

LINFOMI

R. Piazza

LINFOMI

Gruppo eterogeneo di neoplasie di derivazione linfocitaria, contraddistinte da coinvolgimento elettivo del sistema linfoghiandolare

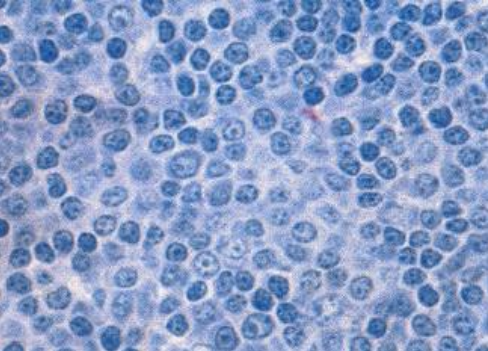
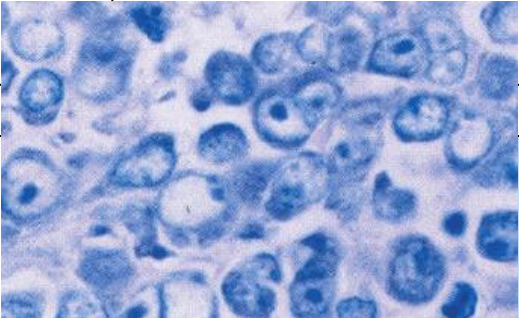
LINFOMI NON HODGKIN

LINFOMA DI HODGKIN

LINFOMI NON HODGKIN

3.7-14 casi su 100000/anno

COMPARISON OF THE WORKING FORMULATION AND THE WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF LYMPHOID NEOPLASMS

WORKING FORMULATION	WHO CLASSIFICATION	
	B-Cell Neoplasms	T-Cell Neoplasms
<i>Low Grade</i>		
A. Small lymphocytic consistent with CLL	B-cell CLL/SLL	
B. Follicular, predominantly small cleaved cell	Follicular lymphoma, grade I	
C. Follicular, mixed small cleaved and large cell	Follicular lymphoma, grade II	
<i>Intermediate Grade</i>		
D. Follicular, large cell	Follicular lymphoma, grade III	
E. Diffuse, small cleaved cell	Mantle cell lymphoma	
F. Diffuse, mixed small and large cell	Large B-cell lymphoma (rich in T cells)	Peripheral T cell, unspecified
G. Diffuse, large cell	Diffuse large B-cell lymphoma	Peripheral T cell, unspecified
<i>High Grade</i>		
H. Large cell immunoblastic	Diffuse large B-cell lymphoma	Peripheral T cell, unspecified
I. Lymphoblastic	Precursor B lymphoblastic	Precursor T lymphoblastic
J. Small non-cleaved cell Burkitt's Non-Burkitt's	Burkitt's lymphoma	
CLL = chronic lymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma.		

A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]

Blood, Sep 1994; 84: 1361 - 1392.

LINFOMI NON HODGKIN

- *Incidenza*: in progressivo aumento nei paesi occidentali a sviluppo industriale. Rappresentano il 3-5% di tutte le neoplasie maligne
- *Eziologia*: Sconosciuta. Ipotizzato ruolo patogenetico ad agenti infettivi, radiazioni ionizzanti, sostanze tossiche (pesticidi, erbicidi, insetticidi), prolungata esposizione alla luce solare. Severo stato di immunodeficit, importante fattore di rischio per insorgenza di linfomi (fino a 100 volte superiore rispetto alla popolazione normale)
- *Patologie predisponenti*: tutte le patologie, congenite ed acquisite, che si accompagnano ad un severo stato di immunodeficit
 - congenite: atassia-teleangectasia, sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome di Bloom, etc...
 - acquisite: immunodeficit secondari a trapianto d'organo, AIDS, alcune malattie autoimmunitarie (AR, LES)

BASI MOLECOLARI

- I linfomi non Hodgkin a cellule B sono caratterizzati da anomalie molecolari che spesso coinvolgono geni partecipanti ai processi del ciclo e della crescita cellulare
- Tali geni svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi del linfoma e spesso sono associati ad istotipi particolari

Traslocazione t(11;14) → 70% di linfomi mantellari



BCL1



Il gene BCL1 codifica per la ciclina D1. La sua deregolazione è in grado di consentire la progressione attraverso le fasi G1 ed S del ciclo cellulare

BASI MOLECOLARI

Traslocazione t(14;18) → 90% linfomi follicolari



BCL2 (Chr 18) deregolato con conseguente prevenzione dell'apoptosi con vantaggio selettivo di cellule affette

Traslocazione t(3;14) → 40% linfoma diffuso a grandi cellule



Deregolazione BCL6 (Chr 3)

Traslocazione t(8;14) → 90% linfomi di Burkitt

t(2;8)

t(8;22)



Deregolazione MYC (Chr 8)

CLINICA E LABORATORIO

- Esordio subdolo
- Sintomatologia generica (febbre, prurito, sudorazione, calo ponderale)
- Tumefazione di stazioni linfonodali, superficiali o profonde (tonsille, milza, catene laterocervicali, sovraclaveari, inguinali)
- Linfonodi di volume differente, superficie bozzoluta, consistenza parenchimatosa-dura con tendenza a confluire in pacchetti. La localizzazione ai linfonodi mediastinici puo' provocare l'insorgenza di sindrome mediastinica
- Epatosplenomegalia
- Diffusione per via ematogena, con sindrome leucemica
- Anemia, leucocitosi o leucopenia, piastrinopenia
- Aumento di LDH e β 2-microglobulina

MODALITA' DI DIFFUSIONE

- **Sede di esordio:** solitamente linfonodale, più raramente l'esordio può essere extranodale
- **Diffusione per continuità:** coinvolgimento extranodale di parenchima (es. polmone), legato al superamento della capsula linfonodale da parte del tumore
- **Diffusione per via linfatica:** stazioni linfatiche che si trovano lungo il decorso dei linfatici che drenano dal linfonodo colpito
- **Diffusione per via ematogena:** comune anche nelle fasi precoci della malattia

TECNICHE PER STADIARE IL LINFOMA

- Semeiotica fisica: palpazione di linfonodi superficiali, **visita ORL**
- Semeiotica radiologica: Rx torace, TAC (collo, torace, addome), linfografia, ecografia addome, Tubo digerente, Rx scheletro, PET
- Semeiotica radioisotopica: Scintigrafia ossea
- Semeiotica invasiva: Biopsia ossea, biopsia epatica, broncoscopia, biopsia transtoracica

PROGNOSI E TERAPIA

Fattori prognostici sfavorevoli: età, performance status, stadio avanzato, numero di sedi extranodali interessate, interessamento mediastinico ed ottenimento di remissione completa

Radioterapia: 40-45 Gray nei linfomi a basso grado di aggressività, stadio I-II e nei linfomi ad alto grado di aggressività, stadio I senza sede di malattia bulky

Chemioterapia: Protocolli di polichemioterapia citotossica aggressiva

III generazione MACOP-B, F-MACHOP, ProMACE-MOPP, ESAP, etc

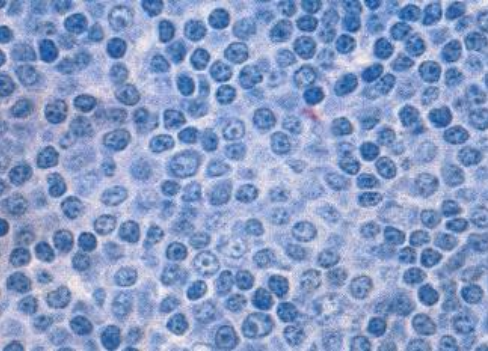
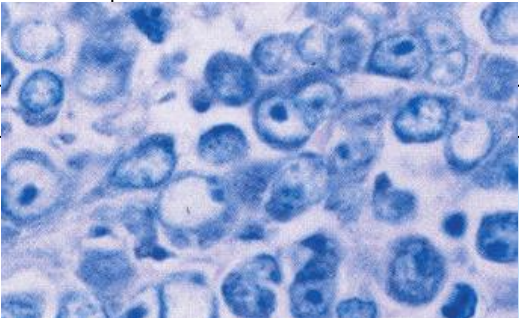
I-II generazione CHOP, CMOPP, CVP, BACOP, etc

Anticorpi monoclonali: Rituximab (anti CD-20), Campath (anti-CD52).

