

纤维骨肿瘤和结构不良的特征及治疗现状

Characteristics and treatment of fibrotic bone tumors and poor structures

王晨阳¹, 贾冉¹, 齐晗钰¹, 鲍涵¹, 杜芹^{1,2△}

WANG Chen-yang, JIA Ran, QI Han-yu, BAO Han, DU Qin

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)口腔科, 四川 成都 610072

【摘要】 纤维骨肿瘤和结构不良是一类起源于纤维组织的良性骨肿瘤, 发病率低、误诊率高, 以纤维、骨组织类肿瘤样增生为特点, 受累的骨组织逐渐被增生的纤维组织所代替, 主要表现为局部疼痛、肿胀、畸形、神经功能障碍等。根据 2022 年 WHO 指南头颈部肿瘤分类, 将其分为六种不同类型的疾病。由于疾病的最新分类发布的时间短, 关于该类疾病的文章较少, 且临床上患者罕见, 特征性表现不明显, 对此类疾病的了解较少, 难以鉴别该类型的六种疾病之间以及该类疾病与其他疾病的异同点, 在诊断时具有一定的困难。为提高临床上的诊断效率, 本文就这六种疾病的定义、特征及治疗和预后情况做一综述。

【关键词】 良性肿瘤; 纤维疾病; 结构不良

【中图分类号】 R4

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0185-05

纤维骨肿瘤和结构不良是一类起源于纤维组织的良性骨肿瘤, 发病率低、误诊率高。根据 2022 年 WHO 指南头颈部肿瘤分类, 将其分为牙骨质-骨结构不良 (cemento-osseous dysplasia, COD)、节段性牙上颌骨发育异常 (segmental odontomaxillary dysplasia, SOD)、纤维结构不良 (fibrous dysplasia, FD)、青少年小梁状骨化纤维瘤 (juvenile trabecular ossifying fibroma, JTOF)、沙瘤样骨化纤维瘤 (juvenile psammomatoid ossifying fibroma, JPOF)、家族性巨大牙骨质瘤 (familial gigantiform cementoma, FGC)。目前我国对于这种疾病的研究相对较少, 为提高临床上的诊断效率, 本文分别对六种疾病的定义、发病机制、临床表现、病理特征、影像学表现、治疗及预后做一综述。

1 COD

COD 临床上较常见, 是牙骨质的病理性结构异常, 常发生在颌骨含牙区域, 最新 WHO 把它归为骨纤维病变。COD 是一种良性病变, 一般无症状, 仅偶然发现, 可发生颌骨无痛性膨胀。若病灶区伴有感染, 可出现炎症性反应, 包括溢脓、肿胀、疼痛等, 也可产生死骨^[1]。COD 病因尚不明确, 可能与遗传、创伤、激素失调等因素相关。以往研究显示中年女性多见, 常见的发病年龄在 40 岁左右, 年龄越大发生率越高, 临床表现无明显性别差异^[2]。根据不同临床特征, 将 COD 分为三种类型: 局灶型牙骨质-骨结构不良 (focal cemento-osseous dysplasia, FCOD), 根尖周牙骨质-骨结构不良 (periapical

cemento-osseous dysplasia, PCOD) 和 繁茂型牙骨质-骨结构不良 (florid cemento-osseous dysplasia, FLCOD)。

1.1 临床表现 根据临床症状的有无, 牙骨质结构不良可分为无症状和有症状两类。前者是检查其他疾病时偶然发现, 患者无任何症状。后者即患者存在相关的临床表现, 到医院进行检查而被诊断。临床症状常表现为三种情况: ①患者有轻微临床症状 (如一般炎症性反应, 肿胀、溢脓等), 发现根尖区存在阴影, 临床医生易怀疑慢性根尖周炎; ②患者表现为牙松动、疼痛、拔牙后创口愈合不佳以及骨髓炎症状等, 临床医生怀疑病变, 但不确定疾病类型; ③患者出现面部肿胀, 具有占位性改变, 可能被怀疑为肿瘤^[1]。

1.2 病理特征 目前认为三种类型的 COD 病理学进程一致。病理上的三期病变表现为: ①骨质溶解破坏期: 累及部位牙根尖周的牙槽骨吸收破坏, 纤维结缔组织增生; ②牙骨质小体形成期: 增生纤维结缔组织内发现有牙骨质小体样结构, 并发现有骨样组织; ③钙化成熟期: 病变部位钙化组织增多, 有较大的牙骨质团块和编织状组织存在。

