

下肢骨原发性假性肌源性血管内皮瘤一例报道并文献复习

朱宇凡¹ 许可可² 吴旻昊¹ 谢远龙¹ 邓洲铭¹ 蔡林¹

假性肌源性血管内皮瘤(pseudomyogenic hemangioendothelioma, PHE), 又称上皮样肉瘤样血管内皮瘤(epithelioid sarcoma-like hemangioendothelioma, ES-HE), 是一种罕见的血管源性肿瘤, 曾被认为是上皮样肉瘤的一种变异类型。2003年由Billings等^[1]首次定义, 迄今国内外文献共报道不足百例。男性PHE发病率高于女性, 多发于下肢, 可累及皮肤、黏膜、皮下组织、骨骼肌和骨; 恶性程度上表现为相对惰性, 很少发生肺转移^[2]。原发于骨的PHE更为罕见, 大部分表现为多灶性^[3], 迄今国内外报道仅约30例。由于疾病的罕见性以及临床表现缺乏特异性, PHE常被误诊。现将我院诊治的一例左下肢骨原发性PHE报道如下, 并查阅相关文献对骨原发性PHE病例报道进行综述, 详细总结其临床特点与影像病理表现, 旨在供临床医师加深对这种罕见骨肿瘤的认识, 降低误诊可能。

临床资料

病人, 女, 71岁, 因无明显诱因出现左膝关节疼痛3月余

于2018年10月12日入院, 起病无明显诱因, 白天减轻, 夜间加重, 当地医院行中医针灸、理疗、中药外敷等治疗, 症状无好转。外院CT检查提示左侧膝关节周围骨质破坏(图1 a~c)。结合病人病史、体征及影像学表现, 门诊初步考虑为甲状旁腺机能亢进引起的骨破坏或转移瘤, 收入我院脊柱与骨肿瘤科, 暂予止痛治疗。入院查体: 左胫骨上段压痛明显, 左膝关节活动受限, 局部皮温稍高。

入院行甲状旁腺激素、肝肾糖电解质及肿瘤标志物测定, 甲状旁腺激素为15.90 pg/mL(正常); 肝肾糖电解质, 磷(P)为1.61 mmol/L(升高); 肿瘤标志物各项指标均正常。查甲状旁腺B超扫查报告, 甲状腺右侧叶下极(背侧)稍低回声光团(甲状旁腺增大?); 患肢X线片显示左股骨下段及胫腓骨见散在局限性骨质破坏区, 骨皮质破坏、中断(图1 f、g), 骨膜反应不明显, 周围软组织无明显肿胀。MRI检查见左股骨、胫腓骨多发境界清晰的类圆形高信号结节影, 部分病灶旁见局部软组织斑片状高信号(图2 a~d)。胸部CT和乳腺B超检查显示均无肿瘤表现。骨ECT检查显示左侧股骨中下



图1 病人影像学资料 a~c: 外院CT三维重建(a)、矢状面(b)、横截面(c)示左股骨下段与胫腓骨上段骨质破坏; d、e: 入院时患肢膝关节明显肿胀; f、g: 患肢X线示左股骨下段(f)、胫腓骨上段(g)多发性骨质破坏

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2021.05.017

基金项目: 国家自然科学基金(81870162)

作者单位: 1. 武汉大学中南医院脊柱与骨肿瘤科, 武汉 430072; 2. 武汉大学中南医院医学影像中心, 武汉 430072

通信作者: 蔡林, E-mail: orthopaedics@whu.edu.cn

段骨皮质、左侧胫骨多处骨皮质局部骨质代谢异常活跃(图 3)。PET-CT 检查显示左侧股骨下段、胫骨、第一跖骨、跟骨、距骨多发溶骨性骨质破坏,多数位于骨皮质,代谢局灶性异常增高,最大标准摄取值为 3.6~7.5,考虑骨肿瘤病变,全身其余各部位未见明显恶性肿瘤病变及转移征象(图 4 a、b)。

