

Avaliação da perda óssea radiográfica em adolescentes com leucemia mieloide crônica

Evaluation of radiographic bone loss in adolescents with chronic myeloid leukemia

Esthefania Cimadon dos Santos¹, Marcelo Alves Barbosa², Tereza Aparecida Delle Vedove Semenov³, Jefferson Freitas Santos⁴, Antonio Marcos da Silva Nobreza⁵, Aurélio Rosa da Silva Júnior⁶

¹ Autora para correspondência. Graduada em Odontologia pela Universidade de Cuiabá e bolsista de Iniciação Científica pela FUNADESP. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. ORCID 0000-0002-1555-4175. esthefaniacimadon@hotmail.com

² Graduando em Odontologia pela Universidade de Cuiabá. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. ORCID 0000-0003-2187-2978. marcello.alves.barbosa@gmail.com

³ Doutora em Estomatologia. Docente na Universidade de Cuiabá. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. ORCID 0000-0002-9999-0803. t.semenoff@uol.com.br

⁴ Graduando em Odontologia pela Universidade de Cuiabá. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. ORCID 0000-0002-0619-0074. jefferson_freitas@hotmail.com

⁵ Graduando em Odontologia pela Universidade de Cuiabá. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. ORCID 0000-0003-4093-4126. antonionobreza@hotmail.com

⁶ Mestre em Ciências da Saúde. Docente na Universidade de Cuiabá. Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. ORCID 0000-0001-8944-0747. aurelio_rs@hotmail.com

Resumo | Objetivo: Avaliar a perda óssea radiográfica em pacientes portadores de Leucemia Mieloide Crônica. **Materiais e métodos:** As radiografias panorâmicas foram coletadas no banco de dados de um Centro especializado em pacientes especiais. Assim, foram selecionados 290 pacientes. Destes, apenas 31 tinham radiografia panorâmica adequada. O restante tinham radiografias insatisfatórias ou ausência de radiografia. Para o grupo controle (GC), imagens radiográficas foram coletadas e pareadas a pacientes do mesmo sexo, idade e sem patologias sistêmicas. As radiografias foram analisadas em uma câmara escura usando um negatoscópio, uma lupa, e uma régua de plástico. O avaliador estava calibrado (κ apara = 0,87). Os dados foram separados em dois grupos: pacientes com Leucemia Mieloide Crônica e pacientes Controle. Foi considerado como caso de perda óssea aquele que apresentasse uma distância entre a junção amelo-cementária até a crista óssea nas proximidades de um primeiro molar inferior >4mm. O teste estatístico selecionado foi o Qui Quadrado, com o nível de significância estatística de 5%. **Resultados:** Os resultados do trabalho demonstram que as mensurações <4mm foram a maioria, sendo 28 (90,3%) dos sítios no Grupo Controle e 25 (80,7%) dos sítios no Grupo Leucemia ($p > 0,05$). Para as mensurações >4mm houve 3 (9,7%) dos sítios no Grupo Controle e 6 (19,3%) no Grupo Leucemia - $p < 0,05$. A idade dos pacientes não demonstram diferenças estatísticas entre os grupos $p > 0,05$. **Conclusão:** A Leucemia Mieloide Crônica não demonstrou influenciar a ocorrência de uma maior perda óssea em radiografias panorâmicas.

Palavras-chave: Leucemia, Perda Óssea e Radiografia.

