

神经源性骨化性肌炎一例报告并文献复习

黄军刚¹ 赵月生¹ 张鑫² 王文己³

【摘要】目的 通过报道1例保守治疗神经源性骨化性肌炎(neurogenic myositis ossificans, NMO)及文献复习,提高对NMO的认识,同时为临床应用该方法治疗NMO提供参考。**方法** 1例NMO病人行保守治疗,通过治疗后病人症状变化来评估治疗效果,应用影像学资料评估病灶是否继续增大。同时复习相关文献,总结该病的发病、诊断、治疗及预防。**结果** 保守治疗后病人病情得到控制,且复查X线及CT明确病灶较前未见明显增大、边界较前更清楚、骨小梁较前更明显。**结论** 保守治疗可以改善NMO病人的症状、控制病灶进一步增大,但仍需大量高质量、高循证等级研究来提供足够的证据。

【关键词】 神经源性骨化性肌炎;保守治疗;文献复习

神经源性骨化性肌炎(neurogenic myositis ossificans, NMO)是一种罕见的自限性疾病,是指中枢神经损伤后截瘫的病人关节周围软组织发生骨质变化^[1],压迫血管、神经,表现为局部肿块、局部压痛、受累关节活动受限。

脊髓损伤后NMO的发生率较脑损伤后高,约为10%~23%^[2],好发于截瘫平面以下的大关节,以髋关节最为常见^[3],男性高发于女性^[4]。NMO常发生于神经损伤后1~10个月,以2~3个月为发病高峰期。NMO的异位骨与创伤导致的异位骨不同,前者发生于肌肉层之间的结缔组织中,很少累及肌肉^[5];而后者会造成邻近肌肉的破坏^[6]。髋关节NMO的异位骨多位于股四头肌或髂腰肌附近^[7]。本文报道1例急性脊髓炎导致截瘫的病人继发NMO,并进行相关文献复习。

资料与方法

一、一般资料

病人,男,16岁,2018年3月31日突然出现肩颈部刀割样疼痛,夜间较重,于当地医院就诊,2d后出现双上肢、乳头水平以下躯体及双下肢麻木无力、大小便失禁。2018年4月3日于兰州大学第二医院行颈椎MRI示C_{6/7}脊髓异常高信号影(图1),头颅及胸腰椎MRI均未见明显异常,考虑急性脊髓炎,给予激素、营养神经等对症支持治疗后,病情稳定,双上肢肌力、感觉明显恢复,但乳头水平以下躯体及双下肢仍然麻木无力、大小便失禁。2018年8月6日主因“双下肢无力伴大小便失禁4月余”,兰州大学第一医院康复科以“急性脊髓炎+截瘫”收住入院。

既往史:否认高血压、糖尿病、冠心病病史,否认手术、外伤史,否认家族遗传病病史。

体检:病人左髋部及左侧腹股沟区触及硬性肿块,压痛



图1 入院前颈椎MRI示C_{6/7}脊髓异常高信号影

阳性,被动活动部分受限(约100°)。左髋部X线片(图2 a、b)示左侧髌骨及髋关节、股骨上段软组织内大片高密度影,范围长约322 mm,软组织肿胀;双髋关节CT(图2 c~f)示左髋部巨大软组织肿块,呈膨胀性生长,边缘境界较清晰,内见团块状、斑片状骨样高密度影及点状气体低密度影,边缘弧形致密影,左髌骨内缘、股骨近端线形及环形骨膜反应,左侧股骨颈略变短。

根据病人病史、症状、体征及影像学检查,考虑:NMO。

二、治疗方法

由于本例病人髋关节活动度尚未严重受限(可乘坐轮椅),且CT示病灶尚未进入成熟期,故给予其口服塞来昔布(100 mg/次、2次/d)保守治疗,并停止患髋的被动训练,嘱病人积极行患髋的主动活动,活动范围以不引起疼痛为宜。

