

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.037>

家族性巨颌症的临床病理诊断典型案例1例

叶成, 杨立, 梁越, 石喆, 戴文斌

(柳州市人民医院病理科, 广西 柳州 545000)

[摘要] 患者男, 6岁, 主诉1年前偶然发现双侧下颌、颊部肿胀, 触无不适, 无自发痛。查体发现双侧下颌及面颊部稍肿胀, 皮肤完整无破溃, 质地色泽正常, 肿胀区皮肤无压痛。行颌面部CT检查示下颌骨两侧囊性占位, 考虑良性骨肿瘤或肿瘤样病变。遂行下颌骨成形术+下颌骨部分切除术+下颌骨肿物切除术。

[关键词] 巨颌症; SH3BP2; 破骨细胞

Clinicopathologic diagnosis of familial cherubism: A typical case

YE Cheng, YANG Li, LIANG Yue, SHI Zhe, DAI Wenbin

(Department of Pathology, Liuzhou General Hospital, Liuzhou Guangxi 545000, China)

Abstract This article reported a case of six years old boy, who discovered bilateral jaw and cheek swelling, no tenderness. Physical examination revealed a slight swelling of the bilateral mandible and cheeks, complete skin without ulceration, texture is normal, no tenderness. CT examination of the maxillofacial region showed that cystic mass on both sides of the mandible, considering benign bone tumors or tumor-like lesions. Therefore, the patient underwent mandibularplasty + partial mandibular resection + mandibular mass resection.

Keywords cherubism; SH3BP2; osteoclast

巨颌症又称家族性颌骨纤维异常增殖症或家族性颌骨多囊性病, 该病于1933年由Jones首次报道^[1]。巨颌症具体病因不明, 研究^[2]报道遗传学起非常重要的作用。本病主要临床特征是双侧颌骨对称性无痛性肿大, 主要组织学特征为由包含数量不等的多核巨细胞的血管纤维组织构成, 巨细胞体积小且通常呈局灶性聚集, 可见病灶内小血管周围嗜酸性、袖带样沉积物。本文分析1例巨颌症的临床特征、影像学特点及组织病理学特征, 拟探讨其发生机制和临床诊疗方法。

1 临床资料

患者, 男, 6岁, 因1年前偶然发现双侧下颌、颊部肿胀, 触无不适, 无自发痛。于2018年5月在外院就诊, 予局部“敷药”治疗(具体不详), 未见好转。于2018年8月由广西科技大学附属柳州市人民医院口腔科收住入院。体格检查: 双侧下颌及面颊部稍肿胀(图1), 皮肤完整无破溃, 质地色泽正常, 肿胀区皮肤无压痛。既往史: 否认有喘息发作史及婴儿湿疹史或其他过敏病史; 否认曾患过严

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-13

通信作者 (Corresponding author): 戴文斌, Email: daiwenbin1973@163.com

重疾病及猩红热、麻疹、百日咳、水痘及腮腺炎等传染病史；否认手术史及外伤史；否认输血史；无食物或药物过敏史。家族史：父母体健，无与患者类似疾病症状，父母非近亲婚配，否认家族中有智力低下及其他遗传病的成员。否认家族遗传病史，否认家族性肿瘤病史。通过基因检测证实患者与其父亲均有SH3BP2基因突变，因其父表现不明显，故未做任何检查和治疗。血液学检查：血Ca正常(2.33 mmol/L)。颌面部CT示：下颌骨两侧囊性占位，考虑良性骨肿瘤或肿瘤样病变(图2)。遂行下颌骨成形术+下颌骨部分切除术+下颌骨肿物切除术。



图1 患者双侧下颌对称性肿大
Figure 1 Symmetrical swelling of both mandibular

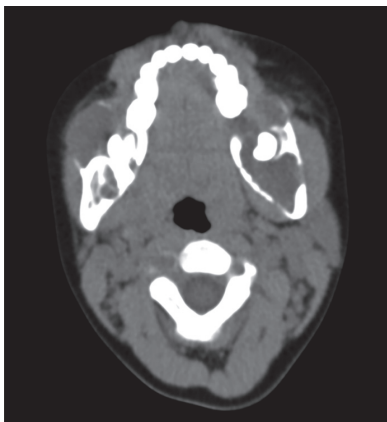


图2 CT显示颌骨多发囊性肿物
Figure 2 Computer tomography shows multilocular cystic lesions

大体观察：双侧下颌骨肿物，灰白灰红多块，大小分别为3.5 cm×3.5 cm×0.6 cm(左侧)和3 cm×2.5 cm×0.8 cm(右侧)，未见明显包膜，切面灰白实性质中，局部可见囊性变，囊内容物已流失。镜检：由增生的纤维组织及类似破骨细胞的多核巨细胞组成，纤维呈纵横交叉排列，可见丰

