

113 例骨纤维结构不良临床分析

肖文金 章振林

中图分类号: R618.54 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2008)12-0887-04

摘要:目的 探讨骨纤维结构不良症(FD)的临床特征。方法 回顾性分析我院 2003~2007 年收治的 113 例 FD 患者的临床资料。结果 年龄为 2~75 岁的 113 例患者中,男性 50 例,女性 63 例,平均发病年龄 26.0 ± 16.3 岁,其中 31 岁以下占 62.8%。主诉局部疼痛者 79 例,肿胀畸形者 42 例,活动受限和功能障碍者 19 例,发生病理性骨折 21 例,其中单骨型 91 例(79.6%),共累及全身骨骼 161 块,以股骨最常受累 46 例(40.7%)患者血碱性磷酸酶(ALP)升高,中位数为 94 IU/L,3 例患者出现低血磷,X 线表现为病灶部位呈毛玻璃样变、丝瓜瓢及囊性膨胀性改变等,骨核素显像(ECT)表现为特征性放射性浓聚。结论 骨纤维结构不良好发于 11~30 岁之间,常单骨发病,股骨最易受累,因此,临床上对于局部出现疼痛、肿胀畸形等症状的青少年,应及早行 X 线和血 ALP 等检查,以减少误诊。

关键词: 骨纤维结构不良; 临床特点; 影像学表现

The Clinical analysis of 113 cases of fibrous dysplasia XIAO Wenjin, ZHANG Zhenlin. The Department of Osteoporosis, Metabolic Bone Disease and Genetic Research Unit, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical characteristic of fibrous dysplasia(FD). **Methods** The clinical data of 113 patients with FD treated in the Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University from 2003 to 2007 were collected and analyzed retrospectively. **Results** In 113 patients, 63 were female, and 50 were male. The onset mean age was (26.0 ± 16.3) years (ranging from 2 to 75) and under the age of 31 accounted for 62.8%. The patients had various clinical manifestations including local pain (79 cases), swelling or deformity (42 cases), functional disturbance (19 cases) and pathologic fracture (21 cases). Ninety-one cases presented with monostotic FD accounting for 79.6%, and involved 161 bones, especially the femoral bones (58.4%). There were 46 patients who had higher serum ALP, and the median value was 94 IU/L. Three patients had hypophosphatemia. In typical cases X ray showed "ground-glass" pattern, cystic type or sponge ground-flesh type. Twenty-seven cases were performed ECT and showed radioactive accumulation in the local lesions. **Conclusion** Fibrous dysplasia is predominantly found between 11 and 30 years old. The monostotic FD is much more common and the most commonly affected site is the femur. The patients often complain of local pain or swelling. Therefore, adolescents with local pain or swelling should be alert fibrous dysplasia. To reduce misdiagnosis, X-ray and serum ALP should be performed as a routine screening procedure as soon as possible.

Key words: Fibrous dysplasia; Clinical features; Imaging appearances

骨纤维结构不良(fibrous dysplasia of bone, FD)亦称骨纤维异常增殖症,系骨髓和网状骨逐渐被增生的纤维组织和不规则病变所代替的一种疾病,1938 年由 Lichrenstein^[1]首先报道,1942 年正式命名

为骨纤维异常增殖症。临床上可单一或多个骨骼同时发病,若同时并发骨骼系统以外的症状,如皮肤色素沉着、性早熟等内分泌紊乱表现,则称为 McCune-Abright 综合征(MAS)。本病在我国发病率为百万分之 10~30,约占全身骨肿瘤及骨瘤样病变的 5.89%^[2],可发生于全身不同部位的骨骼,临床表现复杂多样,故易被误诊。笔者对我院收治的 113 例 FD 患者进行分析,以了解其临床特点,旨在提高对本病的认识和诊治水平。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30771019,30570819);上海市优秀学科带头人计划(08XD1403000)

作者单位:200233 上海,上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松科,骨代谢病和遗传研究室

通讯作者:章振林,Email:ZZL2002@medmail.com.cn

1 材料和方法

1.1 研究对象

通过医院病史检索系统检索 2003 ~ 2007 年间本院骨科及我科收治的 FD 患者;共 113 例(男性 50 例,女性 63 例),其中 111 例经术后病理证实。

1.2 方法

对 113 例患者的性别、年龄、发病情况、症状和体征、实验室生化指标变化及影像学表现等资料进行分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS11.5 软件进行统计处理,计数资料以百分数表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 。

2 结果

2.1 一般资料(表 1)

