

以突眼、视力减退、腹膜后纤维化为表现的 Erdheim-Chester 病一例报告并文献复习

何天骅¹ 赵艾琳² 牛娜³ 王凤丹⁴ 师杰⁵ 李剑¹ 曹欣欣¹

¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730; ²四川大学华西医院血液内科, 成都 611130; ³中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科 100730; ⁴中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院放射科 100730; ⁵中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院病理科 100730

通信作者:曹欣欣, Email: caoxinxin@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.08.010

Erdheim-Chester Disease presenting with exophthalmos, impaired vision, and retroperitoneal fibrosis: a case report and literature review

He Tianhua¹, Zhao Ailin², Niu Na³, Wang Fengdan⁴, Shi Jie⁵, Li Jian¹, Cao Xinxin¹

¹Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ²West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 611130, China; ³Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ⁴Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ⁵Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Cao Xinxin, Email: caoxinxin@126.com

病例资料

患者,男,52岁,因“双眼突出、视力减退2年”在2017年就诊于北京协和医院。患者2015年无明显诱因出现双眼睑皮下肿物,眼球突出,无眼痛,局部皮肤无红肿破溃。患者症状进行性加重伴视力下降,乏力,下肢凹陷性水肿。患者2016年11月就诊于当地医院,诊断“炎性假瘤”,接受泼尼松60 mg 每日1次口服治疗,突眼、乏力、水肿缓解。泼尼松减量至20 mg 每日1次后症状复发。患者于2017年3月就诊于我院,查血常规示 WBC $21.59 \times 10^9/L$, ANC $15.31 \times 10^9/L$, HGB 136 g/L, PLT $453 \times 10^9/L$;肝肾功能正常;红细胞沉降率(ESR)41 mm/1 h, 超敏C反应蛋白(hsCRP)56.51 mg/L;补体、IgG 正常;抗核抗体(ANA)及抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阴性。2017年3月,患者眼眶增强MRI示双侧球后脂肪间隙内团块状等T1等T2信号影,形态不规则,增强后强化明显。左蝶窦及双侧上颌窦内异常信号填充,性质同球后病变。胸腹部CT示胸主动脉下段、腹主动脉周围软组织密度影包绕;双侧肾盂肾盏积水、肾周脂肪浑浊;双肺多发结节斑片影,双侧胸膜增厚;心包积液;胰腺脂肪浸润;双侧肋骨头、锁骨及部分胸椎、肋骨内斑片状高密度影。患者既往体健,否认有毒有害物质接触或长期药物使用史,个人史、家

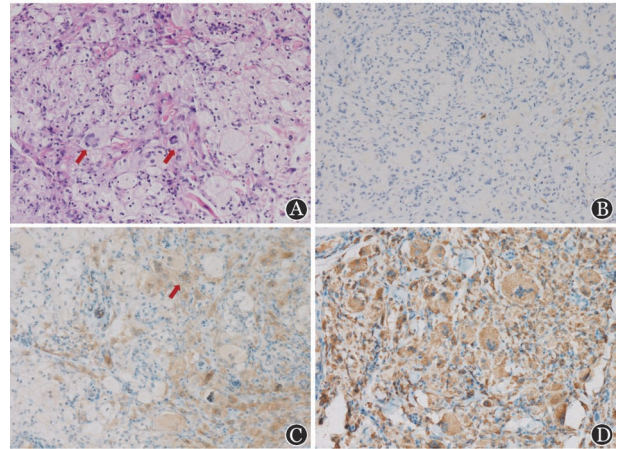
族史无特殊。诊断“坏死性肉芽肿性多血管炎(GPA),继发/合并腹膜后纤维化(RPF)”,予泼尼松60 mg 口服每日1次,环磷酰胺100 mg 每日1次治疗。患者突眼、乏力症状稍缓解,复查ESR 11~16 mm/1 h, hsCRP 10.81~17.29 mg/L; ANCA(-);眼眶MRI示双侧眶内、海绵窦占位范围基本同前;胸腹CT示主动脉周围软组织密度影、肾周索条及絮状影、双侧肾盂积水、多发椎体及骨盆高密度影,基本同前。2018年1月患者治疗效果不佳,多发骨硬化改变不除外转移瘤,完善肿瘤标志物未见明显升高,骨髓涂片大致正常;PET-CT:胸主动脉下段及腹主动脉上段血管旁软组织密度影,代谢不均匀增高(SUVmax 2.8);双肾增大,肾周索条及絮状影;全身骨多发高密度影,部分代谢增高(左髂嵴 SUVmax 1.7);双肺多发小结节,其中右肺尖小结节代谢稍高(SUVmax 0.8),双侧胸膜稍增厚;右侧上颌窦软组织密度影伴代谢增高(SUVmax 10.2);右房周围摄取增高(SUVmax 3.8)。继续激素规律减量治疗,调整环磷酰胺为0.6~1 g,静脉输注,每周1次,并先后加用吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、他克莫司等。2018年起加用他莫昔芬治疗腹膜后纤维化。