L'epitopo CD52 è espresso in oltre il 95% dei linfociti umano ed è il bersaglio della lisi mediata dal complemento ad opera dell'anticorpo

L'epitopo CD20 è espresso in alcuni linfomi

COMPARISON OF THE WORKING FORMULATION AND THE WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF LYMPHOID NEOPLASMS

WORKING FORMULATION	WHO CLASSIFICATION	
	B-Cell Neoplasms	T-Cell Neoplasms
<i>Low Grade</i>		
A. Small lymphocytic consistent with CLL	B-cell CLL/SLL	
B. Follicular, predominantly small cleaved cell	Follicular lymphoma, grade I	
C. Follicular, mixed small cleaved and large cell	Follicular lymphoma, grade II	
<i>Intermediate Grade</i>		
D. Follicular, large cell	Follicular lymphoma, grade III	
E. Diffuse, small cleaved cell	Mantle cell lymphoma	
F. Diffuse, mixed small and large cell	Large B-cell lymphoma (rich in T cells)	Peripheral T cell, unspecified
G. Diffuse, large cell	Diffuse large B-cell lymphoma	Peripheral T cell, unspecified
<i>High Grade</i>		
H. Large cell immunoblastic	Diffuse large B-cell lymphoma	Peripheral T cell, unspecified
I. Lymphoblastic	Precursor B lymphoblastic	Precursor T lymphoblastic
J. Small non-cleaved cell Burkitt's Non-Burkitt's	Burkitt's lymphoma	
CLL = chronic lymphocytic leukemia; SLL = small lymphocytic lymphoma.		

A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]

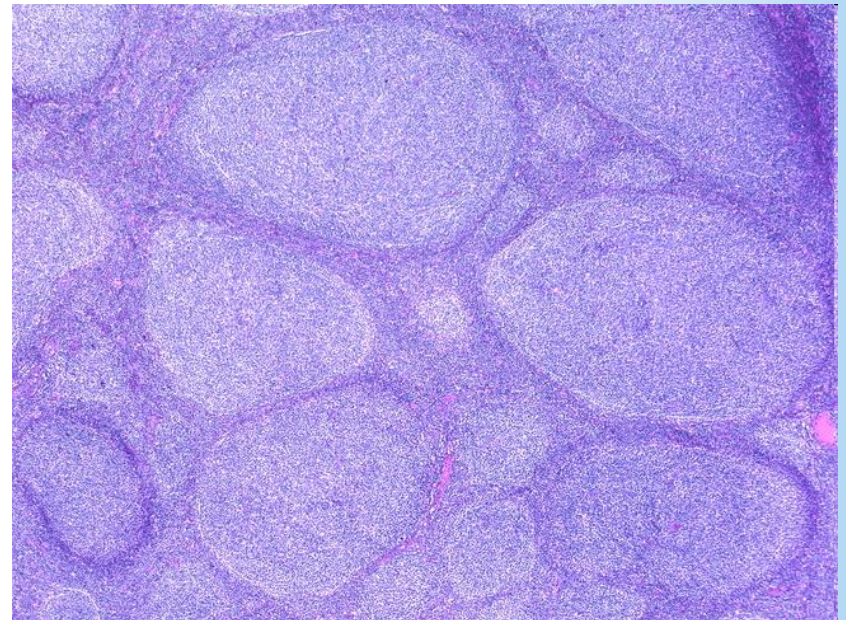
Blood, Sep 1994; 84: 1361 - 1392.

LINFOMA FOLLICOLARE

Il linfoma follicolare è definito così perché il pattern di crescita ricorda l'aspetto di un follicolo di centro germinativo. Malgrado il fatto che la maggior parte dei linfomi follicolari sono diagnosticati in fase avanzata, la mediana di sopravvivenza è approssimativamente di 8-10 anni e molti pazienti non richiedono trattamento per periodi di tempo prolungati.

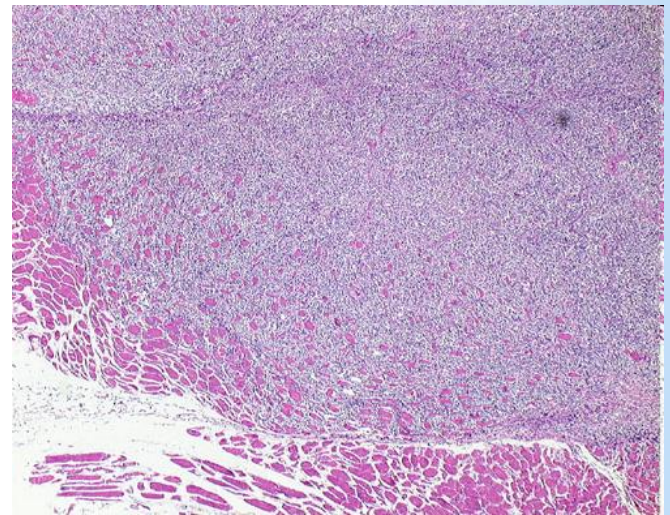
L'età mediana di diagnosi è 60-65 anni.

L'incidenza cresce con l'età.



LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

- Riunisce 3 istotipi differenti: diffuso a cellule miste piccole e grandi, diffuso a grandi cellule, immunoblastico, secondo WF; centroblastico, immunoblastico, anaplastico a grandi cellule B, secondo Kiel
- Proliferazione monomorfa, raramente presenti linfociti T e macrofagi di accompagnamento
- Aree di sclerosi, soprattutto in sede extralinfonodale
- Dimensioni delle cellule neoplastiche doppie o triple rispetto a quelle dei piccoli linfociti
- 30-40% di NHL, a volte evoluzione di linfomi a basso grado di malignita'
- L'antigene CD30 e' espresso nelle forme anaplastiche



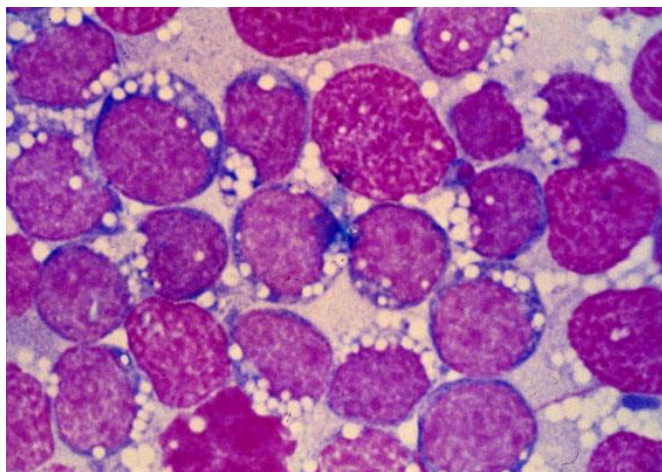
LINFOMA DI BURKITT

Regioni centrali dell'Africa ed interessa soggetti nella prima decade di vita

- Prevalente localizzazione alla mandibola con presenza di aree di osteolisi
- Correlazione con infezione EBV
- Eccellente risposta a terapia con ciclofosfamide

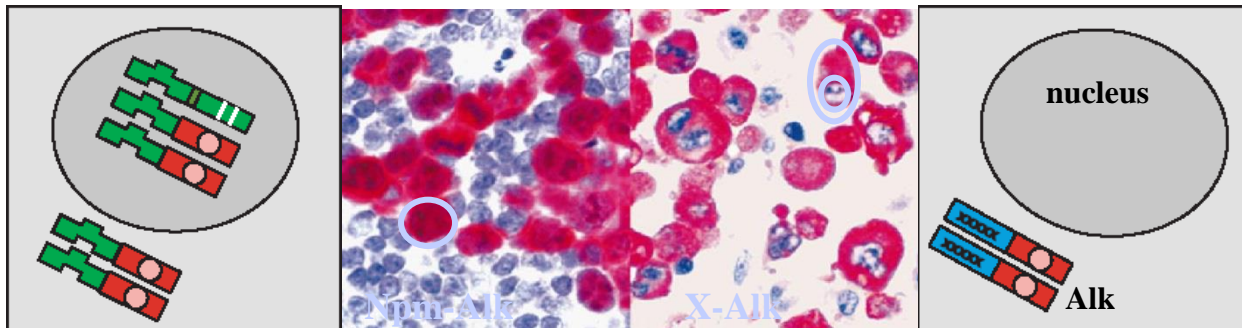
Regioni occidentali ed interessa soggetti giovani

- Rara connessione con EBV. Localizzazione addominale.
- Decorso tumultuoso

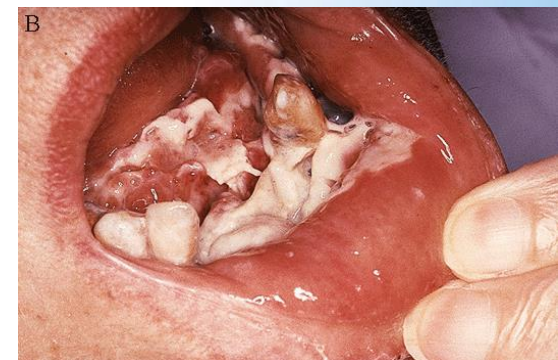


LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE T

- Rappresenta circa il 10% di tutti i linfomi non Hodgkin
- 50% di ALCL are ALK+ soprattutto t(2;5): NPM/ALK
- linfoma aggressivo che coinvolge spesso sedi extralinfatiche
- Cellule di grandi dimensioni, a morfologia blastica, provviste di nuclei irregolari. Frequenti gli elementi con nuclei atipici e multipli, tipo cellule di Reed-Sternberg
- ALK+ migliore sopravvivenza rispetto ad ALK-

