

原文題目(出處)：	Current concepts in the pathogenesis of traumatic temporomandibular joint ankylosis. Head & Face Medicine 2014, 10:35
原文作者姓名：	Ying-Bin Yan, Su-Xia Liang, Jun Shen, Jian-Cheng Zhang and Yi Zhang
通訊作者學校：	Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology, 22 Zhongguancun Nandajie, Haidian District, Beijing, PR China
報告者姓名(組別)：	周桂蓮 Int. C 組
報告日期：	103.10.07

內文：

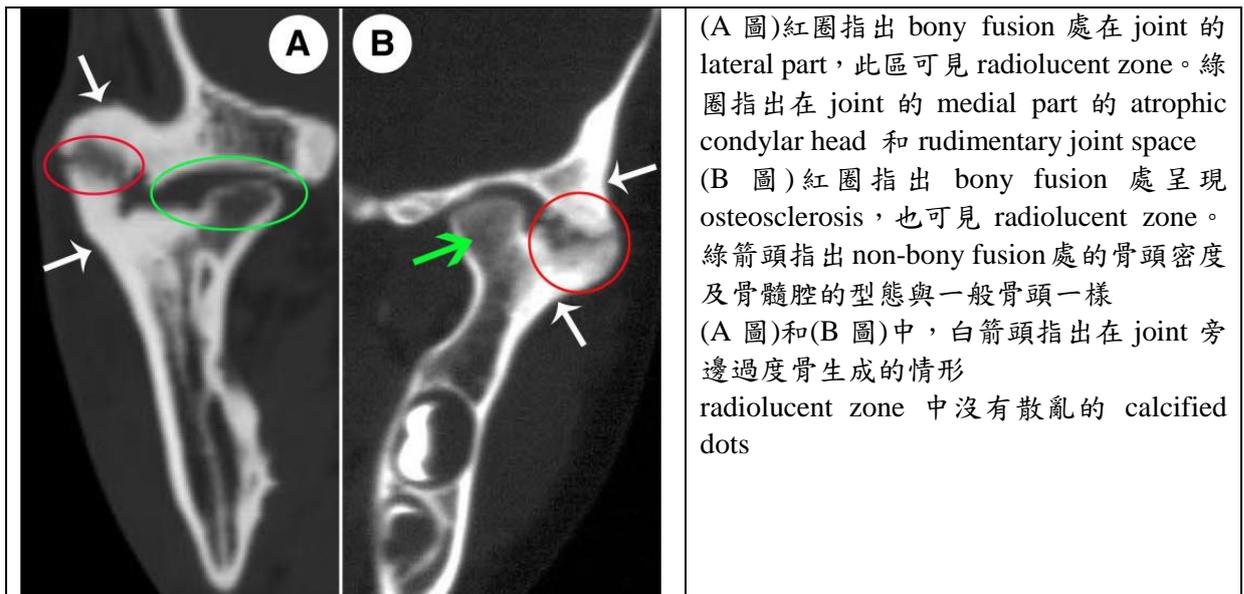
Introduction

Traumatic temporomandibular joint (TMJ) ankylosis 分為 fibrous 和 bony，且在傳統觀點中，fibrous ankylosis 可以逐漸發展成 bony ankylosis。TMJ ankylosis 最常見的病因是 **trauma**，尤其是 **condylar fracture**。雖然 condylar fracture 和 TMJ ankylosis 之間有著密不可分的關係，但 TMJ ankylosis 產生的原因始終沒有明確的證據，也少有研究在探討

在這篇 review 中，將焦點放在 bony ankylosis，描述現今已知道的臨床及影像特徵，然後從動物和人類研究中討論與疾病有關的證據，所有病因的假說都會在本篇中徹底的總結評估。最後我們會由細胞及分子的觀點來看 bony ankylosis 的骨形成，提供新視野來預防此疾病

