

双膦酸盐相关性颌骨坏死的 CT 诊断

谢新风, 杨万群, 黄彪, 周彩虹, 陈静勿, 曾辉

【摘要】 目的:分析双膦酸盐相关性颌骨坏死(BRONJ)的临床及 CT 表现,探讨 CT 对 BRONJ 的诊断价值。**方法:**搜集 BRONJ 患者 5 例,其中 3 例经手术病理证实,2 例经临床及影像学证实,5 例均有完整的临床及影像学资料,回顾性分析其临床及影像学表现特点。**结果:**5 例 BRONJ 患者均有不同程度的颌骨硬化,4 例位于下颌骨,1 例位于上颌骨,骨质硬化均累及牙槽嵴及齿槽骨板。2 例 BRONJ 患者颌骨硬化较广泛,导致邻近的下颌管狭窄。5 例 BRONJ 患者同时伴有溶骨性骨质破坏。**结论:**BRONJ 常伴颌骨骨质硬化,易累及牙槽嵴及齿槽骨板是其特征性表现,CT 检查有助于早期、准确地诊断 BRONJ,可为临床诊断、鉴别诊断和治疗提供可靠依据。

【关键词】 二膦酸盐相关性下颌骨坏死; 颌骨坏死; 体层摄影术, X 线计算机

【中图分类号】 R782.6; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)05-0488-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.05.010

CT diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws XIE Xin-feng, YANG Wan-qun, HUANG Biao, et al. Department of Radiology, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

【Abstract】 Objective: This study was performed to evaluate the clinical manifestations and imaging features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). **Methods:** Five cases of BRONJ were included in this study for retrospective analysis; 3 were confirmed by pathology, 2 by imaging and clinical data. All had complete clinical and imaging data. **Results:** Osteosclerosis in the jaws were found in all 5 cases, four were located at the mandible, one in the maxilla all invading the alveolar ridge and alveolar plate. Diffuse osteosclerosis were found in 2 cases with narrowed mandibular canal. Osteolytic destruction of the jaws was found in 5 cases. **Conclusions:** The characteristic imaging findings in BRONJ was osteosclerosis of the jaws which commonly involved the alveolar ridge and the alveolar plate. CT examinations play an important role on diagnosis of BRONJ, which can provide robust clues in the clinical diagnosis, differential diagnosis and treatment.

【Key words】 Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws; Osteonecrosis of the jaws; Tomography, X-ray computed

双膦酸盐类药物(Bisphosphonates, BPs)是类似焦磷酸盐的化合物,其内中心氧原子被碳原子取代,所形成的磷-碳-磷桥能阻抗破骨细胞酶水解过程,所以 BPs 可以抑制破骨细胞活性,减少骨质的吸收^[1]。BPs 在临床上常用于治疗骨质疏松症、恶性肿瘤骨转移,可降低绝经后乳腺癌患者骨转移复发风险,降低乳腺癌患者病死率,另外 BPs 还可减轻骨转移患者疼痛,并且可用于恶性肿瘤源性高钙血症的治疗^[2-4]。双膦酸盐相关性颌骨坏死(bisphosphonate-related os-

teonecrosis of the jaws, BRONJ)是 BPs 罕见但严重的临床并发症,2003 年由 Marx 等^[5]首次报道,在口服 BPs 的患者中, BRONJ 的发病率仅为 0.00038%~0.06%^[6]。BRONJ 至今尚无有效的治疗方法,目前主要以预防为主^[7]。CT 能很好地显示 BRONJ 的骨质改变,在诊断 BRONJ 上具有非常重要的作用^[8]。认识 BRONJ 的影像学表现,有助于早期、准确地诊断 BRONJ,使患者能及时停用双膦酸盐类药物,改善患者的生存质量。目前有关 BRONJ 的影像学研究较少,本文回顾性分析 5 例 BRONJ 患者的临床及影像资料,旨在提高对本病影像学特点的认识。

作者单位: 510080 广州,广东省医学科学院/广东省人民医院放射科(谢新风、杨万群、黄彪、周彩虹、陈静勿、曾辉); 510515 广州,南方医科大学(谢新风、黄彪)