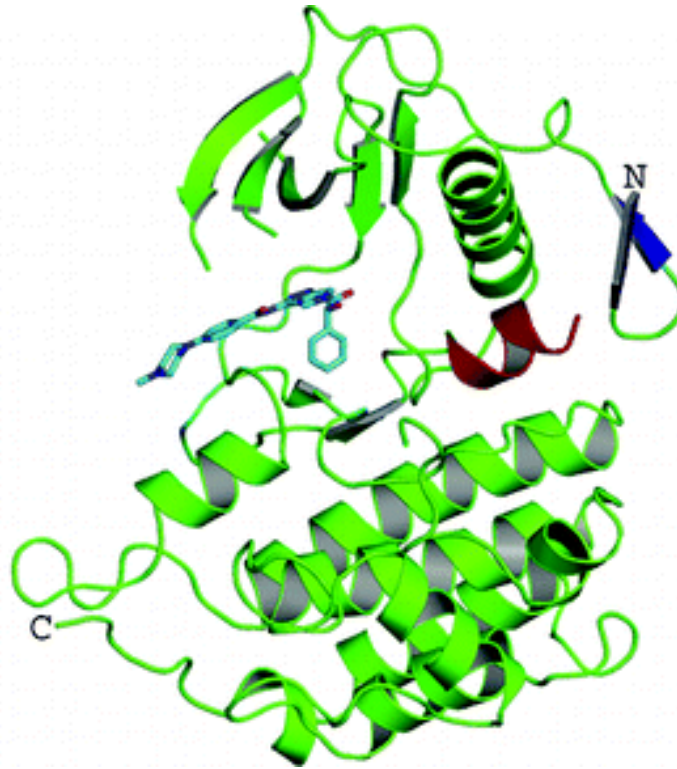


H.D.Foss, Pathologie, 21:124-136, Springer 2000



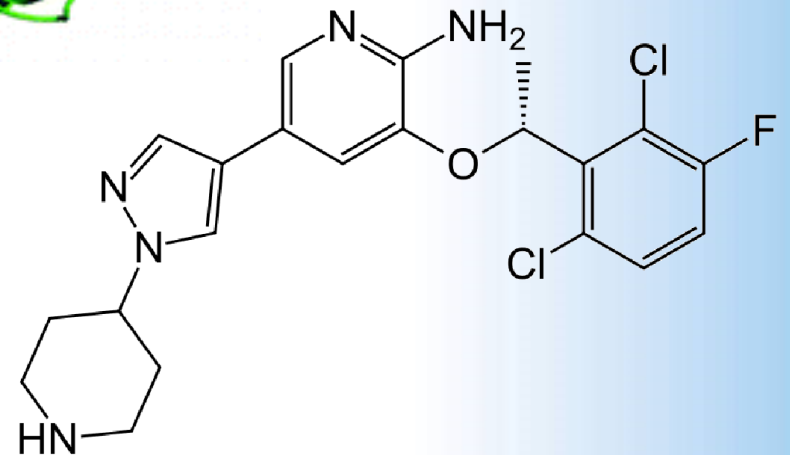
ALCL cell infiltration in submandibular lymph nodes

CRIZOTINIB



ALK tyrosine kinase

Crizotinib



CRIZOTINIB NELL'ALKOMA

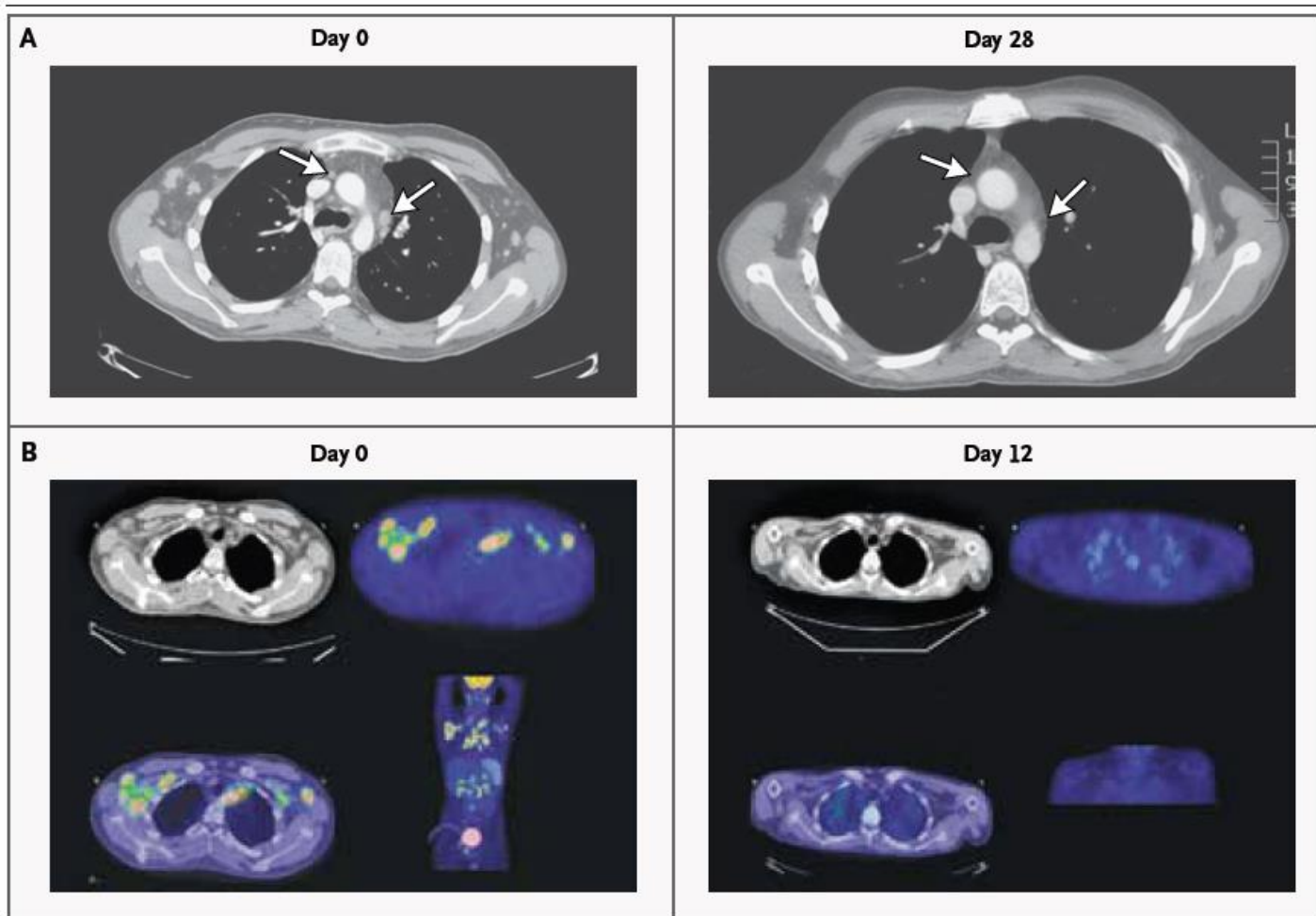


Figure 1. Images before and after Crizotinib Therapy in Patient 2, a 20-Year-Old Man with ALK-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma.

CT images obtained on days 0 and 28 (Panel A, arrows) and PET-CT images obtained on days 0 and 12 (Panel B) show the tumor regression associated with crizotinib in Patient 2.

LETTERATURA

'Primary malignant lymphoma of the mandible'

Bachaud JM et al., Rev Stomatol Chir Maxillofac. 1992; 93 (6): 372-6

Tre casi di linfoma non Hodgkin della mandibola

- Tumefazione della mandibola
- dolore
- disturbi neurologici localizzati
- mobilita' dei denti

Linfomi localizzati (a grandi cellule B) → radio+chemio

Prognosi → remissione completa 60% a 5 anni

'Primary non-Hodgkin lymphoma of the mandible: apropos of three cases'

Mamal L. et al., Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2003; 104 (2): 111-4

I linfomi non Hodgkin primitivi localizzati alla mandibola sono molto rari (0.6%)

- 3 pazienti uomini
- unico sintomo dolore della mandibola
- 2 pz linfoma diffuso a grandi cellule B, 1 pz linfoma anaplastico
- Stadio IE trattati con chemio (1 pa anche con radio)
- Remissione completa al follow up di 9 anni