基于上述检查结果,基本排除甲旁亢引起的骨破坏,根据 PET-CT 结果考虑转移瘤可能性小,遂行原发性骨肿瘤相关的免疫组化检测。入院 5 d 后行 CT 引导下左胫骨、股骨病灶穿刺活检。病理结果回报如下:陈旧性出血灶内见少量条索样或腔隙样上皮细胞,胞浆丰富,核偏位(图 5 a、b);结合免疫组化结果及肿瘤由骨内侵犯至骨外软组织的影像学表现,确定诊断为 PHE/ES-HE。

与病人及家属沟通病情及治疗方案,病人及家属拒绝截肢手术,为缓解疼痛于 2018 年 10 月 31 日开始行左膝+左股

骨下段+左胫骨上段放疗(Dt=30Gy/10F),接受 7 次放疗后病人诉疼痛减轻,拒绝完成放疗并自行出院。病人出院后未行特殊治疗,患肢疼痛、肿胀破溃逐渐加重。长期口服吗啡缓释片控制疼痛,于 2019 年 4 月因多器官功能衰竭死亡。

讨 论

设置关键词为“假性肌源性血管内皮瘤(Pseudomyogenic hemangioendothelioma)”和“上皮样肉瘤样血管内皮瘤(ES-HE)”,检索 PubMed、万方、维普、中国知网等数据库,并对相关资料进行手工筛选,筛选出相关中英文文献共 9 篇,骨原发性的个案报道 29 例,这些文献从不同角度,对病人的临床特点、影像及病理表现等加以报告,其中临床特点总结为下表(表 1)。

ES-HE 和 PHE 的定义分别于 2003 由 Billings 等^[1]和 2011 年

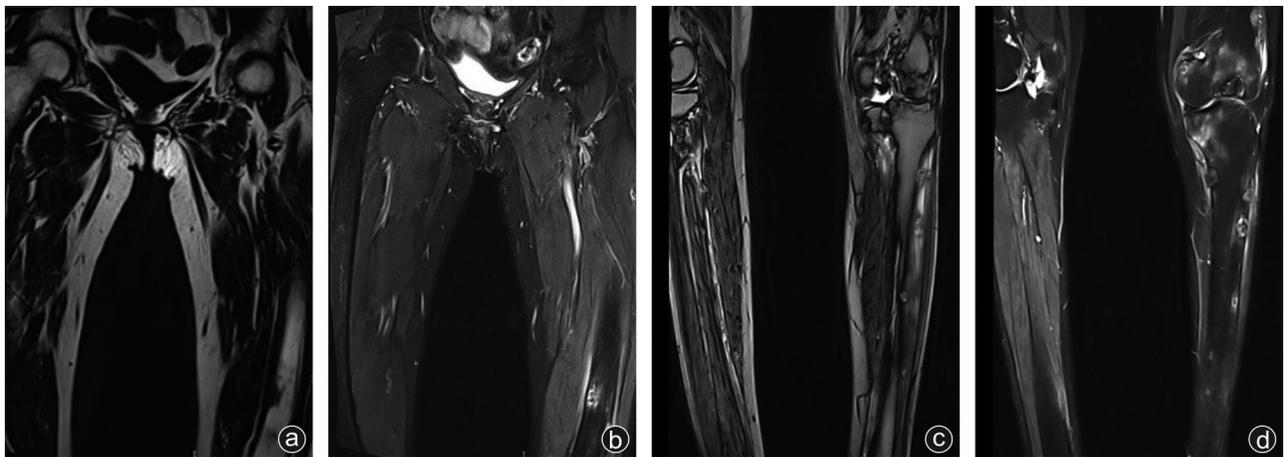


图 2 下肢 MRI 示左股骨及胫腓骨多发高信号结节影,局部软组织斑片状高信号 a、b:大腿冠状位 T1 像、冠状位 T2 像;c、d:小腿冠状位 T1 像、冠状位 T2 像

