL PLANNING PREOPERATORIO ALLA STABILIZZAZIONE.
IL COMPLESSO RAPPORTO
FRA RISARCIMENTO E INDENNIZZO.
LEGGE GELLI-BIANCO: RESPONSABILITÀ VECCHIE E NUOVE
NELL'ACCERTAMENTO DELLA COLPA MEDICA**



Presidenti

F.M. Donelli, M. Gabrielli, G. Varacca

24-25 Novembre 2023

Palazzo dei Congressi - Salsomaggiore Terme (PR)



PROFILI DI RESPONSABILITA' NELLA OSTEONECROSI MANDIBOLARE DA FARMACI

Flavio Pertosa (1), Alice Bacchio (1), Francesco Baldari (1), Mario Gabbrielli (1)

(1) Scuola di Specializzazione in Medicina Legale, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e/o altri farmaci (MRONJ) 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”*¹⁴. Questa è ulteriormente suddivisibile in *BRONJ (Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw)* e *non-BRONJ (non Bisphosphonate Related OsteoNecrosis of the Jaw)* a seconda dell'induzione o meno della condizione mediante bifosfonati.

L'osteonecrosi della mandibola farmaco-relata è una condizione che può essere riconosciuta nel caso in cui un paziente sia/stato sottoposto a terapia a base di farmaci antiangiogenetici e/o inibitori del riassorbimento osseo, in possesso di segni clinici e radiologici di progressiva distruzione ossea, non sottoposto a radioterapia o affetto da una neoplasia primaria/secondaria mandibolare.

Dal punto di vista eziopatogenetico, l'osteonecrosi è causata dall'innesco di un processo multifattoriale basato su vari meccanismi d'azione del farmaco: i *bifosfonati (BP)* svolgono attività anti-riassorbitiva sul tessuto osseo, effetto anti-angiogenetico, effetto tossico su cellule diverse dagli osteoclasti, effetto amplificativo legato al deposito e successivo rilascio di molecole di BP a livello del tessuto osseo; i non bifosfonati invece agiscono o mediante un'azione anti-riassorbimento sul turnover osseo (*denosumab*, alternativa ai bifosfonati in quanto inibitore di RANK-L) o mediante un'attività anti-angiogenetica (farmaci antineoplastici *“biologici”*, *“target”*).

Tra i potenziali fattori di rischio per i danni farmaco-relati sono da prendere in esame, inoltre, la durata della terapia (con aumento direttamente proporzionale del rischio di malattia all'aumento della durata) e la modalità di somministrazione (a maggior rischio quella endovenosa).

Una delle peculiarità delle MRONJ è la localizzazione quasi esclusiva a livello di osso mascellare e mandibolare attribuibile all'elevato turnover delle ossa di tali distretti, alla vascolarizzazione terminale, alla peculiare microflora della cavità orale, ai costanti microtraumi masticazione-correlati e alla caratteristica interfaccia dento-alveolare (predisponente all'esposizione del tessuto osseo sottostante in caso di malattia dento-parodontale o chirurgia oro-dentale)¹⁵. Pertanto, le estrazioni dentarie risultano essere la più frequente causa scatenante, se si considera l'azione traumatica sull'osso durante la procedura con i fenomeni infettivi che ne conseguono; tuttavia, casi di osteonecrosi sono riportati anche in seguito a detartrasi o in corso di parodontite cronica.

Nella maggior parte dei casi l'osteonecrosi da bifosfonati si manifesta con una mancata o ritardata guarigione dopo un intervento di chirurgia orale; in alcuni casi, però, è possibile che insorga spontaneamente.

La diagnosi di MRONJ è basata su reperti clinici come l'esposizione ossea, mancata riparazione della mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra da irritazione del nervo alveolare inferiore o del nervo infraorbitario, ascesso odontogeno, asimmetria o mobilità preternaturale della mandibola, dolore di origine dentale e/o osseo, fistola

¹⁴ Campisi G., Bedogni A., Fusco V. *“Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione”*. SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale) - SIPMO (Società di Patologia e Medicina Orale). 2020.

¹⁵ Marc Baltensperger. *“Osteomyelitis of the Jaws”*. In: (Eds) S, editor. 2009. p. 5–36.

mucosa o extra-orale, mentre esami radiologici (OPT e TC) sono fondamentali per la conferma diagnostica.