HODGKIN'S LYMPHOMAS

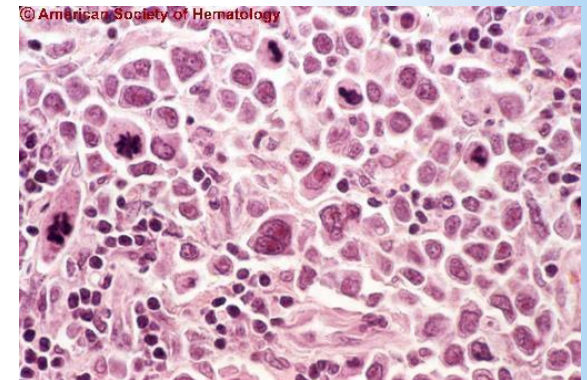
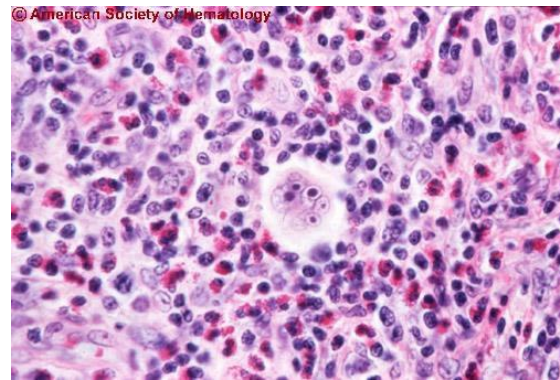
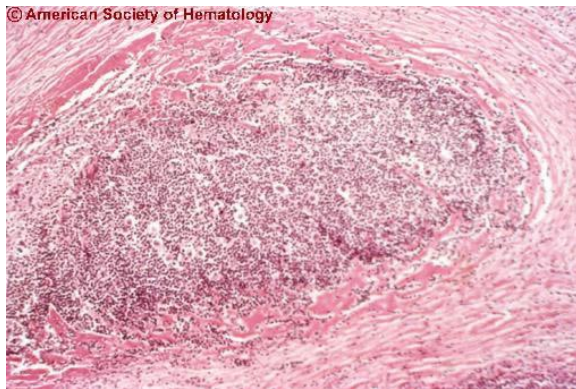
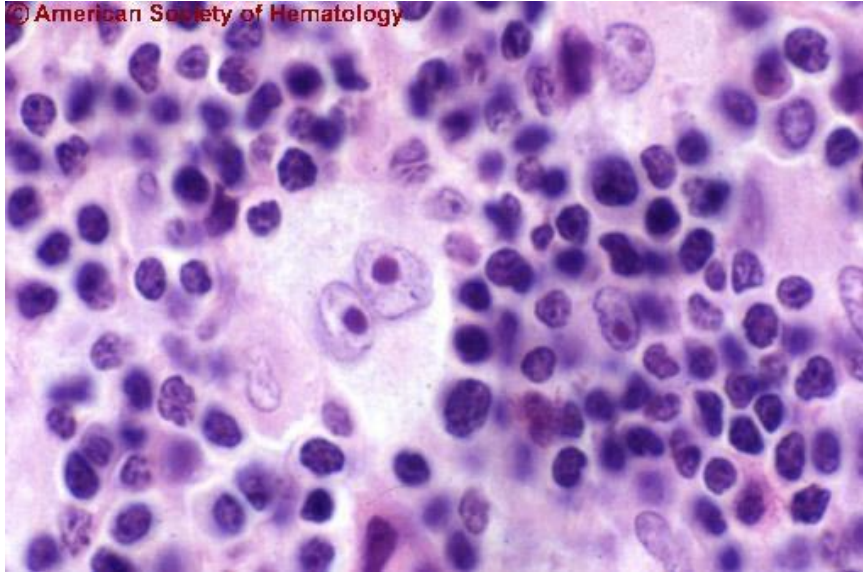
3 casi su 100000/anno

LINFOMA DI HODGKIN

- Linfoma contrassegnato dalla produzione di cellule neoplastiche, le caratteristiche cellule di Reed-Sternberg e varianti, associate ad una imponente componente cellulare di tipo reattivo
- Sembra che la maggior parte delle cellule neoplastiche derivi da elementi linfoidi B del centro germinativo
- Fattori infettivi, in particolare EBV, la cui attività è associata alla repressione di alcune proteine (EBNA-1, LMP-1)
- Tre entità: linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare, linfoma di Hodgkin classico, linfoma di Hodgkin inclassificabile
- Classico: varietà ricca di linfociti, cellularità mista, sclerosi nodulare, deplezione linfocitaria



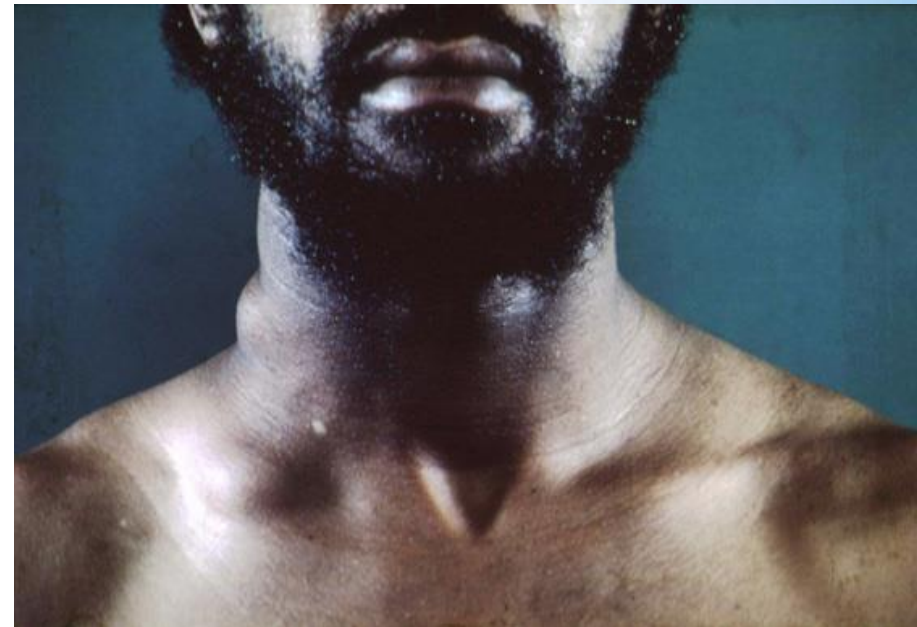
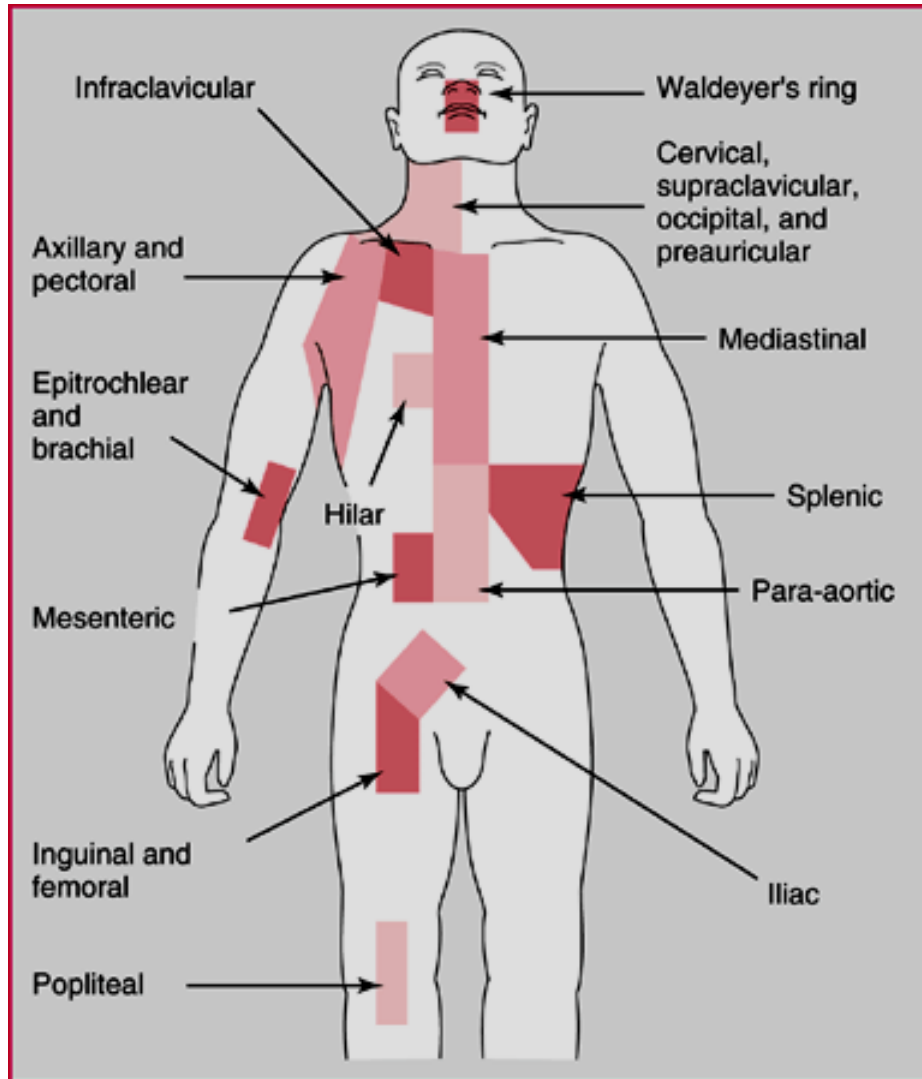
LINFOMA DI HODGKIN



