

## ABSTRACT

**BAGGRUND** - Osteonekrose er en klinisk diagnose defineret ved forekomst af eksponeret kæbeknogle i mere end otte uger hos en patient, der er behandlet med antiresorptiv medicin, og som ikke har modtaget strålebehandling af hoved-hals-området. Osteonekrose kan forekomme uden ovenfor nævnte kendte årsag, hvilket betegnes som en idiopatisk osteonekrose.

**PATIENTTILFÆLDE** - En 66-årig mand blev henvist til Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, grundet blotlagt knogle i venstre side af overkæben. Patienten havde aldrig modtaget antiresorptiv medicin eller strålebehandling, ej heller kendt med knoglesygdom. Tænderne +3, 4, 5 var intakte, men med patologiske pocher og pus ved sondering. Klinisk og røntgenologisk blev der registreret sekvesterdannelse.

Der blev foretaget fjernelse af +3, 4, 5 med samtidig sekvestrektomi, oprensning og primær aflukning med platelet-rich fibrin og bløddelslap under antibiotikadække. Den histologiske undersøgelse viste forandringerne forenelige med knoglesekvester. Efterfølgende ukompliceret heling.

**KONKLUSION** - Idiopatisk osteonekrose er en sjælden tilstand, uden væsentlig dokumentation i litteraturen. Diagnosen idiopatisk osteonekrose stilles, når der ikke kan påvises lokale eller systemiske ætiologiske faktorer som årsag til udviklingen af den blotlagte knogle. Principperne i behandlingsproceduren er ens for alle typer af blotlagt knogle og omfatter sanering af nekrotisk knogle og fjernelse af infektiøse tilstande sammen med primær bløddelslukning.

**EMNEORD** Osteonecrosis | platelet-rich fibrin | histology | jaw



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

**METTE HØRBERG**

mette.hoerberg@rm.dk

## Idiopatisk osteonekrose i overkæben

**METTE HØRBERG**, uddannelsesstandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

**SVEN ERIK NØRHOLT**, klinisk professor, overtandlæge, ph.d., specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Sektion for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Institut for Odontologi og Oral Sundhed, Aarhus Universitet

► Accepteret til publikation den 10. juni 2021

Tandlægebladet 2021;125:xxx-xxx

# O

**OSTEONEKROSE I KÆBERNE** (ONJ) er en klinisk diagnose, defineret ved forekomst af eksponeret kæbeknogle i mere end otte uger hos en patient, der er behandlet med antiresorptiv medicin, og som ikke har modtaget strålebehandling af hoved-hals-området. Hvis sidstnævnte er tilfældet, vil der være tale om osteoradionekrose (ORN) (1,2). Når knoglen efterlades blot-

lagt, modtager den ikke blodforsyning fra det omkringliggende støttevæv og begynder at dø. ONJ udvikler sig ofte efter en invasiv tandprocedure, såsom tandekstraktion, men kan også forekomme spontant uden foregående traume.

Bisfosfonater har været anvendt i Danmark siden 1995 mod osteoporose og siden 2001 til begrænsning af følger efter knoglemetastaser. Der har gradvist været en stigning i tilfælde af medicinsk relateret osteonekrose (Medication Related Osteonecrosis of the Jaws – MRONJ), som første gang blev rapporteret i 2003 (1). Osteonekrose kan dog også forekomme uden kendt årsag, hvilket betegnes som en idiopatisk osteonekrose, og blev første gang beskrevet i 1983 (3).

De fleste tilfælde af idiopatisk osteonekrose formodes forårsaget af en kombination af mange faktorer og sjældent af et enkeltstående fænomen. Knoglemetabolismen ændres gradvist, og forandringerne i cellerne intensiveres, efterhånden som den underliggende sygdom skrider frem, eller når andre faktorer tilføres (rygning, alkohol, binyrebarkhormon etc.). Dette medfører, at det ikke længere er muligt at opretholde cellulær ligevægt. Årsagerne til, at knogleceller i kæberne og visse andre anatomiske placeringer (lårbenhovedet, kondyler og humoralhoved) er særligt modtagelige, forbliver uklare (3). En mulig årsag kan være vaskulær iskæmi.

