

色素沉着绒毛结节性滑膜炎诊治进展

丁振禹 何耀华

摘要 色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)是一种罕见的滑膜组织瘤样增生性疾病,根据病变损害范围分为局限性 PVNS(LPVNS)和弥漫性 PVNS(DPVNS)。该疾病主要临床症状为缓慢进行性肿胀、疼痛及功能受限,MRI 检查对 PVNS 诊断有重要作用,其特征性表现为 T2WI 低信号,病理学检查可明确诊断。PVNS 主要治疗方法是手术切除病变滑膜,LPVNS 手术治疗效果好,而 DPVNS 由于广泛侵蚀滑膜组织,复发率较高,术后辅助放疗可降低 DPVNS 复发率。生物靶向治疗为难治性 PVNS 提供了新的治疗思路。该文就 PVNS 诊治进展作一综述。

关键词 色素沉着绒毛结节性滑膜炎; MRI 检查;病理学;关节镜手术;放疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-7083. 2017. 02. 004

色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)是一种罕见的发生于滑膜组织瘤样增生疾病,在美国其年发病率约为 1.8/100 万,该疾病好发于 30~40 岁青壮年,男女发病率无明显差异。PVNS 病理学特征与腱鞘巨细胞瘤(GCTTS)相似,根据其病变损害范围可分为局限性 PVNS(LPVNS)和弥漫性 PVNS(DPVNS),以 DPVNS 最为常见^[1]。PVNS 多为单关节发病,有滑膜组织的任何部位均可受累,膝关节发病率最高,约占总发病率的 73.84%^[2]。DPVNS 广泛侵蚀滑膜组织,具有复发、恶变及转移的特性^[3]。

1 病因与发病机制

PVNS 病因及发病机制至今仍不清楚,有争议的病因主要包括创伤及出血、脂质代谢紊乱、慢性炎症反应、肿瘤等^[4]。目前认为创伤及出血可能加重 PVNS 病情而引发症状,其并非诱发该疾病的必要因素,未发现 PVNS 与血脂增高密切相关,多数学者不支持脂质代谢紊乱是 PVNS 病因这一理论。

Jaffe 等于 1941 年首次将该疾病定性为炎症反应性病变,并命名为 PVNS,但用炎症反应无法解释 PVNS 结节病变、侵蚀性生长、术后复发甚至恶变的特点。近年来越来越多的研究证实 PVNS 具备肿瘤的特点,并可能恶变^[5-6]。染色体 1p11-13 是报道最多的 PVNS 畸变位点,可影响编码集落刺激因子(CSF)-1 基因表达^[7],CSF-1/CSF-1R 异常高表达参与了 PVNS 发生过程^[8]。其他相关病因研究^[9]多针对炎症、凋亡及肿瘤性疾病中常见细胞因子如

肿瘤坏死因子(TNF)- α 、半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶(caspase)、Bcl-2 等表达变化,这些因子主要参与了 PVNS 炎症反应、细胞增殖和凋亡及侵袭性生长等过程。PVNS 复杂的病因和机制有待深入研究。

2 诊断

PVNS 由于起病隐匿、缺乏典型临床症状,常易漏诊甚至误诊,其确诊需影像学检查、术中观察和病理学检查相结合。

2.1 症状与体征

PVNS 膝关节发病率最高,髋关节、踝关节次之,罕见病例可累及肩、肘、腕等关节^[2,10],该疾病好发于青壮年,老年人和儿童少见报道^[6,11]。PVNS 起病缓慢,病程较长,主要临床症状是缓慢进行性肿胀、疼痛及功能受限^[2,4,12]。LPVNS 常表现为膝关节肿胀,亦可出现膝关节绞索。DPVNS 因大量积液和滑膜增生,可出现浮髌征阳性,关节活动受限,关节腔抽吸液呈暗红色或铁锈色液体。PVNS 临床表现无特异性,容易与关节其他炎症性疾病混淆,常导致诊治延误。

2.2 影像学检查

2.2.1 X 线及 CT 检查

约 20% PVNS 患者 X 线表现正常,部分早期患者关节软组织可见大小不等、密度增高的结节状或分叶状阴影,病程较长的 PVNS 患者中 33%~50% 可出现软骨下骨囊肿、软骨下边缘骨质侵蚀。对于尚未出现明显骨破坏的 PVNS,X 线检查缺乏早期诊断价值。