Abstract | Objective: To evaluate the radiographic bone loss in patients with chronic myeloid leukemia. **Materials and methods:** Panoramic radiographs were collected in the database of a Center Specialized in Special Patients. Thus, 290 patients were selected. Of these, only 31 had adequate panoramic radiography. The remainder had unsatisfactory radiographs or absence of radiography. To the control group (CG), radiographic images were collected and paired to patients of the same sex, age and without systemic pathologies.. The radiographs were analyzed in a dark chamber with a negatoscope, a magnifying glass, and a plastic ruler. The evaluator was calibrated (κ = 0.87). The data were separated into two groups: patients with chronic myeloid leukemia and control patients. The bone loss was considered to be the case in the presence of a distance between the cemento-enamel junction and the bony crest in the proximities of a first molar > 4 mm. The statistical test selected was Qui Quadrado, with a statistical significance level of 5%. **Results:** The results showed that the measurements were <4 mm, with 28 (90.3%) of the sites in the Control Group and 25 (80.7%) of the sites in the Leukemia Group ($p > 0.05$). For the measurements > 4mm, there were 3 (9.7%) of the sites in the Control Group and 6 (19.3%) in the Leukemia Group - $p < 0.05$. The age of the patients did not show statistical differences between the groups $p > 0.05$. **Conclusion:** Chronic Myeloid Leukemia has not been shown to influence bone loss on panoramic radiographs.

Keywords: Leukemia, Bone Loss and Radiography.

Introdução

A leucemia é uma doença maligna que ocasiona a produção excessiva e constante dos leucócitos no sangue em formato imaturo, sendo esse crescimento desordenado e independente, o que leva, na maioria dos casos, o paciente a óbito (Francisconi CF et al¹, 2016; Lauseker et al² 2017). O diagnóstico desta doença se dá pela identificação das células anormais no sangue e na medula óssea através de exames complementares: marcação citoquímica, imunofenotipagem, análise das anormalidades cromossômicas e imunohistoquímica, sendo este último para o diagnóstico de leucemias mieloides (Murthy H et al³, 2017).

Existem leucemias de diferentes tipos e que variam de acordo com o grau de maturação; as agudas e as crônicas. As (Boddu P et al⁴, 2017). As leucemias crônicas aparecem, geralmente, em pessoas com mais de 40 anos, mas podem ocorrer também em crianças, das quais, ambos, adultos e crianças, possuem um índice de sobrevivência de 5 anos (80%) se a descoberta da doença for durante sua fase inicial (Li H et al⁵, 2017; Shafer et. al⁶, 1987).

A leucemia é uma doença de natureza maligna considerada comum no mundo todo quando comparada a outros tipos de malignidades (Son M et al⁷, 2016; Roman E et al⁸, 2016). Por isso, pessoas que são portadoras de doenças sistêmicas como a leucemia requerem uma maior atenção no que se diz respeito à cavidade bucal, pois o periodonto pode ser afetado por essas doenças sistêmicas, conduzindo a uma série de reações imunoinflamatórias com repercussões orais, e assim, debilitar ainda mais o paciente (Mulimani et. al⁹, 2016).

As complicações bucais que podem ocorrer em portadores de leucemia são infiltração de células anormais em gengiva e osso alveolar, úlceras, infecções como a candidíase, sangramentos e até mesmo reabsorção do osso alveolar (Declerck et. al¹⁰, 1988; Francisconi CF et al¹, 2016). Na Leucemia, manifestações clínicas de sangramento podem ocorrer em qualquer sítio corpóreo, pois o sistema hematológico é diretamente afetado por este tipo de doença (Shafer et. al⁶, 1987). No periodonto, a gengiva se apresenta com menos vermelhidão por causa da redução das células vermelhas do sangue, ao passo que, ocorre uma tumefação geral

da gengiva, sendo desde a gengiva inserida até a gengiva marginal. (Bermúdez M et al¹¹, 2015; Demirel A et al¹², 2015).

Diante do exposto parece que esta patologia é séria e o diagnóstico precoce pode auxiliar no tratamento e, principalmente, evitar complicações nestes pacientes debilitados. Diante do exposto torna-se importante a compreensão das manifestações bucais das diferentes formas de leucemia em adultos e crianças, porém a literatura ainda é escassa sobre essa temática, sendo assim, este trabalho busca corroborar com informações sobre possível alteração em parâmetro periodontal. Desta forma, este trabalho tem por objetivo avaliar a perda óssea radiográfica em adolescentes portadores de Leucemia Mieloide Crônica.