富的血管，小血管周围可见嗜酸性、袖带样的胶原沉着，大量多核巨细胞散在于纤维组织之间及围绕血管周围，并可见大片新旧出血及含铁血黄素(图3)。免疫组织化学：巨细胞CD68(+), Ki-67(+, 约3%), CK(-), CD1a(-), MelanA(-), S-100(-)。

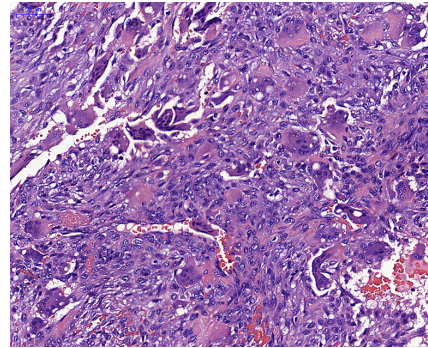


图3 由增生的纤维组织及类似破骨细胞样的巨细胞组成(HE, ×100)

Figure 3 Histological examination: multinucleated giant cells randomly distributed in a fibrovascular stroma of nuclear spindle-shaped cells (HE, ×100)

病理诊断：结合临床及影像学表现符合巨颌症，此病为一种常染色体显性遗传病，建议进一步行SH3BP2基因检测。

基因检测：结果显示患者4号染色体上SH3BP2基因杂合突变，来源于其父。

2 讨论

巨颌症是一种以双侧颌骨对称性无痛性肿大为主要表现的遗传性疾病^[3]。本病通常发生于2~5岁，开始表现为颌骨的快速膨隆，青春期以后病变不再进展或进展缓慢，有些病例的病变可以自行消退。主要临床表现为双侧下颌后部受累，患者有着天使状圆胖的面颊^[4-5]。典型的影像学表现为颌骨对称性膨胀，多房性扩大的透亮灶，密度减低影，边界清楚，有不规则的骨间隔，部位与外观吻合。巨颌症实质上是一种骨的破坏性疾病，表现为局限于颌骨的骨吸收和炎症反应^[6]，所累及的骨组织吸收并被纤维结缔组织代替。破骨细胞是由单核和巨噬细胞家族中的单核细胞祖细胞融合后形成的一种多核巨细胞^[7]，是骨吸收的主要细胞。巨颌症肉芽肿病灶中的多核巨细胞多为CD68阳性的细胞，这些巨细胞通过NFATc1通路的刺激可以分化为两种细胞，在非侵袭性的巨颌

症中分化为巨噬细胞,而在侵袭性的巨颌症中分化为破骨细胞,分化成破骨细胞似乎与RANK-L/RANK/OPG通路干扰相关^[8]。

研究^[9]显示:巨颌症可能的原因是系统性自身免疫反应导致的生理反应,在人类表现为颞骨的骨吸收不良和纤维增殖。到目前为止,巨颌症的具体病因不明,但是遗传学起到了非常重要的作用^[2,10-11]。一些研究称巨颌症具有家族性遗传特征;然而,遗传的和非遗传的病例均有报道^[12-13]。在本文所讲述的病例中,该患者的父亲也有巨颌症病史,因此,这是一个家族性遗传的病例。在大多数巨颌症患者中,SH3BP2是其致病基因^[14],已有研究证实SH3BP2基因是一种功能基因,含有13个外显子,最近又有研究^[15]发现:SH3BP2基因有位于第3外显子的新的基因突变。其调控合成的SH3BP2蛋白是一种接头蛋白,广泛地存在于造血系统细胞中^[5]。这就说明内源性SH3BP2蛋白可能参与了源自造血细胞系的破骨细胞的早期分化^[16],最终导致了巨颌症病变中破骨细胞的病理性活化。除了基因的因素,Caballero等^[17]研究证实了一些可以导致巨颌症发病的其他因素,如随着颞骨的发育间充质的改变,牙源性、激素过量或其他创伤因素等。

