

· 临床病理(例)讨论 ·

【编者按】 本期讨论的病例是由北京协和医院神经科提供的“非朗格汉斯细胞组织细胞增生症中的 Erdheim-Chester 病”，为临床罕见疾病。由于该病临床表现多样、多器官受累，易与朗格汉斯细胞组织细胞增生症、Rosai-Dorfman 病相混淆，导致误诊。本期所报病例病史资料翔实、临床各项检查完善，最终明确诊断，具有较好的临床参考价值。尽管病例报告类文献由于其内在缺陷而处于循证医学分类的最低等级，被归类为描述性研究，但仍具有宝贵的临床参考价值。例如，1985 年美国医学会在 *JAMA* 上发表的该学会建立 150 年以来的 51 篇明显改变医学科学和医疗实践的文献中有 5 篇即为病例报告。病例报告为临床第一手资料，是新病情和新病源的渠道之一，既可为研究者进行大型临床试验提供前期证据，而且详细记录了临床上许多症状与体征不典型疾病的诊断与治疗经验和教训，通过对个案病例的分析可以提高临床医师，尤其是低年资医师的诊断与鉴别诊断水平。

多饮多尿 9 年 行走不稳伴言语不清 1 年

翟菲菲 乔雷 钱敏 高山 崔丽英

【关键词】 尿崩症，神经性； Erdheim-Chester 病； 病例报告

【Key words】 Diabetes insipidus, neurogenic; Erdheim-Chester disease; Case reports

Polydipsia and polyuria for nine years, unsteady gait and slurred speech for one year

ZHAI Fei-fei¹, QIAO Lei¹, QIAN Min¹, GAO Shan¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com)

病历摘要

患者 男性，55 岁。因多饮、多尿 9 年，行走不稳、言语不清 1 年，于 2015 年 2 月 6 日入院。患者于 9 年前（2006 年）出现多饮、多尿（1 次/h）及烦渴，尿色清亮，伴有皮肤干燥、体重下降、便秘、乏力，后因昏迷至当地医院就诊（2007 年）。入该院时血糖水平 36.14 mmol/L（3.90 ~ 6.10 mmol/L），血清钠 183 mmol/L（135 ~ 145 mmol/L）、钾 5.40 mmol/L（3.50 ~ 5.50 mmol/L）、氯 140 mmol/L（98 ~ 106 mmol/L）；头部 MRI 显示垂体柄结节状增粗；禁水加压素试验结果不详，拟诊为“中枢性尿崩症”。予醋酸去氧加压素（弥凝）0.05 mg（1 次/8 h）

口服，症状改善，尿量降至 1000 ml/d，期间未服用降血糖药，血糖控制在正常值范围。自 18 个月前（2013 年 8 月）开始出现行走不稳，曾摔倒一次；12 个月前（2014 年 2 月）出现言语模糊，但尚可正常交流，行走不稳症状无明显进展，日常生活活动未受明显影响，可开车、游泳。8 个月前（2014 年 6 月）复查头部 MRI 发现脑干、小脑、右侧额叶、左侧颞叶多发性异常信号，增强后呈明显结节状强化（图 1）；根据 PET 显像结果 [最大标准化摄取值 (SUV_{max}) = 14.96]，考虑右侧小脑胶质瘤伴颅内多发转移瘤；胸、腹、盆腔 CT 未见明显异常。行脑组织（右侧桥臂）活检术（2014 年 7 月 1 日），术后行走不稳症状加重，右侧肢体活动不稳，构音障碍明显，偶有饮水呛咳，四肢肌力尚可。病理检查提示：（右侧桥臂）脑组织水肿，局灶性髓鞘脱失；血管壁、血管周围和脑实质内局灶性淋巴细胞和中性粒细胞浸润，淋巴细胞主要表达 T 细胞标志物；神经胶质细胞增生，其中少数细胞呈现轻度异型性，组织学改变以炎症反应为主。术后 1 个月（2014 年 8 月）腰椎穿刺脑脊液检查压力 180 mm H₂O（1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa，80 ~ 180 mm H₂O），白细胞计数减少至 2 × 10⁶/L [(0 ~ 5) × 10⁶/L]，

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.08.016

作者单位：100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经科（翟菲菲，乔雷，钱敏，高山，崔丽英）；100730 北京，中国医学科学院神经科学中心（崔丽英）

通讯作者：崔丽英 (Email: pumchcuily@sina.com)