作者简介: 谢新风(1991-),女,广东韶关人,硕士研究生,主要从事神经系统影像诊断工作。

通讯作者: 黄彪, E-mail: cjr.huangbiao@vip.163.com

材料与方法

结果

1. 病例资料

搜集 2010 年 1 月—2017 年 4 月在广东省人民医院就诊的 5 例 BRONJ 患者,5 例患者均接受过双膦酸盐类药物治疗,其中 3 例经手术病理证实,2 例经临床及影像学证实。BRONJ 的诊断采用美国口腔颌面外科协会(American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)的诊断标准^[9]:①目前或之前使用过 BPs;②颌骨外露已持续 8 周以上;③患者颌骨没有接受过口腔区放射线治疗。2014 年 AAOMS 推荐对 BRONJ 进行分期:①危险期,有使用抗骨吸收或抗血管生成药的病史,但是患者没有症状,没有明显的坏死骨;②0 期,患者没有颌骨暴露,但是有非特异性症状、临床或影像学表现;③1 期,患者有颌骨的暴露和坏死或形成颌面部瘘,但是颌骨没有感染;④2 期,患者有疼痛和感染(感染部位红肿,有或无脓液流出),以及有颌骨的暴露和坏死或形成颌面部瘘;⑤3 期,患者有疼痛和感染(感染部位红肿,有或无脓液流出),以及有颌骨的暴露和坏死或形成颌面部瘘;合并有以下一个或多个症状:①骨坏死范围超过牙槽骨导致病理性骨折;②溶骨性病损扩展至下颌骨下缘或上颌窦的窦底部,出现口腔外瘘、口腔和上颌窦或口腔和鼻腔相通。

2. 检查方法

5 例患者术前均行 CT 检查,3 例行颌骨全景 X 光摄影。CT 扫描采用 GE LightSpeed 64 层螺旋 CT,扫描参数:管电压 120 kV,管电流 200 mA,层厚 1.5 mm,螺距 0.53, X 线管旋转速度 0.4 s/r,视野 25 cm × 25 cm,矩阵 512 × 512。

3. 图像分析

所有图像导入 PACS,由两位有经验的影像医师共同分析图像。分析内容包括是否有溶骨性改变、骨质硬化、骨膜反应、死骨形成以及是否累及下颌管。

BRONJ 患者的临床资料:5 例患者均曾注射过 BPs,出现 BRONJ 的时间为用药后 15~36 个月(表 1)。其中 4 例患者的触发事件为拔牙,1 例患者为牙齿自行脱落。

4 例患者累及下颌骨,1 例累及上颌骨。根据美国口腔颌面外科协会 2014 年发布的 BRONJ 的分期标准,1 例患者为 0 期,2 例为 2 期,2 例为 3 期。

BRONJ 颌骨硬化:患者颌骨骨质硬化易累及牙槽嵴及齿槽骨板,常导致牙槽窝变窄(图 1)。3 例行颌骨全景 X 光摄影的患者中仅 1 例可见受累的下颌骨轻度骨硬化(图 2),其余 2 例上、下颌骨均未见骨质硬化或骨质破坏;5 例 BRONJ 患者的 CT 图像均可见骨质硬化,均可见牙槽嵴和齿槽骨板的硬化(图 2b),2 例 BRONJ 患者下颌骨广泛硬化(图 3a),导致邻近的下颌管狭窄(图 3b)。

BRONJ 的其他影像表现:4 例患者同时伴有溶骨性骨质破坏(图 4),均位于牙根尖周围;2 例在颌骨硬化周围见骨膜反应;2 例见下颌骨骨皮质断裂并形成瘘管(图 3a),同时下颌骨内见死骨形成。3 例行 CT 增强扫描的患者显示病灶未强化。3 例患者行外科手术治疗,病理结果均显示为非特异性的慢性炎症(图 2c)。