保守治疗的目标是通过减缓或抑制异位骨的进展,使进入成熟期的病灶不会严重影响患髋活动度,从而避免手术。

结 果

保守治疗1个月后病人髋关节活动度未进一步受限,复查髋部CT(图3 a~d)示病灶较前未见明显增大。病人及家属要求回家行康复训练,嘱出院后继续按原方案口服塞来昔布

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2019.03.016

作者单位:1. 兰州大学第一临床医学院,兰州 730000;2. 兰州大学第一医院康复科,兰州 730000;3. 兰州大学第一医院骨科,兰州 730000

通信作者:王文己, E-mail: ldyjzwj@163.com



图2 病人于我院行保守治疗前的影像学资料 a、b:左膝部X线片示左侧髌骨及膝关节、股骨上段软组织内大片高密度影,范围长约322 mm,软组织肿胀;c~f:CT检查结果示左膝部巨大软组织肿块,呈膨胀性生长,边缘境界较清晰,内见团块状、斑片状骨样高密度影及点状气体低密度影,边缘弧形致密影,左髌骨内缘、股骨近端线形及环形骨膜反应,左侧股骨颈略变短

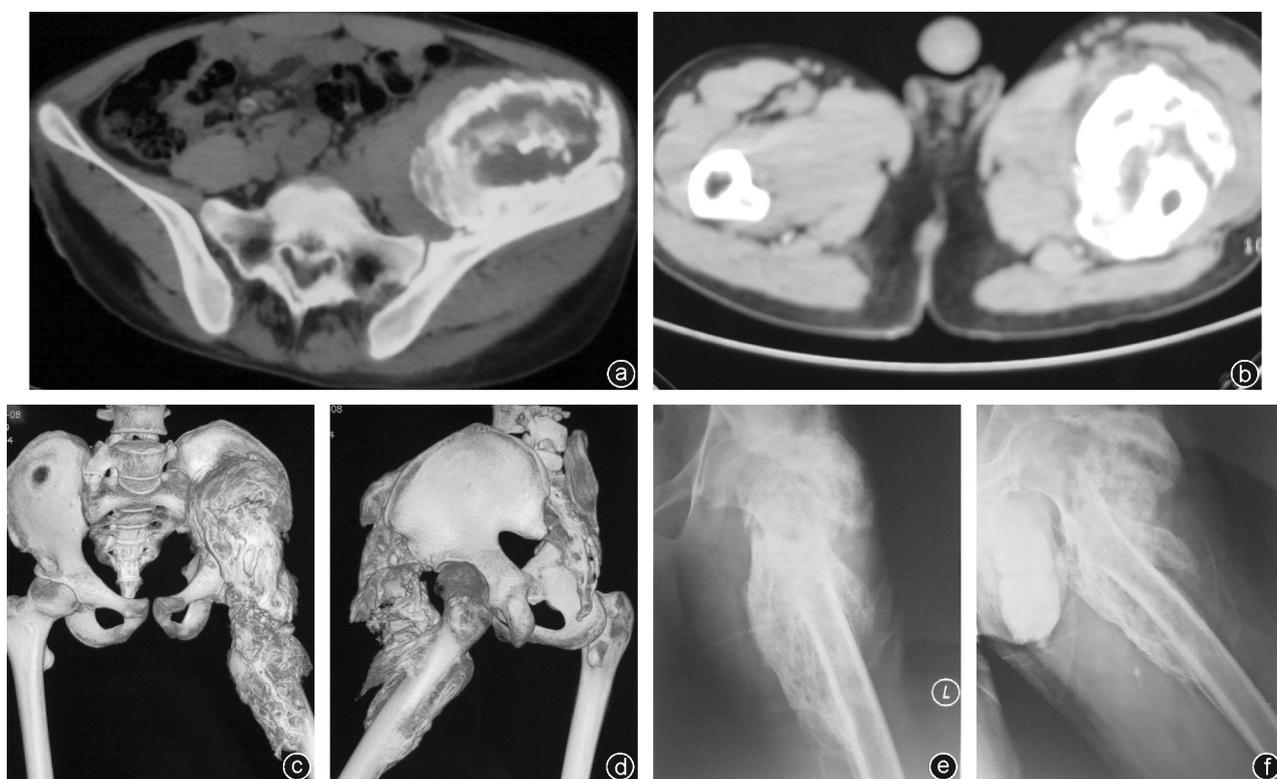


图3 病人于我院行保守治疗后的影像学资料 a~d:保守治疗1个月后复查CT示病灶较前未见明显增大;e、f:出院3个月后复查X线片示异位骨体积较治疗前无明显变化,但边界较前更清楚,骨小梁较前更明显