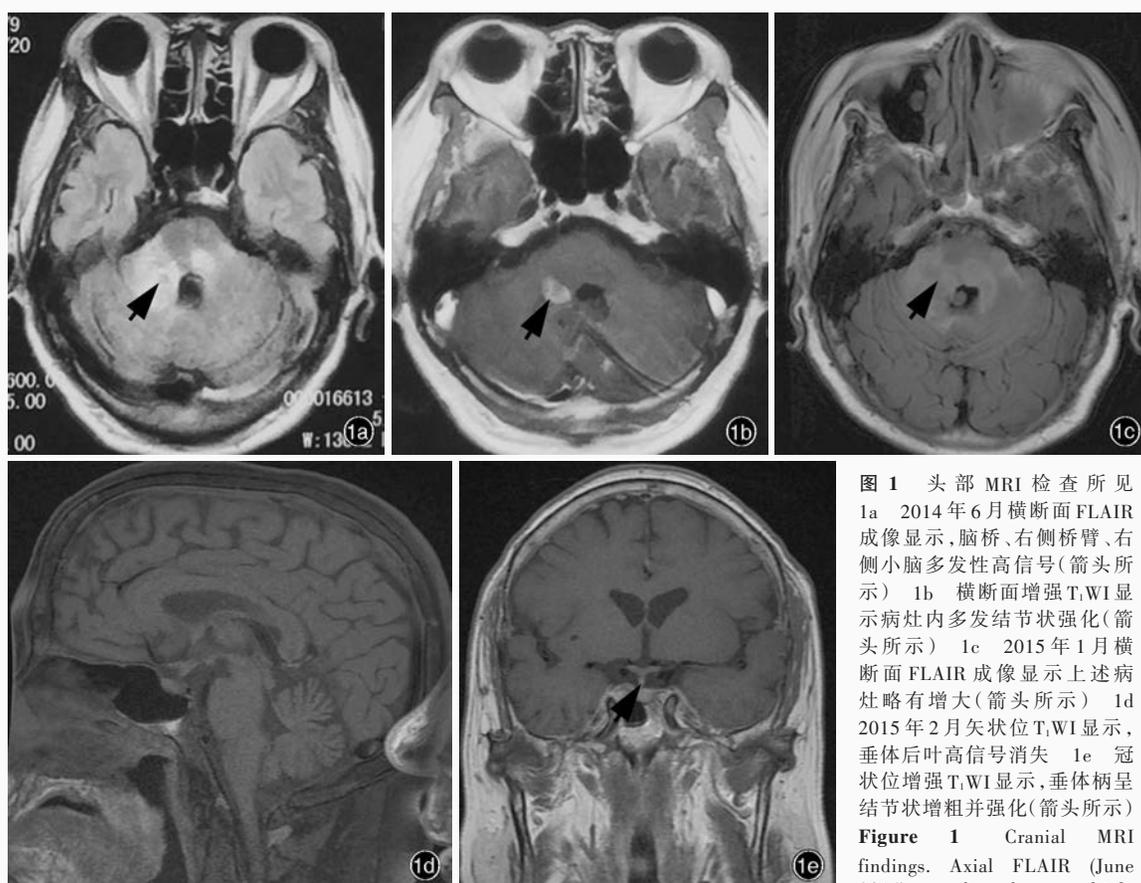


图 1 头部 MRI 检查所见
1a 2014 年 6 月横断面 FLAIR 成像显示,脑桥、右侧桥臂、右侧小脑多发高信号(箭头所示) 1b 横断面增强 T₁WI 显示病灶内多发结节状强化(箭头所示) 1c 2015 年 1 月横断面 FLAIR 成像显示上述病灶略有增大(箭头所示) 1d 2015 年 2 月矢状位 T₁WI 显示,垂体后叶高信号消失 1e 冠状位增强 T₁WI 显示,垂体柄呈结节状增粗并强化(箭头所示)

Figure 1 Cranial MRI findings. Axial FLAIR (June 2014) showed multiple hyperintensities in pons, right brachium pontis and right cerebellum (arrow indicates, Panel 1a). Axial enhanced T₁WI demonstrated multiple nodular enhancement of the lesion (arrow indicates, Panel 1b). Axial FLAIR (January 2015) showed the lesion was slightly larger in 7-month follow-up (arrow indicates, Panel 1c). Sagittal T₁WI (February 2015) showed absence of hyperintensity signal in posterior pituitary (Panel 1d). Coronal enhanced T₁WI demonstrated thickening and enhancement of pituitary stalk (arrow indicates, Panel 1e).

hyperintensities in pons, right brachium pontis and right cerebellum (arrow indicates, Panel 1a). Axial enhanced T₁WI demonstrated multiple nodular enhancement of the lesion (arrow indicates, Panel 1b). Axial FLAIR (January 2015) showed the lesion was slightly larger in 7-month follow-up (arrow indicates, Panel 1c). Sagittal T₁WI (February 2015) showed absence of hyperintensity signal in posterior pituitary (Panel 1d). Coronal enhanced T₁WI demonstrated thickening and enhancement of pituitary stalk (arrow indicates, Panel 1e).

蛋白定量 0.62 g/L (0.15 ~ 0.45 g/L)、葡萄糖为 3.89 mmol/L (2.80 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物 128 mmol/L (120 ~ 132 mmol/L), 细胞学涂片白细胞 300/0.50 ml, 淋巴细胞比例 0.90、单核细胞比例 0.10, 提示以淋巴细胞反应为主的炎症反应; 髓鞘碱性蛋白 (MBP) 1.21 nmol/L (< 0.55 nmol/L), 寡克隆区带 (OB)、抗 Hu、Yo、Ri 抗体和 TORCH 10 项 (弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、I 型和 II 型单纯疱疹病毒) 均呈阴性, 血清囊虫、肺吸虫、曼氏裂头蚴 IgG 亦呈阴性。临床考虑脱髓鞘病变, 不排除肿瘤可能。予甲泼尼龙 1000 mg/d (× 5 d) 冲击治疗, 减量至 500 mg/d (× 3 d) 后改为泼尼松 60 mg/d 口服, 并逐渐减量, 共治疗 5 个月。治疗期间, 自觉行走不稳症状略有改善, 多次复查影像学未见明显变化, 至 2015 年 1 月 30 日再次复查 MRI 时发现病灶略有增大 (图 1), 为求进一步诊断与治疗至我院就诊, 以“颅内多发病变待查”收入院。患者自发病以来, 无骨痛、心慌、胸闷、突眼等症状与体征, 近 2 年来双侧上眼睑和右侧背部新发黄色结节, 无压痛; 饮食、睡眠尚可, 大小便正常, 近 1 年来体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史均无特殊。