Clinical and imaging features

1. bony ankylosis 的男女好發率差不多，主要的臨床表現是 jaw movement 逐漸降低。一般而言，bony ankylosis 的形成時間很漫長，大約是在受傷後的幾個月到幾十年後才發生
2. bony ankylosis 的 CT 特徵，包括：
 - (1) bony fusion 處幾乎位於關節的 lateral part，因此萎縮的(atrophic) condylar head 及(rudimentary) joint space 通常位在關節的 medial part
 - (2) bony fusion 處，glenoid fossa 和 condyle 呈現 osteosclerosis，bone marrow space 較少或甚至沒有；non-bony fusion 處，骨頭礦物質密度及 bone marrow space 的型態與一般骨頭相似
 - (3) 絕大多數病患不只 condyle 變大、temporal bone 變厚、骨頭過度增生外，還有 radiolucent zone 出現在 bony fusion 處
 - (4) 沒有散亂的(scattered) calcified dots 出現在 radiolucent zone，代表 ossification 是發生在原本就已經存在的骨頭上



Pathology

Human data

1. Sarma and Dave 發現 bony ankylosis 都由兩部分組成，non-adhesive part 即是 atrophic condylar articular surface，adhesive part 則有新骨頭生成
2. 最近，Li et al.發現 fibrous ankylosis 的 radiolucent zone 是由 fibrous 和 cartilaginous tissue 組成；而 bony ankylosis 的 radiolucent zone 是由 cartilage 和新的 bone matrix 組成，且 bony ankylosis 是由 endochondral ossification 和 osteophyte proliferation 形成

Data from animal models

1. 根據動物的研究，fibrous ankylosis 典型的病理特徵會有大量的 fibrous connective tissue 佔據 joint space，在受傷的 articular surface 上可能有或可能沒有 cartilage
2. fibrous-osseous ankylosis 是 bony ankylosis 的過渡形式，而非 fibrous ankylosis。組織學上 fibrous-osseous ankylosis 和 fibrous ankylosis 的差異在於 fibrous-osseous ankylosis 有大量的 cartilaginous tissue 在 joint space 中，最終在 condyle 和 temporal bone 之間形成 bony bridge，稱為 bony ankylosis

The underlying condition of the disease

Human data

1. 發生 traumatic TMJ ankylosis 的原因至今仍然是個謎。不過年輕、有嚴重的 TMJ trauma、粉碎性 condylar fracture、medially dislocated condylar fracture、長時間的 mandible 固定和 disc displacement 有較高的機會產生 ankylosis，此外，若兩個受傷的 articular surface 距離較近，造成 bone healing 的距離較短，也較有可能產生 ankylosis

Data from animal models

1. 動物研究中得知 discectomy 和兩邊 articular surface 受傷是造成 ankylosis 的必要條件。其中 Yan et al.強調嚴重的傷害才能產生 bony ankylosis，輕微的傷害只會產生 fibrous ankylosis。而最近，在老鼠實驗中，得知 protein-energy malnutrition 可能是 TMJ fibrous ankylosis 的 predisposing factor
2. 在 Miyamoto et al.的綿羊實驗中，實行了 discectomy 和兩邊 articular surface 傷害，但得到的解果卻是 fibrous ankylosis，推論沒產生 bony ankylosis 的原

因是因為兩個受傷的 articular surface 距離太遠，使 bone healing 距離太遠。因此根據此實驗，Cheug et al.做了一個類似的實驗，並在關節中加入了 bone graft 而達到了 bony ankylosis。bone graft 可以促進 bony ankylosis 是因為 bone graft 提供了 osteoconductive scaffold，也縮短了 bone healing 的距離

3. 雖然在動物實驗中，得到了很多 ankylosis 的 predisposing factor，但不可否認的，動物和人類仍存在的極大差異，無論是 TMJ 的大小、型態、作用都不一樣，而且 disc displacement 和實驗中的 discectomy 也有所差異，以及人類真實生活中 TMJ 的傷害與動物實驗中刻意製造出的傷害也有所不同
4. 總之，我們所能確定的是 TMJ bony ankylosis 是個極難在動物實驗上複製出的疾病，除非在關節內加入了 graft 或兩邊 articular surface 有嚴重傷害