1.3 影像学表现 X 射线/CT: ①骨质溶解破坏期, 牙根尖周出现类圆形低密度透射区, 边缘不整齐, 牙周膜间隙及骨硬板消失; ②牙骨质小体形成期, 病变区可见高密度点状或团块状的牙骨质小体的类钙化影像; ③钙化成熟期, 根尖区可见体积较大的团状钙化影。

1.4 治疗及预后 FCOD 最常见, 其特征是纤维组织取代正常骨, 随后被骨骨质和牙骨质样物质钙化, 大多数患者无症状, 具有自限性, 偶然发现, 不

【基金项目】 四川省自然科学基金创新研究群体 (编号: 2023NSFSC1998)

△通讯作者

需要治疗。若发生感染,需要进行干预,减轻感染程度^[3]。PCOD 较罕见,目前暂无明确的治疗方法。FLCOD 除发生严重颌骨畸形或继发感染外,一般无须治疗。拔牙、牙周炎等刺激因素可能会导致继发感染。无症状者应定期复诊,加强对义齿的维护,保持干净整洁的口腔卫生,避免有创治疗,降低感染风险。有症状患者的治疗较困难,常采用手术刮除、摘除坏死组织的常规治疗方法。对于病变波及范围广、破坏严重的患者,则需行骨与软组织的移植术^[2,3]。

2 SOD

SOD 是一种罕见的单侧上颌骨发育障碍,会引起单侧的上颌紊乱,伴有骨、牙齿和邻近牙龈组织的异常生长和发育成熟,面部皮肤病变的症状^[4]。若伴有同侧面部多毛症,则被描述为半颌面发育不良。SOD 主要影响上颌后段,导致上颌骨扩张和牙龈纤维增生,可导致轻中度面部不对称。SOD 的病因、发病机制和发病率尚不清楚,有假设认为这是发生在胚胎期、子宫期或婴儿期的一种病理性改变。根据病情随年龄增长的进展表明,SOD 可能持续发展发展到 12 岁左右。患者的年龄不固定,通常在儿童时期发现牙齿缺少、牙间距间隔异常和恒牙延迟萌出的情况^[5]。在人群中的发病率男性大于女性,无种族聚集趋势。

2.1 临床特征 临床上 SOD 的特点是上颌骨后段单侧增大,牙龈增大,同侧牙功能异常。典型表现为受累节段缺失一或两个前磨牙,相邻恒牙延迟萌出,乳牙发育不全。通常表现为非进行性面部不对称,或有面部皮肤病变。常见的面部皮肤表现是多毛症(仅限于男性)、面部红斑、嘴唇色素减退等。

2.2 病理特征 组织学上,受累骨由未成熟骨组成,编织小梁不规则,有发育停止线(乳牙冠部同一时期发育的釉质上出现较明显的低矿化横线),无成骨细胞或破骨细胞的边缘^[4]。

2.3 影像学表现 X 射线/CT:主要表现为受累骨增厚,粗大且轮廓不规则骨小梁,骨小梁的方向为垂直向,上颌窦缩小,形成相对不透光的颗粒状影像^[4]。

2.4 治疗和预后 SOD 的治疗仍未明确,根据病情是否影响患者的生活决定是否需要手术干预。通常最终的治疗会推迟到青春期之后,治疗局限于保留乳牙并增强恒牙的萌出,也可通过正畸使牙齿移动和种植牙解决牙齿缺失的问题,恢复患侧的牙齿咬合。

3 FD

FD 是一种罕见的良性纤维骨病,目前主流观点

认为病因与基因突变有关,由于 GNAS 编码的受精卵形成后体细胞突变引起,是一种镶嵌性疾病,突变激活 $Gs\alpha$,激活的 Gs 信号通路会导致腺苷酸环化酶的激活和 cAMP 生产失调,作用于下游信号通路,在骨骼中会导致 FD 的发展,损害骨骼干细胞分化,产生由未分化的间充质细胞生成的异常骨基质、小梁和胶原蛋白,导致正常骨骼被纤维组织和编织骨取代,引起骨骼畸形,疼痛和骨折^[6]。

3.1 临床表现 FD 的临床表型主要取决于 $Gs\alpha$ 激活后的病理生理效应以及病变组织的位置和范围。病变的严重程度取决于突变发生的时期,胚胎阶段早期的突变受累组织较多。可累及一块骨,为单骨型;也可累及多块骨头,为多骨型。FD 可单独出现或合并有骨骼外表现,主要出现在儿童时期,包括有机能亢进的内分泌疾病和/或咖啡牛奶斑,称为 McCune-Albright 综合征(MAS)^[7]。当 MAS 出现时,首发临床症状通常为牛奶咖啡斑,也被描述为“缅因州海岸”边界。另一个 MAS 典型表现是儿童性早熟,由于 GNAS 激活 gsp 介导的性腺功能引起的,是一种外周性早熟,女孩较男孩更易出现^[8]。