入院后体格检查 体温 36.5 °C, 呼吸 12 次/min, 脉搏 78 次/min, 血压 132/86 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。双侧上眼睑外侧、右侧背部“豆粒”样黄色扁平结节, 无压痛。神志清楚, 构音障碍。粗测双眼视力可, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约为 3 mm, 对光反射灵敏, 眼球活动正常, 左右侧凝视均可见水平眼震, 无复视, 双眼闭目有力。右侧鼻唇沟浅, 右侧口角低, 伸舌居中, 软腭活动度尚可, 咽反射存在。右侧肢体肌力 5 级、左侧 5 级, 肌张力均正常; 右侧肱二头肌和膝腱反射略高于左侧, 右侧 Babinski 征可疑阳性; 右侧指鼻试验、跟-膝-胫试验欠稳准, 可见意向性震颤, 右侧反击征阳性。深浅感觉正常, 脑膜刺激征阴性, 行走不稳, 步基宽, 直线行走不能。

辅助检查 实验室检查: 尿尿便常规、肝肾功能试验、凝血功能试验均于正常值范围。血清脂质甘油三酯 (TG) 为 3.92 mmol/L (0.45 ~ 1.70 mmol/L), 余项于正常值范围。血清超敏 C-反应蛋白 (hsCRP) 5.36 mg/L (0 ~ 3 mg/L), 红细胞沉降率 (ESR) 24 mm/h (0 ~ 15 mm/h), 抗核抗体 (ANA) 谱、抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA)、抗可提取性核抗原 (ENA) 抗体和

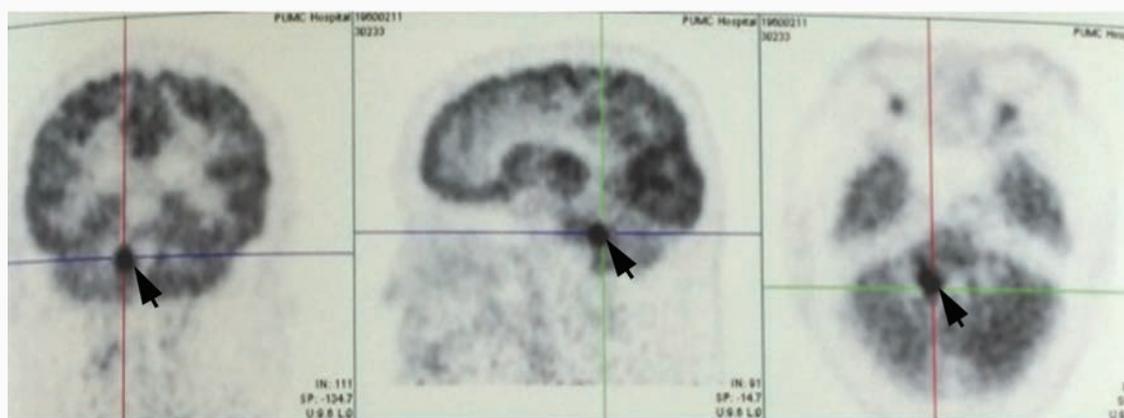


图2 ^{18}F -FDG PET显示,脑干葡萄糖代谢明显增高(SUV_{max} = 12.10,箭头所示)

Figure 2 ^{18}F -FDG PET scan showed obvious glucose hypermetabolism of brain stem (SUV_{max} = 12.10, arrows indicate).

水通道蛋白4(AQP4)抗体和血管紧张素转换酶(ACE)均呈阴性;CD8⁺T细胞异常激活。血清TORCH 10项中巨细胞病毒IgG和IgM阳性、I型和II型单纯疱疹病毒IgG阳性,余均呈阴性,巨细胞病毒DNA和pp65抗原阴性;结核分枝杆菌抗体、结核杆菌感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)、布氏杆菌凝集试验、莱姆病毒抗体、1,3-β-D葡聚糖检测(G试验)、隐球菌抗原、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体、梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)均呈阴性。空腹血糖水平6.60 mmol/L、糖化血红蛋白(HbA1c)正常;内分泌激素检测促肾上腺皮质激素(ACTH)12.12 pmol/L(0~10 pmol/L),皮质醇、生长激素(GH)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)等均于正常值范围;性腺激素检测睾酮5.86 nmol/L(6.07~27.27 nmol/L),卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、雌二醇、孕激素均于正常水平。血清肿瘤标志物筛查未见明显异常,血清抗Hu、Yo、Ri抗体阴性。腰椎穿刺脑脊液压力135 mm H₂O,白细胞计数 $2 \times 10^6/\text{L}$,蛋白定量0.67 g/L、葡萄糖4.20 mmol/L、氯化物123 mmol/L,细胞学涂片白细胞为10/0.50 ml,乳酸2.47 mmol/L(1.00~2.80 mmol/L);TORCH 10项、EB病毒和巨细胞病毒DNA、快速血浆反应素试验(RPR)、细菌和真菌涂片、奴卡菌涂片、墨汁染色、隐球菌抗原均呈阴性;甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)阴性;寡克隆区带、AQP4抗体阴性;脑脊液囊虫IgG抗体阴性。复查PET显示,右侧小脑蚓部旁、脑桥背侧偏左、右侧额叶半卵圆中心代谢增高(SUV_{max} = 12.10,图2),可疑恶性病变,建议行进一步检查;右侧小脑弥漫性代谢降低,考虑继发性改变;双侧上颌窦炎,右侧上颌窦囊肿。复查MRI(2015年2月)显示,垂体后叶高信号消失,增强后丘脑和垂体柄明显增粗并强化(图1);左侧颞叶、右侧顶叶病灶基本同前,小脑、脑干病灶较前增大。胸部高分辨力CT检查可见右肺下叶有结节形成;右肺上叶、左肺下叶少量斑片状和索条状高密度影;左侧胸膜局部增厚。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -亚甲基二膦酸盐($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP)骨显像显示,双侧股骨下段、胫骨两端放射性摄取对称性增高,拟诊为非朗格汉