Vaskulariseringen af den kortikale knogle i kæberne kommer overvejende fra gingiva og parodontalligamentet, hvorfor den kortikale knogle har øget risiko for at udvikle osteonekrose, hvis denne bliver blotlagt i forbindelse med invasiv tandprocedure såsom tandekstraktion. Den relative iskæmi, som forekommer ved kirurgiske indgreb, kan være med til at begrænse cellernes reparationssevne.

I litteraturen er der beskrevet ætiologiske faktorer såsom: traume, odontogen infektion, herpes zoster-infektion, HIV-associeret, nekrotiserende ulcerativ parodontitis og koagulationspatologi (4). Andre risikofaktorer, som dog heller ikke er helt afklarede, omfatter alder, steroidbehandling og kemoterapi (5,6).

Den primære behandlingsmodalitet omfatter sanering af nekrotisk knogle og infektiøse tilstande sammen med primær bløddelslukning, eventuelt suppleret med brug af platelet-rich fibrin (PRF-membraner) (7).

## FAKTABOKS

Osteonekrose kan opstå som følge af medicinsk behandling, stråleterapi eller uden påviselig årsag, idiopatisk osteonekrose. Osteonekrose i kæberne er en alvorlig komplikation til antiresorptiv behandling med bisfosfonat, denosumab samt visse kemoterapeutika. Tilstanden defineres som osteoradionekrose, når kæbeknoglen bliver blotlagt og nekrotiserer som følge af stråleterapi. Diagnosen idiopatisk osteonekrose stilles, når der ikke kan påvises lokale eller systemiske ætiologiske faktorer som årsag til udviklingen af den blotlagte knogle.

Princippet i behandlingsprocedurerne er ens for alle tilstandene og omfatter sanering af nekrotisk knogle og infektiøse tilstande sammen med primær bløddelslukning.

Formålet med denne artikel er at beskrive et tilfælde af idiopatisk eksponeret knogle i overkæben hos en patient.

### PATIENTTILFÆLDE

En 66-årig mand, kendt med atrieflimmer og hyperkolesterolemie, blev henvist fra privatpraktiserende tandlæge til Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, med henblik på vurdering af blotlagt knogle i venstre side af overkæben.

Patienten havde aldrig modtaget antiresorptiv eller strålebehandling, ej heller kendt med osteoporose eller anden knoglesygdom. Var aktuelt i behandling med marevan, spiron, bloxazox (beta-blokker) og ramipril, havde aldrig røget og var ej heller kendt med et alkoholoverforbrug.

Da patienten ikke oplevede symptomer fra området, fraset periodevis dårlig smag, var det uvist, hvor længe tilstanden havde stået på, og patienten blev henvist fire uger efter, at tilstanden var blevet konstateret ved den regelmæssige tandundersøgelse. Behandlingen blev foretaget otte uger efter, at der var blevet konstateret blottet knogle i regio +3, 4, 5. Patientens halvandet år forinden fået foretaget ekstraktion af +6 uden komplikationer.

### Klinisk undersøgelse

Tandsættet bar præg af usurer og gingivale retraktioner, især bukkalt i overkæben. I venstre side af overkæben, marginalt regio +3, 4, 5 blev der konstateret blottet, nekrotisk knogle på 1,5 x 1,5 cm og målt patologiske pocher på +4 med tilhørende pusflåd, men ingen løssning (Fig. 1). Tænderne var vitale, målt elektrometrisk med B 1000 Pulppen. Øvrige tandsæt ellers præget af brugsisme, men velholdt uden tegn på patologi.

### Billeddiagnostisk undersøgelse

Enoral røntgenbillede viste et marginalt fæstetab på +5 og periapikal radiolucens omkring +4, 5 (Fig. 2).