Sujeitos e metodologia

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Geral Universitário (HGU) sob protocolo número 2011-2024. As radiografias panorâmicas foram obtidas a partir do banco de dados do Centro de Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais de Cuiabá, entre os anos de 2006 a 2013.

Antes da análise das radiografias o avaliador foi submetido a treinamento e calibragem (10 radiografias) para uma correta identificação das estruturas anatômicas a serem analisadas (κ appa = 0,87).

Foram selecionados 290 pacientes, sendo que destes, apenas 31 possuíam radiografia panorâmica considerada adequada. Para o restante foi constatado a presença de radiografias insatisfatórias ou ausência de radiografia. Dessa forma, houve a formação de um Grupo de 31 integrantes com pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica (GL).

Para o grupo controle (GC), imagens radiográficas panorâmicas foram coletadas a pacientes do mesmo sexo, idade e sem patologias sistêmicas. Assim, a amostra total foi constituída por 62 pacientes sendo GC (n=31) e GL (n=31) com média de idade 12,51 + 5,43 e 13,37 + 5,85, respectivamente. As radiografias foram analisadas em uma câmara escura usando um negatoscópio, uma lupa, e uma régua de plástico (Xalingo, São Paulo-SP, Brasil). As mensurações foram realizadas por

meio da análise da perda de osso alveolar, através do espaço entre a junção amelo-cementária até a crista óssea alveolar, sempre nas proximais de um dos primeiros molares inferiores (escolhia-se ainda, uma das faces em que resultava-se a maior perda). Estas mensurações foram realizadas em milímetros (mm) e a idade em anos.

Os dados foram coletados e separados em dois grupos para análise: pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (GL) e pacientes Controle (GC). Foi considerado perda óssea (histórico de periodontite) o caso com uma distância entre a Junção amelo-cementária até a crista óssea nas proximais do primeiro molar inferior direito >4mm, porém na falta do primeiro molar direito optava-se pelo esquerdo.

O teste estatístico selecionado para o estudo foi o Qui Quadrado, sendo o nível de significância estatística para este estudo de 5%.

Resultados

Os resultados do trabalho (Tabela 1) demonstram que as mensurações <4mm foram a maioria, sendo 28 (90,3%) dos sítios no Grupo Controle e 25 (80,7%) dos sítios no Grupo Leucemia ($p > 0,05$). Para as mensurações >4mm houve 3 (9,7%) dos sítios no Grupo Controle e 6 (19,3%) no Grupo Leucemia – $p > 0,05$.

A idade dos pacientes não demonstram diferenças estatísticas significativas entre os grupos $p > 0,05$.

Tabela 1. Distribuição de perda óssea em indivíduos portadores de Leucemia Mielóide Crônica.

Grupos	Mensurações		Idade	Total
	< 4 mm	> 4 mm		
Controle	28 (90,3%)	3 (9,7%)	$p > 0,05$	12,51(± 5,43)
Leucemia	25 (80,7%)	6 (19,3%)		13,37(±5,85)
Total (n)	53	9		62

Teste Qui- Quadrado com significância de 5%.

Discussão

A Leucemia Mielóide Crônica é uma doença mieloproliferativa associada a uma translocação cromossômica nos glóbulos brancos, característica chamada de cromossomo Filadélfia (Peterson et al¹³, 2017), com isso o sistema imune atua de maneira deficiente pois as células já não cumprem de forma satisfatória seu papel o que pode acarretar numa maior susceptibilidade do indivíduo a doenças infecciosas, como a periodontite que manifesta seus sinais clínicos com alterações dos tecidos moles e osso alveolar.(Busjan R et al¹⁴, 2017). A busca por alterações na altura do osso alveolar foi o objeto de estudo do trabalho, através da mensuração da distância entre a crista óssea e a junção amelo-cementária, através da radiografia panorâmica.