斯细胞组织细胞增生症中的Erdheim-Chester病;左侧上颌骨、右侧第5~9前肋、左侧第6和9前肋放射性摄取增高,考虑骨折(图3);余未见异常。下肢长骨X线显示,双侧胫骨下段骨密度异常。超声心动图未见明显异常。副鼻窦CT显示,右侧上颌窦黏膜下囊肿;双侧上颌窦和筛窦炎;左侧中鼻道狭窄。

诊断与治疗经过 (右侧桥臂)脑组织活检术后病理切片经病理科会诊,可见增生的肥胖型星形胶质细胞,小血管炎伴血管周围炎,组织细胞浸润伴局灶性髓鞘脱失。眼睑和右侧背部结节,经皮肤科会诊考虑黄瘤病,鉴于神经系统病变与黄瘤病相关,建议行皮肤组织活检术。右侧背部结节活检结果:表皮皮突趋于消失,真皮中下部弥漫性组织细胞浸润,周围见多核巨细胞,组织细胞纤维化明显;免疫组织化学染色CD68阳性,CD1a、S-100蛋白(S-100)、CD207阴性。左侧眼睑结节活检结果:呈慢性炎症反应,有大量泡沫细胞和Touton巨细胞聚集,伴慢性炎性细胞浸润;免疫组织化学染色CD34和CD68阳性,溶菌酶(lysozyme)和S-100可疑阳性,广谱细胞角蛋白(PCK)、CD15、CD1a、结蛋白(Des)阴性。基因检测呈现*BRAF* V600E突变。根据临床症状、影像学表现、皮肤活检和基因检测结果,最终诊断为非朗格汉斯细胞组织细胞增生症中的Erdheim-Chester病。经血液科会诊后予以干扰素-α(IFN-α) 6×10^6 U(1次/d)皮下注射,同时继续服用醋酸去氨加压素控制尿崩症。住院40 d,临床症状与体征未见明显好转,遂出院。2个月后随访,患者主诉双下肢疼痛但可忍耐,拄拐不能独立行走。

临床讨论

神经科主治医师 患者为中年男性,隐匿发病,呈慢性病程。临床主要表现为:(1)多饮、多尿、烦渴,口服醋酸去氨加压素治疗后症状得到控制。(2)近1年出现行走不稳、构音障碍,但病情进展相对缓慢,大剂量甲泼尼龙冲击治疗和泼尼松口服治疗效果欠佳,临床症状和影像学改善均不明显。

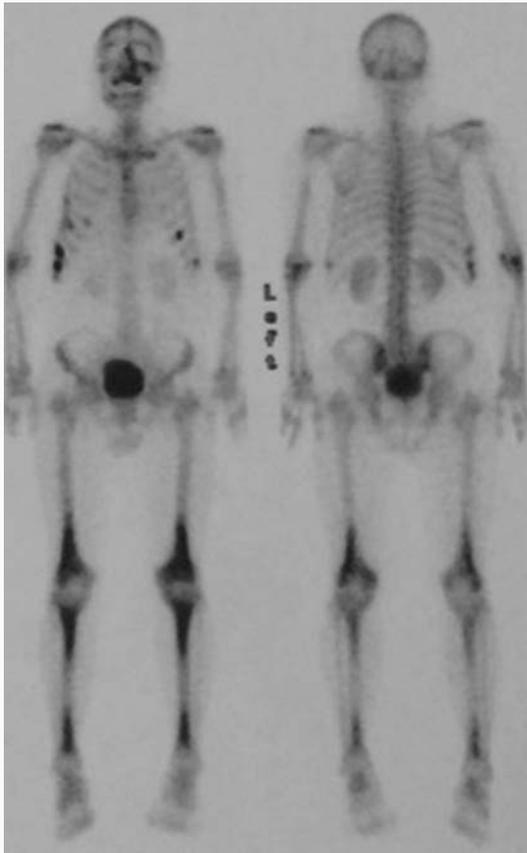


图 3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像显示, 双侧股骨下段、胫骨两端放射性摄取对称性增高

Figure 3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP bone scan showed symmetric radiotracer uptake in the distal ends of bilateral femurs, proximal and distal tibiae.

(3) 双侧上眼睑和右侧背部新发黄色结节。定位诊断: (1) 行走不稳, 构音障碍, 右侧指鼻试验和跟-膝-胫试验欠稳准, 意向性震颤, 反击征阳性, 水平眼震, 定位于小脑及其联系纤维, 以右侧显著。(2) 双侧闭目有力, 右侧鼻唇沟浅, 口角低, 考虑右侧中枢性面瘫, 定位于面神经核以上的左侧皮质脑干束; 右侧肱二头肌反射、膝腱反射略高于左侧, 右侧 Babinski 征可疑阳性, 定位于左侧皮质脊髓束。结合影像学, 上述症状与体征可以用脑干和小脑病变解释。(3) 多饮、多尿、烦渴, MRI 显示下丘脑和垂体柄增粗并强化, 提示下丘脑-垂体系统受累。(4) 新发皮肤结节, 存在皮肤受累。(5) 无骨痛主诉, 但 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像和下肢长骨 X 线提示长骨受累, 为骨质硬化表现, 非破坏性改变。定性诊断: 患者中年男性, 发病隐匿, 慢性病程, 无发热、头痛、恶心、呕吐等症状; 影像学表现为颅内幕上和幕下多发病灶, 以脑干和小脑显著, MRI 呈长 T_1 、长 T_2 信号, 周围脑组织水肿, 增强扫描呈结节状强化, PET 显示病灶呈高代谢。提示影像学表现较重而临床症状较轻, 病情进展相对缓慢, 同时有下丘脑-垂体系统、皮肤和骨骼受累, 应考虑肿瘤或系统性病变。(1) 肿瘤: 患者脑组织活检未见明确肿瘤证据, 仅个别神经胶质细胞异型性, 但 ^{18}F -FDG

