

骨破坏、多尿-Paget 骨病合并 脂质肉芽肿病 1 例

潘庆鑫^{1,2,3}, 张越^{1,2,3}, 刘松涛⁴, 陈海燕^{1,2,3}, 王哲^{1,2,3}

(1.内分泌糖脂代谢与脑老化教育部重点实验室;山东第一医科大学附属省立医院内分泌代谢病科保健内分泌科, 山东 济南 250021; 2.山东省糖尿病与代谢疾病临床医学研究中心, 山东 济南 250021; 3.山东省内分泌与代谢病研究所, 山东 济南 250021; 4.山东第一医科大学附属省立医院医学影像科, 山东 济南 250021)

关键词: Paget 骨病; 脂质肉芽肿病; 中枢性尿崩症; 骨侵犯; 突眼

中图分类号: R55; R589 **文献标志码:** B

Paget 骨病又称变形性骨炎,是一种慢性良性骨骼性病,可累及一个或多个骨骼,以骨转换增加和骨重建紊乱为主要特征^[1]。脂质肉芽肿病是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症,以富含脂质的泡沫细胞侵犯骨骼及多种器官为特征^[2]。本文报道 1 例从 Paget 骨病进一步诊断为脂质肉芽肿病的青年病例,临床罕见,旨在提高临床医生对此病的认识。

1 临床资料

1.1 病史

患者,男,35岁,因“双下肢进行性疼痛伴多饮多尿 1 年余”于 2021 年 11 月 5 日入山东第一医科大学附属省立医院治疗。1 年前出现双下肢疼痛,诉晨起疼痛较重,活动后减轻,每日饮水量约 5~6 L,体质量未见减轻,既往体健。否认家族遗传病及传染病史。

1.2 体格检查

一般情况良好,双下肢股骨及骨盆有压痛,肌力 5 级,左大腿肌肉轻度萎缩,头部及四肢关节未见畸形,无驼背,无身高缩短,心肺腹查体未见阳性体征。

1.3 实验室检查

使用唑来膦酸治疗前后骨代谢指标变化见表 1。其他:血小板 $461 \times 10^9/L$ [参考值: $(125 \sim 325) \times 10^9/L$],

24 h 尿量 12 000 mL (参考值: 1 000~2 000 mL), 尿渗透压 130 mOsm/L (参考值: 600~1 000 mOsm/L), 尿比重 1.002 (参考值: 1.003~1.030), C-反应蛋白 93.1 mg/L (参考值: 0~8 mg/L), IL-6 23.25 pg/mL (参考值: 0~7 pg/mL), 血沉 62 mm/h (参考值: 0~15 mm/h), 余 24 h 尿蛋白定量、24 h 尿轻链、大便常规、糖化血红蛋白、凝血、肝炎六项、促肾上腺皮质激素、皮质醇、性激素、甲功、血清蛋白电泳、抗核抗体谱定量、血管炎抗体系列、人类白细胞抗原 B27、抗链球菌溶血素 O、类风湿因子均未见明显异常。骨密度检测: 脊柱总体、全髌关节、股骨颈的部分 T 评分均达到或低于 -2.5, 提示骨质疏松及骨折高风险。完善正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 示全身骨骼多发性高 FDG 代谢, 相应处呈混杂密度改变, 存在骨代谢异常。双侧股骨磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 平扫+增强: 双侧股骨干形态不规整, 骨髓腔内见片状长 T₁ 长 T₂ 信号, FS-T₂ WI 呈高、低信号, 以左侧为著, 边界欠清, 其内信号欠均, DWI 和 ADC 图示局部弥散受限, 增强扫描呈明显不均匀强化, 周围可见骨膜增生, 股骨周围肌束及肌束间见弧形、斑片状 FS-T₂ WI 高信号, 边界欠清, 提示双侧股骨及周围软组织异常信号, 考虑慢性复发性多灶性骨髓炎表现。双下肢动脉血管超声未见明显异常。