表 1 113 例 FD 患者的一般资料

临床特征	例数(例)	百分比(%)
性别		
男	50	44.2
女	63	55.8
发病年龄		
2~10(岁)	13	11.5
~31(岁)	58	51.2
>31(岁)	42	37.2
症状和体征		
疼痛	79	69.9
肿胀畸形	42	37.2
病理性骨折	21	18.6
活动受限或功能障碍	19	16.8
跛行	8	7.1
病程		
5(天)~6(个月)	62	54.9
~1(年)	17	15.0
~3(年)	16	14.1
>3(年)	18	16.0
病灶分布		
股骨	66	40.9
胫骨	38	23.6
肋骨	15	9.3
肱骨	12	7.5
其他	30	19.7

2.1.1 发病年龄:就诊年龄 2 ~ 75 岁,平均(26.0 ± 16.3)岁,31 岁以下 71 例(62.8%),31 岁以上 42 例(37.2%),其中 2 ~ 10 岁 13 例(11.5%),11 ~ 20 岁 35 例(30.9%),21 ~ 30 岁 23 例(20.3%)。

2.1.2 症状和体征:就诊时主诉病变局部疼痛 79 例,局部肿胀畸形者 42 例,活动受限和功能碍者 19 例,病理性骨折 21 例,跛行者 8 例,体检时无意发现者 6 例,伴皮肤咖啡斑 1 例,见图 1。



图 1 患者,女,17 岁,臀部及右侧大腿后内侧见一约 10 cm × 10 cm 大小的皮肤咖啡斑

2.1.3 病程:从发病至就诊时间 5 天 ~ 30 年不等,其中 5 天 ~ 6 个月者 62 例,6 个月 ~ 1 年者 13 例,1 年内就诊者占 69.9%,1 ~ 3 年占 14.1%,3 年以上占 16.0%。

2.1.4 临床类型及病灶分布:单骨型 91 例,多骨型 2 例(其中在一侧肢体多骨多发者 15 例,双侧肢体多骨多发者 7 例),McCune-Abright 综合征 1 例。共累及全身骨骼 161 块,其中四肢骨 129 块(占 80.1%),按发生率依次为股骨、胫骨、肋骨、肱骨、其他(桡骨、尺骨、颅骨、趾骨、耻骨、髌骨、上颌骨等)。

2.2 生化指标

所有患者均行血常规,肝、肾功能,血钙磷等实验室检查,显示 46 例患者血碱性磷酸酶(ALP)水平高于正常参考值(15 ~ 112 U/L),占 40.7%,中位数为 94 U/L,最高者达 573 U/L。3 例患者血磷降低,分别为 0.70 mmol/L、0.71 mmol/L 和 0.74 mmol/L,其余血常规、血钙、甲状旁腺素(PTH)和肝肾功能等均无异常。

2.3 影像学表现

2.3.1 X 线表现:所有患者均行 X 线检查,依据 X 线检查结果 65 例被诊断为 FD,表现为:①毛玻璃样改变 27 例;②丝瓜瓢状改变 13 例;③囊状膨胀性改变 12 例,见图 2;④虫蚀样改变 5 例;⑤混合型 8 例。其余 48 例 X 线可表现为骨质密度不均匀、骨小梁紊乱、皮质变薄、骨折后改变等非特异性表现。

2.3.2 CT 表现:根据所含组织比例不同,FD 的 CT 表现主要分为囊型和硬化型两种类型。本组 14 例(12.4%)患者行 CT 检查,13 例呈囊型,1 例呈硬化型。



图2 患者,女,60岁,一侧骨盆、股骨近端及耻骨支见多发性囊性膨胀样病变,骨皮质变薄

2.3.3 骨核素显像(ECT)表现:27例(23.9%)FD患者行ECT检查,发生于四肢骨者21例,其中多骨型15例,共累及40块骨,ECT表现为杆状放射性浓集,但骨形不向外膨胀;发生于肋骨者共6例,单骨型2例,多骨型4例,所有病灶表现为条索状放射性浓集,骨形也不向外膨大;颅面骨(3例)及髌骨(1例)FD均为多骨型,表现为块状放射性浓集。

2.3.4 MRI表现:18例(15.9%)患者行MRI检查,按照信号不同,结合平片可呈4种类型:①8例T1W呈不均匀低信号,T2W呈不均匀或欠均匀高信号,此类型比例最高,其中有3例病变内部可见T1W、T2W高信号,可能与病灶中央部分出血导致血肿有关。②4例患者T1W呈低信号,T2W高低混杂信号。③3例患者T1W和T2W均为低信号影。④1例骨髓腔信号异常,出现T1等低T2等高信号影。3例行增强扫描后均有不同程度的信号强化。

