

## OSTEONECROZA MAXILARELOR INDUSĂ DE BIFOSFONAȚI: REVISTA LITERATURII

Daniela Trandafir, Violeta Trandafir

Clinica de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

**BISPHOSPHONATES-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAWS: A LITERATURE REVIEW (Abstract):** Bisphosphonates are a group of therapeutic agents with a pyrophosphate-like chemical structure and clinical application related to the antiosteolytic and antiangiogenic effects. Bisphosphonates oral administration regimens are widely used to treat osteoporosis, while intravenous regimens for the treatment of metastatic bone disease complications or primary osteolytic pathology. However, bisphosphonates are known as therapeutic agents that decrease the effects of hypercalcemia in malignant disease or relieve pain associated with various bone pathologies. Review of medical literature in the last 10 years reveals that osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy has been described especially in patients who were administered intravenous form and is generally linked with a traumatic factor (tooth extraction). It also shows that there is an increase in cases of bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws in patients using long-term oral preparations, which supports the hypothesis of a cumulative effect of these products involved in disease pathogenesis. Medical literature refers to different treatment regimens of this new clinical entity (discontinuation of bisphosphonate therapy, surgical debridement/resection for longer-term palliation of infection and pain, hyperbaric oxygen therapy, broad-spectrum oral antibiotics) but there is no standardized treatment protocol universally accepted. Given the insufficient knowledge pathogenesis of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw and the potency of different types of bisphosphonates used today in medical practice, prevention of this condition is considered superior to treatment, recommending appropriate procedures are carried out to ensure a good dental-periodontal status before starting treatment with bisphosphonates.

KEY WORDS: BISPHOSPHONATES, OSTEONECROSIS, JAWS

SHORT TITLE: Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws

HOW TO CITE: Daniela Trandafir, Violeta Trandafir [Bisphosphonates-induced osteonecrosis of the jaws: a literature review]. *Jurnalul de chirurgie (Iasi)*. 2012; 8(2): 118-130

### INTRODUCERE

Osteonecroza maxilarelor indusă de bifosfonați este patologia reprezentată de ariile necrotice dureroase vizibile în cavitatea orală, la nivelul maxilarului sau mandibulei, apărute spontan sau induse chirurgical (de regulă, după extracției dentare), cu o evoluție de peste 8 săptămâni, fără tendință la vindecare, semnalate la pacienții tratați cu medicamente din grupul bifosfonaților și care nu au efectuat radioterapie pe segmentele cap-gât [1, 2, 3].

Revizuirea literaturii medicale internaționale din ultimul deceniu (2001-2010) semnaleză o creștere a incidenței osteonecrozei maxilarelor relaționată cu tratamentele cu bifosfonați, încercându-se o stadializare a leziunilor din această entitate clinică nouă, precum și schițarea unor protocoale adecvate de profilaxie și tratament [1, 4, 5, 6].

În această lucrare, prin prisma trecerii în revistă a unor reprezentative raportări de cazuri sau serii de cazuri din literatura medicală accesibilă, sintetizăm principalele aspecte legate de structura,

Received date: 23.11.2011

Accepted date: 19.04.2011

Correspondence to: Daniela Trandafir, MD, PhD,

Clinica de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială, Spitalul “Sf. Spiridon”, Bulevardul Independenței nr. 1, cod 700111, Iași, Romania.

e-mail: trandafir.daniela@gmail

mecanismele de acțiune și indicațiile terapeutice ale bifosfonaților, dar și datele actuale privind managementul osteonecrozei maxilarelor asociată bifosfonaților care trebuie să fie cunoscute atât de prescriptorii acestor medicamente (oncologi, endocrinologi, hematologi) cât și de chirurgii maxilo-faciali sau medicii dentiști cărora li se adresează în cele din urmă pacienții cu astfel de complicații induse medicamentos.

### **INDICAȚII TRATAMENT CU BIFOSFONAȚI**

Bifosfonații reprezintă un grup de agenți farmacologici care inhibă resorbția osoasă, efectele lor principale antiosteolitice și antiangiogenice antrenându-le aplicabilitatea clinică în variate afecțiuni [7]. Actualmente, bifosfonații cu administrare orală sunt larg utilizați în tratamentul osteoporozei [4, 8, 9, 10, 11], iar bifosfonații cu regim de administrare intravenoasă sunt folosiți în tratamentul bolii metastatice osoase (consecutive tumorilor maligne de sân, prostată, plămân sau rinichi) sau a patologiei osteolitice osoase primare (mielom multiplu, boala Paget osoasă) ori pentru ameliorarea efectelor hipercalcemiei din afecțiunile maligne precum și a durerilor asociate din patologia osoasă osteolitică [12, 13, 14, 15, 16].