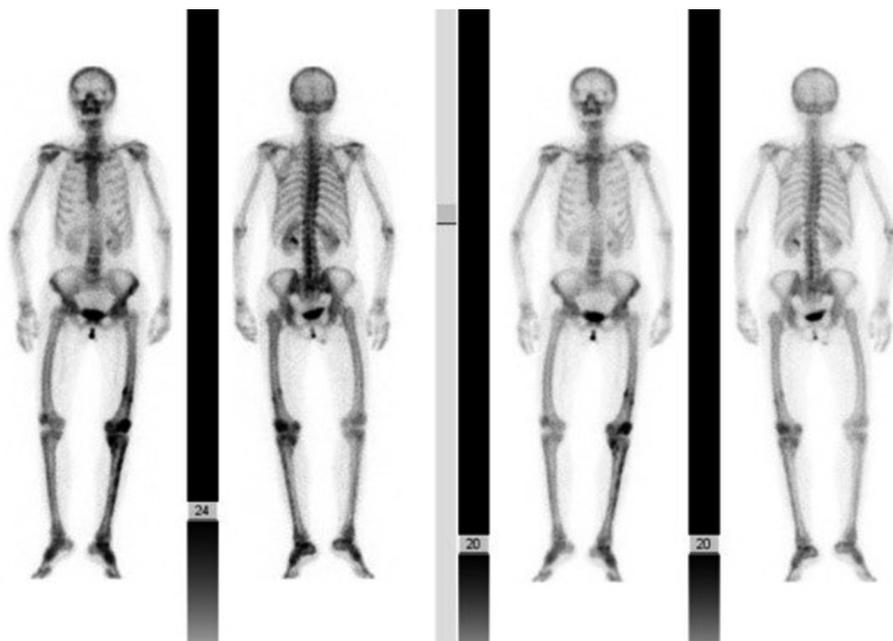


图 3 骨 ECT 检查显示左侧股骨中下段及胫骨多处骨皮质局部代谢异常活跃

表1 骨原发性假性肌源性血管内皮瘤文献报道情况										
序号	年龄(岁)	性别	发病时间	症状出现部位	累及骨骼	单发/多发	初步诊断	治疗	随访情况	参考文献
1	71	女	3个月	左下肢	左侧股骨下段、胫骨、第一跖骨、跟骨、距骨	多发	甲旁亢/转移瘤	放疗	2019年4月死于多器官功能衰竭	本例
2	16	男	2年	右侧臀部	右髌骨	单发	上皮样血管内皮瘤	-	-	[4]
3	38	女	4年	右膝	右股骨	单发	骨巨细胞瘤	-	-	
4	46	女	5年	右足跟	右跟骨	单发	骨巨细胞瘤	-	-	
5	35	男	3个月	右小腿	右股骨、右胫骨	多发	骨纤维结构不良	-	-	
6	24	男	1年	右腿	右胫腓骨	多发	多发性骨髓瘤	-	-	
7	32	男	2个月	右小腿及踝部	右胫腓骨和右距骨	多发	多发性骨髓瘤	-	-	
8	16	男	3个月	右下肢	右胫骨远端、右足骨	多发	-	-	带瘤生存	[5]
9	20	男	半个月	左肩	锁骨、肱骨、胸骨、椎骨等	多发	-	-	带瘤生存	
10	10	女	-	左下肢	左胫腓骨	多发	-	病灶切除+植骨	带瘤生存	
11	59	男	-	全身多处	椎体、骨盆、股骨、胫骨、肩胛骨、肋骨、胸骨	多发	-	病灶切除	无复发	
12	19	男	-	右下肢	右侧股骨、髌骨、腓骨、跟骨、距骨、胫骨、右第1和第5跖骨	多发	-	病灶刮除	复发	
13	47	男	-	左下肢	左胫骨、腓骨和第四跖骨	多发	-	骨段切除;复发后截肢	切除术后复发,截肢后无复发	[6]