2.3.5 病理学改变:111例经手术后病理证实,病变镜下主要有增生的梭形纤维母细胞和不成熟的编织骨二种成分构成,骨小梁纤细,排列不规则,无极性,呈字母形(类似“C”、“V”、“L”等英文字母),被大量纤维组织分割而缺乏连接,其中有5例伴有动脉瘤性骨囊肿。

2.3.6 治疗:111例接受手术治疗,手术方式包括病灶刮除、植骨、截骨术,矫形植骨、整段病骨切除,内固定术等,2例静脉用双膦酸盐(帕米膦酸钠)治疗,1例术后复发应用帕米膦酸钠治疗。

3 讨论

骨纤维结构不良是一种病因不明、非遗传性的

良性纤维性骨病,以往认为是一种非肿瘤性瘤样病变,但近年来研究表明无论单骨或多骨型FD都存在活化型G蛋白 α 亚单位编码基因(GNAS1)基因突变,染色体克隆性异常、畸变,c-fos原癌基因的过度表达等^[3,4],为此2002版WHO软组织与骨肿瘤病理学和遗传学将其列为性质未定的肿瘤性病变。该病多在儿童时期发病,于青春期或成年后被发现。本组11~20岁年龄段发病最多,30岁以下病例占62.8%,与牛艳辉等^[5]报告一致。我们发现临床分型中以单骨型最多,累及下肢骨多于上肢骨,股骨和胫骨为最常见的发病部位,而多骨型中病变常侵犯单侧肢体,表现为一侧肢体多骨多发。同时本组病例仅发现1例女性MAS,左侧腰部与臀部出现典型的皮肤咖啡斑,但无性早熟等内分泌紊乱。该病初期局部常无症状,随后病变部位有酸痛或间歇性疼痛,患处骨有增粗、隆起或有肿块;病变发展到一定阶段,可出现神经压迫症状,肢体畸形,功能障碍,轻微外伤可致病理性骨折。从本组资料看,首发症状以局部疼痛(79例)和肿胀畸形(42例)最多见,病程进展缓慢,最长可达30年,但多在发病1年内诊断(中位数为0.5年)。

病理性骨折是FD常见的并发症,Leet等^[6]在一项包括36个多发性骨纤维结构不良(PFD)或MAS患者的研究中发现,平均随访14.2年中累计发生了172次骨折,而骨折最常发生于6~10岁年龄段。本组病例中共21例发生骨折,累计仅发生31次骨折,骨折发生率较低可能与本研究病例多为单骨型(79.6%)有关,而文献报道在PFD或MAS患者中有较高的骨折发生率。

本组46例(40.7%)患者ALP升高,且均排除肝胆疾病的影响。ALP作为骨生化转换指标之一,反映成骨细胞的活跃程度,而成骨细胞活动与破骨细胞活动常相耦联,其升高提示骨病变的存在,故血ALP水平可用来评估病变活动及对治疗的反应。同时本组病例中3例患者出现血磷降低,可能与血成纤维生长因子23(FGF-23)水平较高有关,Riminucci等^[7]发现在FD患者血FGF-23水平显著高于正常同龄对照组,伴有肾脏漏磷的患者血中可检测到更高水平的FGF-23。结合原位杂交技术、RT-PCR、ELISA等技术有学者证实了FD病变组织和骨原细胞均可产生FGF-23。而FGF-23作为重要的调磷因子,一方面可抑制肾小管磷的重吸收,另一方面,抑制肾1 α 羟化酶,减少1,25(OH) $_2$ D的合成,影响肠道磷的吸收,最终导致血磷降低^[8]。研究证实在伴肾脏漏磷

的患处局部存在明显的矿化不足,FD 或 MAS 患者均可伴发低磷性佝偻病或低磷骨软化^[9,10],且伴有肾脏漏磷的 FD 患者与一般 FD 患者相比有更高的骨折发生率^[11],首次骨折的年龄亦更早^[6]。因此,我们建议在 FD 患者诊疗过程中应常规行血磷和 ALP 等骨转换指标检查,以防漏诊。