CT 检查对 PVNS 病变侵袭范围,尤其是骨质受累范围的显示优于 X 线检查^[13],它能显示关节囊积液、滑膜增厚和滑膜结节突起,密度表现为近似或

略高于肌肉,但对软组织损伤及组织炎症的敏感性较 MRI 检查差,无法显示关节软骨破坏,不能明确病变性质。

2.2.2 MRI 检查

MRI 检查对软组织有很高的分辨率,信号特征可反映病变组织学构成,非常有助于明确 PVNS 关节内病变程度、范围及确定治疗方案,对预后评估也有着重要作用。MRI 检查对 PVNS 膝关节髌下脂肪垫、交叉韧带、半月板、关节软骨及软骨下骨质侵蚀诊断具有独特的价值。PVNS 滑膜结节内毛细血管广泛增生、反复出血导致含铁血黄素沉积,有磁性的含铁血黄素在 MRI 梯度回波序列上显示为明显的低信号,滑膜内病灶在 T1WI、T2WI 上均表现为不均匀的低信号,T2WI 低信号是 PVNS 特征性表现,可作为诊断 PVNS 的重要依据。近期研究^[14]报道,21 例 PVNS 中有 16 例在 MRI T2WI 上表现为低信号,9 例在 T1WI、T2WI 上均表现为低信号。Murphey 等^[15]研究认为,DPVNS 在 MRI T2WI 上表现明显低信号概率要高于 LPVNS。此外,MRI 检查对术后 PVNS 复发有重要诊断意义^[16]。

2.3 病理学检查

LPVNS 仅部分关节滑膜受累^[10],病灶多为单个带蒂的黄色或棕黄色结节状突起,表面有绒毛状突起,关节内有血性浆液渗出物。DPVNS 滑膜表现为弥散性增厚和绒毛状结构^[17],增粗的绒毛互相融合成肉芽肿性结节,被覆滑膜细胞出现裂隙和假腺样结构,表面突起的绒毛粗细长短不一,色素沉着明显,部分 DPVNS 术中可见关节韧带和骨组织侵袭,关节液多为深棕色或黄色。

LPVNS 与 DPVNS 病理学特征相似^[6,17-18],镜下可见增生的滑膜和绒毛状结构,滑膜表面有几层增生肥大的滑膜细胞,绒毛间质内含丰富的扩张毛细血管和弥漫单核细胞以及散在或灶状多核巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞、纤维母细胞,且特征性泡沫细胞聚集,吞噬含铁血黄素颗粒的巨噬细胞增多,细胞外含铁血黄素沉着,这些特征性表现是 PVNS 诊断的关键。晚期病变中可出现纤维化及玻璃样变。恶变 PVNS 细胞核分裂增多,核大、有核仁。免疫组化检查显示 PVNS 单核细胞和多核巨细胞 CD68 阳性^[19]。

3 治疗

3.1 手术治疗

根据 PVNS 患者病史(首发、复发)、疾病类型(LPVS、DPVNS)、发病部位、疾病进展和 MRI 检

查等,选择全部切除或部分切除增生病变滑膜。

3.1.1 LPVNS 手术治疗

LPVNS 病变局限,通常可在关节镜下全部切除病变滑膜^[20],预后良好,且复发率较低(0%~15%)^[21-22]。关节镜下手术治疗 LPVNS 疗效肯定^[21,23],因此对于此疾病,传统的开放性滑膜切除术已逐渐被关节镜手术所替代。

近期有研究^[24]报道,关节镜辅助下小切口切除 LPVNS 病灶亦取得了良好效果。通过关节镜对病灶进行准确定位同时小切口切除病灶,由于创伤小,且能取得同样良好的疗效,可作为非关节镜专科的骨科医生备选手术方案。LPVNS 手术效果及术后复发率明显好于 DPVNS^[25],术后 5 年随访显示 73%~91%无复发^[18]。

3.1.2 DPVNS 手术治疗

DPVNS 呈弥漫性和侵袭性生长,多累及整个关节或关节囊滑膜,手术不易彻底切除病变滑膜,预后不良,容易复发,复发率达 21%~50%^[18],不能完全清除病灶可能是该疾病复发的最主要原因。

对膝关节 DPVNS 多采用前后侧联合入路开放性手术,尽可能切除所有病变滑膜组织,滑膜全部切除患者的复发率明显低于部分切除患者^[25],但开放性手术存在手术创伤大、关节易僵硬、住院时间长、恢复期长等缺点^[26]。关节镜手术具有创伤小、康复快、并发症少等优点,可通过建立不同角度入路全方位处理关节内病变,已广泛应用于 DPVNS 治疗^[2]。随着关节镜技术的发展,在常规膝关节镜前内侧、前外侧入路的基础上,增加了后内侧、后外侧入路,对 DPVNS 进行滑膜刨削全切除,并通过辅助切口切除关节囊外病变,其术后复发率和关节功能恢复明显优于开放性手术。对于病程长、病变侵袭范围广的 DPVNS,单纯关节镜手术很难完全切除病变滑膜,存在高复发风险。Ravi 等^[27]提出,对于 DPVNS,关节镜联合开放性手术术后复发率明显低于单纯关节镜手术。目前单纯开放性手术切除病变滑膜已较少应用,关节镜手术疗效得到多数学者认可,弥补了开放性手术的不足,使 DPVNS 治愈率和并发症发生率明显改善。