2019年5月患者再次复查CT示主动脉、腹膜后、肺及胸膜病变同前;眼眶MRI示病变范围较前略增加。考虑患者多系统受累,包括鼻窦、眶周、大血管、肾周、输尿管、骨骼、肺

等,激素及免疫抑制剂治疗效果不佳,GPA合并RPF不足以解释全部病情。再次评价骨骼病变,骨扫描示双侧眼眶骨、股骨、胫骨、额骨、上颌骨异常,提示 Erdheim-Chester 病 (ECD)。进一步完善相关检查:hsCRP 11.38 mg/L;IL-6 21 pg/ml(正常参考值 < 5.9 pg/ml),IL-8、IL-10、TNF- α 正常,ESR 60 mm/1h。头增强 MRI:双侧小脑幕下脑外多发类圆形异常等T1等T2信号,较大者约 1.7 cm \times 1.2 cm,略不均匀强化。促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素、性激素等均正常。心肌灌注延迟成像动态 MRI:右心房周围、右房室沟内及主动脉根部周围团片样异常信号。患者 2019 年 7 月行右眼睑肿物活检术,病理示纤维组织中可见泡沫样富含脂质的组织细胞浸润,散在 Touton 型多核巨细胞(图 1A),免疫组化为 CD1a(-)(图 1B),BRAF(部分+)(图 1C),CD68(+)(图 1D),Cyclin D1(部分+),S-100(-)。组织基因测序检测到 BRAF p.V600E 突变。结合病史、影像学检查及病理,考虑 ECD 诊断明确。停用免疫抑制剂及他莫昔芬,因患者存在 BRAF V600E 突变,予口服维莫非尼 480 mg 每日 2 次。3 个月后随访,hsCRP 20.46 mg/L,ESR 29 mm/1h,IL-6 5.4 pg/ml,余 IL-8、IL-10、TNF- α 正常。患者突眼较前明显缓解,眼睑黄瘤明显缩小,乏力、水肿明显改善。2020 年 2 月患者 hsCRP 5.64 mg/L,IL-6 5.8 pg/ml。胸腹盆增强 CT 示主动脉、肾周、肾盂及输尿管等病变较前未见明显变化;双肺散在小结节,部分较前变淡。PET-CT 示主动脉周围病变基本同前(SUVmax 1.8),心脏异常摄取增高灶本次未见,上颌窦病变放射性摄取减低(SUVmax 0.7),骨多发高密度影基本同前(左髂嵴 SUVmax 1.4)。维莫非尼治疗过程中,患者出现皮肤瘙痒、光过敏、脱发、肩关节痛等不良反应,对症治疗后耐受良好。

讨论及文献复习

ECD 是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞疾病,自 1930 年报道第一例以来文献共记载约 1500 例,其诊断依赖



A: HE 染色($\times 100$),可见 Touton 型多核巨细胞(箭头所指);B: CD1a 免疫组化染色($\times 100$);C: BRAF 免疫组化染色($\times 100$),可见 Touton 型多核巨细胞(箭头所指);D: CD68 免疫组化染色($\times 100$)