表1 使用唑来膦酸治疗前后骨代谢指标变化

项目	治疗前	治疗后	参考值
碱性磷酸酶/(U/L)	111	91	23~40
血钙/(mmol/L)	2.53	2.21	2.2~2.7
血磷/(mmol/L)	1.41	1.37	0.83~1.48
降钙素/(pg/mL)	3.79	1.34	0~9.52
甲状旁腺素/(pg/mL)	27.33	45.80	15~65
骨钙素 N 端中分子片段/(ng/mL)	37.76	35.67	14~42
Beat-胶原特殊序列/(ng/mL)	1.36	0.902	0~0.584
总 I 型胶原氨基端延长肽/(ng/mL)	104.1	66.22	9.06~76.24
25-羟基维生素 D/(ng/mL)	10.7	9.58	缺乏<10, 不足 10~<30, 均衡 30~<100, 中毒>100
24 h 尿磷/(mmol/24 h)	13.44	未测	23~48
24 h 尿钙/(mmol/24 h)	3.12	未测	2.5~7.5

1.4 骨髓穿刺病理检查

患者于上海交通大学医学院附属第九人民医院行骨髓穿刺病理检查。镜下所见:粒系成分和变化:以中晚幼及以下阶段粒系细胞成分为主;红系成分和变化:以中晚幼及以下阶段红系细胞成分为主;巨核系成分和变化:巨核细胞不少见,以分叶核巨核细胞成分为主;淋巴细胞和其他异常变化:无。特殊染色:过碘酸雪夫氏(schiff periodic acid shiff, PAS)染色(+)。免疫组化:CD34(血管+),MPO(粒系细胞+),E-cad(红系细胞+),CD42b(巨核系细胞+),CD20(少量B细胞散在+),CD3(少量T细胞散在+),MUM1(-),S100(-),CD30(-),CD68-PGM1(单核系细胞+),CD35(个别细胞+)。骨髓穿刺病理诊断:苏木精-伊红染色及PAS染色示骨髓三系造血细胞增生大致正常。骨髓流式未检测出明显急性白血病、非霍奇金淋巴瘤及高危骨髓增生异常综合征相关免疫表型证据。

1.5 基因检测

在患者知情同意下,采集其外周血2 mL,送百迈客医学检验实验室进行检验,提取基因组DNA,采用高通量测序技术对患者进行全外显子基因变异分析。测得患者PML基因(Chr15)存在两个杂合突变,其一为c.2170A>G(外显子7)(p.S724G)杂合突变,导致氨基酸序列在第724位的丝氨酸(S)变成了甘氨酸(G),此为错义突变,该错义突变在clinvar数据库中被归类为良性变异。另一为c.2260G>C(外显子7)(p.A754P)杂合突变,导致氨基酸序列在第754位的丙氨酸(A)变成了脯氨酸(P),此为错义突变,clinvar数据库未对该错义突变进行明确分类。SQSTM1、TGFB1、GNAS基因未发生错义突变。

1.6 鉴别诊断

患者下肢疼痛、骨骼破坏是最突出的表现,多饮多尿1年余,根据临床及实验室检查,首先与以下疾病相鉴别:①患者甲状旁腺素、碱性磷酸酶、血钙磷及尿钙磷均正常,不支持甲状旁腺功能亢进症,也不符合甲旁亢骨骼的特点;②血清蛋白电泳及体液免疫未见异常单克隆免疫球蛋白增加,且24 h尿蛋白及尿轻链均正常,骨髓穿刺及病理诊断提示苏木精-伊红染色及PAS染色示骨髓三系造血细胞增生大致正常,不符合多发性骨髓瘤的诊断;③血钙磷及肾功指标正常,不支持肾性骨营养不良的诊断;④晚发性成骨不全:一般都有儿童时期多次、多处骨折史,有明显的骨质疏松,肢骨局部缓慢增大畸形并有触痛,肿瘤样骨痂是特异的表现,根据病史和X线特征可排除;⑤进行性骨干发育异常(又称Engelmann病),表现为股骨骨膜不规则增生,骨皮质增厚,颅骨可见斑点状硬化区,基因筛查可明确诊断,该病属于常染色体显性遗传疾病,主要由于TGFB1基因的突变所致,集中在儿童期发病,患者TGFB1基因未发生突变,发病年龄不吻合,不支持该病的诊断;⑥McCune-Albright综合征:是GNAS基因突变导致的一种后天获得性疾病,属于G蛋白病的一种;骨病变和骨畸形(纤维增殖不良)、灶性骨损害呈膨胀性扩大可导致病理性骨折,面部畸形引起五官丑陋,累及颅底引起相应的内分泌异常,一般伴有性早熟,伴有皮肤色素沉着,患者激素水平未见异常,基因检测结果没有发现GNAS基因突变,而且化验结果及临床表现不支持;⑦X连锁显性遗传性低磷血症性佝偻病:该病是由于X染色体p22.1上的PHEX基因致病突变所致,成年患者大多表现为身材矮小、骨关节炎、附丽病(肌腱、韧带和关节囊钙化)和骨赘,同时伴血磷的明显下降及尿磷增多,碱性磷酸酶在