3.2 放疗

由于 DPVNS 广泛侵袭生长甚至恶变的特点,无论是关节镜手术还是开放性手术都很难将滑膜切除干净,术后均有一定的复发率,放疗常作为 DPVNS 术后辅助治疗。

3.2.1 关节外放疗

关节外放疗一般在 DPVNS 术后 6~8 周开始,采用直线加速器或⁶⁰钴治疗机进行放疗,目前放疗剂量存在争议。Heyd 等^[28]推荐中等剂量 30~50 Gy (平均 36 Gy)作为 DPVNS 常规放疗剂量,局部控制率为 95.1%。有研究^[29]报道,小剂量 12~34 Gy (平均 20 Gy)与中剂量(35 Gy)放疗治疗 DPVNS 疗效相当。Li 等^[3]报道,对 26 例膝关节 DPVNS 患者进行关节镜下滑膜切除术联合关节外放疗,平均随访 27 个月(24~72 个月),结果显示所有患者均无复发,关节功能明显改善,Lysholm 膝关节功能评分有所提高,无并发症发生。Mollon 等^[30]报道,对 166 例 DPVNS 患者术后进行辅助放疗,复发率明显降低。因此,放疗是 DPVNS 安全、有效的辅助治疗方法。

3.2.2 关节内放疗

关节内放疗是向关节内注射半衰期短的放射性同位素胶体,目前应用较广泛的是⁹⁰钇,通过对局部发射 β 射线起治疗作用。有研究^[31]报道,DPVNS 术后关节内注射⁹⁰钇辅助治疗可提高疗效,降低复发率。Bickels 等^[32]研究显示,部分 DPVNS 患者采用此方法后出现慢性严重疼痛、皮肤坏死等并发症。目前临床上关于 DPVNS 关节内放疗的报道不多,其实用性和疗效有待进一步证实。

3.3 生物靶向治疗

生物靶向治疗可应用于常规治疗效果不佳的 DPVNS 以阻断 CSF-1R^[1],其在临床实验中取得了一定的效果,但并非对所有患者都有效^[33]。有研究^[34]报道,术后对 2 例膝关节 DPVNS 患者关节内注射 TNF- α 拮抗剂依那西普,结果症状减轻,关节功能改善。虽然生物靶向治疗为 PVNS 治疗提供了新思路,但仍缺乏基础和临床研究的支持,尚未广泛应用。

参考文献

[1] Fiocco U, Sfriso P, Lunardi F, et al. Molecular pathways involved in synovial cell inflammation and tumoral proliferation in diffuse pigmented villonodular synovitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(11):780-784.

[2] Xie GP, Jiang N, Liang CX, et al. Pigmented villonodular synovitis; a retrospective multicenter study of 237 cases[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0121451.

[3] Li W, Sun X, Lin J, et al. Arthroscopic synovectomy and postoperative assisted radiotherapy for treating diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee; an observational

retrospective study[J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(4):956-960.

[4] Gouin F, Noailles T. Localized and diffuse forms of tenosynovial giant cell tumor (formerly giant cell tumor of the tendon sheath and pigmented villonodular synovitis) [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2017, 103(1S):S91-S97.

[5] Imakiire N, Fujino T, Morii T, et al. Malignant pigmented villonodular synovitis in the knee-report of a case with rapid clinical progression[J]. *Open Orthop J*, 2011, 5:13-16.

[6] Righi A, Gambarotti M, Sbaraglia M, et al. Metastasizing tenosynovial giant cell tumour, diffuse type/pigmented villonodular synovitis[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2015, 5:15.

[7] West RB, Rubin BP, Miller MA, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(3):690-695.

[8] Brahmi M, Vinceneux A, Cassier PA. Current systemic treatment options for tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis: targeting the CSF1/CSF1R axis[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(2):10.

[9] Chen K, Ren Q, Han XR, et al. Imatinibmesylate induces mitochondria-dependent apoptosis and inhibits invasion of human pigmented villonodular synovitis fibroblast-like synovial cells[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):197-204.

[10] Kubat O, Bojanic I, Smoljanovic T. Localized pigmented villonodular synovitis of the ankle: expect the unexpected [J]. *Foot Ankle Surg*, 2017, 23(1):68-72.

[11] Zhao L, Zhou K, Hua Y, et al. Multifocal pigmented villonodular synovitis in a child; a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(33):e4572.

[12] Camp CL, Yuan BJ, Wood AJ, et al. Pigmented villonodular synovitis diagnosed during revision total knee arthroplasty for flexion instability and patellar fracture[J]. *Knee*, 2016, 23(2):338-341.