Medsendt reformation af Cone Beam Computertomografi (CBCT) viste en stor radiolucens omkring +3, 4, 5 med sekvestrerlignende radiopacitet centralt (Figs. 3 og 4). Defekten var i tæt relation til sinus maxillaris på venstre side, hvor der også blev registreret en reaktiv slimhindefortykkelse (Fig. 5).

### Tentativ diagnose

På baggrund af ovenstående anamnese og klinisk samt røntgenologisk undersøgelse blev der stillet følgende tentative diagnose: idiopatisk osteonekrose.

### Behandling

Patienten blev tilbudt fjernelse af +3, 4, 5 med samtidig sekvestrektomi, oprensning og primær aflukning med PRF-membraner i området under 2-stof antibiotikadække i form af Pencil- ▶

### Præoperativt foto



Fig. 1. Blotlagt knogle regio +3,4.

Fig. 1. Exposed bone in the 23, 24 region.

## Præoperativt enoralt røntgen



**Fig. 2.** Mistanke om knoglesygdom regio +4, 5. Endvidere ses atypisk rodmorfo- logi med udtalt rodafbøjning +5. Radiolucent opklaring i relation til rodkomplek- set af +4, 5 uden egentlig udvidet periodontalspalte.

**Fig. 2.** Suspicion of bone disease in the 24, 25 region. Furthermore, atypical root morphology is seen with pronounced root deflection 25. Radiolucency in relation to the root complex of 24, 25 without actual enlarged periodontal ligament.

lin 1 MIE x 4 dagligt i kombination med metronidazol 500 mg x 3 dagligt i 10 dage.

I lokalbedøvelse under anvendelse af Xion 2% 5,4 ml blev der foretaget randincision langs +3, 4, 5 med samtidig fjernelse af det marginale væv og aflastningsincision mesialt for +3 (Fig. 6). Tænderne blev ekstraheret (Fig. 7), og der blev udtaget nekrotisk knogle og granulationsvæv, som blev sendt til histopatologisk undersøgelse. Skarpe knoglekanter blev aflattet (Fig. 8). Der blev konstateret en knogledefekt mod sinus maxillaris, men med intakt slimhinde (Fig. 8). Den bukkale lap blev mobiliseret, og der blev pålagt 4 A-PRF-membraner uden forbehandling (Fig. 9) over knoglekaviteten (Fig. 10), hvorefter der blev sutureret med Novosym 5-0 tæt over alveolarprocessen (Fig. 11).

Patienten blev instrueret i sinusregime (undgå næsepudsning og nys i en uge) og mundskyl med 0,1 % klorhexidin og fortsatte 2-stof antibiotika-behandling i 10 dage.

### Histologisk undersøgelse

Den histologiske undersøgelse af to hårdtvævsfragmenter må- lende 2 x 1 x 0,5 cm viste lamellær knogle med filamentøse