综上所述,巨颌症SH3BP2基因的突变导致SH3BP2蛋白功能的改变,从而引起病变组织中破骨细胞的病理性高活性表达,最终导致巨颌症的病理改变。希望通过本病例报告增强人们对这种罕见的具有自限性的骨纤维增殖性疾病的临床疾病和诊疗的认识。巨颌症典型的临床表现为下颌损害,具体表现为双侧下颌后部无痛性扩大,往往侵犯下颌角和下颌升支。骨质扩张通常双侧对称;重症病例可见大部分下颌受累。若上颌累及,轻度见于上颌结节区,重度可见整个上颌的侵犯,因此精细化的临床诊疗和放射学评估是必需的。尽管病变通常局限于下颞部,但也可累及上颌骨和下颌骨髁部,因此取患者病灶组织进行活检有助于明确诊断。

参考文献

1. Fonseca RJ. Fibro-osseous diseases and benign tumors of bone//Oral and Maxillofacial Surgery[M]. Vol. 5. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2000: 412-415.
2. Takahashi S, Kawashima N, Sakamoto K, et al. Differentiation of an ameloblast-lineage cell line (ALC) is induced by Sonic hedgehog signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 353(2): 405-411.

3. Bhattacharya S, Mishra RK. Fibrous dysplasia and cherubism[J]. Indian J Plast Surg, 2015, 48(3): 236-248.
4. Mani S, Natarajan B, Rajaram K, et al. Rare form of cherubism: case report with review of literature[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2013, 5(Suppl 2): S142-S146.
5. Kuruvilla VE, Mani V, Bilahari N, et al. Cherubism: report of a case[J]. Contemp Clin Dent, 2013, 4(3): 356-359.
6. Yao JW, Lin CJ, Tao T, et al. The effect of various concentrations of papain on the properties and hydrolytic rates of β -casein layers[J]. Colloid surface B, 2013, 101(1): 272-279.
7. Horowitz MC, Lorenzo JA. The origins of osteoclasts[J]. Curr Opin Rheumatol, 2004, 16(4): 464-468.
8. Kadlub N, Sessiecq Q, Mandavit M, et al. Molecular and cellular characterizations of human cherubism: disease aggressiveness depends on osteoclast differentiation[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 166.
9. Ernst JR, Michael AL, Bjorn RO, et al. The role of SH3BP2 in the pathophysiology of cherubism[J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7(Suppl 2): S5.
10. Sarda D, Kothari P. Cherubism in siblings: a case report[J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2007, 25(1): 27-29.
11. Khalifa MC, Ibrahim RA. Cherubism[J]. J Laryngol Otol, 1988, 102(6): 568-570.
12. Jain V, Sharma R. Radiographic, CT and MRI features of cherubism[J]. Pediatr Radiol, 2006, 36(10): 1099-1104.
13. Mani S, Natarajan B, Rajaram K, et al. Rare form of cherubism: case report with review of literature[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2013, 5(Suppl 1): S142-S146.
14. de Lange J, van Maarle MC, van den Akker HP, et al. A new mutation in the SH3BP2 gene showing reduced penetrance in a family affected with cherubism[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007, 103(3): 378-381.
15. Chen YJ, Chang JT, Lee L, et al. DSG3 is overexpressed in head neck cancer and is a potential molecular target for inhibition of oncogenesis[J]. Oncogene, 2007, 26(3): 467-476.
16. Kim CH, Park KJ, Park JR, et al. The RNA interference of amino acid transporter LAT1 inhibits the growth of KB human oral cancer cells[J]. Anticancer Res, 2006, 26(4B): 2943-2948.
17. Caballero R, Vinals H. Cherubism: a study of three generations[J]. Med Oral, 1998, 3(3): 163-171.

本文引用: 叶成, 杨立, 梁越, 石喆, 戴文斌. 家族性巨颌症的临床病理诊断典型案例1例[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(10): 2335-2337. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.037

Cite this article as: YE Cheng, YANG Li, LIANG Yue, SHI Zhe, DAI Wenbin. Clinicopathologic diagnosis of familial cherubism: A typical case[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(10): 2335-2337. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.037