MODALITA' DI DIFFUSIONE

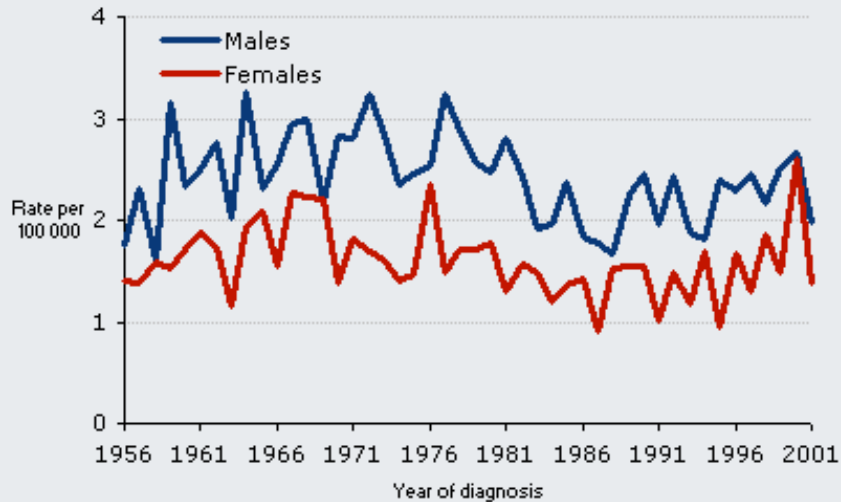
- **Sede di esordio:** solitamente linfonodale, raramente l'esordio puo' essere extranodale
- **Aree piu' frequentemente colpite:** lungo il decorso e le diramazioni del dotto toracico (tratto lomboaortico, mediastino, fosse sopraclaveari), latero-cervicale, inguinale
- **Diffusione per continuita':** coinvolgimento extranodale di parenchima (es. polmone), legato al superamento della capsula linfonodale da parte del tumore
- **Diffusione per via linfatica:** stazioni linfatiche che si trovano lungo il decorso dei linfatici che drenano dal linfonodo colpito.
- **Diffusione per via ematogena:** in genere più tardiva

LOCALIZZAZIONI



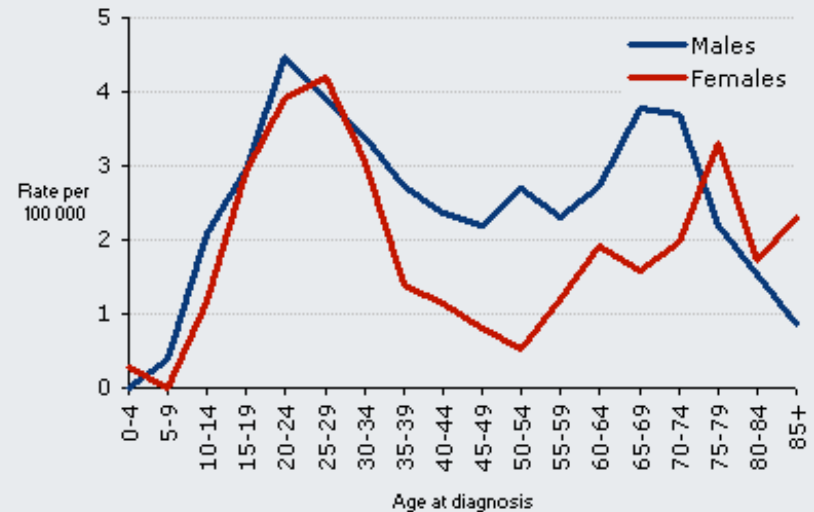
EPIDEMIOLOGIA

Age-adjusted incidence rate 1956-2001 (world std.)
Hodgkin lymphoma



Picco di incidenza bimodale:
adolescente ed anziano

Age-specific incidence rate 1997-2001
Hodgkin lymphoma



CLINICA E LABORATORIO

- Tumefazioni apprezzate dal medico o dal radiologo se mediastiniche
- Distribuzione asimmetrica di adenomegalie
- Linfonodi indolenti, a lenta crescita, tendenza a riunirsi in pacchetti, ipomobilità sui piani superficiali e profondi, normalità di cute sovrastante
- Interessamento di linfonodi mediastinici causa di segni clinici (tosse secca, dispnea)
- Localizzazioni extranodali piu' frequenti: polmonari (soprattutto in pz con grande impegno mediastinico detto bulky, quando il diametro e' maggiore di 6cm) ed epatiche
- Anemia normo-ipocromica, leucocitosi neutrofila, aumento di VES, transaminasi, fosfatasi alcalina e gamma-GT, compatibile con estensione del linfoma al fegato ed allo scheletro
- Ridotta immunità umorale e cellulo-mediata
- Diagnosi con esame istologico su linfonodo

CLASSIFICAZIONE DI ANN-ARBOR - 1971

ANN ARBOR STAGING SYSTEM	
Stage I	Involvement of a single lymph node region (I) or a single extralymphatic organ or site (IE)
Stage II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm (II) or localized involvement of an extralymphatic organ or site (IIE)
Stage III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III) or localized involvement of an extralymphatic organ or site (IIIE), the spleen (IIIS), or both (IIISE)
Stage IV	Diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs with or without associated lymph node involvement
Identification of the presence or absence of symptoms should be noted with each stage designation. A = asymptomatic; B = fever, sweats, or weight loss greater than 10% of body weight.	

TERAPIA E COMPLICANZE

Radioterapia: 36-44 Gray nei linfomi a basso grado di aggressività, stadio I-II, senza presenza di fattori di rischio

A mantellina: su tutte le stazioni linfonodali sopradiaframmatiche

Y rovesciata: stazioni linfonodali sottodiaframmatiche

Entrambe: irradiazione linfonodale totale o subtotale

Chemioterapia: ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), BEACOPP per stadi avanzati (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine e prednisone)

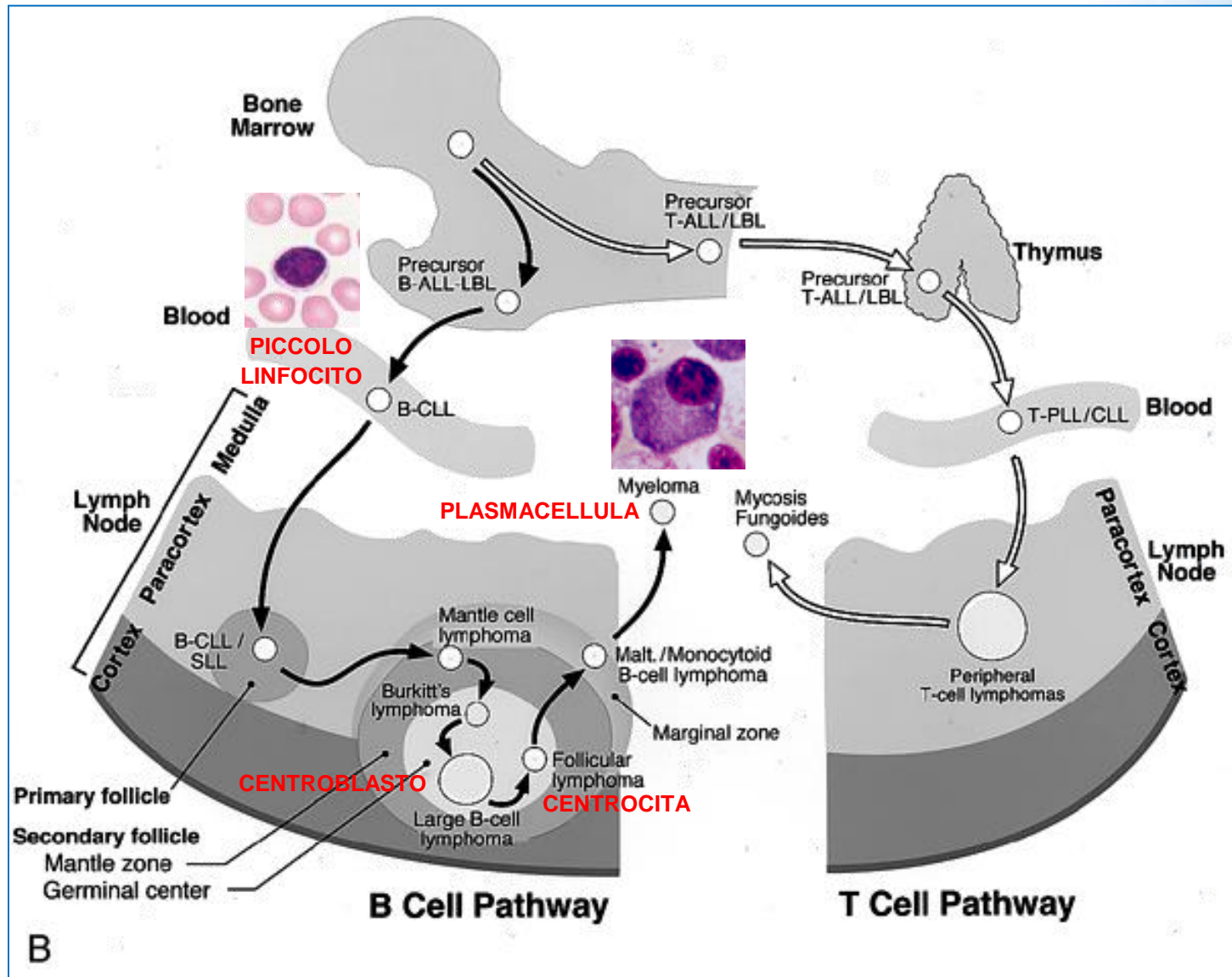
Complicanze: Disfunzioni tiroidee, cardiache e polmonari, infertilità (100% MOPP)