PET 显示多发性高代谢病灶, 故不能排除肿瘤可能。脑组织活检结果阴性不排除与取材部位不准确有关, 但病程较长、进展相对缓慢不支持肿瘤诊断。(2) 系统性疾病: 除脑实质内多发性病变外, 尚有下丘脑-垂体系统、皮肤和骨骼受累, 故应考虑系统性疾病。肉芽肿性多血管炎 (又称韦格纳肉芽肿) 和结节病可累及皮肤和中枢神经系统, 以硬脑膜常见, 也可累及鞍区和脑实质, 但该例患者未见肺部病变、激素治疗无效、血清 ANCA 和 ACE 呈阴性, 诊断证据不足。鞍区和颅内多发性病变的鉴别诊断还应考虑组织细胞增生性病变, 除中枢神经系统病变外, 此类病变也可累及多个系统, 但仅根据临床表现和影像学鉴别诊断困难, 需以组织活检术和特殊染色为诊断依据。该例患者皮肤组织活检 CD68 阳性, S-100 可疑阳性, CD1a 和 CD207 阴性, 结合多系统受累表现, 考虑非朗格汉斯细胞组织细胞增生症中的 Erdheim-Chester 病。鉴别诊断: (1) 炎性脱髓鞘病变。脑组织活检提示髓鞘脱失性炎症反应, 应考虑中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。但该例患者颅内病灶分散, 颞叶和顶叶并非典型的脱髓鞘病变部位, 而且存在脑实质病变 1 年余, 病灶仍明显强化伴周围组织水肿, 糖皮质激素冲击治疗后临床症状和影像学表现无改善, 均不支持诊断。(2) 感染。该例患者在病程中无发热、头痛症状, 脑脊液蛋白定量稍高, 呈轻度淋巴细胞反应, 脑实质多发病灶, 并非常见细菌、寄生虫感染, 需谨慎排除特殊类型病原菌, 经完善脑脊液细菌、真菌、病毒、寄生虫等筛查项目, 均未见明确的感染证据。

神经科教授 患者为中年男性, 尿崩症 9 年, 近 1 年来出现行走不稳、言语不清, 以及小脑共济失调等症状与体征, 头部 MRI 显示以小脑和脑干为主的多发病灶, 呈长 T_1 、长 T_2 信号, 增强后呈结节状强化; PET 显像可见放射性 ^{18}F -FDG 摄取增高。结合患者上眼睑和背部结节、骨显像下肢长骨两端放射性摄取增高、皮肤活检和 *BRAF* V600E 突变, 明确诊断为 Erdheim-Chester 病。然而, 脑组织活检 GFAP 表达阳性、CD68 阴性, 提示神经胶质增生, 并不支持 Erdheim-Chester 病的诊断, 由于这种病理改变可见于多种疾病, 故亦不能排除 Erdheim-Chester 病。非朗格汉斯细胞组织细胞增生症可累及鞍区, 病变范围广泛, 明确诊断需依据临床表现和组织活检术。该例患者颅内多发病变, 占位效应相对较轻, 呈相对良性病程, 不支持肿瘤。MRI 显示左侧上颌窦病变, 性质未定, 结合文献报道的 Erdheim-Chester 病可累及副鼻窦, 经耳鼻喉头颈外科会诊, 考虑炎症, 但不排除原发病累及副鼻窦的可能, 目前尚无明确的病理学证据, 故上颌窦病变性质待定, 需随访观察。Erdheim-Chester 病与朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床表现相似, 应注意鉴别: 后者以颅面骨、四肢骨近端、骨盆、肩胛骨受累多见, 免疫组织化学染色 CD68、CD1 α 、S-100、CD207 表达阳性可资鉴别。该例患者目前无心血管、肺部和腹膜后病变, 颅内受累为 Erdheim-Chester 病预后不良的危险因素, 糖皮质激素治疗无效, 可尝试行干扰素- α 治疗。

讨 论

Erdheim-Chester 病 (ECD) 是临床罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (NLCH), 由 Erdheim 和 Chester 于 1930 年首次报告。近 10 年来, 随着对该病认识水平的提高, 文献报道的病例数明显增加。该病平均诊断年龄约 55 岁, 男性多于女性, 约占 73%^[1]。Erdheim-Chester 病可累及多系统, 临床主要表现为骨痛、突眼、尿崩症、黄色瘤、肺部病变、腹膜后纤维化、中枢神经系统和心血管系统疾病等症状与体征。