长期以来,外科对症治疗几乎是本病的惟一治疗手段,近年来,研究较多的药物治疗取得了令人振奋的效果。①双膦酸盐:早在 1994 年 Liens 等^[12]首次报道应用帕米膦酸钠治疗 9 个严重 FD 的患者,随访 18~48 个月发现帕米膦酸钠能显著降低骨痛,治疗前升高的骨转换指标亦明显降低,4 个患者出现放射学上的改善如骨皮质增厚、溶骨性缺损再充填。此后更大样本量和更长随访时间的类似研究也得到了相似的结果^[13,14]。同时口服阿伦膦酸钠在治疗 FD 患者骨痛和改善溶骨性病变方面也同样有效^[15]。②维生素 D 和钙剂:维生素 D 缺乏在 FD 患者中可能比较普遍^[9],FD 病变活组织检查显示多核破骨细胞数量明显增多并聚集成簇、破骨细胞直接吸附类骨质表面、骨小梁吸收增加形成“隧道”模式等提示继发性甲旁亢的存在^[16],与血浆中高 PTH 水平相一致,因此维生素 D 和钙剂补充治疗在该病的治疗中起较重要的作用,既可提高双膦酸盐疗效,又可以有效预防继发性甲旁亢的发生。

本病预后一般较好,极少发生恶变,国外文献报道恶变率约 0.5%,国内统计为 3%~4%,病例类型以骨肉瘤变最为常见^[5,17],而本组资料仅 1 例发生肉瘤变。研究表明恶变多与放疗、手术刺激及病灶复发有关。因此,本病禁忌放疗,手术必须彻底,减少复发,术后定期复查,必要时术后可使用二膦酸盐治疗,如再次出现患部肿胀或肿块、疼痛加剧,X 线示骨质破坏区增大、骨嵴或皮质破坏、中断或出现骨膜反应及软组织肿块等表现应警惕恶变可能。

总之,FD 好发于 11~30 岁之间,常单骨发病,股骨最易受累,临床上对于局部出现疼痛、肿胀畸形、病理性骨折等症状的青少年应考虑 FD 可能,应及早行 X 线和血 ALP 等检查,以减少误诊。同时,药物治疗或者药物结合手术可能是该类患者提高疗效的最佳选择。

【参 考 文 献】

[1] Lichtenstein L, Jaffe HL. Fibrous dysplasia of bone. A condition affecting one, several or many bones, the graver cases of which may present abnormal pigmentation of skin, premature sexual

development, hyperthyroidism or still other extra skeletal abnormalities. Arch Pathol, 1942, 33: 777-816.

- [2] 梁晓杰,叶星,纪维刚. 上颌骨纤维异常增殖症的外科治疗. 中国耳鼻喉头颈外科, 2005, 12(10): 659-660.
- [3] Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD, et al. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). N Engl J Med, 1988, 319(7): 421-425.
- [4] 李晓菊,晏培松,王臻,等. 49 例纤维结构不良的病理及免疫组化观察. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(2): 221.
- [5] 牛艳辉,王臻,黄耀添,等. 98 例四肢骨纤维结构不良临床分析. 中国矫形外科杂志, 1998, 2(4): 329.
- [6] Leet AI, Chebli C, Kushner H, et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. J Bone Miner Res, 2004, 19(4): 571-577.
- [7] Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate. J Clin Invest, 2003, 113(5): 683-692.
- [8] Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone regulating phosphate metabolism-Unique biological characteristics of FGF23. Bone, 2007, 40(5): 1190-1195.
- [9] Chapurlat RD, Huguency P, Delmas PD, et al. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. Bone, 2004, 35(1): 235-242.
- [10] Kobayashi K, Imanishi Y, Koshiyama H, et al. Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated fibrous dysplasia. Life Sciences, 2006, 78(20): 2295-2301.
- [11] Ippolito E, Bray EW, Corsi A, et al. Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society. J Pediatr Orthop B, 2003, 12(3): 155-177.
- [12] Liens D, Delmas PD, Meunier PJ, et al. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. Lancet, 1994, 343(8903): 953-954.
- [13] Collins MT, Chebli C, Jones J, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. J Bone Miner Res, 2001, 16(5): 806-813.
- [14] Parisi MS, Oliveri B, Mautalen CA, et al. Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia of bone. Bone, 2003, 33(4): 582-588.
- [15] Khadikar VV, Khadikar AV, Maskati GB. Oral bisphosphonates in polyostotic fibrous dysplasia. Indian Pediatr, 2004, 41(9): 1069-1070.
- [16] Corsi A, Collins MT, Riminucci M, et al. Osteomalacic and hyperparathyroid changes in fibrous dysplasia of bone: Core biopsy studies and clinical correlations. J Bone Miner Res, 2003, 18(7): 1235-1246.
- [17] 王贵良,刘东业. 骨纤维异常增殖症自发恶变 16 例分析. 中国冶金工业医学杂志, 2005, 22(2): 206-207.