The pathogenesis: existing hypotheses and evaluations

Intra-articular haematoma

1. 此假說認為 condyle 受到傷害會導致 capsular ligament 和相鄰的骨膜破壞 (disruption)，造成關節血腫(haemarthrosis)。當 Intra-articular haematoma 跟著 condylar fracture 產生後，骨生成會發生在受破壞的骨膜或組織轉化(metaplasia)後的 connective tissue，最終形成 bony ankylosis
2. 支持此說的論點有: condylar fracture 造成 condyle 的 bone marrow space 暴露，將 mesenchymal stem cells(MSCs) 帶進關節腔，而產生 osteoblastic differentiation。除此之外，將自體血液(autologous blood)注射進 TMJ 可以透過關節纖維的改變有效治療 chronic recurrent TMJ dislocation，這顯示 condylar fracture 造成的 haematoma 能限制下顎運動，並提供良好的環境給骨頭癒合
3. 此假說能清楚的解釋 bony fusion 的發生。但此假說有瑕疵，若 bony ankylosis 真的是由 Intra-articular haematoma 的 organization 和 ossification 造成的，那麼應該與一般骨折後癒合的情形一樣，不會像 bony ankylosis 一樣需要這麼長的時間形成，也不會像 bony ankylosis 一樣有 radiolucent zone 存在

Extra-articular haematoma

1. Ferretti et al.認為不是 Intra-articular haematoma 造成 bony ankylosis，而是 Extra-articular haematoma 造成的。因為 bony fusion 的地方通常位於 juxta-articular area
2. 此假說認為 traumatic TMJ ankylosis 是 condylar fracture 後組織不適當分化造成的，並認為重複張口運動可以干擾 angiogenesis 和 osteogenesis，因此下顎運動的固定是產生 ankylosis 的必要條件
3. 但是實際上，大多 TMJ 受傷的病患其實並沒有做 intermaxillary fixation。而且這假說也依舊無法解釋為何 ankylosis 的產生需要這麼長的時間

Distraction osteogenesis

1. Meng et al.認為在 sagittal condylar fracture 的 healing 過程中，外翼肌的牽引骨生成(distraction osteogenesis)是造成 traumatic TMJ ankylosis 的重要因素
2. 但是牽引骨生成(distraction osteogenesis)只出現於 sagittal condylar fracture，其他也有可能造成 ankylosis 的 fracture 形式不會出現。再者，牽引骨生成 (distraction osteogenesis)的骨生成方向與拉力(tensile)方向有關，而外翼肌的拉力方向幾乎都是水平的，這無法解釋 condyle 垂直方向的骨生成及 temporal bone 的增厚。最重要的是，此假說無法解釋兩個受傷的 articular surfaces 是如何 fuse 在一起的

Genetic predisposition

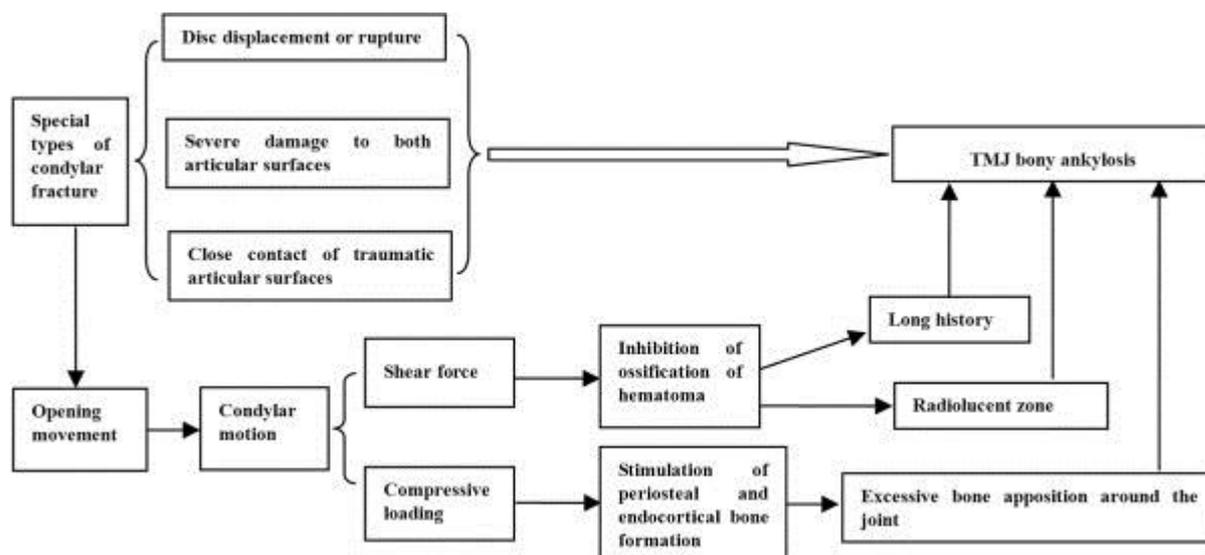
1. 因為 condylar fracture 後，ankylosis 的低發生率。Hall 認為是 genetic