## Cone Beam CT



**Fig. 3.** Udsnit fra Cone Beam CT, som viser knoglesygdom +3, 4, 5.

**Fig. 3.** Excerpt from Cone Beam CT showing bone disease 23, 24, 25.

## Cone Beam CT



**Fig. 4.** Udsnit fra Cone Beam CT, som viser knoglesygdom +3, 4, 5.

**Fig. 4.** Excerpt from Cone Beam CT showing bone disease 23, 24, 25.

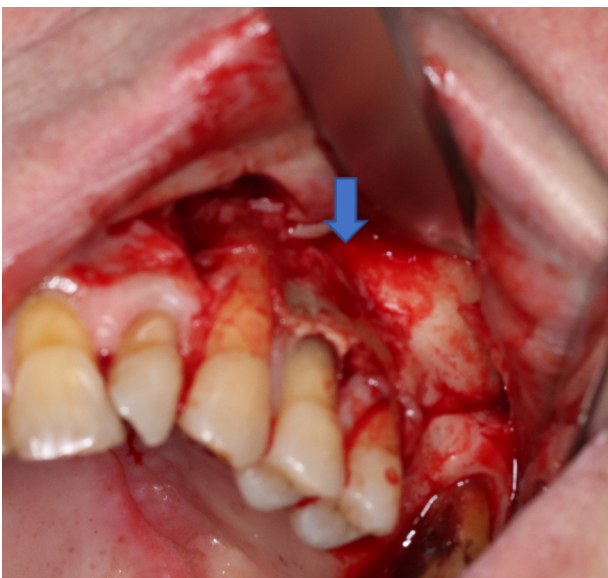
## Cone Beam CT



**Fig. 5.** Udsnit fra Cone Beam CT, som viser knoglesygdom +3, 4, 5 og kommunikation til sinus maxillaris.

**Fig. 5.** Excerpt from Cone Beam CT showing bone disease 23, 24, 25 and communication to the maxillary sinus.

## Operation



**Fig. 6.** Operationsfeltet efter opklapning til knoglen. Nekrotisk knogle er markeret.

**Fig. 6.** The operating field after exposure of the bone. Necrotic bone is marked.

## klinisk relevans

Hvis en patient ses med osteonekrose i kæben, er det vigtigt at afklare den mulige ætiologi, som kan være medicinsk behandling, stråleterapi eller lokale faktorer. Hvis der ikke kan findes en årsag, betegnes tilstanden idiopatisk osteonekrose, og behandlingen vil være en kirurgisk sanering i kæbekirurgisk regi.

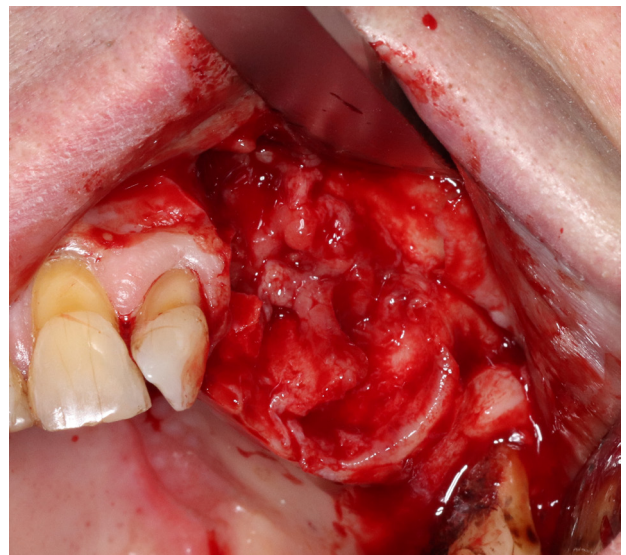
mikroorganismer, formentlig svampe på overfladen. Osteocyt-lakunerne fremstod altovervejende tomme, og i de interspongiose rum sås bakteriehobe. Forandringerne var forenelige med knoglesekvester. Intet malignt.

Blødtvævet målede henholdsvis 10 mm og 12 mm var beklædt med non-keratiniseret flerlaget pladeepitel, der stedvist fremstod hyperplastisk, stedvist mere udtyndet med forlængede retetappe. Det underliggende stroma var dels myksoidt præget, dels i dybden mere fibroseret, og i områder sås veludtalt akut inflammation, der ligeledes infiltrerede overfladeepitelet og med overgang i granulationsvæv. Herforuden sås et større kalkholdigt fragment. Forandringerne var forenelige med granulationsvæv. Intet malignt (Fig. 12).

