

· 综 述 ·

颅骨纤维结构不良研究新进展

汤其华 综述 张剑宁 审校

【关键词】 颅骨纤维结构不良;发病机制;病理;治疗
【文章编号】 1009-153X(2020)09-0639-03 【文献标志码】 B 【中国图书资料分类号】 R 681.1

颅骨纤维结构不良是一种常见的骨纤维结构不良(fibrous dysplasia, FD),是良性骨病,30岁以前最常见^[1],一旦达到骨成熟疾病进程会停止,1938年首先被Lichtenstein描述。FD特点是正常的骨组织被异常增殖的纤维结缔所替代,病变分为单骨型(monostotic fibrous dysplasia, MFD)、多骨型(polyostotic fibrous dysplasia, PFD)、伴有儿童性早熟和皮肤色素沉着的McCune-Albright综合征(McCune-Albright Syndrome, MAS)。FD在骨病变中占2.5%,在骨良性肿瘤中占7%,发病率在1/4000~1/10 000^[2],男女发病率比值为1:(2~3)。侵及颅骨的MFD占10%~27%,PFD均涉及颅骨^[3]。20%~35%颅面部PD病人存在视力受损^[4]。近年来,随着研究的深入,PF诊断和治疗方面取得了一定的进展。本文就FD诊治进展进行综述。

1 病因和发病机制

虽然,FD病因和发病机制研究很多,但仍有争议,比较认可的学说有以下几种。

1.1 基因突变学说^[5-6] 1991年,Polandt等^[7]首次提出该病的Gsa基因突变。G蛋白是由α、β、γ三个亚基组成,参与G蛋白相关受体的信号调控,通过调节下游分子起到兴奋或抑制效果,以便发挥各种功能^[8]。G蛋白α亚基首先与鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)结合,并与另外两个亚基发生解离,形成活化状态,然后激活下游效应分子,下游分子反过来增加α亚基与GTP水解酶的活性,使GTP水解成鸟苷二磷酸(guanosine diphosphate, GDP)后α亚基就与GTP解离,再和β和γ亚基结合恢复到原

状,恢复到静止状态。由于Gsa基因突变导致201位的精氨酸被组氨酸或半胱氨酸替代,进而抑制GTP酶活性,引起腺苷酸环化酶活性增强和细胞内的环磷酸腺苷水平升高^[9]。细胞内腺苷酸环化酶是促有丝分裂信号,高浓度腺苷酸环化酶会导致成骨细胞不断增殖和异常分化,最终成熟骨形成发生障碍。Weinstein等^[10]通过分子生物学技术明确gnas-1基因第602位编码基因出现异常,该位点G被C或C被T所取代,造成Gsα第201位精氨酸被组氨酸或半胱氨酸取代。Bianco等^[11]将含有Gsα的gnas-1基因体细胞从MAS病人中分离出来移植到鼠的体细胞中,成功诱导了该鼠的骨纤维异样增殖。

1.2 染色体异常 FD部分病变存在染色体畸变^[12],包括染色体结构和数目的改变。研究发现,3例FD病人中,2例染色体数目发生变化,均多了一个2号染色体,也就是2-三体;11例FD中发现8例核型异常,其中2-三体与12p13重排各3例^[12]。所以,FD发病与染色体数目和结构改变有一定的关联性。

1.3 白细胞介素 与FD密切相关的是白介素-6,能够使破骨细胞活性增加进而抑制骨的形成。Riminucci等^[13]对FD病变组织研究后发现,白介素-6表达较高,从而使破骨细胞数量增加;同时,又对该病例gnas-1基因突变进行了检测,与野生型细胞作对照研究,发现病变的白介素-6明显高于同种野生型,然而野生型细胞给予双倍腺苷酸环化酶后,白介素-6水平明显增加。由此可见,白介素-6的水平与gnas-1基因突变后腺苷酸环化酶升高相关,是FD发病过程的重要调节因素。

1.4 干细胞学说 Riminucci等^[14]认为,FD是起源于干细胞的病变,病变涉及3个不同的胚层。突变发生后,突变细胞分化为三胚层,由于多潜能分化形成的三胚层细胞是不可逆的,最终形成不同组织或器官的FD病变。

1.5 其它观点 有学者认为与内分泌,如血管内皮细

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.09.024
作者单位:100048 北京,解放军总医院第一医学中心神经外科医学部(汤其华、张剑宁)
通讯作者:张剑宁, E-mail: jnzhang2018@163.com