### **STRUCTURA ȘI MECANISMUL DE ACȚIUNE AL BIFOSFONAȚILOR**

Bifosfonații, analogi sintetici ai pirofosfatului, conțin o structură fosfat-carbon-fosfat (P-C-P) cu două lanțuri laterale R1 și R2 atașate la atomul de carbon [7]. Lanțul R1 (care în mod obișnuit este o grupare hidroxil) îi conferă acestui compus chimic o afinitate crescută pentru calciu (atât circulant cât și de la suprafața osoasă), fără a avea însă un efect anti-resorbțiv. Această afinitate poate fi atât de mare încât administrarea intravenoasă a bifosfonaților poate chela calciul elementar circulant, conducând la o hipocalcemie semnificativă. Lanțul R2 este cel care asigură potența anti-resorbțivă osoasă a bifosfonaților și

durata de acțiune, determinându-le eficiența [17]. Modificările realizate în alcătuirea lanțurilor laterale permit multe variații structurale, conferind fiecărui tip de bifosfonat caracteristici chimice, fizico-chimice și biologice proprii. Astfel, se poate concluziona că extrapolarea către ceilalți bifosfonați a rezultatelor privind activitatea și efectele unui compus bifosfonat trebuie făcută cu precauție [18]. Puterea acestor medicamente a crescut cu fiecare generație succesivă prin alungirea lanțului lateral R2 (cu o grupare amino), cea de-a treia grupare amino introdusă conferind generații a treia de bifosfonați o potență de 10000 de ori mai mare față de prima [tabel I].

Structura 3D a bifosfonaților permite chelarea ionilor metalici bivalenți, cum ar fi cel de  $Ca^{2+}$ , astfel încât acești compuși vor fi rapid eliberați din circulație combinându-se apoi cu hidroxiapatita din situsurile cu remodelare osoasă activă [19].

După structura chimică și mecanismul molecular de acțiune, bifosfonații se împart în două clase: bifosfonații simpli și bifosfonații conținând azot (gruparea amino) [4]. Bifosfonații simpli (Clodronat, Etidronat, Tiludronat) sunt încorporați în osteoclaste, unde se condensează cu adenosin-monofosfatul, metabolitul rezultat astfel acumulându-se intracelular. Inhibarea numeroaselor enzime intracelulare va fi urmată de întreruperea funcțiilor celulare și, în consecință, de apoptoză (pierderea celulelor). Așadar, bifosfonații simpli acționează ca niște precursori ai substanțelor medicamentoase, care se convertesc în metaboliți activi doar după absorbția lor de către osteoclaste. Citotoxicitatea cumulativă a bifosfonaților simpli inhibă resorbția osoasă prin apoptoza osteoclastelor. Bifosfonații conținând azot (care sunt mai puternici decât cei simpli) - cum ar fi: Pamidronat, Risedronat, Zoledronat, Alendronat - inhibă sinteza sterolilor pe calea mevalonatului inducând deci apoptoza osteoclastelor și resorbția osoasă printr-un mecanism diferit de cel folosit de bifosfonații simpli.

Activitatea metabolică osoasă este afectată de către bifosfonați la nivelurile: tisular, celular, molecular [20, 21]. La nivel tisular, markerii biochimici au demonstrat o reducere a turnover-ului și resorbției osoase. Alterarea formării osoase este dictată de gradul inhibării turnover-ului osos, dată fiind legătura strânsă dintre cele două procese. La nivel celular, bifosfonații interesează osteoclastele, împiedicând funcționalitatea lor în diferite moduri: inhibă recrutarea osteoclastelor, reduc durata vieții osteoclastelor și inhibă activitatea acestor celule la suprafața osoasă. Astfel, resorbția osoasă este afectată. În ce privește nivelul molecular, studiile publicate sugerează că funcția osteoclastelor este alterată de interacțiunea bifosfonaților fie cu un receptor celular de suprafață, fie cu o enzimă intracelulară [20].

Există de asemenea dovezi că bifosfonații ar acționa și într-un mod indirect asupra osteoclastelor, prin efectul lor asupra osteoblastelor [22]. Reinholz a studiat activitatea bifosfonaților în ce privește proliferarea celulară și formarea osoasă pe culturi de osteoblaști embrionari, observând că Pamidronatul reduce proliferarea osteoblaștilor în timp ce secreția colagenului de tip I și activitatea fosfatazei alcaline cresc odată cu mărirea dozei medicamentului. Același cercetător a comparat un alt bifosfonat mai puternic (Zoledronat) cu unul

simplicu (Etidronat), folosind parametrii de studiu menționați mai sus, concluzionând că în privința inhibării proliferării celulare Zoledronatul are potență echivalentă cu concentrațiile mai mari de Etidronat. Diferența a fost explicată prin reducerea concentrației ionului bivalent liber de către Etidronat, acțiunile bifosfonaților mai puternici (Pamidronat, Zoledronat) fiind realizate printr-o acțiune mai directă asupra osteoblaștilor.

Acești analogi mai puternici cresc și rata formării osoase a osteoblaștilor fetalii umani, în timp ce Etidronatul nu are niciun efect în acest proces. Rezultatele relatate mai sus pot explica diferențele „in vivo” dintre puterea noii generații de bifosfonați și respectiv Etidronat.

Odată cu integrarea bifosfonaților în oase, aceștia nu pot fi eliberați decât prin distrucția osului în timpul turnover-ului osos fiziologic.

Timpul lor de înjumătățire la nivelul oaselor pe modelele experimentale de tip șoareci și șobolani variază între 3 și 12 luni, comparativ cu specia umană unde poate depăși și 10 ani [18]. În plus, stabilitatea „in vivo” a legăturii P-C-P față de căldură, efectul agenților chimici și hidroliza enzimatică reprezintă o dovadă a non-metabolizării bifosfonaților.