## Followup

Patienten blev set til kontrol og suturfjernelse to uger efter operationen, hvor der sås intakte suturrande, og patienten angav ▶

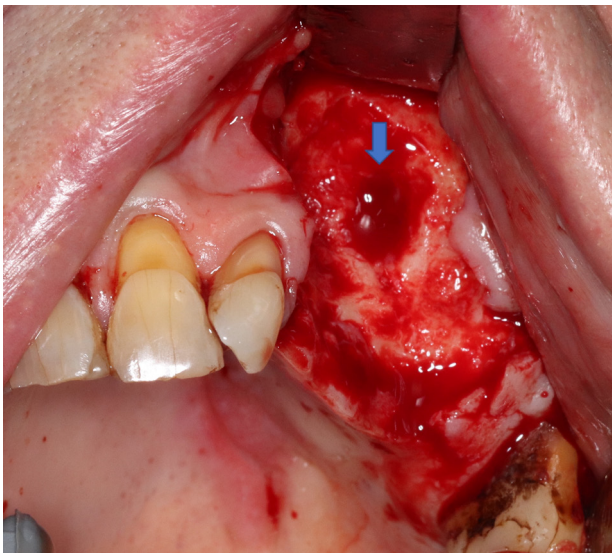
## Operation



**Fig. 7.** Operationsfeltet efter opklapning til knoglen, hvor tænderne +3, 4, 5 er fjernet.

**Fig. 7.** The operating field after exposure of the bone, where the teeth 23, 24, 25 have been removed.

## Operation



**Fig. 8.** Operationsfeltet efter opklapning til knoglen, hvor tænderne +3, 4, 5 er fjernet, og granulationsvævet er ekskokleeret. Pil markerer kommunikation til sinus maxillaris.

**Fig. 8.** The operating field after exposure of the bone, where the teeth 23, 24, 25 have been removed and the granulation tissue has been excochleated. Arrow marks communication to the maxillary sinus.

## Operation



**Fig. 9.** PRF-membranerne.

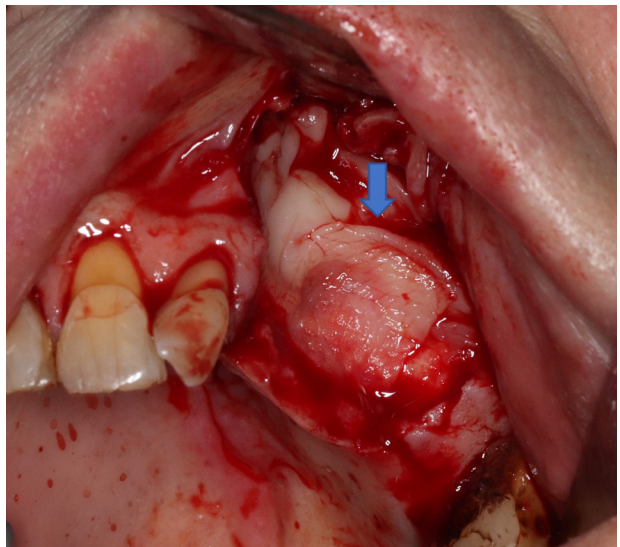
**Fig. 9.** PRF membranes.

få postoperative gener. Ved afsluttende kontrol otte uger efter indgrebet observeredes et fortsat ukompliceret helingsforløb (Fig. 13).

## DISKUSSION

I nærværende artikel blev et tilfælde af idiopatisk osteonekrose i overkæben hos en 66-årig mand præsenteret. Patienten havde