predisposition 造成 ankylosis

2. 支持這項論點的研究有：最近一篇 paper 指出 Shox-deficiency 會造成老鼠 (mice) TMJ fibrous ankylosis。也有篇近期 paper 指出 PLCB4 和 GNAI3 基因變異會造成 auriculocondylar syndrome，這是 TMJ ankylosis 中常見的症狀
3. 然而，至今並沒有任何 traumatic TMJ ankylosis 有家族關聯。況且這無法解釋既然是基因造成的，那為何有些雙側 condylar fracture 的病患，有時只有單側發生 ankylosis。再來，有許多動物實驗都不支持這項假設，好比之前提到的，有實驗指出輕微的 TMJ 傷害會產生 fibrous ankylosis，嚴重的傷害才會產生 bony ankylosis。以及先前提到的綿羊實驗，在此實驗中，所有綿羊都有產生 bony ankylosis，代表基因與 ankylosis 似乎沒那麼大的關聯性
4. 總之，至今沒有任何證據能證明 traumatic TMJ ankylosis 與基因有關，但這是一塊很值得去研究的領域

Hypertrophic non-union and its supplement

1. Yan et al.認為 traumatic TMJ bony ankylosis 是種類似肥厚性骨折不癒合 (hypertrophic non-union)的現象，在此假說認為要產生 ankylosis 要先有嚴重的 TMJ trauma 產生合適的環境 (microenvironment)，也就是要產生 bony ankylosis 的 underlying condition，才能讓兩邊的 articular surfaces 能 bone healing，而且 articular surfaces 的 bone healing 會被張口運動給抑制，這樣的假說，解釋了為何 condylar fracture 後產生 ankylosis 的機率很低，因為很少受傷的關節能達到適合 ankylosis 的環境。而張口運動會抑制 bone healing 也能說明為何 ankylosis 的產生時間這麼長，以及為何會產生 radiolucent zone。
2. 此假說不但認為 traumatic TMJ bony ankylosis 是 hypertrophic non-union 受到張口運動干擾下的產物，也認為 TMJ fibrous ankylosis 是個與 TMJ bony ankylosis 無關的疾病，可以視為 atrophic non-union
3. 此假說更進一步修正認為，condylar fracture 後，condyle 滑行的週期性剪力 (cyclic shear force)會造成 radiolucent zone，同時卻也因為 disc displacement 造成 condyle 和 glenoid fossa 間的 compressive loading 增加，刺激了新的骨生成。以此觀點來看，condylar motion 對於 TMJ bony ankylosis 的骨生成有著相反的兩種作用
4. 雖然 Arakeri et al.認為，以 anatomy 而言 hypertrophic non-union 通常只牽涉到單一骨頭，但 TMJ ankylosis 卻牽涉到兩塊骨頭，甚至是 disc，而不支持此論點。但是以生物的角度而言，我們的確相信不同 bony surface 的癒合，像是 bone graft 或關節融合術 (arthrodesis)，與一般 fracture 的癒合是一樣的



Hypercoagulable state of blood

1. Bhatt et al. 找出了四個有雙側 traumatic TMJ ankylosis 的 case 都因為缺乏 protein C 而有 extrahepatic portal venous obstruction(EHPVO)，因此認為 TMJ ankylosis 與血液的高度凝集(Hypercoagulable state of blood)有關
2. 然而並沒有所有 TMJ ankylosis 的病患都有血液的高度凝集(Hypercoagulable state of blood)的現象