**Tabel I** Potența relativă a diferiților bifosfonați

Tipul de Bifosfonat	Denumirea comercială	Potența relativă
Acidum Etidronicum	Didronel	1
Acidum Tiludronicum	Skelid	50
Acidum Alendronicum	Fosamax	1000
Acidum Risedronicum	Actonel	1000
Acidum Ibandronicum	Boniva	1000
Acidum Pamidronicum	Aredia	1000-5000
Acidum Zoledronicum	Zometa	>10000

După Pampu et al, 2010

Dintre aspectele discutate în acest subcapitol, se impun a fi subliniate câteva pentru înțelegerea patogeniei osteonecrozei maxilarelor asociată terapiei cu bifosfonați: 1) analogii sintetici ai pirofosfaților naturali, cunoscuți sub denumirea de bifosfonați, au mai mulți reprezentanți, cei mai puternici în ce privește inhibarea resorbției osoase fiind cei de tip amino-fosfonați (Alendronat – Fosamax, Risedronat – Actonel, Pamidronat – Aredia, Ibandronat – Boniva, Zoledronat – Zometa); 2) bifosfonații sunt excretați direct prin rinichi, fără a suferi vreo alterare metabolică și au o mare afinitate față de cristalele de hidroxiapatită; 3) întrucât bifosfonații sunt încorporați în oase fără a fi degradați, sunt recunoscuți ca medicamente remarcabil de persistente (pentru Alendronat, perioada de înjumătățire la nivelul oaselor este de cca 12 ani); 4) acumularea bifosfonaților la nivelul situsurilor de activitate osoasă intensă prin legarea de hidroxiapatită determină creșterea rezistenței acestor situsuri la distrugerea de către osteoclaste; 5) bifosfonații ajung în alcătuirea oaselor cu ajutorul osteoclastelor, unde interferează cu anumite procese biochimice, reducând supraviețuirea acestor celule și ajustând transformarea osteoblastelor în osteoclaste [23]; 6) prin inhibarea dezvoltării și activității migratorii a osteoclastelor, bifosfonații induc apoptoză, scăzând astfel resorbția osoasă fără a afecta însă mineralizarea osoasă [24,25,26]; 7) bifosfonații conținând azot mediază inhibarea resorbției osoase în moduri dependente de doză: la concentrații scăzute de bifosfonați - prin modificarea structurii osteoclastelor, la concentrații mai mari prin inhibarea diferențierii osteoclastelor iar la concentrații excesive - prin apoptoză osteoclastelor.

#### **PATOGENIA OSTEONECROZEI MAXILARELOR INDUSĂ DE BIFOSFONAȚI**

Actualmente, patogenia osteonecrozei maxilarului și mandibulei relaționată cu terapiile cu bifosfonați nu este complet cunoscută, dar se știe că acest grup

de agenți terapeutici alterează angiogeneza și microarhitectura osoasă [14]. În plus, inflamația mucoasei orale, ca răspuns la flora bacteriană locală, poate iniția o „cascadă” de evenimente care culminează cu osteonecroza. Dacă se ține seama și de predispoziția genetică în ceea ce privește polimorfismul metabolizării osoase dar și a metabolizării medicamentelor, se poate afirma că modelul patogenetic al osteonecrozei maxilarelor indusă de bifosfonați este multifactorial. Întrucât incidența reală a acestei entități clinice nu este cunoscută în populația generală, există posibilitatea unor mecanisme patologice mai complexe, deocamdată insuficient clarificate.

Odată administrați, bifosfonații par să se acumuleze la nivelul maxilarului și mandibulei, datorită fiziologiei asociate acestor părți ale scheletului – grad înalt de vascularizare și de remodelare zilnică la nivelul ligamentelor periodontale ale dinților [4]. Mai mult, natura cronică a afecțiunilor dentare invazive și tratamentele pe care le necesită acestea sunt în legătură cu o localizare în care osul adiacent este protejat de o mucoasă acoperitoare foarte subțire [27]. Fragilitatea acestei bariere mucozale este demonstrată de cazurile cu sechestrare la nivelul feței linguale a mandibulei în formele ușoare de osteonecroză a maxilarelor indusă de bifosfonați [28]. Această constatare poate explica parțial de ce osteonecroza relaționată de folosirea bifosfonaților se manifestă cu precădere la nivelul maxilarelor și nu în alte situsuri ale scheletului [2].

În esență, există două teorii principale care încearcă să fundamenteze mecanismele acestei complicații a terapiei cu bifosfonați. Prima teorie explică patogenia bolii prin efectul osteoclastic-inhibitor al bifosfonaților asupra remodelării osoase și a turnover-ului osos. În cazurile de osteoporoză, controlul moderat exercitat de bifosfonați (și nu cel curativ) are un efect mai puțin restrictiv asupra funcției osteoclastului. Dacă aceste medicamente nu sunt administrate perioade lungi de timp,

care să conducă la un efect cumulativ, nu se observă o prevalență semnificativă a expunerii osoase în aceste cazuri [4]. Produsele administrate intravenos, care se folosesc în tratamentul bolii metastatice osoase, inhibă ireversibil osteoclastele prin întreruperea căii mevalonatului, toxicitatea rezultantă conducând la apoptoza osteoclastelor [2]. Astfel, tumorile maligne nu mai pot activa osteoclastele, fiind împiedicată resorbția osoasă. Osteoblastele și osteocitele au o durată de viață de cca 150 zile. Dacă la dispariția lor nu există resorbție osteoclastică a matricei minerale (care ar elibera proteinele morfogenetice osoase, factorul insulin-like inducând producția de celule stem a osteoblaștilor), atunci osteonul devine acelular și necrotic. Ulterior, se produce o involuție a vaselor de sânge, osul devenind avascular. De asemenea, orice mecanism care are ca rezultat întreruperea continuității mucoasei acoperitoare va expune osul necrotic, fără a exista tendință la vindecare.