活动期增高,骨骼 X 线表现为骨干骺端呈“杯口状”典型的佝偻病表现,根据化验结果及病史可排除;
 ⑧Paget 骨病:是一种骨骼重塑加快的局限性疾病,常累及骨盆、股骨、腰椎、颅骨等,X 线的典型表现为受累骨皮质增厚、肿胀,骨小梁粗糙。最常见的临床表现是骨痛,其次为骨骼畸形、骨折、听力损失等。血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总 I 型胶原氨基端延长肽(total type I procollagen N-terminal prepeptide, tPINP)是诊断该病重要的生物学指标,两者与受累骨骼的数量有关,绝大部分 Paget 骨病患者 ALP 均有不同程度的升高,但仍有 10% 的患者该指标是正常的。与此病相关的最重要基因是 SQSTM1,近年全基因组扫描研究也发现了与 Paget 骨病相关的多种易感基因。

1.7 诊疗经过

患者院外骨痛、多饮多尿病史。入院完善相关辅助检查,尿常规提示低渗尿,垂体 MRI 示垂体后叶 T₁WI 高信号未见确切显示,垂体柄略向左偏,蝶鞍窝的后骨板有不均匀增厚(图 1),以上提示尿崩症。仔细阅片发现不均匀增厚的后骨板并未对垂体产生压迫,因此造成中枢性尿崩症的病因存疑。全身骨显像示颅骨、双侧上肢骨及腕关节、骨盆诸骨、双侧下肢骨及踝关节邻近足部骨质形态欠规整并多发核素浓聚(图 2)。X 线检查提示颅顶骨、右侧髂骨及双侧股骨上段均存在骨质破坏(图 3A~C)。虽然碱性磷酸酶指标正常,但是成骨指标 tPINP 偏高,PML 基因发生错义突变,该基因为 Paget 骨病的易

感基因,综上排除鉴别诊断后提示考虑 Paget 骨病可能。初步诊断后,给予唑来膦酸 4 mg 静脉滴注,同时给予弥凝控制尿崩症。治疗后随访该患者,其骨痛症状消失,多尿症状较前明显缓解。半年后复查 Beat-胶原特殊序列、tPINP 较前下降,且颅骨、骨盆及股骨 X 线显示受累骨骼病变较前明显好转(图 3D~F)。