Erdheim-Chester 病之细胞起源尚不明确, 有文献报道, 该病和朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 可以并存, 约 12% 的 Erdheim-Chester 病患者合并朗格汉斯细胞组织细胞增生症^[2-4]。细胞因子在 Erdheim-Chester 病的发病机制中起重要作用, 炎症因子和趋化因子参与组织细胞的激活和募集, 有研究显示, Erdheim-Chester 病患者干扰素- α 、白细胞介素 (IL)-12、4 和 7, 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 表达水平异常升高^[5]。提示炎症反应可能在发病过程中起重要作用。此外, Erdheim-Chester 病存在 *BRAF* V600E 基因突变, 表明该病亦是一种克隆性和肿瘤性疾病^[6]。*BRAF* V600E 突变是原癌基因 *BRAF* 的活化型突变, 见于多种肿瘤^[7]。RAS-RAF-丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MEK)-细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号转导通路在肿瘤发生与发展中发挥重要作用, *BRAF* 基因突变导致该信号转导通路非依赖性 RAS 异常激活。目前, *BRAF* 基因抑制剂已用于临床治疗 Erdheim-Chester 病。

Erdheim-Chester 病临床表现多样, 可累及多器官, 与组织细胞增生性病变的其他类型, 如朗格汉斯细胞组织细胞增生症、Rosai-Dorfman 病 (RDD) 等鉴别诊断困难。(1) 骨骼: 骨骼受累较常见, 主要累及四肢长骨, 表现为对称性骨质硬化, 所有患者均可见长骨受累, 但仅 50% 患者有骨痛表现^[8]。朗格汉斯细胞组织细胞增生症则主要累及颅骨、四肢近端骨、骨盆和肩胛骨。Erdheim-Chester 病放射性核素骨显像表现为长骨干骺端对称性放射性核素聚集, X 线呈现骨干和干骺端骨质硬化^[9]。(2) 中枢神经系统: 有 25%~50% 的患者存在中枢神经系统病变, 可累及脑实质和脑膜^[8, 10]。脑实质病变见于脑桥、齿状核和大脑半球, MRI 以病灶强化征象为主, 临床应注意与原发性和继发性转移瘤、脱髓鞘病变和炎症相鉴别; 而脑膜受累则应注意与脑膜炎、肉芽肿性病变、Rosai-Dorfman 病相鉴别。中枢神经系统受累提示预后不良, 是死亡结局的独立危险因素^[1], 故应行基线 MRI 评价。(3) 皮肤: 常见皮肤损害为眼睑黄斑瘤^[3], 面部、颈部、躯干、腹股沟和腋窝也可见黄色或棕红色斑块。但仅从皮肤损害形态难以与幼年性黄色肉芽肿 (JXG) 相鉴别, 后者鲜有多系统受累病例^[11]。(4) 内分泌系统: 约 25% 的患者有尿崩症表现, 以及高泌乳素血症、促性腺激素缺乏、血清睾酮降低等内分泌功能异常^[3]。影像学检查可见腺垂体、垂体柄、下丘脑受累, 部分患者虽有上述结构受累但并无内分泌功能异常的临床表

现^[12]。(5) 肺部: 逾 50% 的患者肺部受累, 病变主要位于肺实质和胸膜但可不出现临床症状, 仅少数病例表现有咳嗽或呼吸困难^[3, 13]。高分辨力 CT 显示肺叶间隔增厚、肺组织“毛玻璃”样改变, 但单纯肺实质病变不常见^[8]。(6) 眼部: 约 25% 的患者出现单眼或双眼浸润性病变, 眶内占位表现为突眼, 严重者可有眼肌麻痹或视力下降^[3, 14], 应注意与炎症假瘤、Graves 病、肉芽肿性病变、淋巴瘤等相鉴别。(7) 心血管系统: 心血管系统受累较为常见但多无临床症状, 约 2/3 的患者累及胸主动脉或腹主动脉, 形成典型的“coated aorta”影像学改变; 肾动脉受累可以出现肾性高血压^[3, 15]。心脏病变包括右心房假瘤样病变 (pseudo-tumor)、心包纤维化、心脏瓣膜浸润, 心脏受累是重要死亡原因。(8) 腹膜后浸润: 约 30% 的患者影像学检查可见腹膜后浸润, 肾脏周围受累可见典型的“hairy kidney”征象, 也可引起肾盂积水、输尿管狭窄。腹膜后浸润与腹膜后纤维化不同, 一般盆腔、输尿管和下腔静脉不受累^[3]。

Erdheim-Chester 病的诊断主要依据特征性的组织病理学、临床和影像学表现。(1) 组织病理学: 泡沫细胞 (foamy cell) 或富含脂质的组织细胞 (lipid-laden histiocytes) 浸润, 可见 Touton 巨细胞, 病灶周围组织纤维化。免疫组织化学染色显示 CD68、CD163、凝血因子 XIIIa 阳性, CD1a 和 Langerin 阴性, S-100 阴性或弱阳性^[16]。(2) 影像学: 主要呈现下肢长骨干和干骺端对称性骨质硬化,^{99m}Tc^m-MDP 骨显像可见长骨远端放射性高摄取, X 线显示骨质硬化。PET 的敏感性低于放射性骨显像, 但可发现骨骼以外的其他器官受累情况, 是评价 Erdheim-Chester 病疾病负荷的重要方法。CT 和 MRI 也可发现骨骼受累, 但 X 线检查易漏诊。此外, CT 所示肾脏周围脂肪浸润形成的“hairy kidney”也具有诊断特异性^[16]。值得注意的是, 即使临床和影像学表现典型者, 仍需行组织活检术和 *BRAF* 基因检测, 以明确诊断。Haroche 等^[6]研究发现, 54.17% (13/24) 的 Erdheim-Chester 病患者存在 *BRAF* V600E 基因突变; Cangi 等^[17]改进检测方法, 采用锁核酸聚合酶链反应联合焦磷酸测序技术, 发现所有 Erdheim-Chester 病患者 (18/18) 均存在 *BRAF* V600E 基因突变。