3.2 病理特征 正常骨结构消失,被成骨不全的纤维组织替代,细胞纤维结缔组织过度增生并围绕不规则形状的编织骨小梁。纤维结构不良的特征包括发育不良的小梁周围的间质细胞相对较少且缺乏成骨细胞边缘。

3.3 影像学表现 X 射线:类圆形、类椭圆形或类半圆形等密度区或稍透亮区,边界清楚,骨小梁结构消失,磨玻璃样改变,骨皮质变薄。病变累及股骨近端髓内翻成角,称为牧羊人弯畸形。CT 呈弥漫分布的不均匀磨玻璃样密度,夹杂囊状低密度影。MRI 上信号表现多样,T1WI 信号类似于肌肉,均匀或不均匀;T2WI 上呈中高混杂信号,周围环绕低信号边,强扫描较明显均匀或不均匀强化。

3.4 治疗及预后 对于无症状患者,不需治疗,采用临床观察,定时观察疾病进展即可;对于已出现症状的患者,通常可采用药物治疗和手术治疗等方式。最常使用的药物为双膦酸盐和地诺单抗。最新临床研究表明双膦酸盐可以显著降低骨转换标志物,具有强效但短暂的抗破骨作用,促进成骨细胞成熟和骨形成,抑制 FD 成骨谱系细胞中表达,从而抑制 FD 疾病进展。但在使用地舒单抗时要注意反复高钙血症的发生。

手术治疗以解决患者主诉为主要目的,主要集中在改善骨强度、纠正畸形、恢复正常的运动系统功能,手术方式包括刮除术、骨移植、外翻截骨术和内固定术。此外,对于已知病因的 FD,可以采用分

子靶向治疗,细胞疗法和基因治疗等新兴疗法。

4 JTOF

与 2005 年 WHO 分类相比,2022 年新分类将 JTOF 从骨化性纤维瘤中分离出来作为一种亚型。JTOF 是一种罕见的良性纤维骨性病变,主要影响青少年,目前病因尚未明确。好发于青少年,平均年龄 8.5~12 岁,恶性率较低,具有高侵袭性和高复发率。男女发病比例大致相同。

4.1 临床表现 JTOF 是一种局部侵袭性病变,表现为骨的无痛性扩张,早期可能无症状,或出现牙齿移位。最常见于颅面骨,好发于颌骨,且上颌更常见。病变在上颌窦时可扩展到邻近的鼻窦和眼眶,甚至侵犯大脑,引起其他的症状。

4.2 影像学表现 CT:病变膨胀性生长,各个方向同心扩张。边界清楚,表现为单房或多房的透射影或毛玻璃影,病灶周围有完整或不完整的硬化边。伴有相邻牙齿移位或牙根吸收,内部呈现不均匀密度增高影,透光性病变伴不规则的散在钙化,与 JPOF 相比,JTOF 无磨玻璃样改变。

4.3 病理特征 宏观上,病理组织为黄白色^[9]。组织学上,细胞纤维组织增生,表现疏松的成纤维组织,包含有不成熟的形成网状的骨小梁,同时具有不同程度的钙化,边缘有肥厚的成骨细胞。间质有大量梭形纤维细胞,具有无成骨细胞包围的骨样,可见多核巨细胞聚集,伴有出血区和继发性囊肿形成,具有肉眼可见的棕色线。

4.4 治疗及预后 由于肿瘤具有高侵袭性和高复发性,手术是唯一有效的治疗方式,包括保守治疗和局部根治,刮除周围骨切除术是创伤最小的方法,应作为治疗首选^[10]。Han 等回顾的 15 例青少年骨化纤维瘤病例,其中有 10 例在经过手术治疗后,未发现复发情况,发现影像导航下鼻内镜手术适合儿童继发病变的早期诊断^[11]。对于肿瘤体积大,具有高侵袭性的病人,应采用根治手术,全切除肿瘤,或者采用眼球摘除,降低复发。切除后修复重建可即时修复,也可二次手术进行修复,但由于其高复发性,缺损的修补也要谨慎,并密切随访。

5 JPOF

JPOF 属于骨化纤维瘤的一种,是一种罕见的良性骨-纤维性肿瘤。其特征是正常骨组织被纤维组织所取代,并含有不同形状和数量的矿化灶。JPOF 主要由增生的成纤维性间质和矿化组织构成,目前最为认可的理论是该病起源于牙周韧带纤维,其含有具有分化能力的多能细胞。该病常发生于颌外颅面骨,下颌骨后部是最常受累部位。目前未发现相关致病基因。