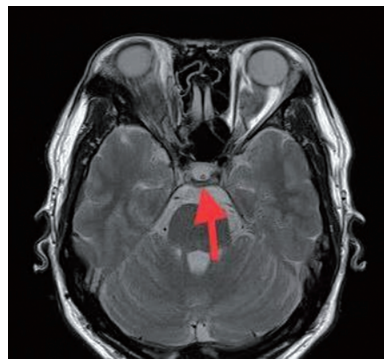


图 1 垂体 MR 平扫

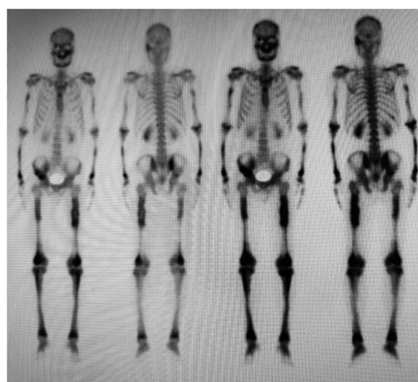


图 2 全身骨显像

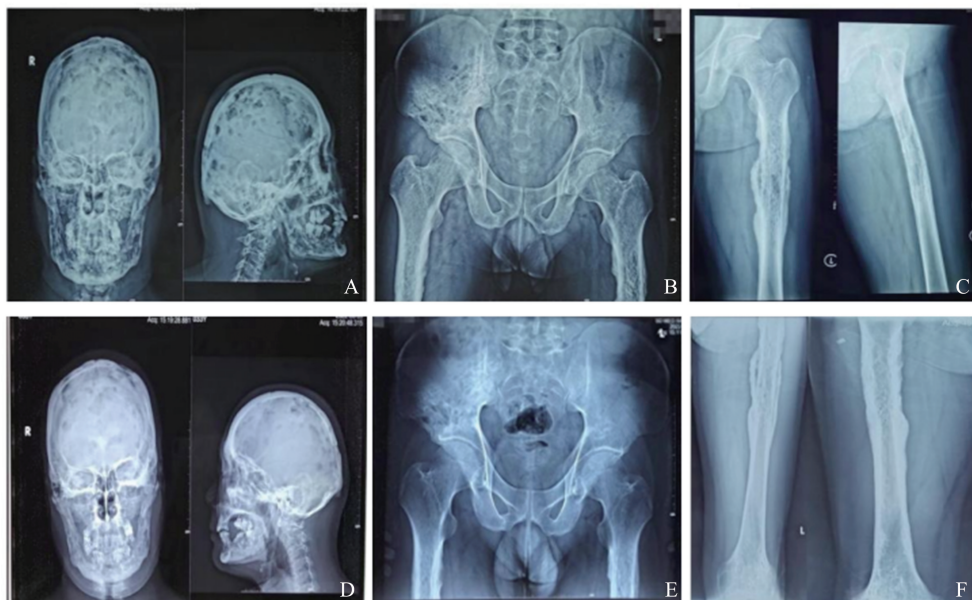


图 3 唑来膦酸治疗前(上)后(下)颅骨、骨盆、股骨 X 线表现

A: 颅顶骨存在广泛斑驳样及类圆形骨质破坏,下颌骨呈弥漫性高低混杂密度;B: 右侧髂骨体见蜂窝状骨质破坏,边缘硬化;C: 双侧股骨中上段呈筛孔样骨质破坏伴不规则骨膜增生,骨皮质增厚分层,骨髓腔增宽;D: 颅骨骨质破坏较前改善;E: 右侧髂骨骨质破坏较前改善;F: 股骨骨质破坏较前改善。

患者治疗一年后无明显诱因出现左眼眶突出及视力下降,就诊于外院行眼眶MR检查(图4)并行左眼眶病变活检术。切除组织免疫组化:CD1a(-),IgG4(个别+),CD68-KP1(+),CD68-PGM1(+),Langerin(-),Ki67(密集区5%+),CK(-),IgG(部分+),Kappa(部分+),Lambda(部分+),F8(脉管+),S100(少量+)。分子诊断结果:BRFV^{600E}基因发生突变。术后病理提示:左眼眶脂肪样组织镜下见脂肪组织及少量炎症细胞,(左区淋巴样组织)淋巴结缔组织内见慢性炎症细胞浸润,(左眼眶深部黄色肉芽肿样组织)纤维组织内见大量组织细胞浸润,局部见少量淋巴细胞灶性浸润。结合临床病史(骨痛、眼球突出、尿崩症)、免疫组化及基因检测结果考虑为脂质肉芽肿病。



图4 眼眶MR

明确脂质肉芽肿病诊断后,给予糖皮质激素加干扰素治疗,同时给予针对BRFV^{600E}基因的靶向治疗药物维莫非尼治疗,患者目前病情平稳,疾病的转归及预后仍需定期随访。

2 讨论

Paget骨病的发病率存在显著的地区差异,在北美、西欧等国家多见,在亚洲国家较为罕见,发病率随着年龄的增长而增加^[3]。Paget骨病发病原因基本是核转录因子- κ B受体活化因子配体-核转录因子- κ B受体活化因子-骨保护蛋白(osteoprotegerin, OPG)信号分子或相关基因突变,螯合体1(sequestosome 1, SQSTM1)基因最为重要,近年全基因组扫描研究也发现集落刺激因子-1、视神经蛋白、肿瘤坏死因子受体超家族成员11a、七次跨膜超蛋白家族成员4、核孔蛋白205、早幼粒细胞白血病基因(promyelocytic leukemia, PML)、OPG、含缬酪胺蛋白、锌指蛋白等基因是Paget骨病的易感基因^[4]。此外,环境因素、内分泌及自主神经功能紊乱在Paget骨病中也发挥了重要作用。本例患者进行外显子测序结果分析回示:SQSTM1基因未发生突变,而PML基因发生错义突变,有数据表明,该基因是破