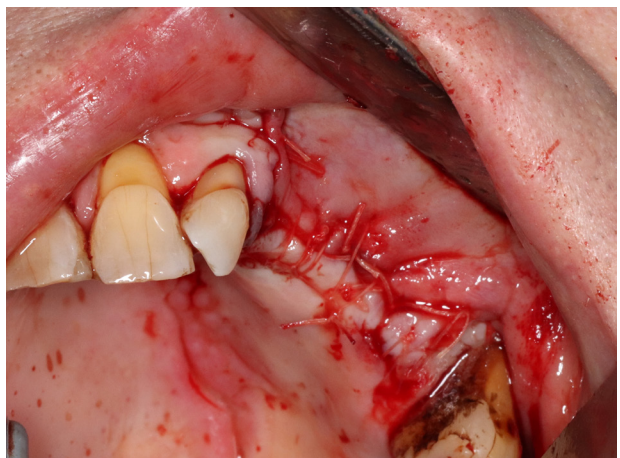
## Operation



**Fig. 10.** Operationsfeltet, hvor PRF-membranerne ses at dække den eksponerede knogle.

**Fig. 10.** The surgical field where the PRF membranes are seen to cover the exposed bone.

## Operation

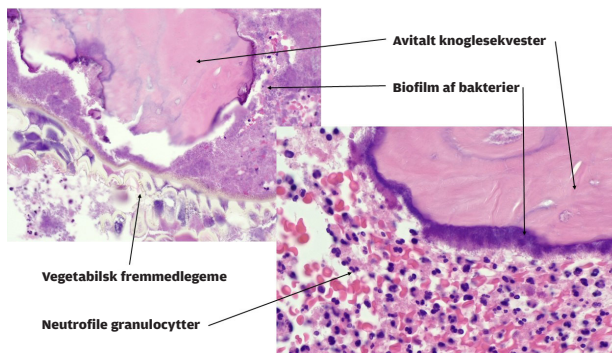


**Fig. 11.** Operationsfeltet, efter der er foretaget primær aflukning.

**Fig. 11.** The operating field after the primary closure.

ikke modtaget stråleterapi eller antiresorptiv behandling og var aktuelt ikke i behandling med medicin, som kunne inducere knoglenekrose. Han var heller ikke kendt med osteoporose eller anden knoglesygdom. Det histologiske billede var velforeneligt med den kliniske og røntgenologiske præsentation, hvor der var konstateret blottet, nekrotisk knogle med tilhørende granulationsvæv.

## Histologi



**Fig. 12.** Histologisk billede, som viser avitalt knoglesekvester, biofilm, fremmedlegeme og neutrofile granulocytter foreneligt med osteonekrose.

Tak til Steen Bærentzen, overlæge, Patologisk Institut, for venligt udlån af de histologiske billeder.

**Fig. 12.** Histological picture showing bone sequestra, biofilm, foreign body and neutrophil granulocytes compatible with osteonecrosis.

Thank you to Steen Bærentzen, chief physician, Department of Pathology, for kindly providing the histologic images

## Postoperativt foto



**Fig. 13.** 8 uger efter operation.

**Fig. 13.** Eight weeks after surgery.

Patofysiologien for ONJ er kompleks og endnu ikke fuldt beskrevet. Teorier i form af progressiv destruktion af osteocytter som et resultat af knogle- og knoglemarvsinfarkt sekundært til kompromitteret knoglevaskularitet kan være med til at forklare, hvorfor underkæben er hyppigere påvirket end den mere vaskulariserede overkæbe (4,8).

Osteonekrose har også været forbundet med kortikosteroidanvendelse, kemoterapi, alkoholmisbrug, infektioner, koagulationsdefekter og nogle autoimmune sygdomme, heriblandt reumatoid sygdom, diabetes samt andre lokale faktorer som rygning, dårlig mundhygiejne, ernæringstilstand og høj alder (3,4).

Det er afgørende for sårhelingen, at blodtilførslen til sårområdet er god, så der tilføres nok ilt til såret. Blodforsyningen til alveoleknoglen kommer overvejende fra gingiva og parodontalligamentet, og kompromitteres denne balance ved medicinsk behandling, stråleterapi eller almen sygdom, såsom åreforkalkning, kan det hæmme helingsprocessen.

Patogenesen ved idiopatisk osteonekrose synes at involvere ændret vaskularitet, knogle- og celledød eller ændret knoglemetabolisme som den primære årsagsfaktor (9).