14	14	男	-	左上肢	左肱骨、尺骨、舟状骨、月骨、钩骨、掌骨	多发	-	-	带瘤生存	
15	74	男	-	-	右侧髌骨、第2腰椎	多发	-	-	带瘤生存	
16	20	男	-	左下肢	左股骨	多发	-	截肢	无复发	
17	66	男	-	-	腰椎、骶骨、髌骨	多发	-	-	死于鳞状细胞瘤	
18	12	男	-	左足	左第5跖骨、跟骨	多发	-	病灶切除,复发后截肢	截肢后仍复发并发现肋骨转移	
19	26	男	-	头部	颅骨、脊柱、骨盆、髌骨、双侧股骨近端	多发	-	-	带瘤生存	
20	5	女	-	右腕部和骨盆	右股骨、右侧髌臼	多发	-	-	-	
21	12	男	-	右踝	右胫骨	单发	假性肌源性血管内皮瘤	病灶切除	无复发	[7]
22	38	男	-	右下肢	右股骨	单发	梭形细胞瘤	病灶切除+放疗	无复发	[3]
23	63	男	3年	右臀部	右髌骨	单发	血管肉瘤	病灶切除+激光治疗	无复发	
24	20	女	3个月	左踝	左股骨、髌骨、胫骨、距骨	多发	转移瘤	地诺单抗药物治疗	带瘤生存	[8]
25	35	男	-	手指	指骨	单发	-	病灶切除	无复发	[9]
26	9	女	-	大腿	股骨	单发	-	病灶切除	无复发	[10]
27	53	男	-	前臂	尺骨	多发	-	骨段切除	无复发	
28	16	男	-	小腿	胫骨	多发	-	-	-	
29	31	女	1年	左足小趾	左第5趾骨	单发	内生软骨瘤	病灶刮除,病理确诊后截趾	-	[11]
30	18	女	半年	左手手背	左掌骨	多发	骨巨细胞瘤/血管肉瘤	病灶切除	-	