骨细胞分化和骨吸收的负调节因子,PML表达减少易导致Paget骨病,并确定PML是一种新的骨代谢调节剂^[4],该患者有可能在外界因素的作用下发病。

Paget骨病病变常累及骨盆、股骨、腰椎、颅骨等,可单发或多发。骨痛是其最常见的临床表现,其次可出现骨骼畸形、骨折等。目前有案例指出,Paget骨病引起的颅骨破坏常压迫听神经、视神经,造成听力、视力损失及耳鸣等症状,也有研究表明,耳蜗囊骨结构或密度的改变也可引起听力的损失^[5]。Paget骨病的诊断主要依靠临床症状、影像学及实验室检查。本例患者存在骨痛症状,X线示双股骨上段、右侧髌骨及颅顶骨等存在多骨骨质破坏,治疗前ALP正常,成骨指标tP1NP增高,提示骨形成轻度亢进,结合PML基因发生突变,考虑Paget骨病诊断可能。

目前双膦酸盐类药物是公认的治疗变形性骨炎的首选药物,可以有效地抑制骨吸收,降低骨转换。有研究表明,它可以改善骨痛,治愈溶解性病变,使受累骨恢复至正常骨结构^[6]。有研究显示,单次强效双膦酸盐剂量足以对大多数患有Paget骨病患者进行终身治疗^[7]。本研究给予患者唑来膦酸4mg静脉滴注治疗后,骨痛症状明显缓解,运动能力如同正常人,异常骨代谢指标及受累骨病变均较前明显改善,考虑唑来膦酸治疗有效,进一步明确Paget骨病的临床诊断。

脂质肉芽肿病是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症,由Jakob Erdheim和William Chester在1930年首先报道,故命名为Erdheim-Chester病^[8]。本病好发于中老年人,男性较多,儿童少见^[9]。脂质肉芽肿病可累及全身各系统组织器官,最常见的是骨骼、眶后病变、中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统、腹膜后、皮肤,临床表现为骨痛、眼球突出、尿崩症、心包积液、呼吸困难、肾积水、认知障碍等。绝大多数患者都有骨骼受累,80%~95%的患者存在长骨骨质疏松,约40%的患者有下肢骨轻度疼痛表现^[10]。脂质肉芽肿病的骨骼受累X线主要表现为双侧对称的骨硬化,全身骨显像显示四肢对称的放射核素浓聚,典型病变表现为股骨下段及胫骨上段骨质密度增高^[11]。除四肢骨外,少数患者还可累及颅骨、颌面骨及副鼻窦区,脊柱受累较罕见^[11]。脂质肉芽肿病累及垂体可出现中枢性尿崩症^[12],是最常见的累及内分泌腺体所引起的症状^[13]。当该病首发症状为骨痛及尿崩症时,容易被误诊^[14]。

脂质肉芽肿病的诊断,需要结合临床表现、影像学特征和病理学特征,组织病理学检查结果是确诊该病的“金标准”^[8]。影像学标准:X线示双侧对

称的长骨骨干的骨硬化。全身骨显像示四肢长骨末端对称放射核素摄取。病理学:在纤维化的背景下聚集泡沫组织细胞和罕见的 Touton 巨细胞,可伴有淋巴浆细胞浸润;组织细胞免疫染色:CD68(+),CD1a(-),S-100(-);电镜无 Birbeck 颗粒。病理学发现 CD68(+),CD1a(-) 是诊断脂质肉芽肿病的必要条件。同时有文献报道,50%~100%的脂质肉芽肿病患者存在 BRAF^{V600E} 突变^[10]。本例患者双股骨上段存在骨质破坏及骨皮质硬化,全身骨显像提示多处骨骨质形态欠规整并多发核素浓聚。眼眶组织病理示纤维组织内见大量组织细胞浸润,局部见少量淋巴细胞灶性浸润;免疫染色示 CD1a(-),CD68-KP1(+),CD68-PGM1(+),S100(少量+);同时分子诊断提示 BRAF^{V600E} 基因发生突变。结合患者的临床症状、影像学及组织病理学均提示脂质肉芽肿病诊断。