讨论

BRONJ 是 BPs 类药物的严重并发症,随着肿瘤治疗水平的不断提高,肿瘤患者生存时间逐渐延长,BRONJ 在临床中越来越多见,但尚未引起足够的重视。虽然病史和临床表现对诊断 BRONJ 很有帮助,但影像学改变仍然是诊断 BRONJ 的重要依据。本研究发现 BRONJ 除具有溶骨性骨质破坏外,均伴有骨质硬化,其中牙槽嵴及齿槽骨板硬化是其特征性改变,齿槽骨板硬化可导致牙槽窝变窄,晚期 BRONJ 患者颌骨广泛硬化,导致邻近的下颌管狭窄。

表 1 5 例患者的临床资料

编号	年龄(岁)	性别	病史	临床表现	部位	出现时间
1	69	女	乳腺癌	拔牙 7 个月后不愈,牙齿松动,牙槽骨外露,牙龈红肿,后来继发感染,见脓性分泌物	左侧上颌骨	用药后 15 个月
2	79	女	乳腺癌	牙齿自行脱落 1 个月后牙槽窝不愈,下颌骨疼痛,下唇及颊麻木,牙龈红肿,后来继发感染,见脓性分泌物	右侧下颌骨体	用药后 28 个月
3	79	男	前列腺癌	拔牙后 24 个月不愈,下颌骨疼痛,牙龈破溃,死骨外露,颊部瘘管形成,继发感染,见脓性分泌物	左侧下颌骨	用药后 31 个月
4	56	男	前纵隔神经内分泌癌	颌骨疼痛,张口受限	右侧下颌骨	用药后 28 个月
5	79	女	骨质疏松症	拔牙后 3 个月不愈,下颌骨疼痛,牙龈红肿破溃,死骨外露,瘘管形成	双侧下颌骨	用药后 48 个月