2~4周,并积极行患髋的主动训练及其他关节的主动和被动训练;嘱出院后若患髋活动度无进一步受限则3个月复查1次,若患髋活动度减小则尽早复查;向病人及家属详细告知本病可能的发展趋势以及未来手术切除病灶的可能性。

出院3个月后电话随访:复查髋部X线片(图3 e、f)示异位骨体积较前无明显变化,但边界较前更清晰、骨小梁较前更明显。家属诉病人目前可在家人辅助下下地少量行走,患髋主动活动范围增大(肌力恢复所致),被动活动范围无明显变化。对该病人的随访目前仍未中断。

讨 论

一、NMO的发病原因

NMO的形成通常需满足3个条件:成骨细胞、成骨环境、成骨诱因,发病原因至今不明,目前有两种观点:①截瘫后病人长期卧床,截瘫平面以下的神经营养性作用及神经功能性作用丧失或减弱,导致神经支配的肌组织或骨组织萎缩、坏死,坏死组织进一步释放趋化介质,通过加速肌组织分化为骨组织或增加肌组织内的骨质沉积,导致骨化性肌炎形成;②截瘫病人作被动康复锻炼时,施加暴力或活动幅度过大可致使关节周围软组织牵拉损伤、甚至出现血肿,有利于骨化性肌炎的发生。

二、发病机制

NMO的发病机制尚未完全明确,但有学者报道,加速骨折愈合的体液调节机制会导致异位骨形成^[8,9]。中枢神经损伤的病人血液中多项循环生长因子增加,如胰岛素样生长因子II、血小板源性生长因子、白细胞介素-1、白细胞介素-6等^[10]。近年来,某些特定的神经递质(如瘦素等)也被证实通过作用于下丘脑和交感神经系统在骨代谢过程中发挥作用,而中枢神经损伤病人体内瘦素水平升高^[11]。Mitchell等^[12]认为,NMO的形成可能与某些遗传因素有关。

三、病理特点

NMO的病理变化主要为未分化间叶细胞增生和基质变性。显微镜下可见骨化性肌炎典型的分带现象^[13]:病变中央是富含血管、增生活跃、未发育成熟的类骨组织,且其中含有少量的成纤维细胞和骨母细胞,病变周围是发育成熟的骨组织。

四、临床分期

临床上将骨化性肌炎分为四期。①反应期:肿块快速增大、变硬;②活跃期:局部皮温升高、可触及硬性肿块、压痛阳性;③成熟期:肿块停止生长,出现壳状骨性软骨;④恢复期:肿块逐渐变小,甚至消失。由于病灶在反应期无明显临床表现,多数病人在活跃期被发现。根据本例病人的病史及影像学表现判断,本例病人处于病变活跃期。

五、影像学表现

病变早期影像学检查缺乏特异性,X线检查多数表现正常,CT仅可见少量的云雾状钙化灶,MRI见病变区软组织广泛水肿,界限模糊^[14]。病变中期X线、CT检查均见分层状“蛋壳样”骨化,病变周边的软组织密度亦有所增高^[3],MRI

T1WI上表现为散点状稍高信号,在T2WI上可见稍高、高信号影,经典病例可在病灶周围出现环状低T2WI影,骨化结构逐渐向病灶中央发展,形成分层现象,即内层、中层和外层^[13]。病变晚期X线、CT下见形状不规则的高密度骨性结构,MRI见等T1WI、等T2WI信号改变,信号与相邻正常骨信号相同,骨化结构与相邻正常骨骨皮质相连,骨皮质厚度增加,此时可见典型的“四无”现象:无骨髓受侵、无骨膜反应、无骨化组织与骨干间隙形成、无软组织肿块。

六、预防及治疗

(一)预防及保守治疗

预防NMO及其保守治疗的主要方法有:康复训练、非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、小剂量放射治疗。中枢神经损伤(尤其是脊髓损伤)导致截瘫的病人都应积极预防NMO的发生。保守治疗主要适用于进入成熟期之前的NMO病人。

1. 康复训练 对于截瘫病人宜积极行被动康复训练,但训练过程需循序渐进,每次施加外力及活动幅度不宜过大,如考虑发生NMO宜即刻停止被动训练,主动活动的范围以不引起病人疼痛为佳^[15]。