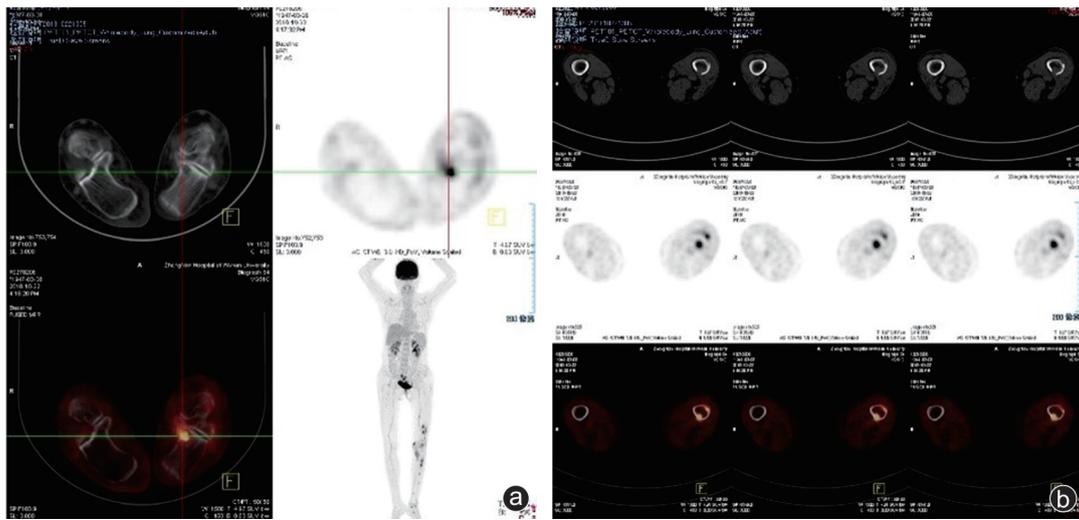


图4 全身正电子发射计算机断层显像示全身多处骨质破坏,代谢局灶性异常增高,最大标准摄取值为3.6~7.5

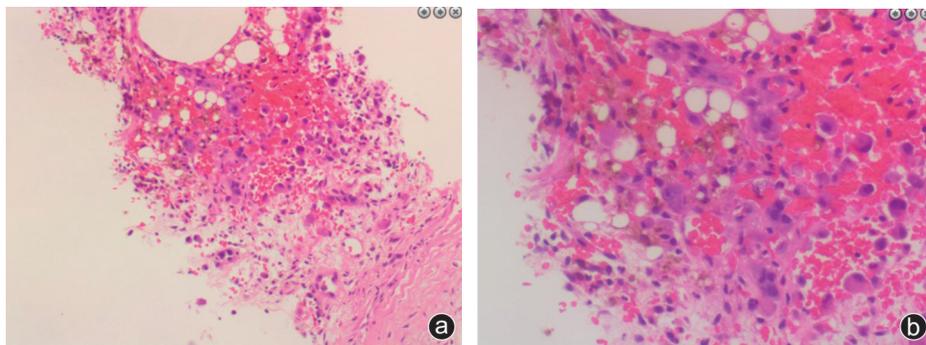


图5 活检穿刺组织低倍(a,×100)和高倍镜下观(b,×400)

由 Hornick 等^[9]首次提出,2013 年世界卫生组织软组织肿瘤新分类将二者合并为一类疾病^[12]。PHE 多发于年轻男性,常见于四肢,可累及多个组织平面,大部分原发于软组织,约 24%累及骨^[9],原发于骨的病例甚少。本例与文献报道的骨原发性病例共 30 例,其中男性 21 例,女性 9 例;最年幼病人 5 岁,最年长病人 74 岁,20 例病人年龄在 10 到 40 岁之间;单发性病灶 9 例,多发性 21 例;症状出现到就诊时间半个月到 5 年不等;首发症状几乎都为局部疼痛,其余 2 例为体检中无意发现;18 例局限于下肢骨,4 例局限于上肢骨,4 例局限于脊柱和骨盆,个别病例累及肩胛骨、锁骨、胸骨和颅骨,有一例术前发现疑似淋巴结转移(例 12)。

在影像学表现上,骨原发 PHE 的 X 线片和 CT 表现为边界清楚的溶骨性病灶,骨骺、干骺端、骨干皮质和髓腔均可累及^[13];病灶可呈分叶状,有的病灶边缘存在硬化;多发病灶多为类圆形,而单发病灶形状则相对不规则,相近的多发病灶可互相融合。MRI 检查显示 T1 加权像低信号,T2 加权像病灶信号明显增强^[4,6]。包括本例在内的 5 例病人有关于 PET-CT 检查结果的描述,其中 3 例表现为氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢局灶性异常增高(本例,例 15,例 23),1 例 FDG 代谢无显著变化(例 14),另 1 例病人初次检查显示病灶处 FDG 代谢明显增高,然而时隔 8、16 个月后两次扫描中,FDG 代谢升

高的现象消失(例 11);5 例骨 ECT 检查结果中,4 例报告有放射性浓聚表现(本例,例 11,例 13,例 20),另有一例不明显(例 17)。

骨原发 PHE 的影像学表现缺乏特异性,又因疾病本身相对罕见,在没有充分病理学证据时常出现影像学误诊。13 例报告了初步诊断结果的病例中,仅 1 例(例 21)诊断正确,其余 12 例均出现误诊,其中误诊为骨巨细胞瘤 3 例,误诊为转移瘤和多发性骨髓瘤的各 2 例,其余各例被误诊为其他骨肿瘤和发育源性疾病,这些疾病影像学表现与 PHE 相似,表现为边界清楚、显著强化的溶骨性骨质破坏。