5.1 临床表现 该病起病于儿童和青少年,发病年龄一般在 16~33 岁,平均发病年龄为 20 岁。男性患者略多,其发病隐匿且生长缓慢,一般认为该肿瘤发展至成年,其大小才能出现症状^[12]。主要累及颅面部,以副鼻窦的骨壁最多见,其次为下颌骨、上颌骨和颅骨。临床症状主要与肿物大小、受累部位有关,常见的症状是鼻塞、突眼、视力障碍和面部畸形等。

5.2 病理特征 JPOF 的特征是存在沙粒体,主要为胶原带包绕的骨小体和梭形间质细胞,可伴多核巨细胞浸润。具有一个嗜碱性的中心和一个周围的粉红色边缘,通常表现为放射状纤维,可伴有黏液变、囊性变和多核巨细胞浸润。JPOF 的活检组织中可见灰白、灰红色破碎组织,质韧,局部有沙粒感。免疫组化染色骨小体和梭形间质细胞骨黏连蛋白可以发现 OSTEONECTIN 阳性。同时 SATB-2、Vi-mentin、SMA 和 CD10 呈阳性表达,CD34、S-100 和细胞角蛋白呈阴性表达。骨连蛋白(骨特异性蛋白)呈阳性,表明 JPOF 是骨起源。

5.3 影像学表现 JPOF 呈现为扩张性和破坏性。有时伴有骨皮质破坏,无可见的骨膜反应。最具特征性的是与相邻结构有明显分界的板障内病变。X 射线:表现为单发、圆形或卵圆形、界限清楚的扩张性病变。CT:表现为膨胀性生长、形态较为规则的椭圆形肿块,钙化程度不同,呈“毛玻璃”样或点片状高密度影。肿物边界不清,沿骨轮廓生长是其鉴别要点。瘤内密度不均匀,可见低密度囊腔或高密度骨样间隔。瘤体与周围组织间见“蛋壳征”,“蛋壳”本质是膨胀生长的骨质。MRI:对囊性及软组织病变显示较好,但考虑辐射对儿童及青少年的影响,其参考价值有限。整体表现为类圆形长 T1 和短 T2 信号。增强扫描不均匀强化,边界一般清晰。

5.4 治疗及预后 手术切除是首选治疗方式,部分或不全切除会导致复发。传统治疗方法为病灶刮除联合周围骨的去除了以及病灶外的切除术。对于边界清楚的孤立性病灶可行肿瘤刮除术,但存在肿瘤组织残余和术后复发风险。瘤体较大及边界不清、局部浸润性生长的肿瘤,或者侵犯视神经、颈内动脉、海绵窦等重要解剖部位患者,在不发生严重并发症的前提下,一般主张完整肿瘤切除术,以减少复发^[13]。肿瘤为多灶性或侵犯颅底时,完整切除困难,易造成面部毁容,通常行次全切除术。

JPOF 预后良好,少数病例可因肿瘤侵入颅内导致继发感染、脑膜炎或破坏重要解剖结构导致患者死亡。复发率较高,主要是由于肿瘤切除不完全,通常在 6 个月后出现。

6 FGC

FGC 是一类具有常染色体显性遗传特征的良性病变,主要来源于牙周膜。其致病基因目前并不完全明确。目前无明显证据证明有好发人群与好发性别,但青年女性约占病例的 70%,发病出现家族性聚集,复发率较高,需要及时复查。主要集中在高加索人,黑人和东亚人种。FGC 是反应性增生病变,有自限性,一般 50 岁左右会停止生长。

根据上海交通大学口腔医学院的研究,对患者家系全外显子测序发现,可能是 ANOS5 基因突变引起的^[14]。1991 年 Weinstein 等报道了 McCune-Albright 综合征中 G 蛋白的体细胞突变。在 Gs α 蛋白的 201 位用胱氨酸或组氨酸替代精氨酸会使内在 GTPase 活性降低 30 倍,从而导致不受控制的细胞增殖。因此,G 蛋白异常可能参与家族性巨大牙骨质瘤的发病机制。