Erdheim-Chester 病临床罕见, 较少有前瞻性药物治疗研究, 亦无随机对照试验。(1) 干扰素- α : 目前支持证据较多的药物为干扰素- α 和聚乙二醇干扰素- α (PEG-IFN- α)^[18-20]。一项纳入 53 例 Erdheim-Chester 病患者的前瞻性非随机观察性队列研究显示, 接受干扰素- α 或 PEG-IFN- α 治疗的 46 例患者预后改善^[1]。据疾病严重程度和器官受累情况确定治疗剂量, 标准剂量干扰素- α 为 3×10^6 U (3 次/周) 或 PEG-IFN- α 135 μ g (1 次/周), 中枢神经系统受累或心脏受累者可予以大剂量治疗 [干扰素- α (6~9) $\times 10^6$ U (3 次/周) 或 PEG-IFN- α 180 μ g (1 次/周)]^[16]。关于最佳治疗疗程尚不确定, 一项纳入 24 例高危 Erdheim-Chester 病患者的临床研究显示, 经干扰素- α 治疗后, 7/11 例中枢神经系统受累和 11/14 例心脏受累患者病情稳定或改善^[19]。(2) 其他治疗药物: 丝氨酸/苏氨

酸蛋白酶抑制剂 Vemurafenib 已应用于 *BRAF* V600E 基因突变患者,据文献报道,治疗后患者临床和影像学表现均显著改善^[21]。阿那白滞素(anakinra)、英利昔单抗(infliximab)和妥珠单抗(tocilizumab)等也已应用于临床,但是鉴于病例数较少,部分药物仍处于临床试验阶段,疗效尚待进一步评价^[22-23]。糖皮质激素可以减轻颅内病灶周围组织水肿,但单独治疗无效,目前研究雷帕霉素联合泼尼松疗效的临床试验正在进行中^[16]。

Erdheim-Chester 病患者多预后不良,受累器官越多、预后越差,中枢神经系统受累是不良预后的独立危险因素^[1]。1996 年开展的一项 59 例 Erdheim-Chester 病患者的随访研究显示,平均随访 32 个月仅 1/3 患者生存^[24]。晚近研究显示,干扰素治疗的 5 年生存率约为 68%^[1]。

综上所述,本文报告的病例以尿崩症发病,数年后出现皮肤黄色瘤,以及脑干、小脑和大脑半球多发病灶,结合影像学骨质硬化表现、组织活检术和 *BRAF* V600E 基因突变,明确诊断为 Erdheim-Chester 病。该例患者目前有中枢神经系统、内分泌系统、皮肤和骨骼受累表现,尚无心血管系统损害和腹膜后浸润表现。Erdheim-Chester 病的明确诊断主要依靠组织活检术,但活检部位的选择和组织病理学诊断具有挑战性,病变组织并非均有泡沫细胞浸润的典型表现,部分受累器官可合并纤维化的非特异性炎症反应,或仅表现为纤维化而无组织细胞,给明确诊断增加一定难度。该例患者脑组织活检并未呈现典型的 Erdheim-Chester 病表现,因此,多部位组织活检术可提高诊断准确性。该例患者存在中枢神经系统受累,经较大剂量的干扰素- α 治疗后症状仍进行性加重,提示预后不良。

参 考 文 献

- [1] Arnaud L, Hervier B, Néel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, Pérez - Pastor G, Blomberg B, Fuzibet JG, Dubourguet F, Marinho A, Magnette C, Noel V, Pavic M, Casper J, Beucher AB, Costedoat - Chalumeau N, Aaron L, Salvatierra J, Graux C, Cacoub P, Delcey V, Dechant C, Bindi P, Herbaut C, Graziani G, Amoura Z, Haroche J. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim - Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood*, 2011, 117:2778-2782.
- [2] Tsai JW, Tsou JH, Hung LY, Wu HB, Chang KC. Combined Erdheim - Chester disease and Langerhans cell histiocytosis of skin are both monoclonal: a rare case with human androgen-receptor gene analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63:284-291.
- [3] Haroche J, Arnaud L, Cohen-Aubart F, Hervier B, Charlotte F, Emile JF, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 2013, 39:299-311.
- [4] Furmanczyk PS, Bruckner JD, Gillespy T 3rd, Rubin BP. An unusual case of Erdheim - Chester disease with features of Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol*, 2007, 36:885-889.
- [5] Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, Ghillani-Dalbin P, Hervier B, Kahn JE, Deback C, Musset L, Amoura Z, Haroche J. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim - Chester disease: a single - center series of 37 patients. *Blood*, 2011, 117:2783-2790.
- [6] Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Helias - Rodzewicz Z, Hervier B, Cohen-Aubart F, Launay D, Lesot A, Mokhtari K, Canioni D, Galmiche L, Rose C, Schmalzing M, Croockewit S, Kambouchner M, Copin MC, Fraitag S, Sahn F, Brousse N, Amoura Z, Donadieu J, Emile JF. High prevalence of *BRAF* V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*, 2012, 120:2700-2703.
- [7] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*, 2002, 417:949-954.
- [8] Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim - Chester disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24:53-59.
- [9] Wileto M, Abla O. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim - Chester disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24:90-96.
- [10] Drier A, Haroche J, Savatovsky J, Godeneche G, Dormont D, Chiras J, Amoura Z, Bonneville F. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim - Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology*, 2010, 255:586-594.
- [11] Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Berti E. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57:1031-1045.
- [12] Sedrak P, Ketonen L, Hou P, Guha-Thakurta N, Williams MD, Kurzrock R, Debnam JM. Erdheim - Chester disease of the central nervous system: new manifestations of a rare disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32:2126-2131.
- [13] Arnaud L, Pierre I, Beigelman - Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, Girerd X, Weber N, Piette JC, Grenier PA, Amoura Z, Haroche J. Pulmonary involvement in Erdheim - Chester disease: a single - center study of thirty - four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:3504-3512.
- [14] Karcioğlu ZA, Sharara N, Boles TL, Nasr AM. Orbital xanthogranuloma: clinical and morphologic features in eight patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2003, 19:372-381.
- [15] Serratrice J, Granel B, De Roux C, Pellissier JF, Swiader L, Bartoli JM, Disdier P, Weiller PJ. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol*, 2000, 27:1550-1553.
- [16] Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, Ferrarini M, Abdel-Wahab O, Heaney ML, Scheel PJ, Feeley NK, Ferrero E, McClain KL, Vaglio A, Colby T, Arnaud L, Haroche J. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*, 2014, 124:483-492.
- [17] Cangi MG, Biavasco R, Cavalli G, Grassini G, Dal - Cin E, Campochiaro C, Guglielmi B, Berti A, Lampasona V, von Deimling A, Sabbadini MG, Ferrarini M, Dogliani C, Dagna L. *BRAF*V600E - mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis*, 2014. [Epub ahead of print]
- [18] Braiteh F, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim - Chester disease, a non - Langerhans - cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood*, 2005, 106:2992-2994.
- [19] Hervier B, Arnaud L, Charlotte F, Wechsler B, Piette JC, Amoura Z, Haroche J. Treatment of Erdheim - Chester disease with long-term high-dose interferon- α . *Semin Arthritis Rheum*,