MIELOMA MULTIPLO

DEFINIZIONE

I mieloma è una neoplasia a carico delle plasmacellule midollari

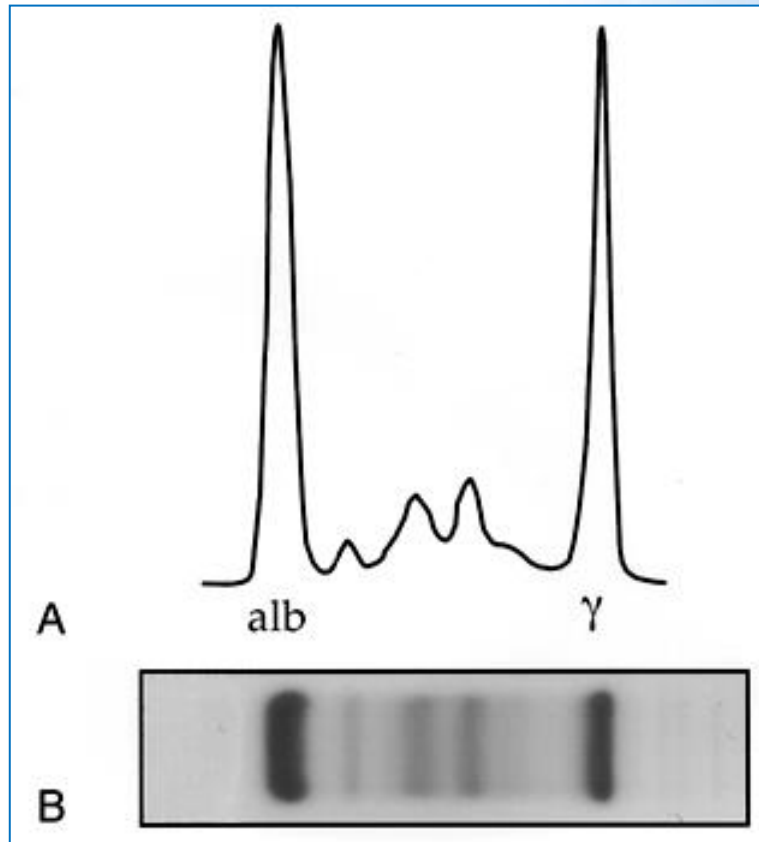
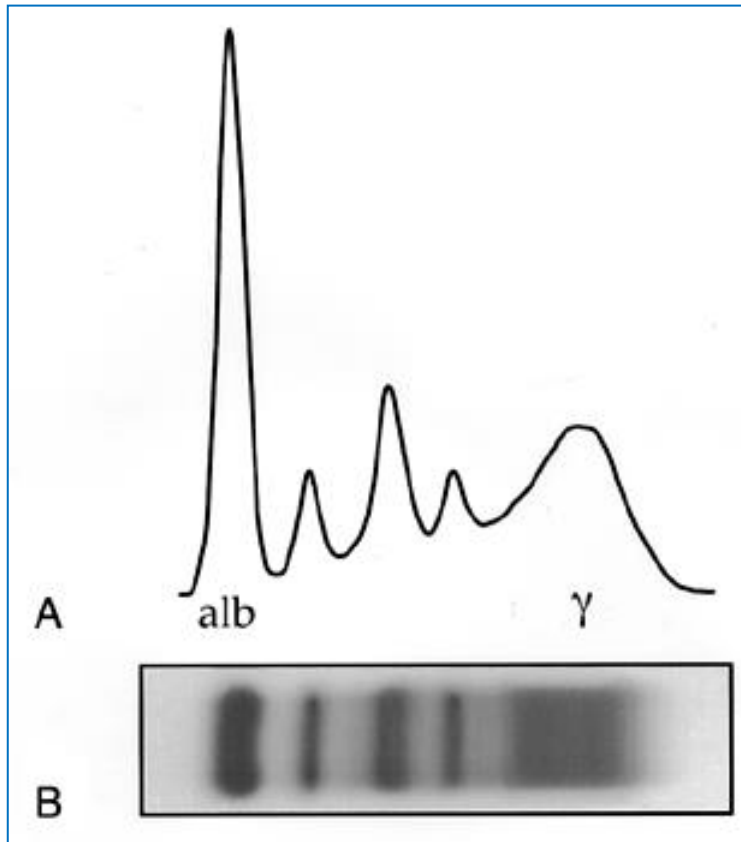
PLASMACELLULA

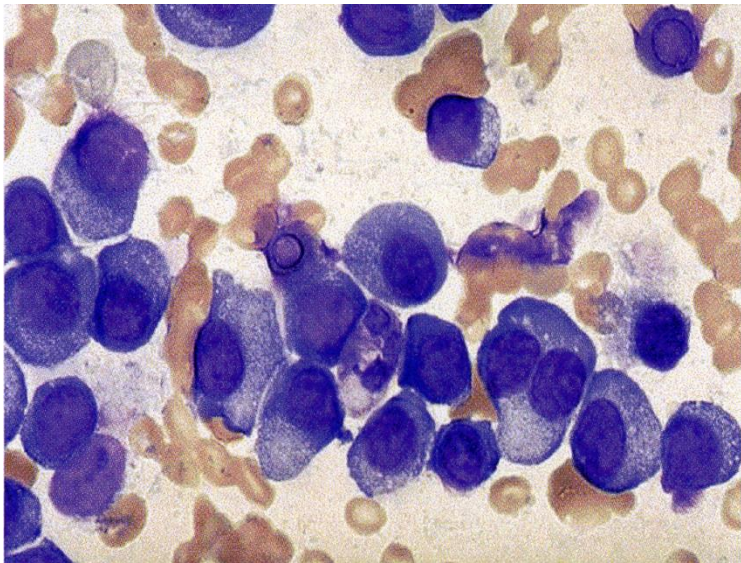
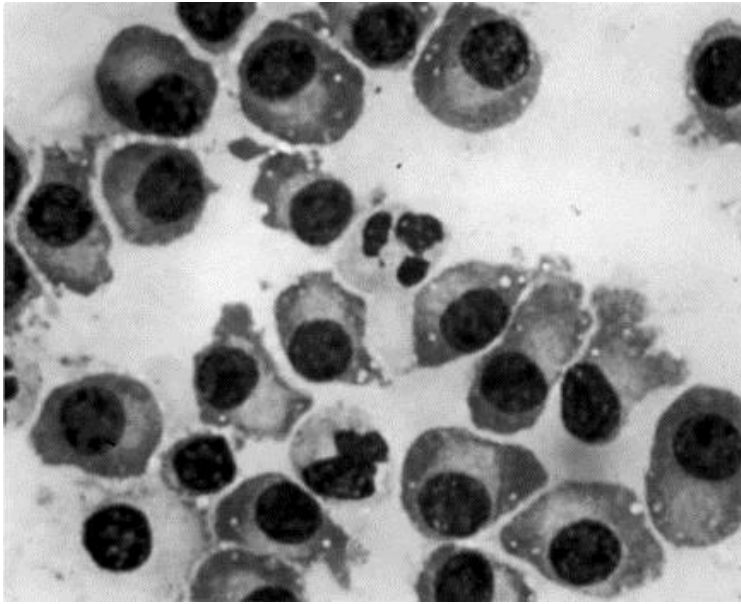


Epidemiologia: 4-5/10⁵ casi/anno

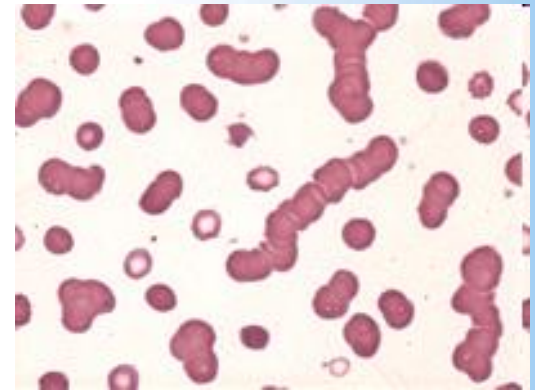
Eziologia: esposizione a radiazioni, benzene ed altri solventi organici, erbicidi ed insetticidi; infezioni croniche