Cea de-a doua teorie susține că inhibarea neoangiogenezei de către bifosfonați va conduce la pierderea vaselor de sânge de la nivelul maxilarelor și, implicit, la necroza avasculară. În „vitro” și pe modelul animal experimental (șobolan) s-a dovedit că Pamidronatul și Zoledronatul inhibă angiogeneza, împiedicând formarea capilarelor și factorul epitelial de creștere [20]. De aceea, unii cercetători subliniază importanța folosirii efectului antiangiogenic principal al bifosfonaților în afecțiunile maligne osteolitice. Acest efect terapeutic pozitiv poate fi mai bine analizat, datorită incidenței în creștere a osteonecrozei maxilarelor la pacienții care folosesc generații mai noi de bifosfonați [15]. Wood a demonstrat atât în „vitro” cât și în „vivo” stoparea evidentă a angiogenezei de către Zoledronat, în funcție de doză. De reținut totuși că Talidomida (cu o capacitate angiogenică mult mai mare) nu a provocat osteonecroza oaselor maxilare [2], ceea ce ne face să înțelegem că apariția osteonecrozei maxilarelor indusă

medicamentos nu este încă pe deplin elucidată.

Pe de altă parte, osteonecroza în prezența traumatismelor apare ca o consecință a reducerii de către bifosfonați a remodelării osoase și a fluxului sanguin, ceea ce împiedică un răspuns adecvat în fața unei cereri fiziologice crescute. Bifosfonații combinați cu steroizi exogeni și estrogeni reprezintă adevărați factori de stres osos, care pot înclina balanța în favoarea osteonecrozei [29]. În modelul obișnuit de descriere al bolii ischemice osoase, și anume cel de tromboză multifactorială, asemenea medicamente sunt percepute ca fiind unul dintre factorii incriminați producerea trombozei. Alterarea metabolismului osos în combinație cu un traumatism chirurgical la nivelul maxilarelor sau cu un traumatism legat de protezele dentare incorect adaptate pot fi factorii-cheie în apariția osteonecrozei maxilarelor relaționată de bifosfonați [30]. Numeroși autori au raportat cazurile în care extracțiile dentare au fost evenimentele care au precipitat dezvoltarea osteonecrozei maxilarelor la pacienții care urmau tratamente cu bifosfonați [2,11,20,31,32]. Prezentarea în literatura medicală și a unor cazuri care au apărut în afara extracțiilor dentare adâncește însă „lacuna” cunoștințelor actuale despre spectrul efectelor bifosfonaților asupra metabolismului osos, vascularizației și comorbidităților asociate, inclusiv asupra medicamentelor folosite în paralel [4,27].

Așadar, este de reținut că osul alveolar al maxilarelor depinde mai mult decât oricare alt os de remodelarea prin resorbție osoasă osteoclastică; ratele de remodelare pentru osul alveolar, canalul mandibular și marginea bazilară a mandibulei sunt cu mult mai mari decât ale tibiei, de exemplu (de 10, 5 și respectiv 3,5 ori). Această constatare poate explica de ce hipermineralizarea apare mai întâi la nivelul laminei dura, ariile vecine dintelui fiind cele mai susceptibile la osteonecroză. O revizuire sistematică a cazurilor raportate a concluzionat că 60% dintre cazurile de osteonecroză a maxilarelor relaționată de

bifosfonați au apărut după o extracție dentară sau o altă procedură de chirurgie dento-alveolară [27]. Infecțiile sau traumatismele locale, cum ar fi cele produse de protezele dentare incorect adaptate, pot de asemenea precipita osteonecroza maxilarelor.

Cu toate că dovezile care incriminează bifosfonații în dezvoltarea osteonecrozei maxilarelor sunt din ce în ce mai multe, nu trebuie omis rolul pe care alte medicamente antiangiogenice sau chiar bolile de bază (afecțiunile maligne, osteoporoză) îl pot avea în patogenia acestei noi entități clinice [33]. Conform studiilor publicate, cei mai mulți pacienți care au fost diagnosticați cu osteonecroză a maxilarelor relaționată cu tratamentele cu bifosfonați au urmat și terapii cu corticosteroizi sau chimioterapie [34]. În realitate, este imposibil de analizat contribuția relativă a regimurilor de chimioterapie administrate, datorită diversității și sincronizării lor; de asemenea, nu există un regim standardizat pentru utilizarea corticosteroizilor în tratamentul patologiilor osoase. Revizuirea literaturii nu poate oferi o explicație plauzibilă în ceea ce privește rolul chimioterapiei în dezvoltarea osteonecrozei maxilarelor indusă de bifosfonați, dar imunosupresia pare să fie incriminată în apariția acestei complicații la pacienții care au efectuat atât chimioterapie cât și tratament cu bifosfonați, fără a putea dovedi clar un efect sinergic între aceste două clase de medicamente [35].