胞生长因子^[15]、甲状旁腺素相关肽^[16]等有关。

2 病理特征

颅骨 FD 病理改变是异常结缔组织取代了正常颅骨进而导致颅骨变形。肉眼可见受累骨质较软,增厚,呈橡皮状,常有囊变,囊内含有血液或浆液,切面有透明软骨小结节。镜检组织学特点视病变是否活动而有所不同。活动期的组织可见大量黑染的星形或梭形细胞,常见于有丝分裂相,病变越活跃骨小岛越少见。静止期病灶基质中细胞较少,有丝分裂象少,骨小岛大小及数目均有增加^[17]。恶变者少见,如果发生恶变则可出现大量的软骨组织,进而转变成软骨肉瘤^[18]。

3 影像学特点

X 线:常见溶骨性或膨胀性改变,钙化不规则,皮质厚薄不同,有的变形弯曲,有的像磨砂玻璃状或鸡蛋壳样。CT:根据密度分为:硬化型,与致密骨表现一样;囊型,可看到单房样膨胀透亮区及少量钙化斑点,骨皮质由于膨胀变薄;混合型。该病颅面 CT 多表现为硬化型,范围较广,骨皮质模糊、变薄,与正常的骨组织逐渐移行,无明显的界线^[19]。MRI:病变为长 T₁ 信号, T₂ 信号为高中低不等。这种改变反映其细胞结构、胶原内容物、骨小梁范围及囊样构成,这些都影响 MRI 信号^[20]。代谢活跃的病灶同其他生长组织一样显示长 T₂ 信号^[21]。

4 临床表现

FD 病人多为青年及儿童。颅骨病变多见于眶、颧、颌骨,异常的颅骨明显增厚,多数向颅外突起,向颅内突起者少见,大多数没有脑受压的症状。开始表现为生长缓慢的痛性病变,逐渐引起面部不对称,出现病理性骨折、突眼、复视、斜视、流泪、面瘫、耳鸣、听力丧失、鼻腔堵塞及视力障碍,以病变一侧常见,病变累及鞍区可出现性早熟,侵犯视神经管可导致视力下降甚至失明。

5 治疗

本病为自限性疾病,静止病变先观察,病变进展后再考虑治疗,治疗可分为药物治疗和手术治疗。

5.1 药物治疗 双磷酸盐化合物有一定的疗效。帕米膦酸是第二代此类药物,能显著减轻该病引起的骨疼痛,通过对血液中碱性磷酸酶活性及尿的羟脯氨酸含量检测,发现病变的溶骨性改变显著减慢,也

有少数一过性加重的不良反应^[22,23]。

5.2 手术治疗 应制定个体化方案:①病变位置表浅而无周围重要结构受累时,在不损伤脑组织的前提下可行病灶全切除,颅骨缺损者,可行颅骨成形术,面部畸形严重的可切除突出部,以达到整容目的。②病变累及眼眶而无视力障碍的,可行病变大部分切除及颅骨重建。③病变引起视力障碍的,由视神经管狭窄引起,所以位于眶部病变应尽早切除^[24]。如果出现视力受损,应及时进行视神经减压,从而避免视力的进一步下降^[25]。由于血管性原因造成视力下降的,单纯视神经管减压效果不明显,因此应该详细了解视力受损的解剖学基础。④病变位于颅底的,在切除病变颅骨后应该行颅底重建,重建必须牢靠,防止脑脊液漏及颅内感染^[26]。近年来,最大的争议是手术方式的选择,全切除是治愈病变的唯一手段,而部分刮骨术也能达到一定效果,但面临复发的可能。对于复发或骨成熟之后的病人,需要做更大的侵袭性治疗。无论那种方法远期效果均好,即使从 FD 到恶变时间要超过 20 年,所以病人有较长的生存期。

FD 属于骨肿瘤样病变的一种,发病原因及机制已从细胞和分子水平阐明,gnas-1 突变是发病的根本原因。手术疗效确切,二膦酸盐对该病的治疗也有良好效果^[27]。不建议放疗,有诱发恶变的可能。Bianco 等^[28]认为该病是 gnas-1 基因突变导致的,可以通过此机制针对病因进行基因干预治疗,虽然当前基因治疗本身还不够成熟,不过有望找出应用于靶基因的治疗方法,这以后会是一个潜在的治疗途径。

【参考文献】

- [1] Sarkar S, Mazumder U, Rahman K, *et al.* Fibrous dysplasia on the skull [J]. Mymensingh Med J, 2008, 17(1): 55-59.
- [2] Valentini V, Cassoni A, Terenzi V, *et al.* Our experience in the surgical management of craniofacial fibrous dysplasia: what has changed in the last 10 years [J]? Acta Otorhinolaryngol Ital, 2017, 37(5): 436-443.
- [3] Menon S, Venkatswamy S, Ramu V, *et al.* Craniofacial dysplasia: surgery and literature review [J]. Ann Maxillofac Surg, 2013, 3(1): 66-71.
- [4] Sirvanci M, Karaman K, Onat L, *et al.* Monostotic fibrous dysplasia of the clivus: MRI and CT findings [J]. Neuro-radiology, 2002, 44(9): 847-850.