A periodontite, que é um dos agentes causadores da reabsorção óssea alveolar, é uma doença inflama-

tória que afeta os tecidos que suportam os dentes. (Tomás I et al¹⁵, 2017; Ribas D et al¹⁶, 2017). Contudo, o nível da perda óssea oral causada pela periodontite está ligado com a idade cronológica do indivíduo, sendo menor em indivíduos mais jovens, o que pode ter contribuído para a não influência da Leucemia na perda óssea oral dos adolescentes estudados nesse trabalho (Koh et al¹⁷, 2017). Alguns pesquisadores indicaram que a periodontite ocorre com maior prevalência em 50% dos adultos com idade superior de 30 anos (Ferraiolo et al¹⁸, 2016).

Mesmo que ocorra com mais frequência em adultos, a periodontite é uma doença cujo aparecimento e progressão podem ser desencadeados pela má higienização oral ou por disfunções sistêmicas crônicas como é o caso da leucemia. (Lyons et al¹⁹, 2017). Diante disso, mesmo que se tenha a presença de doenças de ordem sistêmica a influenciar no processo de inflamação oral, outros fatores como a

higiene bucal do indivíduo podem contribuir para a retração óssea alveolar.

E também, as manifestações inflamatórias bucais em crianças leucêmicas são mais comuns em portadores de leucemias linfocíticas agudas do que em leucemias crônicas (te Winkel et al²⁰, 2011; Padhye et al²¹, 2016). Segundo o exposto, maior prevalência dessas manifestações se dá em linfocíticas agudas, ou seja, há uma menor chance de encontrar periodontite e retrações ósseas em leucemias mieloides quando comparadas àquelas. Outro tipo de manifestação bucal que pode ocorrer é a osteonecrose, sendo uma das adversidades que acometem esses pacientes infantis portadores de leucemia linfocítica aguda (te Winkel et al²⁰, 2011; Padhye et al²¹, 2016). Alguns fatores estão associados ao desenvolvimento da osteonecrose como: a idade maior que 10 anos, gênero, obesidade e o uso de corticosteroides no combate à leucemia (te Winkel et al²⁰, 2011; Padhye et al²¹, 2016). Abel Mahedi Mohamed et al, 2018, num estudo de coorte, descrevem que 204 pacientes apresentaram osteonecroses de maxilar causado por medicação e dentre essas medicações estão a classe de bisfosfonatos, muitas vezes usada para tratamento de leucemia.

Agora, neste estudo, escolheu -se a radiografia panorâmica para análise da reabsorção óssea, pois ainda é o exame complementar mais empregado para verificar o dente e todas as suas estruturas circundantes: junção amelo-cementária ligamentos periodontais, seios paranasais, restaurações, inflamações, cáries e o conduto radicular (Saberri et al²², 2017). Porém, a exposição do filme radiográfico ao Raio-X forma uma imagem em plano bidimensional que pode estar inexata devido à má posição do filme na boca do paciente e às deformações como o alongamento da imagem e ao tempo indevido na exposição aos Raios-X (Tomas X et al²³, 2017), o que pode ter interferido na verificação da perda óssea nas regiões estudadas das radiografias panorâmicas. Mesmo assim, um estudo comparando radiografias digitais panorâmicas com radiografias periapicais mostrou que a primeira é tão eficiente quanto a segunda para medir a altura do osso proximal em implantes (Gutmacher Z et al²⁴, 2016).

Holmstrup et al, 2002, salientam que as manifestações bucais em crianças frequentemente são encontradas nos casos de leucemia linfocítica aguda sendo mais difícil de se apresentar em crianças que apresentam a forma crônica da leucemia. Este achado na literatura pode contribuir para justificar a falta de diferença estatística entres os grupos aqui estudados. Já outro estudo aponta que a radiografia panorâmica não é o exame indicado para análise periodontal por desprezar os diminutos danos da região óssea alveolar (Saberri et al²², 2017). Alguns estudos demonstraram que tanto radiografias panorâmicas quanto intra-orais subestimam os níveis ósseos sendo a utilização da sonda um método mais confiável (Saberri et al²², 2017). Outros parâmetros para avaliação de doença periodontal podem ser utilizados, como: profundidade de sondagem, perda do nível de inserção clínica, avaliação clínica dos tecidos moles periodontais, cor da gengiva, edema, sangramento. (von et al²⁵, 2017). Neste estudo foi possível de ser realizado apenas a análise do parâmetro radiográfico, o que limita o estudo somente a análise de tecidos duros, como a junção amelo-cementária e osso alveolar. Sendo assim, não se pode descartar a existência de diferença entre os grupos nos parâmetros não pesquisados.