Kirurgisk intervention anbefales ikke, før tilstanden har stået på i otte uger, da det pr. definition først kan beskrives som osteonekrose herefter (10). Dette på grund af forsinket heling, der i mange tilfælde kan forekomme i op til seks uger, specielt ved systemisk sygdom (diabetes) eller lokale faktorer, fx rygning. Konservativ behandling, i form af afslatning af skarpe knoglekanter og en reduktion af knogleniveauet til under gingivalranden for at facilitere degranulering af tandkødet, antibiotikabehandling ved infektion samt at afvente naturlig afstødning af sekvester, kan overvejes ved de idiopatiske osteonekroser. Persisterer tilstanden efter otte uger med tilhø-

rende infektion, smerteproblemer og foetor ex ore, bør kirurgi udføres. Den primære behandlingsmodalitet omfatter sanering af nekrotisk knogle og infektiøse tilstande sammen med primær bløddelslukning, eventuelt suppleret med brug af Platelet-Rich Fibrin (PRF-membraner) (7). PRF-membraner faciliterer en flerlaget primær aflukning af knogledefekten, og metoden er baseret på centrifugering af fuldblod uden antikoagulantia. I slutningen af centrifugeringen opnås en fibrin-koagel, der indeholder størstedelen af blodpladerne og de hvide blodlegemer.

Dette fibrinkoagel kaldet platelet rich fibrin eller PRF frigiver gradvist vækstfaktorer eller cytokiner til omgivelserne (VEGF, PDGF, TGF beta, thrombospondin).

Det forventede mål med disse vækstfaktorer er at fremskynde helingen af blødtvæv og knogler.

### KONKLUSION

Behandlinger relateret til antiresorptiv behandling og stråleterapi er fortsat den hyppigste årsag til udviklingen af ONJ. Kompromitteret vaskularisering kan være en mulig årsag til udviklingen af idiopatisk osteonekrose, men endnu er dette ikke videnskabeligt afklaret.

### TAK

Overlæge Steen Bærentzen, Patologisk Institut, takkes for venligt udlån af histologisk billedmateriale. ♦ ♦ ▶

## ABSTRACT (ENGLISH)

**IDIOPATHIC OSTEONECROSIS OF THE UPPER JAW**

**BACKGROUND** – Osteonecrosis is a clinical diagnosis defined by the presence of exposed jawbone for more than eight weeks in a patient, who has been treated with antiresorptive medicine with no prior radiotherapy of the head and neck area. Osteonecrosis can occur without the above-mentioned known cause, which is termed an idiopathic osteonecrosis.

**CASE STUDIES** – A 66-year-old man was referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Aarhus University Hospital, due to exposed bone on the left side of the upper jaw. The patient had never received antiresorptive medication nor radiation therapy and had no known bone diseases. The teeth 23, 24, 25 were intact but with profound periodontal pockets and pus. Clinically and radiographically sequestration was noted. The teeth 23, 24, 25 were removed

with concomitant sequestrectomy, debridement, and primary closure with platelet-rich fibrin and a soft tissue flap under antibiotic cover. The histological examination showed changes compatible with bone sequestration. Subsequently, the healing was uncomplicated.

**CONCLUSION** – Idiopathic osteonecrosis is a rare condition infrequently referred to in the literature. The diagnosis of idiopathic osteonecrosis is made when no local or systemic etiological factors can be identified as the cause of the exposed bone. The principles of treatment are identical for all types of exposed bone and includes debridement of necrotic bone and removal of infectious material along with primary soft tissue closure.

## LITTERATUR

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
2. 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;102:433-41.
3. Kenzora JE. Ischemic necrosis of femoral head. Part I. Accumulative cell stress: a hypothesis for the etiology of idiopathic osteonecrosis. *Instr Course Lect* 1983;32:242-52.
4. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:94-124.
5. Otto S, Schreyer C, Hafner S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization, and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:303-9.
6. Krüger TB, Sharikabad MN, Herlofson BB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. *Acta Odontol Scand* 2013;71:1386-90.
7. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:1256-60.
8. Henien M, Patel V, Sproat C et al. Spontaneous osteonecrosis of the maxilla. *Dent Update*. 2016;43:563-6.
9. Schiødt M, Wexell CL, Herlofson BB et al. Medicin-relateret osteonekrose i kæberne – oversigt og retningslinjer. *Tandlægebladet* 2015;119:918-30.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.