- [5] Okamoto S, Hisaoka M, Meis JM, *et al.* Juxta-articular myxoma and intramuscular myxoma are two distinct entities activating Gs α mutation at Arg 201 codon does not occur in juxta articular myxoma [J]. Virchows Arch, 2002, 440(1): 12-15.
- [6] Candelieri GA, Roughley PJ, Glorieux FH, *et al.* Polymerase chain reaction-based technique for the selective enrichment and analysis of mosaic arg201 mutations in G α s from patients with fibrous dysplasia of bone [J]. Bone, 1997, 21(2): 201-206.
- [7] Pollandt K, Engels C, Kaiser E, *et al.* Gs α gene mutations in monostotic fibrous dysplasia of bone and fibrous dysplasia-like low-grade central osteosarcoma [J]. Virchows Arch, 2001, 439(2): 170-175.
- [8] 药立波. 医学分子生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 104-105.
- [9] Chanson P, Salenave S, Orcel P, *et al.* McCune-Albright syndrome in adulthood [J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2007, 4(4): 453-462.
- [10] Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, *et al.* Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome [J]. N Engl J Med, 1991, 325(24): 1688-1695.
- [11] Bianco P, Kuznetsov SA, Riminucci M, *et al.* Reproduction of human fibrous dysplasia of bone in immunocompromised mice by transplanted mosaics of normal and Gs α -mutated skeletal progenitor cells [J]. Clin Invest, 1998, 101(8): 1737-1744.
- [12] Dal Cin P, Sciò R, Brys P, *et al.* Recurrent chromosome aberrations in fibrous dysplasia of the bone: a report of the CHAMP study group: chromosomes and morphology [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2000, 122(1): 30-32.
- [13] Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, *et al.* Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression [J]. Bone, 2003, 33(3): 434-442.
- [14] Riminucci M, Saggio I, Robey GP, *et al.* Fibrous dysplasia as a stem cell disease [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21 Suppl 2: 125-131.
- [15] Kumta SM, Huang L, Cheng YY, *et al.* Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions [J]. Life Sci, 2003, 73(11): 1427-1436.
- [16] Yasuoka T, Takagi N. Fibrous dysplasia in the maxilla: possible mechanism of bone remodeling by calcitonin treatment [J]. Oral Oncol, 2003, 39(39): 301-305.
- [17] 赵继宗. 颅脑肿瘤外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 625-626.
- [18] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2008. 897.
- [19] 方燕, 刘鹏程, 高文清, 等. 颅面骨纤维结构不良与骨化性纤维瘤的 CT 鉴别[J]. 中国临床医学影像杂志, 2003, 14(2): 119-121.
- [20] Hanifi B, Samil KS, Yasar C, *et al.* Craniofacial fibrous dysplasia [J]. Clin Imaging, 2013, 37(6): 1109-1115.
- [21] Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, *et al.* Long term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone [J]. J Bone Miner Res, 1997, 12(2): 1746-1752.
- [22] Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, *et al.* Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nice children with McCune-Albright syndrome [J]. Acta Paediatr, 2000, 89(2): 188-193.
- [23] 傅继弟, 赵景武, 殷大力, 等. 神经导航技术外科治疗颅骨纤维异常增生[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(10): 808-812.
- [24] Sammut SJ, Kandasamy J, Newman W, *et al.* Relief of severe retroorbital pain and vision improvement after optic nerve decompression in polyostotic fibrous dysplasia: case report and review of the literature [J]. Childs Nerv Syst, 2008, 24(4): 515-520.
- [25] Tan YC, Yu CC, Chang CN, *et al.* Optic nerve compression in craniofacial fibrous dysplasia: the role and indications for decompression [J]. Plast Reconstr Surg, 2007, 120(7): 1957-1962.
- [26] 张鑫, 胡晓蓉, 李卫国, 等. 颅骨纤维结构不良 42 例临床分析[J]. 山东大学学报, 2015, 53(10): 91-96.
- [27] 申璐敏, 胡莹莹, 李鑫, 等. 颅骨多发骨纤维异常增生症 1 例报告及文献复习[M]. 中国口腔颌面外科杂志, 2016, 14(4): 381-384.
- [28] Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, *et al.* Mutations of the GNAS1 gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(1): 120-128.

(2020-04-26 收稿, 2020-05-23 修回)