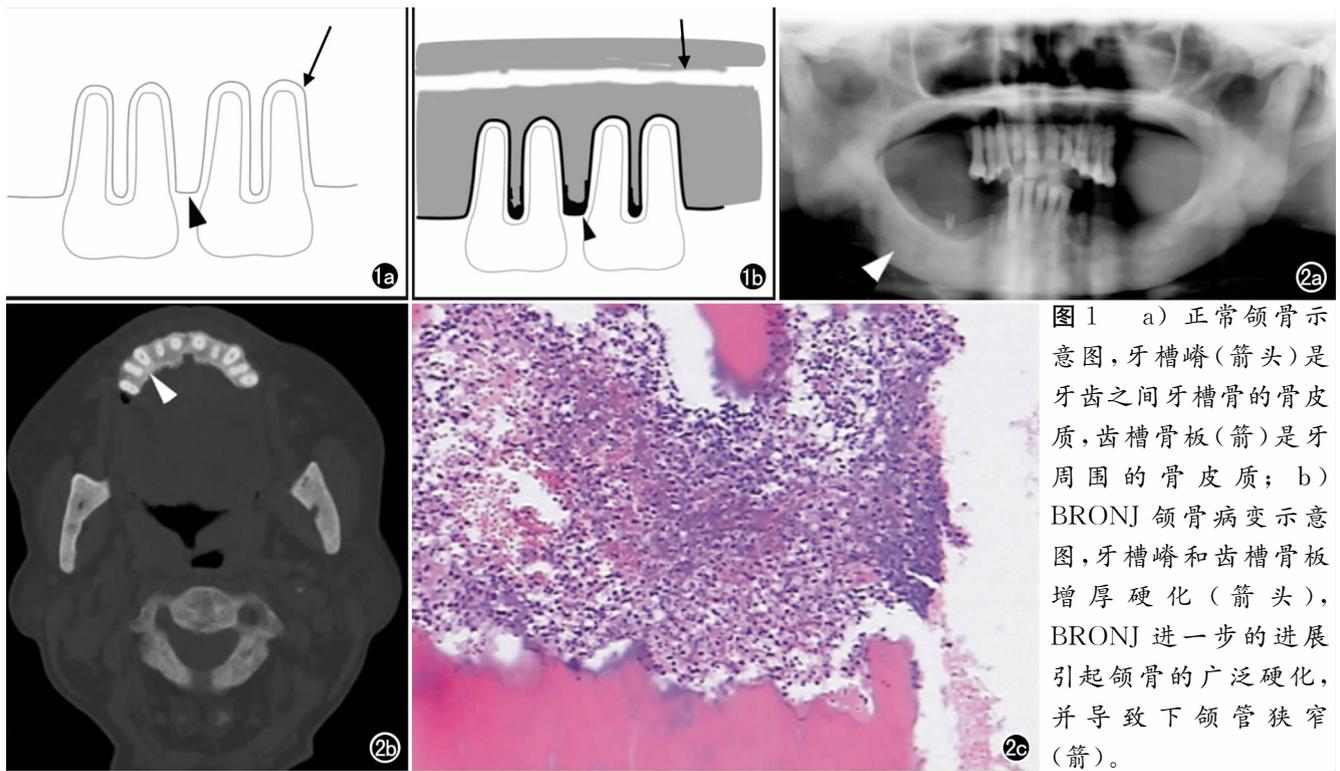


图1 a) 正常颌骨示意图,牙槽嵴(箭头)是牙齿之间牙槽骨的骨皮质,齿槽骨板(箭)是牙周围的骨皮质; b) BRONJ 颌骨病变示意图,牙槽嵴和齿槽骨板增厚硬化(箭头),BRONJ 进一步的进展引起颌骨的广泛硬化,并导致下颌管狭窄(箭)。

图2 BRONJ 2期患者(病例2)。a) 颌骨全景X光摄影仅见右侧下颌骨轻度硬化(箭头); b) CT轴面图像示牙槽嵴和周围齿槽骨板的增厚硬化(箭头); c) 病理图示骨小梁间见灶状中性粒细胞聚集,有纤维组织增生($\times 200$, HE)。

1. 发病机制及临床表现

BPs 包括非含氮和含氮类,目前临床上使用的含氮的 BPs 分为口服药和注射用药。非含氮类双膦酸盐(第一代:依替膦酸钠、氯屈膦酸钠)可被转化为 ATP 类似物,抑制 ATP 依赖的细胞内酶,引发破骨细胞的凋亡。含氮类双膦酸盐(第二、三代:阿仑膦酸钠、伊班膦酸钠,帕米膦酸钠、利塞膦酸钠,唑来膦酸)抑制正常细胞合成类异戊二烯化合物(甲羟戊酸通路),导致破骨细胞凋亡。BRONJ 可以出现在服用 BPs 的任何时期。口服用药 BPs 引起 BRONJ 的平均时间为

用药后 57.3 个月,注射用药 BPs 引起 BRONJ 的平均时间为用药后 30.8 个月^[10],本组 5 例患者均使用注射用药 BPs,出现 BRONJ 的平均时间为用药后 30 个月。虽然首例有关 BRONJ 的报道至今已有 10 多年,但是双膦酸盐类药物引起颌骨坏死的确切机制目前尚不完全清楚^[11],可能是因为 BPs 对破骨细胞的抑制作用,阻碍骨组织的正常吸收与重建;还可能与 BPs 抑制血管的再生有关。Zandi 等^[12]对双膦酸盐类药物引起大鼠颌骨坏死进行研究,发现骨坏死出现在可观察到的体征出现之前,拔牙可触发或加重骨坏死。越来越多