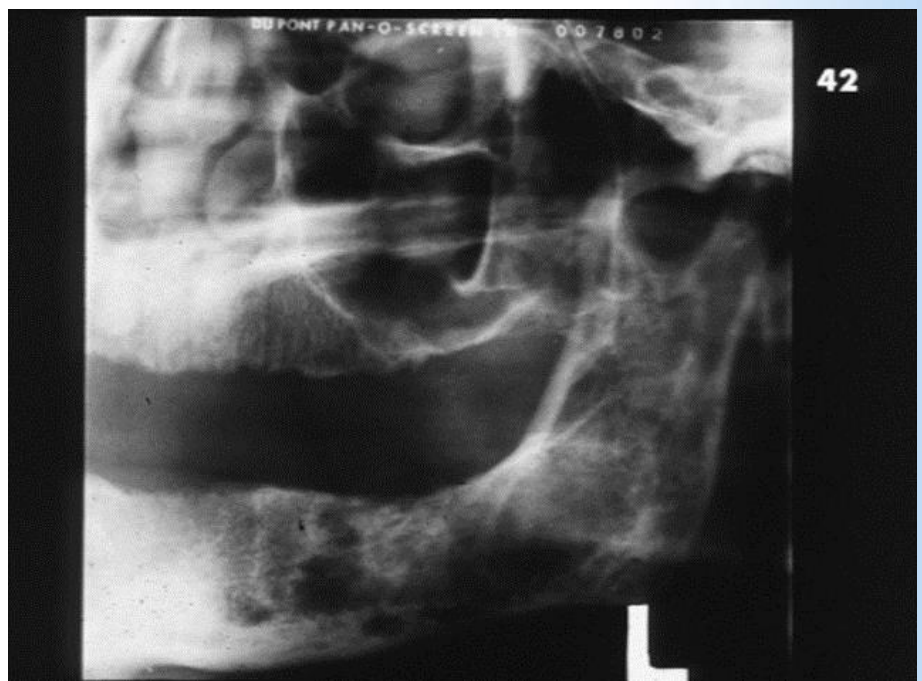
ELETTROFORESI DELLE PROTEINE SIERICHE





Rouleaux
eritrocitari





CRITERI DIAGNOSTICI

I criteri minimi utili per effettuare la diagnosi di Mieloma Multiplo sono: la presenza di una componente plasmacellulare midollare superiore al 10% (criterio maggiore) o l'evidenza di un plasmacitoma extramidollare accompagnato da almeno uno dei seguenti criteri minori:

- 1) Presenza di lesioni ossee litiche
- 2) Rapporto tra le due catene leggere delle immunoglobuline (coinvolte nel sospetto mieloma vs non coinvolte) > 100
- 3) Ipercalcemia
- 4) Anemia: se non spiegata da altre cause
- 5) Insufficienza renale: se non spiegata da altre cause

OPPURE

Plasmacellule midollari $\geq 60\%$ anche in assenza di altri criteri

E' importante porre il mieloma multiplo in diagnosi differenziale con la gammopatia monoclonale di significato non determinato (MGUS)

MIELOMA ED MGUS

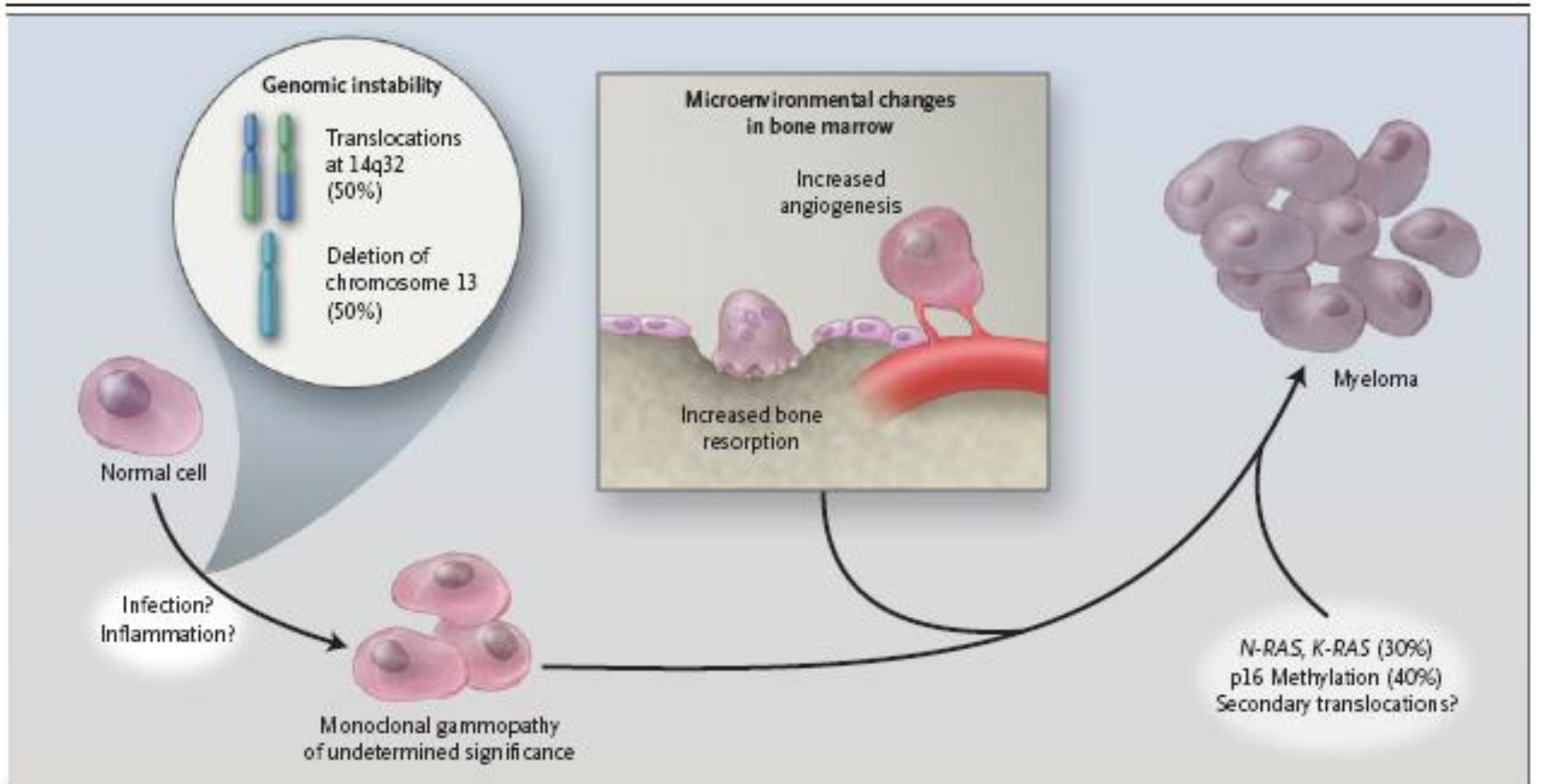
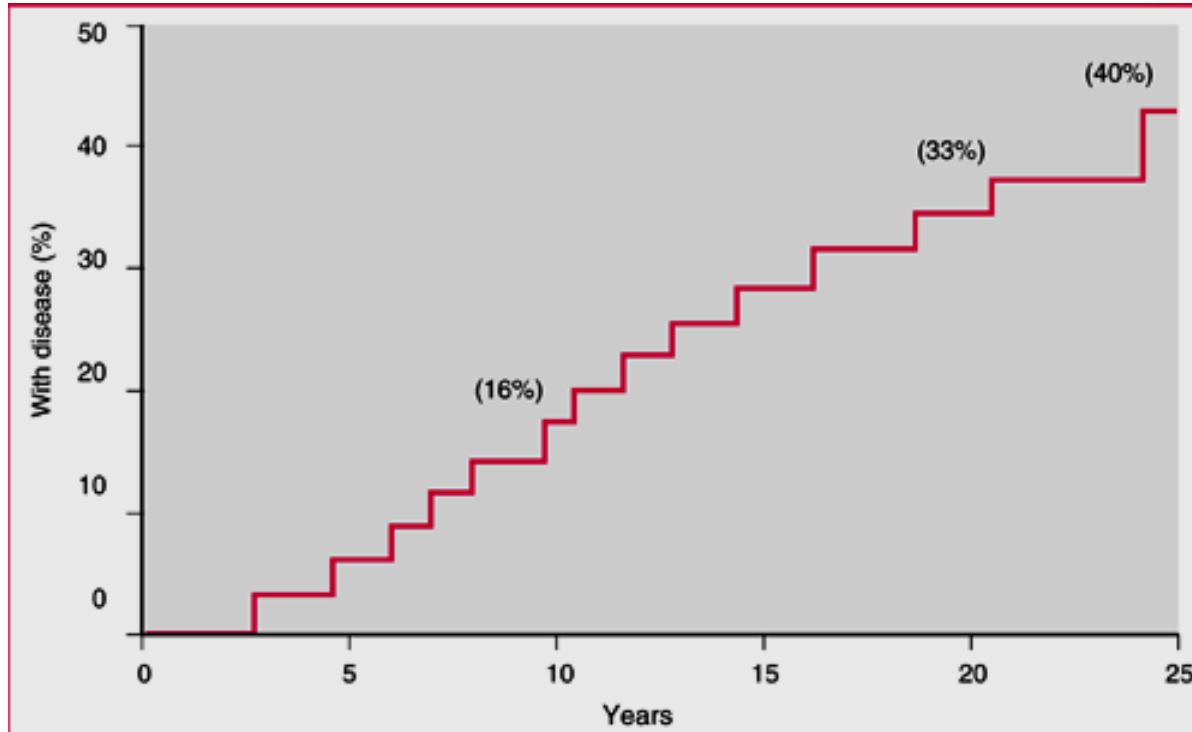


Figure 1. Mechanisms of Disease Progression in the Monoclonal Gammopathies.