Con le indagini strumentali è possibile identificare segni precoci (erosione corticale, ispessimento della cresta alveolare e sclerosi della lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, sequestro e slargamento dello spazio parodontale; mediante la TC è possibile inoltre rilevare ispessimento trabecolare ed osteosclerosi midollare focale) e segni tardivi di ONJ (frattura patologica, ispessimento del canale del nervo alveolare inferiore, osteosclerosi diffusa, radiopacità del seno mascellare, reazione periostale; mediante la TC è possibile inoltre rilevare fistola oro-antrale, oro-nasale o muco-cutanea, osteolisi estesa al seno mascellare).

Sulla base di tali criteri è possibile parlare di “*MRONJ sospetta*” (paziente sotto farmaci a rischio in possesso di un segno/sintomo) o di “*MRONJ certa*” (concomitante presenza di almeno un segno/sintomo specifico e di un tipico quadro radiologico), quest’ultima distinguibile a sua volta in:

- STADIO 1: ONJ focale (limitazione dell’interessamento osteolitico al processo dento-alveolare con almeno un segno/sintomo).
- STADIO 2: ONJ diffusa (estensione dell’interessamento osteolitico fino al processo basale con almeno un segno/sintomo).
- STADIO 3: ONJ complicata (estensione dell’interessamento osteolitico al seno mascellare con possibile frattura patologica, fistola extraorale, fuoriuscita di liquido dal naso, mobilità preternaturale della mandibola).

Per gestire al meglio l’osteonecrosi mandibolare il metodo migliore è mediante misure preventive come una valutazione dello stato di salute dento-parodontale (prima dell’assunzione dei farmaci ONJ-relati nei pazienti oncologici, entro i primi sei mesi di terapia con tali farmaci per i pazienti con patologia osteometabolica) e periodici controlli odontoiatrici, al fine di preservare la salute orale. In caso di necessità di una procedura invasiva odontoiatrica è opportuna una sospensione cautelare dei farmaci ONJ-relati prima e dopo la sua esecuzione.

Per quanto riguarda l’approccio terapeutico, è possibile agire sia conservativamente che chirurgicamente a seconda della gravità della malattia.

La prima strategia è basata sull’utilizzo di farmaci per il controllo dell’infezione (antibiotici topici, collutorio a base di clorexidina) e del dolore (FANS, oppioidi, ketamina, neurolettici) allo scopo di stabilizzare il quadro clinico e, qualora disponibile, rallentare l’ulteriore progressione del quadro¹⁶ mediante la pratica di biostimolazione (ozonoterapia, laserterapia, ossigenoterapia iperbarica). La seconda strategia è invece riservata alle forme avanzate di MRONJ o a quelle refrattarie al trattamento conservativo¹⁷, consistendo nella completa rimozione del tessuto osseo sede di ONJ per mezzo di tecniche via via più aggressive (osteoplastica di superficie, curettage dento-alveolare, sequestrectomia, chirurgia resettiva) a seconda della gravità del quadro riscontrato.

Al fine di valutare il danno biologico a seguito di MRONJ è necessario prendere in esame molteplici aspetti, in particolar modo negli stadi più avanzati, quali il pregiudizio estetico, il danno alle capacità masticatoria e fonatoria ed il danno psichico tenendo conto del grado di emendabilità del deficit funzionale, il tutto senza trascurare le eventuali difficoltà riabilitative correlate. Per i casi più gravi, come ad esempio un’estesa lacuna ossea con perdita di numerosi elementi dentari con associata

¹⁶ Ruggiero SL., Dodson TB., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938– 56. Doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.

¹⁷ Khan AA., Morrison A., Kendler DL., Rizzoli R., Hanley DA., Felsenberg D., et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Den*

sofferenza neuro-psichica e riverberi di carattere fisionomico, appare congrua una valutazione del danno sino al 35% ¹⁸.

Le figure sanitarie coinvolte in caso di danno da responsabilità professionale a seguito di mancanza/errata conoscenza e/o informazioni aggiornate per una corretta gestione sono sia i medici prescrittori che gli odontoiatri ¹⁹. A tal fine sarebbe opportuna una campagna informativa capillare nei confronti dei prescrittori con lo scopo di diagnosi precoce e trattamento conservativo, qualora possibile, per mezzo di un approccio obiettivo e standardizzato, senza tuttavia escludere i pazienti, in quanto una loro inadempienza dimostrabile renderebbe possibile assolvere da ogni responsabilità il personale sanitario in causa.

¹⁸ Linee guida per la valutazione medico-legale del danno alla persona in ambito civilistico, Giuffrè Editore, edizione 2016, accreditate scientificamente dalla Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni (SIMLA).

¹⁹ Aversa M., Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of Jaws : Medico-Legal liability profiles. Tagete-Archive of Legal Medicine and Dentistry 4-2010 Year XVI.