图 1 患者右眼睑肿物活检病理 HE 染色及免疫组化染色

典型的临床表现和组织病理表现,并除外其他诊断^[1-2]。ECD 可累及全身几乎所有系统(表 1),但受累的各系统往往缺乏相应临床症状^[1]。本例患者以球后肿物起病,存在眼睑黄瘤、鼻窦软组织占位、腹膜后纤维化、多发骨硬化、主动脉周围纤维化、右心房周围软组织浸润、硬脑膜占位、肺内多发结节斑片影,均符合 ECD 典型表现。ECD 的典型病理表现为泡沫样组织细胞浸润,夹杂炎症细胞和多核巨细胞(Touton 细胞)浸润,并纤维组织混合其中或包绕其外。ECD 细胞 CD68(+),CD163(+),FX III a(+),S-100(+/-),但不同于朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH),其 CD1a(-)。

ECD 发病率低,各系统临床表现多样,一直是诊断和鉴别诊断的难点。本例曾一度被误诊为 GPA,但患者存在 GPA 难以解释的多发骨硬化灶,核素骨扫描可见典型四肢骨干骺端双侧对称性放射浓聚,这一特征性临床表现为修正诊断提

表 1 Erdheim-Chester 病各系统/器官典型临床、影像学表现及发病率^[12-10]

系统/器官(发病率)	临床及影像学表现
骨骼(80%~95%)	长骨骨干、干骺端对称性骨硬化,颅面骨骨硬化;核素骨扫描可见典型四肢骨干骺端双侧对称性放射浓聚
鼻窦(59%)	鼻窦内软组织浸润
大血管(40%~59%)	主动脉周围纤维化,可累及胸主动脉、腹主动脉及其一级分支
腹膜后(33%~59%)	腹膜后纤维化所致输尿管梗阻、肾盂扩张;肾周脂肪浸润
心脏(49%~57%)	右心浸润/假瘤;心包增厚/积液;冠状动脉周围浸润、心肌梗死;瓣膜病变;心脏传导异常
肺(30%~50%)	肺实质受累表现为多发结节、磨玻璃影、实变、小叶间隔增厚、叶间裂增厚等;胸膜受累表现为胸膜增厚;肺功能一般无明显异常
中枢神经系统(约 40%)	临床症状多样,包括锥系症状、锥体外系症状、精神症状等。影像学表现为颅内占位病变,硬脑膜增厚或肿块,颅内血管浸润;垂体受累表现为尿崩症、垂体前叶功能异常(生长激素缺乏、促性腺激素缺乏、促甲状腺激素缺乏、高泌乳素血症)
眼眶(22%~25%)	球后软组织浸润,临床表现为突眼、视力损害
皮肤(22%~27%)	皮肤黄瘤,常见于眼睑、眶周
其他少见部位	齿龈及牙槽骨病变、胃肠道及胆系受累,另有病例报道甲状腺、乳腺、睾丸等受累

供了重要线索。此外, GPA 与 ECD 的鉴别还可从以下几个方面进行: ①GPA 患者多系统受累常包括眼、耳、鼻窦、肺和肾, 而不包括骨骼、大血管、腹膜后等 ECD 常见的病变部位^[12]。②GPA 的眼部病变以结膜炎、角膜炎、巩膜炎、视网膜血管炎、葡萄膜炎、视神经病变等更为常见, 眶内假瘤也可出现^[13-14]。ECD 常见眶内假瘤, 眼部其他结构炎症表现不明显。③GPA 的耳、鼻窦受累程度较重, 伴局部软骨破坏, 出现脓性/血性鼻分泌物、鞍鼻畸形、耳漏等^[12]。ECD 的鼻窦受累以浸润和软组织占位为主, 局部结构破坏不明显。④GPA 常见肺部多发实性结节、斑片影, 患者往往有明显的咳嗽、喘息、咯血等症状, 另可有大气道受累^[15]。而 ECD 的肺部病变多为多发实性/磨玻璃小结节、胸膜及小叶间隔增厚, 患者往往无呼吸系统症状, 肺功能基本保留。⑤GPA 的肾脏受累为寡免疫复合物型肾小球肾炎, 临床肾功能受损常见^[12], 与 ECD 患者肾周浸润、肾盂及输尿管周围浸润、肾盂扩张等表现迥异。⑥>80% 的 GPA 患者 ANCA 阳性^[12], 未见 ECD 与 ANCA 相关的报道。