Percentages are the proportions of patients with the abnormality. Microenvironmental changes include increased bone resorption — mediated by increased production of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, decreased levels of osteoprotegerin, and increased levels of macrophage inflammatory protein 1 α ; the induction of angiogenesis; increased levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor; and decreased immune surveillance.

MIELOMA ED MGUS



Incidenza di mieloma multiplo (o altre patologie monoclonali) a seguito di diagnosi di MGUS

MIELOMA - CLINICA

PROBLEMI RENALI

I livelli di creatinina sierica sono aumentati in almeno la metà dei pazienti. Le due cause principali di insufficienza renale sono il 'rene da mieloma' e l'ipercalcemia. Il 'rene da mieloma' è caratterizzato dalla presenza di grandi accumuli di materiale proteico depositato a livello del tubulo distale e del collettore. Questi depositi sono composti principalmente da catene leggere monoclonali. L'entità dei depositi correla direttamente con la quantità di catene leggere libere urinarie (proteinuria di Bence-Jones).

L'ipercalcemia, presente nel 15-20% dei pazienti all'esordio, è la seconda causa (trattabile) di insufficienza renale. E' causata dalla liberazione di Calcio a seguito della distruzione della matrice ossea.

Anche l'iperuricemia può contribuire all'insufficienza renale.

PROBLEMI NEUROLOGICI

Le radicolopatie rappresentano la più frequente complicanza neurologica. Sono comunemente localizzate in regione toracica o lombosacrale e sono causate da compressione dei nervi a causa di lesioni o di collasso vertebrale.

ANEMIA, EMORRAGIE, INFEZIONI

Table 1. Major Classes of Drugs Used in the Treatment of Myeloma.*

Drug	Regimen and Usual Starting Dose	Response Rate		Trial
		Newly Diagnosed Disease	Relapsed Disease	
<i>percentage†</i>				
Alkylating agents				
Melphalan and prednisone‡	Repeated every 6 wk Melphalan, 8–10 mg PO on days 1–7 Prednisone, 60 mg per day PO on days 1–7	50–55	—	Myeloma Trialists' Collaborative Group ²⁰
Combinations, e.g., VBMCP§	Repeated every 5 wk Vincristine, 0.03 mg/kg (maximum 2 mg) IV on day 1 Carmustine, 0.5 mg/kg IV on day 1 Melphalan, 0.25 mg/kg PO on days 1–7 Cyclophosphamide, 10 mg/kg IV on day 1 Prednisone, 1 mg/kg PO on days 1–7	60	15¶	Myeloma Trialists' Collaborative Group, ²⁰ Cavo et al. ²¹
Corticosteroids				
Pulsed dexamethasone	Repeated every 4–5 wk Dexamethasone, 40 mg PO on days 1–4, 9–12, and 17–20	45	25–35	Alexanian et al., ²² Alexanian et al. ²³
VAD	Repeated every 4 wk Vincristine, 0.4 mg per day IV continuous infusion on days 1–4 Doxorubicin, 9 mg/m ² IV continuous infusion on days 1–4 Dexamethasone, 40 mg PO on days 1–4, 9–12, and 17–20	55–65	25–50	Alexanian et al., ¹⁹ Alexanian et al., ²² Alexanian et al. ²⁴
Thalidomide and its analogues				
Thalidomide	Repeated every 4 wk 200–400 mg PO on days 1–28	35	25–45	Rajkumar et al., ¹⁶ Weber et al., ¹⁷ Singhal et al., ²⁵ Kumar et al., ²⁶ Juliusson et al. ²⁷
Thalidomide–dexamethasone	Repeated every 4 wk Thalidomide, 200 mg PO on days 1–28 Dexamethasone, 40 mg PO on days 1–4, 9–12, and 17–20	65–70	50	Weber et al., ¹⁷ Rajkumar et al., ²⁸ Dimopoulos et al. ²⁹
Melphalan–prednisone–thalidomide	Repeated every 4 wk Melphalan, 4 mg/m ² PO on days 1–7 Prednisone, 40 mg/m ² PO on days 1–7 Thalidomide, 100 mg PO on days 1–28	80	—	Palumbo et al. ³⁰
Cyclophosphamide–thalidomide–dexamethasone	Repeated every 3 wk Cyclophosphamide, 50 mg PO on days 1–21 Thalidomide, 200–800 mg PO on days 1–21 Dexamethasone, 40 mg PO on days 1–4	—	75	Garcia-Sanz et al. ³¹
CC-5013 ^{**}	25–30 mg PO on days 1–21 every 28 days	—	25	Richardson et al. ³²
Bortezomib	1.3 mg/m ² on days 1, 4, 8, and 11 every 21 days	—	25	Richardson et al. ³³

* PO denotes orally; VBMCP vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone; VAD vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; IV intravenous; mg/kg milligrams per kilogram of body weight; and mg/m² milligrams per square meter of body-surface area.

† Percentages are estimates based on the results of all studies in which the given regimen was used.

‡ Appropriate trials of melphalan–prednisone in patients with relapsed or refractory disease who have not received alkylator therapy have not been conducted.

§ Several drug combinations have been studied; VBMCP is the combination most commonly studied and used.

¶ The response rate reflects effectiveness in patients with relapsed or refractory disease and previous alkylator therapy.

|| In one study, dexamethasone was administered on days 1–4, 9–12, and 17–20 in odd cycles and on days 1–4 in even cycles.

** CC-5013 is not commercially available.

BIFOSFONATI

I bifosfonati rappresentano un'importante classe di farmaci: inibiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

Due bifosfonati, pamidronato e zoledronato, svolgono un ruolo essenziale nella prevenzione delle complicanze ossee e nel trattamento dell'ipercalcemia severa associata a mieloma multiplo.

Generalmente i bifosfonati sono ben tollerati e raramente sono in grado di causare effetti collaterali rilevanti. Numerose segnalazioni hanno tuttavia descritto l'osteonecrosi avascolare delle ossa mascellari quale effetto avverso potenzialmente grave associato alla somministrazione cronica di tali farmaci.

BIFOSFONATI

In circa il 70% dei casi, l'osteonecrosi della mascella da bifosfonati si manifesta inizialmente con un ritardo nel processo di guarigione della mascella o della mandibola dopo un'estrazione dentaria o in seguito ad un qualsiasi altro intervento di chirurgia orale in assenza di sintomi e di anomalie radiologiche.

Nel 30% circa dei casi l'osteonecrosi della mascella insorge spontaneamente senza correlazione con eventi traumatici. In questi casi il primo e più comune sintomo è dato da parestesie e bruciore al cavo orale. Si verifica poi la formazione di ulcere. In questa fase si può palesare un forte dolore dovuto ad infezioni della porzione ossea necrotizzata indotta dalla flora batterica orale. Poiché questi sintomi precedono l'osteonecrosi vera e propria, la loro identificazione è essenziale ai fini della prevenzione.

BIFOSFONATI

Ogni estrazione dentaria o procedura chirurgica dovrebbe essere portata a termine prima dell'inizio della terapia con bifosfonati tenendo conto del periodo necessario alla guarigione. Visto che l'obiettivo primario è dato dall'eliminazione di tutti i potenziali siti di infezione, i pazienti dovrebbero essere informati sulla modalità migliore per curare l'igiene orale. Inoltre dovrebbero essere programmate delle regolari visite odontoiatriche. Dato che l'osteonecrosi della mascella è più frequentemente associata a procedure odontoiatriche traumatiche per l'osso, nei pazienti predisposti le terapie endodontiche dovrebbero essere preferite alle estrazioni dentarie e alle procedure periodontali invasive. Anche gli impianti dentali dovrebbero essere evitati.

OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA

- Esposizione dell'osso mascellare o mandibolare
- Causata da alterazione del sistema di rimodellamento osseo ed inibizione della proliferazione endoteliale
- Il processo di osteonecrosi, complicato da infezioni secondarie, può causare perdita di denti e segmenti ossei



Pictures courtesy Dr. Sal Ruggiero

PROGNOSI

La prognosi dei pazienti affetti da mieloma multiplo è severa.

La sopravvivenza mediana in pazienti non selezionati è di 3-5 anni.