[13] Lang N, Yuan HS. Computed tomography and magnetic resonance manifestations of spinal pigmented villonodular synovitis [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(4):601-606.

[14] 陈基明,吴莉莉,翟建,等. 大关节腱鞘巨细胞瘤与色素沉着绒毛结节性滑膜炎的 MRI 特征及其鉴别诊断[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(10):1638-1642.

[15] Murphey MD, Rhee JH, Lewis RB, et al. Pigmented villonodular synovitis: radiologic-pathologic correlation[J]. *Radiographics*, 2008, 28(5):1493-1518.

[16] Friedman T, Chen T, Chang A. MRI diagnosis of recurrent pigmented villonodular synovitis following total joint arthroplasty[J]. *HSS J*, 2013, 9(1):100-105.

[17] Kapoor C, Jhaveri M, Soni R, et al. Pigmented villonodular synovitis of the knee joint: a case report[J]. *Cureus*, 2016, 8(10):e816.

[18] Palmerini E, Staals EL, Maki RG, et al. Tenosynovial giant cell tumour/pigmented villonodular synovitis: outcome of 294

- patients before the era of kinase inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(2):210-217.
- [19] Mahendra G, Kliskey K, Athanasou NA. Immunophenotypic distinction between pigmented villonodular synovitis and haemosideroticsynovitis[J]. *J ClinPathol*, 2010, 63(1):75-78.
- [20] 何耀华,赵金忠,蒋垚,等. 膝关节镜下诊治局灶性色素沉着绒毛结节性滑膜炎的临床疗效[J]. *中华骨科杂志*, 2008, 28(11):902-905.
- [21] de Visser E, Veth RP, Pruszczynski M, et al. Diffuse and localized pigmented villonodular synovitis: evaluation of treatment of 38 patients[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1999, 119(7-8):401-404.
- [22] Ogilvie-Harris DJ, Mclean J, Zarnett ME. Pigmented villonodular synovitis of the knee. The results of total arthroscopic synovectomy, partial, arthroscopic synovectomy, and arthroscopic local excision[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1992, 74(1):119-123.
- [23] Loriaut P, Djian P, Boyer T, et al. Arthroscopic treatment of localized pigmented villonodular synovitis of the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(8):1550-1553.
- [24] Georgiannos D, Boutsiadis A, Agathangelidis F, et al. Arthroscopically-assisted mini open partial synovectomy for the treatment of localized pigmented villonodular synovitis of the knee. A retrospective comparative study with long-term follow up[J]. *Int Orthop*, 2016, [Epub ahead of print].
- [25] Akinci O, Akalin Y, Incesu M, et al. Long-term results of surgical treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2011, 45(3):149-155.
- [26] Chen WM, Wu PK, Liu CL. Simultaneous anterior and posterior synovectomies for treating diffuse pigmented villonodularsynovitis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(6):1755-1762.
- [27] Ravi V, Wang WL, Lewis VO. Treatment of tenosynovial giant cell tumor and pigmented villonodularsynovitis[J]. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23(4):361-366.
- [28] Heyd R, Seegenschmiedt MH, Micke O. The role of external beam radiation therapy in the adjuvant treatment of pigmented villonodular synovitis[J]. *Z Orthop Unfall*, 2011, 149(6):677-682.
- [29] Park G, Kim YS, Kim JH, et al. Low-dose external beam radiotherapy as a postoperative treatment for patients with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: 4 recurrences in 23 patients followed for mean 9 years[J]. *Acta Orthop*, 2012, 83(3):256-260.
- [30] Mollon B, Lee A, Busse JW, et al. The effect of surgical synovectomy and radiotherapy on the rate of recurrence of pigmented villonodular synovitis of the knee: an individual patient meta-analysis[J]. *Bone Joint J*, 2015, 97B(4):550-557.
- [31] Chin KR, Barr SJ, Winalski C, et al. Treatment of advanced primary and recurrent diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2002, 84(12):2192-2202.
- [32] Bickels J, Isaakov J, Kollender Y, et al. Unacceptable complications following intra-articular injection of yttrium 90 in the ankle joint for diffuse pigmented villonodular synovitis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(2):326-328.
- [33] Stacchiotti S, Crippa F, Messina A, et al. Response to imatinib in villonodular pigmented synovitis (PVNS) resistant to nilotinib[J]. *Clin Sarcoma Res*, 2013, 3(1):8.
- [34] Praino E, Lapadula G, Scioscia C, et al. Refractory knee giant cell tumor of the synovial membrane treated with intra-articular injection of Infliximab: a case series and review of the literature[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(8):908-912.

(收稿:2017-01-21; 修回:2017-2-27)

(本文编辑:翁洁敏)