2. NSAIDs 在Banovac等^[16]的研究中纳入了76例脊髓损伤的病人,为预防NMO的发生,39例病人口服罗非考昔、37例病人口服安慰剂,25 mg/次、1次/d,持续4周后行影像学检查发现罗非考昔组NMO的发生率为13.4%、安慰剂组NMO的发生率为33.3%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在Banovac等^[17]的另一项研究中,口服吲哚美辛可使NMO的发生率降低3倍,但其更倾向于推荐罗非考昔,因为罗非考昔属于选择性NSAIDs,对胃肠道的副作用较小。NMO病人异位骨形成过程中发挥主要作用的是间充质细胞和骨形成蛋白,前列腺素通过促进间充质细胞向成骨细胞转化、诱导骨形成蛋白在软组织中表达加速异位骨的形成^[18]。由于NSAIDs最主要的药理机制是抑制前列腺素的合成,故其可以用来预防和治疗NMO。但是,从NSAIDs影响NMO病人异位骨形成的作用机制不难看出,其只可以减缓异位骨的形成速度,而不能阻断异位骨的形成过程。

3. 小剂量放射治疗 小剂量放射治疗预防及治疗NMO的机制主要是干扰间充质细胞向成骨细胞转化。此外NSAIDs及放疗都可以通过缓解疼痛,促进病人积极进行适度的关节活动,有利于延缓病灶的发展。

(二)手术治疗

1. 适应证 大范围的NMO病人,往往伴有严重的关节活动受限或血管神经损害,手术切除异位骨通常是唯一有效的选择^[19]。

2. 手术时机 虽然目前对于手术切除NMO病人异位骨的最佳手术时机尚未达成共识,但手术不宜迁延太久,因为关节的长期制动会刺激关节表面纤维脂肪增生,致使关节间隙变窄、甚至发生纤维性强直^[20],此时即使手术切除异位骨,关节活动度的恢复也难以令人满意。Law-Ye^[21]等人建议,当CT显示NMO进入成熟期(病灶边缘光滑、界限清楚、骨小梁

清晰)和血清碱性磷酸酶恢复至正常范围且维持半年以上,此时若无手术禁忌宜尽早安排手术。

3. 手术常见并发症 深部感染、严重血肿、术中或术后骨折(严重骨质疏松所致)、异位骨复发。

4. 效果评价 手术切除异位骨后髋关节活动度显著改善(可以乘坐轮椅)被视为手术成功的唯一指标。手术治疗NMO时需注意:①手术极易损伤血管神经,因此术前需制定严密的手术计划;②大范围的病灶清除往往伴随着高风险,因此手术范围应根据具体病例而定,不宜过度追求彻底清除病灶;③若关节已继发严重强直,即使清除异位骨也不能改善关节活动度,此时需同时行关节置换术^[22]。

Yoon等^[23]回顾性分析了6例(9髋)NMO的手术治疗:从发现异位骨至手术切除异位骨的平均间隔时间是3.5年,髋关节活动度从术前平均24.3°,恢复至末次随访的平均98.5°,只有1例发现异位骨10年后手术切除病灶的病人术后髋关节活动度恢复欠佳(80°);无1例并发症发生,只有2例病人在术后半年复查时髋关节周围软组织内有小骨岛形成,无明显临床意义。

七、预防复发

手术切除NMO病人的异位骨后是否复发与手术时异位骨的成熟度密切相关,因此预防术后复发最关键的是要在病灶进入成熟期之后行手术切除。可以用来判断异位骨成熟度的方法很多:X线、CT、骨扫描、骨穿刺、碱性磷酸酶等,其中骨扫描最为准确,CT检查最为常用。除此之外,为预防术后异位骨的复发,Baird等^[24]建议:①术后引流管拔除后积极给予物理治疗;②术后口服吲哚美辛,100 mg/次、1次/d、持续6周。

NMO病人手术切除异位骨后的随访过程中需密切关注关节活动度的恢复情况及是否有异位骨的复发。

通过回顾本例NMO及复习相关文献,我们发现NMO的诊断并不困难,对于NMO的治疗我们认为需要做到两点:①病灶进入成熟期之前无论其是否严重限制关节活动均应积极行保守治疗及适度康复训练;②病灶进入成熟期后若无关节活动严重受限只需积极行康复训练,反之则应在排除手术禁忌证后尽早安排手术。