6.1 临床表现 FGC 的临床表现大致分为三种,无症状缓慢增长、停滞增长以及侵袭性增长^[15]。很多病例都伴有长骨骨折的临床表现,但不是典型特征。侵袭性增长:患病者按临床特征分为 3 个显著时期,发病初期、迅速增长期、生长停滞期:①发病初期病情进展缓慢(发病初期),之后左右颌骨膨胀速度逐渐加快(迅速增长期),病情发展致面部畸形明显,同时严重影响口腔及咀嚼功能,一般是下颌骨病变先于上颌骨 2~3 年发展,且多以下颌骨病变为重,在 18~20 岁时病变发展趋于停滞(生长停滞期);②上、下颌骨 4 个象限均有发病,通常呈对称性分布,以下颌骨前份膨隆最为明显,病变在下颌骨唇舌侧均有膨隆,致使面部中、下 1/3 严重畸形,上、下唇闭合困难;③恒前牙、前磨牙多数未萌出,并埋伏于膨隆的颌骨病灶内,少数已萌出的恒牙发生严重错位,咬合关系紊乱,咀嚼功能基本丧失;也可能造成全身骨密度降低,长骨脆性均较正常人大,易发生长骨骨折;骨转化指标水平在发病期明显增高。无症状缓慢增长:与侵袭性增长的情况类似,但症状不明显,也没有明显的分期。

6.2 病理特征 组织病理学表现:病灶边界清晰,外观呈多结节样,剖面呈白色,质地稍硬,中央有小范围纤维结缔组织,其内大量散在分布小的类牙骨质样钙化灶。镜下可见病灶典型的纤维结缔组织基质中散在椭圆形和圆形类牙骨质样钙化物,部分区域内可见小的钙化物融合成较大结节,极少区域内的类牙骨质结构排列成编织骨样。骨小梁明显增粗,排列紊乱。

6.3 影像学表现 X 射线:病变早期可见大量散在的颗粒状、斑块状钙化点。CT:早期增强 CT 显示大

量的纤维组织成分中分布小的钙化结节。中期表现为局限性、多结节样、X 射线阻射和透射相混合的影像,与周围组织界限清楚,大量钙化灶替代原有纤维组织成分,松质骨骨小梁增粗,排列紊乱,后期病灶基本上完全骨化,但外周始终可见明显的纤维组织条带将病灶与正常组织分隔。

6.4 治疗及预后 对于无明显症状的患者,可不进行治疗,定期随访,对于快速生长的肿瘤需尽快手术进行干预^[16]。治疗的目标是保护颌骨并恢复其功能,改善或维持患者的生活质量,并减少与治疗相关的并发症。针对于扩张性较强的 FGC,目前最有效的治疗是病灶的彻底切除,同期行颌骨重建,血管化髂骨肌瓣是其下颌骨缺损重建的最佳选择^[17]。术前可通过 CT 和血清碱性磷酸酶水平评估肿瘤的生长潜力,术后定期 CT 复查,同时检测血清碱性磷酸酶水平,能够有效预测并尽早发现肿瘤复发。病例的长期预后尚不清楚,多数患者面容有所改善,但几乎丧失咀嚼能力。不完全的切除可能会加速病灶的再生,导致肿瘤复发,因此在术后要密切随访,谨防复发。

7 结论

纤维骨肿瘤和结构不良类疾病主要依赖于影像学特征,并结合患者的临床表现做出诊断。牙骨质-骨结构不良、节段性牙上颌骨发育异常、纤维结构不良、青少年小梁状骨化纤维瘤、沙瘤样骨化纤维瘤均无家族遗传性的表现,家族性巨大牙骨质瘤可能为常染色体显性遗传,其病因尚需进一步探究。

而关于治疗及预后方面,无临床症状的患者,身体感觉和外形均无异常,仅偶然发现,通常暂不采取治疗措施,只做随访观察,便于出现异常情况时及时发现与治疗。有症状的患者才会进行治疗,通过药物治疗或手术切除以纠正畸形,恢复正常的运动功能,使牙齿正常咬合,同时还需治疗相关的并发症,改善病人的生活质量。纤维骨肿瘤和结构不良为良性疾病,预后多良好,对于复发率较高的疾病在治疗后需要做定期随访,定时观察疾病的后续恢复情况,切除手术完全切除有助于降低术后的复发率。

【参考文献】

- [1] 贺晓彤,徐懿,俞庄洁,等. 繁茂型牙骨质-骨结构不良 2 例报告及文献回顾[J]. 口腔颌面外科杂志, 2020, 30(5):332-336.
- [2] 史册,李志民,孙宏晨. 纤维-骨肿瘤及结构不良的临床病理特征与鉴别诊断[J]. 中华口腔医学杂志, 2023, 58(2):124-130.
- [3] Ravikumar SS, Vasupradha G, Menaka TR, et al. Focal cemento-osseous dysplasia[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2020, 24 (Suppl 1):S19-S22.