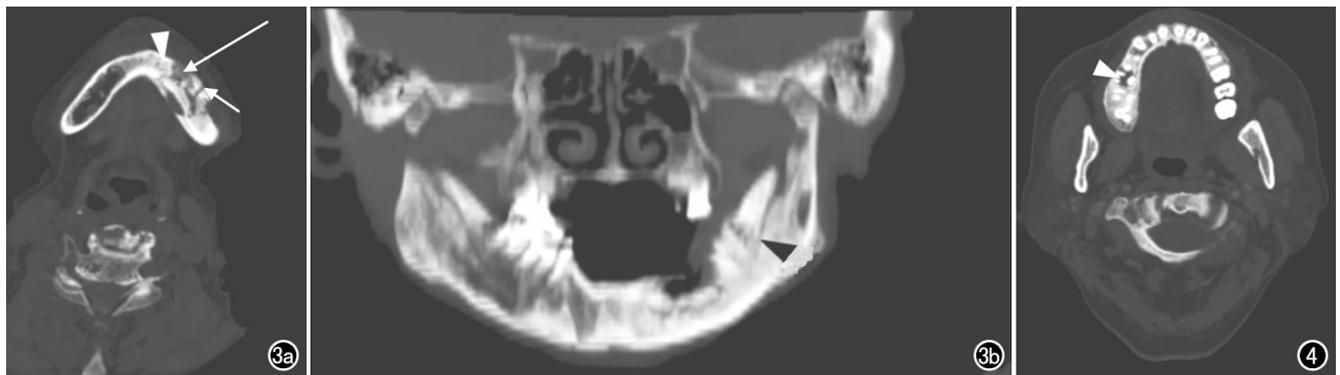


图3 BRONJ 3期患者(病例3)。a) 左侧下颌骨弥漫性骨质硬化(箭头),溶骨性骨质改变(长箭),骨皮质断裂形成瘘管(短箭); b) 下颌骨广泛硬化导致左侧下颌管狭窄(箭头)。图4 BRONJ 0期患者(病例4),右侧下颌骨牙根尖周围溶骨性骨质破坏(箭头),牙槽嵴和齿槽骨板均有明显增厚、硬化。

的有关 BRONJ 的文献报道大部分患者发生于牙齿脱落或拔牙等牙槽外科手术^[10],提示牙齿脱落或拔牙等是 BRONJ 的触发因素。本组 5 例患者中 3 例的触发事件为拔牙。

BRONJ 的临床表现:下颌骨疼痛,张口受限,拔牙后或牙齿自行脱落后出现牙槽窝不愈,牙槽骨外露,牙槽窝反复感染流脓及周围软组织肿胀。后期有病理性骨折,死骨形成,颌面部瘘管形成。累及下颌管时出现颌面部麻木感。上颌骨坏死可累及上颌窦的窦底,导致上颌窦炎、感染导致相应引流区域淋巴结肿大。

2. 影像学表现

BRONJ 的骨质破坏包括溶骨性改变及骨质硬化,其中骨质硬化首先累及牙槽嵴及齿槽骨板是其特征性表现。颌全景片可对使用 BPs 治疗的 BRONJ 高危人群进行筛选和随访检查。在颌全景片上可观察颌骨的硬化和溶骨性改变的程度和范围,以及硬化是否累及下颌管;但颌骨全景片不能显示早期病变^[13],也很难区分恶性病变坏死。CT 是诊断 BRONJ 最好的影像学检查方法^[13-15],能全面展示 BRONJ 的累及范围,尤其能清晰显示软组织肿胀、骨质硬化、骨皮质断裂及死骨等。正常牙槽嵴 CT 表现为边界清晰的薄的致密线,与牙根尖周围的齿槽骨板相连续。相关研究发现所有 BRONJ 患者颌骨硬化首先累及牙槽嵴及齿槽骨板^[13],本组 5 例有颌骨骨质硬化的 BRONJ 患者均有牙槽嵴及齿槽骨板增厚、硬化。随着 BRONJ 患者的病变进展,颌骨呈弥漫性硬化,导致下颌管狭窄。BRONJ 的其他少见的影像学表现包括牙根尖吸收,骨膜新生骨形成、软组织增厚及颌面部瘘管形成等^[13]。牙槽嵴及齿槽骨板增厚、硬化及下颌管狭窄是 BRONJ 有别于其他继发于感染后的反应性颌骨硬化的重要特点。口腔颌面专用锥形束 CT (cone beam computed tomography, CBCT) 检查可以用来重建和评估不规则的牙槽骨,测量 BRONJ 患者的颌骨骨皮质厚度,以及用于小病灶的检测^[16-18]。有研究发现 MRI 在显示 BRONJ 的病变范围上更具优势,BRONJ 在 T₁WI 上呈低信号,在 T₂WI 上信号表现多样,增强扫描强化程度不一,强化明显者往往合并感染,尤其是与放线菌感染有关^[4];然而转移瘤在 MRI 上也具有类似的影像学表现,因此,虽然 MRI 对 BRONJ 的诊断敏感度更高,有助于发现病变,但特异度较差,总体诊断效果不如 CT^[14,19]。