脂质肉芽肿病的治疗目标主要是最大程度消除症状,降低药物的不良反应,预防终末器官功能障碍^[15]。目前的治疗方法包括糖皮质激素、干扰素、放疗等。对于存在 BRAF^{V600E} 基因突变的患者可以首选 BRAF 抑制剂维莫非尼治疗。有研究显示,BRAF^{V600E} 突变拮抗剂联合丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶抑制剂的靶向治疗有较好的治疗效果^[16]。

Paget 骨病与脂质肉芽肿病均存在骨痛症状,X线提示骨破坏。本例患者在发病初期的临床症状、实验室及影像学检查可提示 Paget 骨病可能,使用唑来膦酸治疗后症状及异常指标明显改善,进一步验证了 Paget 骨病的临床诊断。因患者发病初期拒绝完善骨活检病理检查,因此诊断脂质肉芽肿病受限。本病例提示,青年患者以尿崩症、骨痛起病时,应考虑脂质肉芽肿病的可能,并积极完善组织病理学检查及 BRAF^{V600E} 基因检测。

目前有关 Paget 骨病合并脂质肉芽肿病的病例报道较少,缺乏相关文献支持两者之间联系的研究,因此对于两种疾病之间潜在的联系了解非常有限。本例报道为将来更加深入探讨两种罕见疾病之间的关系提供了线索。

参考文献:

- [1] Tan A, Ralston SH. Paget's disease of bone[J]. QJM, 2014, 107(11): 865-869.
- [2] Patil AK, Muthusamy K, Aaron S, et al. A case of Erdheim Chester disease with central nervous system involvement[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2015, 18(3): 338-341.
- [3] Maatallah K, Ben Nessib D, Labbène E, et al. Paget's disease of bone in patients under 40 years: two case reports and review of the literature[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2021, 21(1): e127-e131.
- [4] Wani S, Daroszewska A, Salter DM, et al. The Paget's disease of bone risk gene PML is a negative regulator of osteoclast differentiation and bone resorption [J]. Dis Model Mech, 2022, 15(4): dmm049318.
- [5] Gennari L, Rendina D, Merlotti D, et al. Update on the pathogenesis and genetics of Paget's disease of bone[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 932065. doi: 10.3389/fcell.2022.932065.
- [6] Cundy T. Paget's disease of bone[J]. Metabolism, 2018, 80: 5-14. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.010.
- [7] Cundy T, Maslowski K, Grey A, et al. Durability of response to zoledronate treatment and competing mortality in Paget's disease of bone[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(4): 753-756.
- [8] Mazor RD, Manevich-Mazor M, Shoenfeld Y. Erdheim-Chester disease: a comprehensive review of the literature [J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 137-149. doi: 10.1186/1750-1172-8-137.
- [9] Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease[J]. Blood, 2020, 135(16): 1311-1318.
- [10] Papo M, Emile JF, Maciel TT, et al. Erdheim-Chester disease: a concise review [J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(12): 66.
- [11] Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era[J]. Blood, 2020, 135(22): 1929-1945.
- [12] Pan ZG, Kleinschmidt-DeMasters BK. CNS erdheim-Chester disease: a challenge to diagnose[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2017, 76(12): 986-996.
- [13] Cives M, Simone V, Rizzo FM, et al. Erdheim-Chester disease: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 95(1): 1-11.
- [14] Shekhar S, Irizarry-Caro JA, Sinaii N, et al. Pituitary imaging abnormalities and related endocrine disorders in erdheim-Chester disease[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(16): 4126.
- [15] Emile JF, Ablu O, Fraïtag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages [J]. Blood, 2016, 127(22): 2672-2681.
- [16] Nordmann TM, Juengling FD, Recher M, et al. Trametinib after disease reactivation under dabrafenib in Erdheim-Chester disease with both BRAF and KRAS mutations[J]. Blood, 2017, 129(7): 879-882.