作为一种特殊类型的血管源性肿瘤,PHE 在形态上兼具血管源性肿瘤和肌源性肿瘤的部分特点,并由此得名。1992 年,Mirra 等^[14]报道了 5 例具有特殊临床与病理表现的肿瘤病例,这种肿瘤侵犯软组织与骨,病理表现为纤维组织细胞和肌样细胞,排列模式类似成纤维瘤和皮肤纤维瘤,缺乏典型的上皮样坏死结节表现,文中将其定义为上皮样肉瘤变异型病变。如今,可以基本确定上述 5 例病人就是 PHE 的最早报道。部分接受手术切除的骨原发 PHE 病例病灶肉眼观大致相似,呈粉红、棕褐或深褐色的肿瘤组织,质地较硬,直径由数毫米至数厘米不等,与正常骨组织分界大多较为清晰;多发病灶一般较小,极少累及软组织,单发病灶则相对较大,可

能累及软组织。镜下可见病灶无明显的肿瘤性血管腔形成表现,主要由疏松的束状纤维血管基质以及片状或巢状生长肿瘤细胞构成,个别样本局部可呈旋涡状结构,偶可见散在炎症细胞;细胞种类包括梭形细胞和形态较饱满的上皮样细胞,其中大多以上皮样细胞为主,胞质丰富,嗜酸性,个别细胞可见空泡形成,核呈泡状,表现为轻度到局灶性中度核异型性;大多数肿瘤组织包含活跃的反应性编织骨网络,其间排列着饱满的成骨细胞,周边由疏松的血管瘤样纤维组织包围(类似成骨细胞肿瘤表现);局部出血并含有大量破骨细胞样的巨细胞(类似骨巨细胞瘤表现)^[4,6,10]。

由于PHE缺乏明显的内皮分化特征(如胞质空泡或管腔形成),故免疫组织化学检查在诊断与鉴别诊断中具有重要意义。根据Inyang等^[6]的报道,与其原发于骨组织或软组织无关,PHE具有相同的免疫学特征。肿瘤细胞不同程度同时表达上皮性标记物CK(AE1/AE3)、CAM5.2、EMA与血管内皮标志物CD31、FVIII α 和FLi-1,其中CD31和FLi-1敏感度和特异度较好,可由此两项阳性与上皮样肉瘤鉴别^[15](且上皮样肉瘤极少原发于或侵犯骨骼^[6])。INI-1常为阳性,而CD34绝大多数情况下为阴性(可与上皮样血管内皮瘤鉴别);尽管形态上类似于肌源性肿瘤,但不表达desmin、Myogenin或 α -SMA等肌源性标志物^[4,6,13]。另外,有报道指出t(7;19)(q22;q13)平衡易位导致SERPINE1-FosB融合基因产生,该基因在PHE中是一个稳定变异,区别于其他种类的骨与软组织肿瘤,故免疫组织化学检测FosB阳性对PHE的诊断具有良好的特异性^[16-17]。综上所述,结合病理形态学观察分析与特异性免疫标志物来综合判断,是准确诊断PHE的关键所在。

作为一种生物学行为相对惰性的肿瘤,骨原发PHE生长相对缓慢,远处转移很少,但常见局部复发并侵犯局部软组织。临床上单发病灶及病灶数量较少者,多行扩大刮除或切除,多发病灶者如本例,一般建议行局部骨段广泛切除或根治性截肢术。在本文综述的30例病人中,12例接受外科手术且完整随访的病人,41.67%发现复发(5/12),8.33%发现远处转移(1/12)。除本例病人死亡之外,另有1例病人死于其他疾病(例17),其余接受随访的手术或非手术病人均无死亡报告。Otani等^[8]报道1例未接受手术的病人(例24),经四年地诺单抗药物治疗后随访发现病灶无进展,复查PET-CT显示病灶处FDG代谢无显著增高,提示地诺单抗可通过抑制破骨细胞样巨细胞抑制PHE造成的骨破坏、诱导病灶周围骨硬化并缓解疼痛。