Exceptând bifosfonații, ceilalți potențiali factori de risc includ: corticosteroizii, coagulopatiile, consumul abuziv de alcool, fumatul și infecțiile [14]. În studiul publicat de Pires [33], 64% dintre pacienți aveau anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie în momentul diagnosticării osteonecrozei maxilarelor indusă de bifosfonați. Scăderea numărului de elemente figurate ale sângelui și prezența imunosupresiei sunt aspecte comun regăsite printre pacienții care urmează tratamente cu bifosfonați, ambele putând favoriza infecția osoasă și osteonecroza; de altfel, infecțiile

orale pot conduce la soluții de continuitate ale mucoasei orale, crescând riscul de osteonecroză în ariile afectate. În tabelul II sumarizăm factorii de risc incriminați în apariția osteonecrozei maxilarelor [27].

**Tabel II.** Factori de risc pentru osteonecroza maxilarelor

Radioterapie pe segmentele cap-gât
Tratament cu corticosteroizi
Igienă orală precară (carii dentare, parodontopatii)
Tipul de bifosfonați (Zoledronat>Pamidronat>alți bifosfonați)
Proteze dentare
Durata terapiei cu bifosfonați
Istoric de traumatism dento-parodontal
Anomalii (exostoze)
Intervenții chirurgicale dento-alveolare, alveoloplastii
Mielom multiplu, stadiu avansat
Neoplasm mamar metastazat
Neoplasm mamar incipient asociat tratamentului cu inhibitori de aromatază
Osteoporoză
Status imunocompromis (infecție HIV)
Expunere la agenți chimici (fosfor, mercur)
Statusuri protrombotice
Diabet zaharat
Fumat

*După Woo et al, 2006*

## ASPECTE CLINICE ȘI IMAGISTICE ALE OSTEONECROZEI MAXILARELOR INDUSE DE BIFOSFONAȚI

Apariția osteonecrozei la nivelul maxilarului sau mandibulei reprezintă o importantă deteriorare a calității vieții unui pacient. Mai frecvent, leziunile se localizează la nivelul corpului mandibulei, unde se descriu arii osoase denudate, necrotice expuse în cavitatea orală, fără tendință la vindecare de cca 8-12 săptămâni [1]. Simptomele sunt aproape imperceptibile sau ușoare la debutul afecțiunii, dar cu timpul devin severe, prin delimitarea unor sechestre osoase mari, supurații adiacente, fistule cutanate sau mucoase, dureri continue și intense. Ruggiero a propus clasificarea afecțiunii în trei stadii clinice [36]. Stadiul 1, asimptomatic, se caracterizează prin arii necrotice osoase, expuse în cavitatea orală. Stadiul 2 asociază ariilor necrotice osoase

expuse simptomul de durere sau semne de tumefiere inflamatorie a părților moi ori de infecție secundară. În stadiul 3 pacienții prezintă arii necrotice osoase dureroase expuse în cavitatea orală, semne inflamatorii ale țesuturilor moi adiacente sau infecții secundare dificil de tratat prin antibioterapie orală sau endovenoasă, fistule cutanate, fracturi osoase sau suprafețe necrotice întinse care necesită tratament chirurgical.

Pe lângă elementele clinice, susținerea diagnosticului de osteonecroză a maxilarelor necesită și un studiu radiologic al oaselor implicate. În stadiile precece nu există modificări radiografice semnificative. În stadiile 2 și 3, radiografiile relevă imagini de osteoliză care se extind dincolo de ariile aparent afectate, acestea fiind vizibile doar atunci când o mare parte din osul mineralizat s-a pierdut. Aceste imagini fac posibil diagnosticul diferențial cu osteomielita, mielomul multiplu sau boala metastatică osoasă. În cele mai multe dintre cazurile severe sunt necesare și studii computertomografice sau gamagrafii osoase pentru a putea stabili extensia leziunilor și implicarea structurilor anatomice adiacente [37].

În general, diagnosticul de osteonecroză a maxilarelor asociată terapiei cu bifosfonați este un diagnostic clinic, considerând aria osoasă expusă din regiunea maxilo-facială cu o durată de peste 8 săptămâni, în absența radioterapiei maxilarelor [6]. Dacă aria necrotică osoasă expusă în cavitatea orală are o evoluție clinică declarată de până în 8 săptămâni, necesită urmărire clinică pentru a decela cicatrizarea soluției de continuitate de la nivelul părților moi. Se obișnuiește ca astfel de cazuri să fie declarate ca fiind „suspecte” de osteonecroză. De asemenea, este important de efectuat diagnosticul diferențial al acestor leziuni, incluzând aici și ulcerarea cu sechestrare spontană de la nivelul feței linguale a mandibulei [28,38,39,40,41,42]. Sechestrarea spontană este un proces patologic autolimitat și mai puțin agresiv, care se poate dezvolta în absența unui factor declanșator evident și se caracterizează prin

os necrotic expus la nivelul feței linguale a mandibulei, în dreptul crestei milohioidiene. Leziunile pot fi asemănătoare cu cele decelate în osteonecroza maxilarelor indusă de bifosfonați. Această condiție clinică autolimitată se remite spontan în aproximativ 3 zile – 12 săptămâni. Alte afecțiuni care prezintă arii de expunere osoasă în cavitatea orală includ: boala parodontală, afecțiuni maligne locale, osteonecroza maxilarelor secundară radioterapiei. De asemenea, traumatismele pot determina apariția ariilor osoase expuse în cavitatea orală, necesitând urmărire clinică corespunzătoare [36, 43, 44]. Biopsia intraorală se poate efectua atunci când este suspectată o leziune cu caractere maligne. De reținut că, imaginile radiologice nu sunt de mare ajutor în stadiile precece ale osteonecrozei maxilarelor, iar modificările decelate nu sunt specifice sau diagnostice pentru osteonecroza maxilarelor asociată terapiei cu bifosfonați.