参 考 文 献

- [1] Sakellariou VI, Grigoriou E, Mavrogenis AF, et al. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury: insight into the etiology and pathophysiology [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2012, 12(4): 230-240.
- [2] van Kuijk AA, Geurts AC, van Kuppevelt HJ. Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2002, 40(7): 313-326.
- [3] Carlier RY, Safa DM, Parva P, et al. Ankylosing neurogenic myositis ossificans of the hip. An enhanced volumetric CT study [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87(3): 301-305.
- [4] 刘倩倩, 孟宪忠, 庄燕, 等. 神经源性骨化性肌炎1例临床报告 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(5): 469-471.
- [5] Vanden Bossche L, Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review [J]. *J Rehabil Med*, 2005, 37(3): 129-136.
- [6] Wu XB, Yang MH, Zhu SW, et al. Surgical resection of severe heterotopic ossification after open reduction and internal fixation of acetabular fractures: a case series of 18 patients [J]. *Injury*, 2014, 45(10): 1604-1610.
- [7] Wick L, Berger M, Knecht H, et al. Magnetic resonance signal alterations in the acute onset of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury [J]. *Eur Radiol*, 2005, 15(9): 1867-1875.
- [8] Gauschi OP, Toffoli AM, Joesbury KA, et al. Osteoinductive effect of cerebrospinal fluid from brain-injured patients [J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(1): 154-162.
- [9] Kantak AP, Shah NN. Extensive surgical wound lavage reduces the incidence and severity of heterotopic ossification in primary total hip replacement: a study of 175 hip replacements [J]. *Hip Pelvis*, 2017, 29(4): 234-239.
- [10] Hata K, Takahata Y, Murakami T, et al. Transcriptional network controlling endochondral ossification [J]. *J Bone Metab*, 2017, 24(2): 75-82.
- [11] Wang L, Tang X, Zhang H, et al. Elevated leptin expression in rat model of traumatic spinal cord injury and femoral fracture [J]. *J Spinal Cord Med*, 2011, 34(5): 501-509.
- [12] Mitchell EJ, Canter J, Norris P, et al. The genetics of heterotopic ossification: insight into the bone remodeling pathway [J]. *J Orthop Trauma*, 2010, 24(9): 530-533.
- [13] 劳群, 章士正. 骨化性肌炎的发病机制、病程与影像学的关系 [J]. *浙江医学*, 2007, 29(3): 294-295.
- [14] 金玉梅, 王叶武, 李艳丽. 局限性骨化性肌炎CT、MRI表现与相应病理分析 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(24): 4073-4076.
- [15] Jiang Q, Chen MJ, Yang C, et al. Post-infectious myositis ossificans in medial-lateral pterygoid muscles: a case report and review of the literature [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 920-926.
- [16] Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with COX-2 selective inhibitor (rofecoxib) [J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(12): 707-710.
- [17] Banovac K, Williams JM, Patrick LD, et al. Prevention of heterotopic ossification after spinal cord injury with indomethacin [J]. *Spinal Cord*, 2001, 39(7): 370-374.
- [18] Zhang X, Schwarz EM, Young DA, et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblasts lineage and is critically involved in bone repair [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(11): 1405-1415.
- [19] Genet F, Marmorat JL, Lautridou C, et al. Impact of late surgical intervention on heterotopic ossification of the hip after traumatic neurological injury [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2009, 91(11): 1493-1498.
- [20] Campbell TM, Reilly K, Laneville O, et al. Bone replaces articular cartilage in the rat knee joint after prolonged immobilization [J]. *Bone*, 2018, 106: 42-51.
- [21] Law-Ye B, Hangard C, Felter A, et al. Pre-surgical CT-assessment of neurogenic myositis ossificans of the hip and risk factors of recurrence: a series of 101 consecutive patients [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 433.
- [22] Denormandie P, de l'Escalopier N, Gatin L, et al. Resection of neurogenic heterotopic ossification (NHO) of the hip [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2018, 104(1S): S121-S127.
- [23] Yoon BH, Park IK, Sung YB. Ankylosing neurogenic myositis ossificans of the hip: a case series and review of literature [J]. *Hip Pelvis*, 2018, 30(2): 86-91.
- [24] Baird EO, Kang QK. Prophylaxis of heterotopic ossification - an updated review [J]. *J Orthop Surg Res*, 2009, 4: 12.

(收稿日期: 2018-12-27)

(本文编辑: 陈姗姗)