Cellular and molecular mechanisms of new bone formation

Type of new bone formation

1. 我們都知道骨生成有分為 endochondral ossification 和 intramembranous ossification，而實驗指出 TMJ bony ankylosis 主要是由 endochondral ossification 所生成

Cellular and molecular mechanisms

1. Xiao et al. 發現 bony ankylosis 的 radiolucent zone-related cells 擁有 mesenchymal stem cells(MSCs)(osteoblasts 的前身)的特性，只是相較於下顎 bone marrow stem cells 而言，有較低的增生、骨性分化(osteogenic differentiation)能力。這個研究支持了 Hypertrophic non-union 的假說，並顯示 radiolucent zone 是 MSCs 的潛在儲藏庫
2. Wnt signalling 是 osteoblast 分化的必須物，若缺乏 Wnt signalling，mesenchymal precursor 無法分化成 osteoblast，只能分化成 chondrocyte。BMP signalling 是 transforming growth factor β (TGF- β) 家族的一員，有顯著的能力能誘導軟骨內骨化。因此近年來有許多研究在探討 Wnt 和 BMP signalling 與 TMJ bony ankylosis 之間的關聯，Yan et al. 指出 Wnt 和 BMP signalling 在 traumatic TMJ bony ankylosis 的發展過程中會被活化，也發現 bony ankylosis 的 osteogenesis 的活躍情形高於 fibrous ankylosis，且低於 condylar fracture，這樣的結果支持了 Hypertrophic non-union 的假說，並推測形成 fibrous ankylosis 和 bony ankylosis 的差異在於 Wnt 和 BMP signalling 的活躍度

The prevention of bony ankylosis

1. 根據 Hypertrophic non-union 的假說，預防 TMJ ankylosis 的首要條件是去除 ankylosis 的 underlying condition。舉例而言，若 condylar fracture 伴隨 disc displacement 發生，microenvironment 可能達到 ankylosis 的 underlying condition，此時病人需要立即開刀，將骨頭及 disc 回位以減少 ankylosis 的產生

2. 根據 Hypertrophic non-union 的假說，TMJ 受到傷害後，張口運動可以促進纖維組織生成，將 bony ankylosis 轉化成 fibrous ankylosis。因此在 condylar fracture 後，盡快作張口練習，可以避免 bony ankylosis 產生
3. 其餘預防方式包括使用 NSAIDs 藥物、低劑量的放療、Wnt 和 BMP signaling pathway 的拮抗劑
4. MSCs 是 bone healing 的重要角色，控制 MSCs 是預防 bony ankylosis 的一個好方法，目前推測 FGF21 可以刺激 MSCs 分化為脂肪細胞、抑制 MSCs 分化為 osteoblast，可以使 joint 中產生 fat pad 隔開 condyle 和 glenoid fossa，也能抑制骨生成，最終抑制 bony ankylosis 甚至是 fibrous ankylosis 的產生

Conclusion

1. 至今，何種 microenvironment 會造成 TMJ ankylosis 還未被證實
2. 現有的 data 推測 Wnt 和 BMP signalling 能將 bony ankylosis 轉化成 fibrous ankylosis，並推測利用 FGF21 促進 radiolucent zone 的 MSCs 分化為脂肪細胞用以預防 ankylosis。

題號	題目
1	關於 Ankylosis，下列何者敘述錯誤? (A) 最常見的病因是 trauma，尤其是 condylar fracture (B) 病患出現張口受限、下顎患側偏移、患側向對側做側方運動時運動量減少 (C) 一般而言，bony ankylosis 比 fibrous ankylosis 的張口度大 (D) bony fusion 處幾乎位於關節的 lateral part，且呈現 osteosclerosis，並可見 radiolucent zone
答案(C)	出處：當代口腔顎面外科 p.800
題號	題目
2	關於 TMD，下列何者敘述錯誤? (A) Anterior disc displacement with reduction 的患者，在張口與閉口時會出現聲響 (B) Anterior disc displacement without reduction 的患者，在張口與閉口時不會出現聲響 (C) Anterior disc displacement without reduction 的患者，下顎運動時會偏向對側 (D) 風濕性關節炎會造成 TMD
答案(C)	出處：當代口腔顎面外科 p.798~800