Conclusão

Dentro das limitações do estudo, a Leucemia Mielóide Crônica não demonstrou influenciar o desenvolvimento de maior perda óssea em pacientes adolescentes, mediante estudo imagiológico de radiografias panorâmicas.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

Referências Bibliográficas

1. Francisconi CF, Caldas RJ, Martins LJO, Rubira CMF, Santos PSS. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):911-5.
2. Lauseker M, Hasford J, Saussele S, Kremers S, Kraemer D, Lindemann W et al. Smokers with chronic myeloid leukemia are at a higher risk of disease progression and premature death. *Cancer*. 2017;123(13):2467-2471. doi: [10.1002/ncr.30636](https://doi.org/10.1002/ncr.30636)
3. Murthy H, Anasetti C, Ayala E. Diagnosis and Management of Leukemic and Lymphomatous Meningitis. *Cancer Control*. 2017;24(1):33-41. doi: [10.1177/107327481702400105](https://doi.org/10.1177/107327481702400105)
4. Boddu P, Schlette E, Thakral B, Tang G, Pemmaraju N, Kadia T et al. Acute promyelocytic leukemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia-A case report. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;pii: S1658-3876(17)30092-4. doi: [10.1016/j.hemonc.2017.07.004](https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.07.004)
5. Li H, Yi SH, Xiong WJ, Liu HM, Lyu R, Wang TY et al. Leucemia Linfocítica Crônica Índice Prognóstico: Um Novo Sistema Integrado de Pontuação para Prever o Tempo do Primeiro Tratamento em Chinês Pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130(2):135-142. doi: [10.4103/0366-6999.197978](https://doi.org/10.4103/0366-6999.197978)
6. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Tratado de patologia bucal. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
7. Son M, Yun JW. Cancer Mortality Projections in Korea up to 2032. *J Korean Med Sci*. 2016;31(6):892-901. doi: [10.3346/jkms.2016.31.6.892](https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.6.892)
8. Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S et al. Neoplasias mielóides no mundo real: Ocorrência, progressão e A rede de pesquisa de malignidade hematológica de base populacional do Reino Unido 2004-15. *Cancer Epidemiol*. 2016;42:186-98. doi: [10.1016/j.canep.2016.03.011](https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.011)
9. Mulimani P, Ballas SK, Abas AB, Karanth L. Tratamento de complicações dentárias na drepanocitose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011633. doi: [10.1002/14651858.CD011633.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011633.pub2)
10. Declerck D, Vinckier F. Oral complications of leukemia. *Quintessence Int*. 1988;19(8):575-83.
11. Bermúdez M, Imaz-Rosshandler I, Rangel-Escareño C, Zeichner-David M, Arzate H, Mercado-Celis GE. CEMP1 Induces Transformation in Human Gingival Fibroblasts. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127286. doi: [10.1371/journal.pone.0127286](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127286)
12. Demirel A, Tabak F, Ar MC, Mete B, Öngören Ş, Yemişen M et al. Secondary Infections in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: More Than Another Febrile neutropenic Episode. *Turk J Haematol*. 2015;32(3):243-50. doi: [10.4274/tjh.2013.0422](https://doi.org/10.4274/tjh.2013.0422)
13. Peterson LF, Lo MC, Liu Y, Giannola D, Mitrikeska E, Donato NJ et al. Induction of p53 suppresses chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(9):1-14. doi: [10.1080/10428194.2016.1272682](https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1272682)
14. Busjan R, Hasenkamp J, Schmalz G, Haak R, Trümper L, Ziebolz D. Oral health status in adult patients with newly diagnosed acute leukemia. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):414-418. doi: [10.1007/s00784-017-2127-x](https://doi.org/10.1007/s00784-017-2127-x)
15. Tomás I, Arias-Bujanda N, Alonso-Sampedro M, Casares-de-Cal MA, Sánchez-Sellero C, Suárez-Quintanilla D et al. Cytokine-based Predictive Models to Estimate the Probability of Chronic Periodontitis: Development of Diagnostic Nomograms. *Sci Rep*. 2017;7(1):11580. doi: [10.1038/s41598-017-06674-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06674-2)
16. Ribas D, Fernández-Carranco MC, Nabil H, Bobadilla P, Monteseirín J. Eosinophil Cationic Protein and Histamine Production by Neutrophils from Periodontitis Patients. *J Periodontol*. 2017;1-11. doi: [10.1902/jop.2017.160679](https://doi.org/10.1902/jop.2017.160679)
17. Koh KK, Tan JS, Nambiar P, Ibrahim N, Mutalik S, Khan Asif M. Age estimation from structural changes of teeth and buccal alveolar bone level. *J Forensic Leg Med*. 2017;48:15-21. doi: [10.1016/j.jflm.2017.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jflm.2017.03.004)
18. Ferraiolo DM. Predicting periodontitis progression? *Evid Based Dent*. 2016;17(1):19-20. doi: [10.1038/sj.ebd.6401152](https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401152)
19. Lyons KM, Darby I. Interdisciplinary periodontics: the multidisciplinary approach to the planning and treatment of complex cases. *Periodontol 2000*. 2017;74(1):7-10. doi: [10.1111/prd.12187](https://doi.org/10.1111/prd.12187)
20. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IM et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4143-50. doi: [10.1200/JCO.2011.37.3217](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3217)
21. Padhye B, Dalla-Pozza L, Little D, Munns C. Incidence and outcome of osteonecrosis in children and adolescents after intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Med*. 2016;5(5):960-7. doi: [10.1002/cam4.645](https://doi.org/10.1002/cam4.645)
22. Saberi BV, Nemati S, Malekzadeh M, Javanmard A. Assessment of digital panoramic radiography's diagnostic value in angular bony lesions with 5 mm or deeper pocket depth in mandibular molars. *Dent Res J (Isfahan)*. 2017;14(1):32-36.