#### **ASPECTE ALE PROFILAXIEI OSTEONECROZEI MAXILARELOR ASOCIATĂ TERAPIEI CU BIFOSFONAȚI**

Analiza unor ghiduri internaționale de practică medicală, bazate pe cele mai bune date publicate dar și pe opiniile experților din întreaga lume implicați în prevenția și managementul osteonecrozei maxilarelor relaționată cu terapiile cu bifosfonați, permite enumerarea unor conduite generale recomandate [1,6]. Studiile publicate până la această dată nu au găsit răspunsul documentat în privința posibilității de a preveni osteonecroza maxilarelor indusă de bifosfonați la cei care prezintă (sau nu) factori de risc. Astfel, la pacienții care primesc terapii cu bifosfonați, medicii trebuie să le sublinieze importanța menținerii unei bune igiene a cavității orale, să încurajeze limitarea consumului de alcool și oprirea fumatului (la cei cu un risc înalt de a face osteonecroză de maxilare) și să discute deschis despre posibilitatea apariției acestei complicații cu pacienții cărora li s-a

recomandat terapia cu bifosfonați pentru o indicație non-oncologică [1,43,45].

În particular, pentru pacienții oncologici care primesc doze mari de bifosfonați (frecvent pe cale intravenoasă) – și unde riscul apariției osteonecrozei maxilarelor este substanțial mai mare – se recomandă ca pacienților să le fie furnizate informații mai specifice despre această terapie.

În tabelul III am sistematizat conduitele profilactice recomandate în

privința pacienților oncologici cărora li se vor prescrie terapii cu doze înalte de bifosfonați administrați endovenos [6,46,47,48].

În tabelul IV sunt redate principalele conduite profilactice în privința osteonecrozei maxilarelor la pacienții diagnosticați cu osteoporoză și care vor urma terapii orale sau parenterale cu bifosfonați [6,45].

**Tabel III.** Atitudini ce pot preveni osteonecroza maxilarelor la pacienții oncologici adresați terapiilor cu bifosfonați

CONTEXTUL CLINIC	CONDUITA RECOMANDATĂ
Înainte inițierii terapiei intravenoase cu bifosfonați	Examen clinic complet al cavității orale și efectuarea ortopantomografiei
Necesitatea unor proceduri invazive (extracții dentare, intervenții de chirurgie dento-alveolară) la pacienții oncologici	Vor fi efectuate înaintea începerii terapiei cu bifosfonați (pentru obținerea unei stări de sănătate optime a cavității orale) – dacă starea generală a pacientului permite întârzierea terapiei cu bifosfonați; Conduita este valabilă și pentru cazurile pediatrice
Necesitatea unei proceduri dentare invazive de urgență la pacienți oncologici care primesc deja terapie cu bifosfonați	Va fi efectuată procedura respectivă (întrerupând tratamentul cu bifosfonați pe durata vindecării postoperatorii) – dacă starea generală permite acest lucru
Necesitatea unei proceduri dentare invazive non-urgente la pacienți oncologici care primesc deja terapie cu bifosfonați	Se va întrerupe terapia cu bifosfonați pentru 3-6 luni înaintea efectuării procedurii și pe durata vindecării postoperatorii – dacă starea generală permite acest lucru

**Tabel IV.** Atitudini ce pot preveni osteonecroza maxilarelor la pacienți cu osteoporoză adresați terapiilor (orale sau intravenoase) cu bifosfonați

CONTEXTUL CLINIC	CONDUITA RECOMANDATĂ
Pacient cu osteoporoză care urmează să primească tratament oral sau intravenos cu bifosfonați	Examen de rutină al cavității orale (dacă nu există probleme dentare acute și a beneficiat anterior cu regularitate de controale stomatologice); Rezolvarea problemelor dentare (acute sau cronice) înaintea începerii terapiei cu bifosfonați; Pacientul care va urma tratament cu bifosfonați trebuie să mențină o igienă orală bună și să se prezinte la două controale stomatologice pe an (unul la fiecare 6 luni)
Pacient cu osteoporoză aflat în tratament (oral sau IV) cu bifosfonați și care prezintă o urgență stomatologică	Procedura chirurgicală nu trebuie amânată (întreruperea terapiei cu bifosfonați pe durata vindecării postintervenționale este discutabilă)
Pacient cu osteoporoză aflat în tratament cu bifosfonați (oral sau IV) necesitând o procedură non-urgentă de chirurgie dento-alveolară	Întreruperea terapiei cu bifosfonați pentru câteva luni înaintea efectuării procedurii chirurgicale și pe durata vindecării postoperatorii este discutabilă

Subliniem încă o dată faptul că pentru cazurile de osteoporoză nu există

până în prezent date ale trialurilor clinice care să orienteze asupra duratei întreruperii



terapiei cu bifosfonați și că ipoteza conform căreia întreruperea bifosfonaților ar reduce riscul de osteonecroză a maxilarelor nu este serios documentată [6].