在临床、影像及病理表现上,PHE均无明确特异性,常易误诊。免疫组化检测对其确诊有重要价值,治疗方式以手术治疗为主,地诺单抗可能有效。此病总体预后较好。

参 考 文 献

- [1] Billings SD, Folpe AL, Weiss SW. Epithelioid sarcoma-like hemangioendothelioma[J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27(1): 48-57.
- [2] Amary MF, O'Donnell P, Berisha F, et al. Pseudomyogenic (epithe-

lioid sarcoma-like) hemangioendothelioma: characterization of five cases[J]. Skeletal Radiol, 2013, 42(7): 947-957.

- [3] Dianat S, Yousaf H, Murugan P, et al. Pseudomyogenic hemangioendothelioma-a case report and review of the literature[J]. Radiol Case Rep, 2019, 14(10): 1228-1232.
- [4] 衣利磊, 刘壮盛, 谢乐, 等. 骨原发假肌源性(上皮样肉瘤样)血管内皮瘤的临床病理及影像学特征[J]. 放射学实践, 2018, 33(4): 417-422.
- [5] 汪庆余, 郝华, 刘绮颖, 等. 假肌源性血管内皮瘤6例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(10): 1122-1126.
- [6] Inyang A, Mertens F, Puls F, et al. Primary Pseudomyogenic Hemangioendothelioma of Bone[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(5): 587-598.
- [7] Sun Y, Zhao M, Lao IW, et al. The clinicopathological spectrum of pseudomyogenic hemangioendothelioma: report of an additional series with review of the literature[J]. Virchows Arch, 2020, 477(2): 231-240.
- [8] Otani S, Nakayama R, Sekita T, et al. Pseudomyogenic hemangioendothelioma of bone treated with denosumab: a case report [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 872.
- [9] Hornick JL, Fletcher CD. Pseudomyogenic hemangioendothelioma: a distinctive, often multicentric tumor with indolent behavior [J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(2): 190-201.
- [10] Pradhan D, Schoedel K, Mcgough R L, et al. Pseudomyogenic hemangioendothelioma of skin, bone and soft tissue-a clinicopathological, immunohistochemical, and fluorescence in situ hybridization study [J]. Hum Pathol, 2018, 71: 126-134.
- [11] 李百周, 付燕飏, 程路, 等. 原发于骨内的假肌源性血管内皮瘤的临床病理观察[R]. 温岭: 2016年浙江省医学会病理学学术年会, 2016.
- [12] Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone[J]. Cancer, 2014, 120(12): 1763-1774.
- [13] Krebs S, Monti S, Lewis N, et al. Lower-extremity pseudomyogenic hemangioendothelioma on bone scintigraphy and PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(5): 383-385.
- [14] Mirra JM, Kessler S, Bhuta S, et al. The fibroma-like variant of epithelioid sarcoma. A fibrohistiocytic/myoid cell lesion often confused with benign and malignant spindle cell tumors [J]. Cancer, 1992, 69(6): 1382-1395.
- [15] 陈娅梅, 刘晖. 颞下窝上皮样肉瘤样血管内皮细胞瘤1例并文献复习[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2018, 33(2): 146-149.
- [16] Hung YP, Fletcher CD, Hornick JL. FOSB is a useful diagnostic marker for pseudomyogenic hemangioendothelioma [J]. Am J Surg Pathol, 2017, 41(5): 596-606.
- [17] Walther C, Tayebwa J, Lilljebjorn H, et al. A novel SERPINE1-FOSB fusion gene results in transcriptional up-regulation of FOSB in pseudomyogenic haemangioendothelioma [J]. J Pathol, 2014, 232(5): 534-540.

(收稿日期: 2020-09-10)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

朱宇凡, 许可可, 吴旻昊, 等. 下肢骨原发假性肌源性血管内皮瘤一例报道并文献复习[J]. 骨科, 2021, 12(5): 474-478. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2021.05.017.