除 GPA 以外, ECD 也常被误诊为 IgG4 相关疾病 (IgG4-related disease, IgG4-RD)。IgG4-RD 可有眼眶假瘤表现, 但其他常见临床表现包括淋巴结炎、硬化性胆管炎、泪腺/涎腺肿大、间质性肾炎、血清 IgG4 水平升高等在 ECD 中均未见报道^[16-17]。IgG4-RD 也可导致 RPF, 常见腹主动脉、髂动脉旁纤维化, 继发下输尿管梗阻多见, 不同于 ECD 常见的以肾周、肾盂、上输尿管周围为著的纤维化。GPA 偶尔可合并 IgG4-RD^[18], 其临床表现更难以与 ECD 鉴别。

目前 ECD 病因不明。38% ~ 100% 的 ECD 患者存在 BRAF V600E 突变^[19-20], 这一基因突变可激活 RAS-RAF-MEK-ERK 细胞信号通路, 影响多种细胞功能包括细胞增殖、凋亡、血管生成和迁移等, 迄今已在多种恶性肿瘤中发现高频 BRAF V600E 突变。结合 ECD 病理免疫组化分析中仅有泡沫样组织细胞和 Touton 巨细胞存在该突变, 提示 ECD 本质上可能为一种克隆性疾病^[20]。此外, 有研究表明 BRAF 突变状态与 ECD 的心脏、大血管、心包、中枢神经系统受累相关^[21-22]。这类泡沫样组织细胞可释放多种细胞因子和炎症因子, 导致局部炎症细胞聚集和纤维结缔组织增生, 并有相应的影像学表现。此外, 组织细胞疾病中, BRAF V600E 突变仅见于 LCH 和 ECD, 因而有助于鉴别其他疾病如窦组织细胞疾病 (Rosai-Dorfman Disease, RDD)、幼年黄色肉芽肿等^[23]。

已明确干扰素- α (IFN- α) 治疗使患者生存获益, 其作为一线治疗的有效率约 80%, 3 年无进展生存率和总生存率分别为 64% 和 84.5%^[24]。BRAF 抑制剂自 2012 年首次应用于 ECD 治疗以来, 使存在相应 BRAF V600E 突变的难治、复发患者获得了显著的临床/影像学改善和持续的临床缓解^[2]。目前维莫非尼已被美国 FDA 批准用于存在 BRAF 突变的 ECD 患者的一线治疗^[20]。IFN- α 治疗失败且无 BRAF 突变患者可采用全身性化疗, 包括克拉屈滨或阿糖胞苷^[25-26]。糖皮质激素治疗可短暂缓解症状, 但缺乏长期治疗有效的证

据。本例患者受累系统多, 包括重要脏器如心脏、中枢神经系统, 且存在 BRAF 突变, 一线采用维莫非尼治疗, 经过 1 年随访, 该患者临床症状改善, 影像学异常表现部分缓解。

综上, ECD 为罕见的组织细胞疾病, 可累及全身几乎所有器官和系统, 诊断难度较大, 如仅依靠局部临床表现往往容易误诊。本例患者按照 GPA 治疗两年疗效欠佳, 存在系统性血管炎难以解释的多发骨硬化改变, 重新整理思路、完善检查、获取病理后确诊为 ECD。因此在常见病治疗效果不佳或存在难以解释的临床表现时, 应当重新获取病史、开阔思路、审慎鉴别, 或可别出机杼、柳暗花明。