### **STRATEGII TERAPEUTICE ÎN OSTEONECROZA MAXILARELOR ASOCIATĂ TRATAMENTELOR CU BIFOSFONAȚI**

Atitudinile conservatoare sunt cele mai eficiente, toți pacienții cu astfel de patologii urmând a fi evaluați și tratați de către o echipă formată din medicul stomatolog, chirurgul oro-maxilo-facial, endocrinolog și oncolog. Obiectivele tratamentului vor fi focalizate pe: educația pacientului privind posibilitatea apariției unei osteonecroze de maxilar sau mandibulă; asigurarea unui aport alimentar adecvat (luând în considerare la nevoie chiar și alimentația prin gastrostomă); ameliorarea durerilor locale maxilare; tratarea infecțiilor secundare [28]. Pacienții care prezintă leziuni necrotice osoase dureroase expuse în cavitatea orală, cu semne evidente de infecție adiacentă vor primi antibioterapie cu o durată de 3 săptămâni [1, 28]. Îndepărtarea suprafețelor osoase rugoase și ascuțite prin debridare chirurgicală este necesară pentru a limita efectul traumatic asupra țesuturilor moi vecine. Sechestrile rapid identificate vor fi îndepărtate. Extracțiile unor dinți simptomatici din zonele necrotice nu vor exacerba leziunile deja stabilite de osteonecroză a maxilarelor. Uneori sunt necesare rezecții segmentare pentru a îndepărta largi porțiuni de os necrotic sau fracturat. Totuși, debridările agresive sunt contraindicate. Grefarea osoasă poate fi problematică datorită potențialului de necroză osoasă care poate apărea la locul necrozei pacientului. Dieta alimentară suplimentară sau alimentația prin tub gastric trebuie considerate ca fiind necesare la pacienții aflați în stadiul III al bolii, cu arii necrotice osoase expuse în cavitatea orală, dureri de acompaniere a acestor leziuni, infecție, fracturi patologice, fistule extraorale, osteoliză. Dacă se suspectează că leziunea ar fi metastatică, se recomandă prelevarea unei biopsii. Întreruperea

tratamentului cu bifosfonați poate constitui o măsură benefică, dar există puține date care să confirme această recomandare. Un studiu din 2007 efectuat pe 60 cazuri, a demonstrat că pentru 7 pacienți decizia întreruperii tratamentului cu bifosfonați pentru cel puțin 6 luni a îmbunătățit rezultatele în evoluția acestei complicații [49].

În tabelul V prezentăm schematic atitudinea terapeutică propusă în funcție de stadiile evolutive ale osteonecrozei maxilarelor relaționată cu terapiile cu bifosfonați.

Așadar, înaintea inițierii unui tratament cu bifosfonați oricare pacient trebuie supus unui examen complet al cavității orale, urmând a se îndepărta eventuale resturi radiculare irecuperabile, a efectua intervențiile de chirurgie dento-alveolară care se impun pentru a obține o stare de sănătate optimă parodontală [1]. De asemenea, pacienții din această categorie trebuie să fie informați asupra posibilității instalării osteonecrozei maxilarelor și a cunoașterii factorilor de risc. Cunoașterea patogeniei acestei noi entități clinice face necesară o bună colaborare între specialiștii stomatologi, chirurghi maxilo-faciali, oncologi în beneficiul pacientului. Mai mult, întrucât intervențiile de chirurgie dento-alveolară par să precipite apariția osteonecrozei maxilarelor relaționată cu terapiile cu bifosfonați, se recomandă pacienților cu istoric de tratament cu bifosfonați atitudini alternative la extracțiile dentare [50]. Procedurile stomatologice restauratoare trebuie efectuate pentru tratarea cariilor și a îndepărtării obturațiilor defectuoase. Pentru unii dintre acești pacienți coroanele dentare și protezele fixe mai întinse nu reprezintă o soluție optimă. Protezele mobile trebuie evaluate pentru a fi stabile și a respecta ocluzia dentară, efectuând la nevoie ajustările necesare. La pacienții edentați total sau parțial, se va avea în vedere o minimalizare pe cât este posibil a stresului exercitat de proteze asupra mucoasei orale subjacente [45].

**Tabel V.** Strategii terapeutice în funcție de stadiul clinic în osteonecroza maxilarelor indusă de bifosfonați

STADIUL OSTEONECROZEI MAXILARELOR	TRATAMENTUL PROPUȘ	NIVELUL DOVEZILOR ÎN SPRIJINUL TRATAMENTULUI
STADIUL I: Os denudat sau necrotic expus în cavitatea orală, asimptomatic, fără semne de infecție	Clătiri cu soluție de bicarbonat de sodiu (o linguriță de bicarbonat de sodiu la 250 ml apă)	Studii retrospective de cazuri clinice
	Urmărire clinică trimestrială	Opinie experți
	Educația pacientului și revizuirea indicațiilor pentru continuarea terapiei cu bifosfonați	Opinie experți
	Biopsie, dacă se suspicionează o metastază	Opinie experți
STADIUL II: os denudat sau necrotic expus în cavitatea orală, dureri locale, semne clinice de infecție (eritem în aria osului expus, cu sau fără secreție purulentă)	Tratament simptomatic cu antibiotice orale cu spectru larg (culturi, la nevoie)	Studii retrospective de cazuri clinice
	Clătiri cu ape de gură antibacteriene	Studii retrospective de cazuri clinice
	Antalgice	Studii retrospective de cazuri clinice
	Debridări superficiale, pentru a împiedica iritațiile țesuturilor moi adiacente	Studii retrospective de cazuri clinice
	Educația pacientului și revizuirea indicațiilor pentru continuarea terapiei cu bifosfonați	Opinie experți
	Biopsie, dacă se suspicionează o metastază	Opinie experți
STADIUL III: os denudat sau necrotic expus în cavitatea orală, dureri, infecție, fractură patologică, fistulă extraorală, osteoliză cu extensie către marginea bazilară	Clătiri orale cu soluții antibacteriene	Studii retrospective de cazuri clinice
	Antibioterapie (culturi, la nevoie)	Studii retrospective de cazuri clinice
	Debridări chirurgicale sau rezecții segmentare ca tratament paliativ pe termen lung al infecției și durerii (fără grefare osoasă)	Studii retrospective de cazuri clinice
	Antalgice	Studii retrospective de cazuri clinice
	Îndepărtarea protezelor pentru protejarea situsului afectat	Opinie experți
	Suplimente alimentare sau alimentație prin tub gastric (la nevoie)	Opinie experți
	Educația pacientului și revizuirea indicațiilor pentru continuarea terapiei cu bifosfonați	Opinie experți
	Biopsie, dacă se suspicionează o metastază	Opinie experți