- 2012, 41:907-913.
- [20] Suzuki HI, Hosoya N, Miyagawa K, Ota S, Nakashima H, Makita N, Kurokawa M. Erdheim-Chester disease: multisystem involvement and management with interferon- α . *Leuk Res*, 2010, 34:E21-24.
- [21] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, Cluzel P, Drier A, Hervier B, Benameur N, Besnard S, Donadieu J, Amoura Z. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*, 2013, 121:1495-1500.
- [22] Courcoul A, Vignot E, Chapurlat R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by interleukin-1 receptor antagonist protein. *Joint Bone Spine*, 2014, 81:175-177.
- [23] Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C, Brousse N, Piette JC. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood*, 2008, 111:5413-5415.
- [24] Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, Wallaert B, Petit H, Grimaldi A, Wechsler B, Godeau P. Erdheim-Chester disease: clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1996, 75:157-169.
(收稿日期:2015-06-16)

【点评】 Erdheim-Chester病是一种临床极为罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症,明确诊断主要依靠临床和影像学表现以及特征性的组织病理学检查。该病例临床表现为颅内多发性病变,既往有尿崩症病史和散在皮肤结节,经影像学、病理活检和基因检测,最终明确诊断。其中,临床发现皮肤结节及病变部位活检术对明确诊断具有重要作用。期望该文直接、实际、生动的第一手临床资料能够提高广大临床医师和医学科研工作者对Erdheim-Chester病的认识并加深遵循“一元论”的疾病诊断与治疗原则,即尽可能用一种疾病解释多种临床表现。该病例通过详尽的病史采集、全面细致的临床检查,以及多学科之间的协作,最终明确诊断,值得借鉴。

(中国医学科学院 北京协和医学院
北京协和医院神经科 崔丽英教授)

2015年痴呆与认知障碍全国学术年会暨中美高峰论坛通知

由中国老年保健协会老年痴呆及相关疾病专业委员会(ADC)、中国微循环学会神经变性病专业委员会、中国老年保健医学研究会老年认知心理疾病分会联合主办,天津市环湖医院承办,《中国现代神经疾病杂志》协办的2015年痴呆与认知障碍全国学术年会暨中美高峰论坛拟定于2015年10月23-25日在天津梅江中心皇冠假日酒店召开。届时将邀请国内该专业领域著名专家,以及美国纽约大学神经内科、病理科和精神科Thomas Wisniewski教授和美国南佛罗里达大学老年痴呆中心首席执行官David Morgan教授进行专题报告。会议内容包括:认知功能障碍相关神经、精神和心理疾病基础与临床研究;认知功能障碍诊断与治疗新进展;认知功能障碍相关精神行为异常表现及处理;认知功能障碍相关疾病神经心理学研究;认知功能障碍相关疾病神经影像学研究;认知功能障碍相关疾病神经功能康复及非药物治疗;认知功能障碍相关疾病药物治疗、药物不良反应及药物之间相互作用;认知功能障碍患者生活质量、照料状况和照料负担、经济消耗等社会和卫生经济学问题等。欢迎全国神经科同道积极参会、踊跃投稿。

1. 征文内容 痴呆与认知功能障碍相关疾病基础与临床研究、预防、诊断与治疗、神经康复及护理的新技术和新方法。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文摘要1份,字数500~800字。请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名(第一作者和通讯作者)、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email地址。优秀论文将推荐至《中国现代神经疾病杂志》择期发表。

3. 投稿方式 会议仅接受Email投稿,稿件请发送至:neuro2015@126.com和neuro2015@163.com,并于主题中注明会议征文字样。

4. 联系方式 天津市河西区气象台路122号天津市环湖医院神经内科一病区。邮政编码:300060。联系人:岳伟,陆卉,刘帅,刘淑玲。联系电话:(022)60367885,13072266130,15022203981。Email:neuro2015@126.com,neuro2015@163.com。