23. Tomas X, Facenda C, Vaz N, Castañeda EA, Del Amo M, Garcia-Diez AI et al. Thoracic wall trauma-misdiagnosed lesions on radiographs and usefulness of ultrasound, multidetector computed tomography and magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2017;7(4):384-397. doi: [10.21037/qims.2017.08.02](https://doi.org/10.21037/qims.2017.08.02)

24. Gutmacher Z, Machtei EE, Hirsh I, Zigdon-Giladi H, Horwitz J. A comparative study on the use of digital panoramic and periapical radiographs to assess proximal bone height around dental implants. *Quintessence Int.* 2016;47(5):441-6. doi: [10.3290/j.qi.a35704](https://doi.org/10.3290/j.qi.a35704)

25. von Arx T, Antonini L, Salvi GE, Bornstein MM. Changes of Periodontal Parameters after Apical Surgery: Correlation of Clinical and Cone-beam Computed Tomographic Data. *J Endod.* 2017;43(6):876-884. doi: [10.1016/j.joen.2017.01.016](https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.01.016)

26. Abel Mahedi Mohamed H, Nielsen CEN, Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(2):157-163. doi: [10.1016/j.oooo.2017.10.010](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.10.010)

27. Holmstrup P, Glick M. Treatment of periodontal disease in the immunodeficient patient. *Periodontol 2000.* 2002;28:190-205.