După Khan et al, 2008

**CONCLUZII**

Osteonecroza maxilarului și mandibulei indusă de terapia cu bifosfonați este o entitate clinică nouă, insuficient cunoscută, datele raportate în literatura de

specialitate relevând multe lacune în cunoașterea patogeniei bolii.

Această afecțiune este astăzi considerată un efect secundar asociat întregii clase de bifosfonați, deși incidențele raportate sunt semnificativ mai mari pentru

preparatele cu administrare endovenoasă de tipul Zoledronat, Pamidronat.

Frecvența din ce în ce mai crescută a cazurilor de osteonecroză a maxilarelor la pacienții care urmează tratamente cu bifosfonați reclamă obținerea mai multor date prospective care să ierarhizeze factorii de risc ce contribuie la apariția leziunilor necrotice maxilare și să permită elaborarea unui protocol de tratament standardizat universal valabil pentru această patologie.

Controlul cavității orale (prin examen clinic și ortopantomografie) și restabilirea stării de sănătate optimă dento-parodontală înaintea începerii terapiei cu bifosfonați reprezintă conduita care reduce în mod real șansele apariției osteonecrozei maxilarelor în acest context medical.

#### BIBLIOGRAFIE

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3): 369-376.
2. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-1575.
3. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a longterm complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508-514.
4. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 319-328.
5. Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 276-284.
6. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, et al. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. *J Rheumatol* 2008; 35: 1391-1397.
7. Pampu AA, Çankaya M, Dayisoğlu EH, Altıntaş NY, Durkan R, Taşkesen F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a clinical report and review of the literature. *SÜ Dişhek Fak Derg* 2010; 19: 121-125.
8. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 15-24.
9. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003; 33: 301-307.
10. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-1301.
11. Tong CK, Ho ST, Wong SL. Osteonecrosis of the jaw after oral bisphosphonate for osteoporosis. *Hong Kong Med J* 2010; 16: 145-148.
12. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440-441.
13. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005; 66: 658.
14. Van Poznak C. The phenomenon of osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Invest* 2006; 24: 110-112.
15. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055-1061.
16. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006; 81: 73-75.
17. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 613-617.
18. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
19. Rogers MJ. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 451-461.
20. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
21. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116: 115-120.

22. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 2000; 60: 6001-6007.
23. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88(suppl 12): S2961-S2978.
24. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 668-677.
25. Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002; 2: 538-543.
26. Van Beek ER, Lowik CW, Papapoulos SE. Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranyl-geranylation in the action of nitrogen-containing bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone* 2002; 30: 64-70.
27. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
28. Farah CS, Savage NW. Oral ulceration with bone sequestration. *Aust Dent J* 2003; 48: 61-64.
29. McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Spolnik KJ, Adams WR. Osteonecrosis: a multifactorial etiology. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 904-905.
30. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-1128.
31. Cossío PI, Macián AC, Ceballos JLP, Nicas JP, Gutiérrez-Pérez JL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Bucal* 2008; 13(1): E52-E55.
32. Sanna G, Preda L, Bruschini R, et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 1512-1516.
33. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral Dis* 2005; 11: 365-369.
34. Bamias A, Kastiritis E, Bamias C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-8587.
35. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-1107.
36. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(4): 433-441.
37. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(1): 14-21.
38. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1117.
39. Peters E, Daley T, American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. Persistent painful ulcer of the posterior lingual mandibular mucosa. *J Contem Dent Pract* 2003; 4: 71-75.
40. Kessler HP. Oral and maxillofacial pathology case of the month. Lingual mandibular sequestration with ulceration. *Texas Dental J* 2005; 122: 198-199; 206-207.
41. Neville HP, Damm DD, Allen CM, et al. Spontaneous sequestration (traumatic sequestration). *Oral and maxillofacial pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2002: p. 276-277.
42. Sculley C. Oral ulceration: a new and unusual complication. *Br Dent J* 2002; 192: 139-140.
43. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-1491.
44. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29: 1548-1558.
45. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 2007; 73: 417-422.
46. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-2472.
47. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw

- surgery in medical claims data: Is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 917-923.
48. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 148-152.
  49. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, et al. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonates use. A review of 60 cases and treatment proposal. *Am J Otolaryngol* 2007; 28: 158-163.
  50. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005; 71(2): 111-113.