参考文献

- [1] Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease [J]. *Blood*, 2020, 135 (16): 1311-1318. DOI: 10.1182/blood.2019002766.
- [2] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation [J]. *Blood*, 2013, 121 (9):1495-1500. DOI: 10.1182/blood-2012-07-446286.
- [3] Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (6):357-366. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016001784.
- [4] Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (5): e114-e117. DOI: 10.1002/ajh.25055.
- [5] Courtillot C, Laugier Robiolle S, Cohen Aubart F, et al. Endocrine Manifestations in a Monocentric Cohort of 64 Patients With Erdheim-Chester Disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (1):305-313. DOI: 10.1210/jc.2015-3357.
- [6] Merritt H, Pfeiffer ML, Richani K, et al. Erdheim-Chester disease with orbital involvement: Case report and ophthalmic literature review [J]. *Orbit*, 2016, 35 (4):221-226. DOI: 10.1080/01676830.2016.1176211.
- [7] Yelfimov DA, Lightner DJ, Tollefson MK. Urologic manifestations of Erdheim-Chester disease [J]. *Urology*, 2014, 84 (1):218-221. DOI: 10.1016/j.urology.2013.10.023.
- [8] Chasset F, Barette S, Charlotte F, et al. Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features in a monocentric series of 40 patients [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74 (3):513-520. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.11.007.
- [9] Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, et al. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature [J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57 (11):1225-1228. DOI: 10.1136/jcp.2004.018481.
- [10] Guo S, Yan Q, Rohr J, et al. Erdheim-Chester disease involving the breast--a rare but important differential diagnosis [J]. *Hum*

- Pathol, 2015, 46 (1): 159-164. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.10.005.
- [11] Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients [J]. Blood, 2010, 117(10):2783-2790. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313510.
- [12] Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides [J]. Am J Med, 2004, 117 (1):39-50. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.02.030.
- [13] Schmidt J, Pulido JS, Matteson EL. Ocular manifestations of systemic disease: antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2011, 22 (6): 489-495. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32834bdf2.
- [14] Tan LT, Davagnanam I, Isa H, et al. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement [J]. Ophthalmology, 2014, 121 (6):1304-1309. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.12.003.
- [15] Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases [J]. Chest, 1990, 97(4):906-912. DOI: 10.1378/chest.97.4.906.
- [16] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6):539-551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650.
- [17] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al. IgG4-related disease [J]. Lancet, 2015, 385(9976):1460-1471. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14)60720-0.
- [18] Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16 (10):1036-1043. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.020.
- [19] Cao XX, Sun J, Li J, et al. Evaluation of clinicopathologic characteristics and the BRAF V600E mutation in Erdheim-Chester disease among Chinese adults [J]. Ann Hematol, 2016, 95 (5): 745-750. DOI: 10.1007/s00277-016-2606-1.
- [20] Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease [J]. Blood, 2014, 124(4):483-492. DOI: 10.1182/blood-2014-03-561381.
- [21] Bravetti M, Azoulay LD, Cohen-Aubart F, et al. Correlation of BRAF V600E mutation with cardiac involvement assessed by heart imaging in a monocentric series of 205 patients with Erdheim-Chester disease [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 7019-7019. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl. 7019.
- [22] Cohen-Aubart F, Guerin M, Poupel L, et al. Hypoalbuminemia and BRAFV600E Mutation Are Major Predictors of Aortic Infiltration in the Erdheim-Chester Disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(8):1913-1925. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310803.
- [23] Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses [J]. Blood, 2012, 120 (13):2700-2703. DOI: 10.1182/blood-2012-05-430140.
- [24] Cao XX, Niu N, Sun J, et al. Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon- α treatment among patients with Erdheim-Chester disease [J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14 (1):11. DOI: 10.1186/s13023-018-0988-y.
- [25] Cao XX, Niu N, Sun J, et al. Efficacy of intermediate-dose cytarabine in central nervous system-relapsed wild-type BRAF Erdheim-Chester disease [J]. Ann Hematol, 2018, 97(1):185-187. DOI: 10.1007/s00277-017-3114-7.
- [26] Wang JN, Qiu Y, Niu N, et al. Successful treatment of central nervous system involved Erdheim-Chester disease by intermediate-dose cytarabine as first-line therapy [J]. Acta Oncol, 2020, 59(3):302-305. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1670355.

(收稿日期:2020-12-31)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部