3. 鉴别诊断

BRONJ 需要与以下疾病相鉴别:①转移瘤。对伴有恶性肿瘤病史的患者,BRONJ 容易误诊为转移瘤。转移瘤以溶骨型常见,常见局限性软组织肿块影,一般无骨膜反应,无硬化;②放射性颌骨坏死。主要依据患

者病变部位是否有放射治疗史,放射性颌骨坏死呈弥漫分布,而 BRONJ 较易累及牙槽嵴及齿槽骨板;③单纯性慢性骨髓炎。两者均可有软组织肿胀、骨质增生硬化、形成窦道流脓;但慢性骨髓炎没有 BPs 的使用病史,骨质增生硬化和骨膜反应较 BRONJ 明显。

综上所述,BRONJ 是 BPs 的严重并发症,CT 检查有助于早期、准确地诊断 BRONJ,为临床诊断、鉴别诊断和治疗提供可靠依据。BRONJ 的 CT 表现有一定的特征性,除溶骨性骨质破坏外,常伴有骨质硬化,其中牙槽嵴及齿槽骨板硬化是其特征性改变。晚期 BRONJ 患者颌骨广泛硬化,可导致邻近的下颌管狭窄。

参考文献:

- [1] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(9):1032-1045.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2015, 386(10001):1353-1361.
- [3] Robichaux C, Ong M, Veillon D, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw[J]. J La State Med Soc, 2014, 166(5):200-202.
- [4] Bisdas S, Chambrun Pinho N, Smolarz A, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients[J]. Clin Radiol, 2008, 63(1):71-77.
- [5] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61(9):1115-1117.
- [6] Mavrokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2007, 65(3):415-423.
- [7] Spanou A, Lyritis GP, Chronopoulos E, et al. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review [J]. Oral Dis, 2015, 21(8):927-936.
- [8] 杨万群, 黄飏, 梁长虹. 双磷酸盐相关性颌骨坏死影像学研究进展 [J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(2):381-383.
- [9] 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(10):1938-1956.
- [10] Pichardo SE, Van Merkesteyn JP. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 116(3):287-292.
- [11] Ozcan G, Sekerci AE, Gonen ZB. Are there any differences in mandibular morphology of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws: a case-control study [J]. Dentomaxillofac Radiol, 2016, 45(6):201600471.
- [12] Zandi M, Dehghan A, Malekzadeh H, et al. Introducing a protocol to create bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rat animal model [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2016, 44(3):271-278.
- [13] Phal PM, Myall RW, Assael LA, et al. Imaging findings of bi-

sphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws[J]. Am J Neuroradiol, 2007, 28(6):1139-1145.

- [14] Popovic K, Kocar M. Imaging findings in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws[J]. Radiol and Oncol, 2010, 44(4):215-219.
- [15] 徐向阳, 周红梅. 二膦酸盐相关性颌骨骨质坏死的影像学表现[J]. 放射学实践, 2009, 24(8):885-887.
- [16] Torres SR, Chen CS, Leroux BG, et al. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate associated osteonecrosis[J]. Dentomaxillofac Radiol, 2011, 40(8):501-505.
- [17] Torres SR, Chen CS, Leroux BG, et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of pa-

tients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012, 113(5):695-703.

- [18] Barragan-adjemian C, Lausten L, Ang DB, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography[J]. Cells Tissues Organs, 2009, 189(1-4):284-288.
- [19] Guggenberger R, Fischer DR, Metzler P, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, ¹⁸F-Fuoride PET/CT, and cone-beam CT imaging [J]. Am J Neuroradiol, 2013, 34(6):1242-1247.

(收稿日期:2017-06-02 修回日期:2017-09-25)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

2015年6月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继1999,2008年之后的第3次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力于为关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 在“查找微信公众号”栏里输入“放射学实践”即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



期待您的加入!