

成人眼眶黄色肉芽肿病临床病理分析及文献复习

李桂¹, 杨艳丽², 李东海¹, 闫秀英¹

1. 兰州市第一人民医院; 2. 中国人民解放军 940 医院 病理科, 甘肃 兰州 730050

摘要: **目的** 探讨成人眼眶黄色肉芽肿病的临床病理特征、诊断、鉴别诊断及预后。 **方法** 回顾性分析 1 例 56 岁男性成人眼眶黄色肉芽肿病(adult orbital xanthogranulomatous disease AOXGD, AOXGD)患者的临床病理资料并复习相关文献进行总结。 **结果** 发现双眼睑肿物 7 年, 伴逐渐增大。巨检: 左眼上睑肿物一块, 大小 1.0 cm×0.8 cm×0.3 cm, 切面灰黄质韧, 左眼下睑肿物一块, 大小 3.0 cm×2.0 cm×0.9 cm 切面灰黄质中。镜检: 病变位于真皮及皮下组织, 见多量组织细胞浸润, 部分胞浆嗜酸性, 核偏位, 大部分组织细胞胞浆呈泡沫状, 背景伴有不等量淋巴细胞、浆细胞、多核巨细胞(Touton 巨细胞), 局部骨骼肌内见泡沫样组织细胞浸润。免疫表型: 组织细胞 CD68、CD163、TREM-1 阳性, CD1a、S-100、IgG4、Langerin 均阴性, Ki67 约 5%。BRAF V600E 基因检测无突变。 **结论** AOXGD 在临床上较为罕见, 病理分型较多, 诊断与治疗存在一定困难, 容易误诊误治。其中 AOX 亚型单纯手术切除, 预后好, ECD 亚型预后最差, 伴有 BRAF V600E 突变患者, 可用靶向药物威罗菲尼治疗。TREM-1 可能参与泡沫样组织细胞的形成, 与 AOXGD 发生相关, 有望成为 AOXGD 治疗的一个新的靶点或监测 AOXGD 复发进展的一项新指标。

关键词: 成人眼眶黄色肉芽肿病; 亚型; 免疫组化; 鉴别诊断; TREM-1

中图分类号: R365; R777.5 文献标志码: A 文章编号: 1673-3770(2024)05-0080-06

引用格式: 李桂, 杨艳丽, 李东海, 等. 成人眼眶黄色肉芽肿病临床病理分析及文献复习[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(5): 80-85. LI Gui, YANG Yanli, LI Donghai, et al. Adult orbital xanthogranulomatous disease with clinicopathological analysis report and literature review[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(5): 80-85.

Adult orbital xanthogranulomatous disease with clinicopathological analysis report and literature review

LI Gui¹, YANG Yanli², LI Donghai¹, YAN Xiuying¹

Department of Pathology, 1. The First People's Hospital; 2. China People's Liberation Army Hospital 940, Lanzhou 730050, Gansu, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinicopathological features, diagnosis, differential diagnosis and prognosis of adult orbital xanthogranulomatous disease. **Methods** The clinical and pathology data of one 56 year old male patient with Adult orbital xanthogranulomatous disease(AOXGD) were retrospectively analyzed, along with a review and summarize of the relevant literatures. **Results** The patient was male, 56 year old. Both eyelid masses were found for 7 years, with gradual enlargement. Giant examination: a upper eyelid mass of the left eye, size 1.0 cm×0.8 cm×0.3 cm, section surface gryxanthin tough, left eye eyelid mass, size 3.0 cm×2.0 cm×0.9 cm section gryxanthin. Microscopy: The lesion is located in the subcutaneous tissue with multiple histiocytic infiltration, Partly acidophilic and biased, the majority of histiocytes were foamy, Background with unequal amounts of lymphocytes, plasma cells, multinucleated giant cells (Duton cells), and foamy id histiocytic infiltration in local skeletal muscle. Immunophenotype: histiocytes were positive for CD68 and CD163, TREM-1 negative for CD1a, S-100 and Lahrin-, about 5% Ki67. BRAF V600E gene detection without mutation. **Conclusion** AOXGD is relatively rare in clinical practice, with multiple pathological subtypes, making diagnosis and treatment difficult and prone to misdiagnosis and mistreatment. Among them, AOX subtype with simple surgical resection has a good prognosis, while ECD subtype has the worst prognosis. Patients with BRAF V600E mutation can be treated with targeted drug Verofinib. TREM-1 may participate in the formation of foam like tissue cells and be related to the occurrence of AOXGD. It is expected to become a new target for AOXGD treatment or a new indicator for monitoring the recurrence and progress of AOXGD.

Key words: Adult orbital xanthogranulomatous disease; Subtype; Immunohistochemistry; Differential diagnosis; TREM-1

成人眼眶黄色肉芽肿病(adult orbital xanthogranulomatous disease AOXGD, AOXGD)是一组

以非朗格汉斯组织细胞增生为特征的疾病, 较为罕见。组织细胞增生症的分类非常复杂, 分为 3 种类

收稿日期: 2024-01-04

基金课题: 兰州市卫生健康行业科研项目(A2023026)

通信作者: 杨艳丽. E-mail: a06974723@163.com

型, I型是朗格汉斯细胞组织增生症(langerhans cell histiocytosis, LCH); II型 NLCH; III型是恶性组织细胞增生症(malignant histiocytosis)^[1]。AOXGD属于II型,以泡沫样组织细胞及 Touton 巨细胞为主,包括4种亚型,分别是成人起病的黄色肉芽肿(adult-onset xanthogranuloma, AOX)、成人起病的眶周黄色肉芽肿合并哮喘型(adult-onset asthma and periorcular xanthogranuloma, APOX)、坏死性黄色肉芽肿(necrobiotic xanthogranuloma, NBX)、脂质肉芽肿病(Erdheim-Chester disease, ECD)^[2],其中 AOX 亚型手术单纯切除,预后相对较好。ECD 亚型预后最差,伴有全身多系统多脏器受累,通常是致命性的。BRAF V600E 基因突变患者,可用靶向药物威罗菲尼治疗。及时准确的分型诊断及治疗,可不影响患者的视力及生命。本文分析研究 1 例 AOXGD 的临床病理特征、诊断、鉴别诊断及治疗预后,并复习相关文献,以提高临床与病理医师对该疾病的认识。

1 材料与方法

1.1 临床资料

患者男,56岁,发现双眼睑肿物7年,伴逐渐增大,偶有局部压痛症状,于2021年3月17日就诊兰州市第一人民医院眼科。专科检查双眼上眼睑近内眦处可见淡红色肿物,左侧约1.0 cm×0.3 cm,右侧约0.5 cm×0.2 cm,双眼下眼睑可见一大约4.0 cm×0.5 cm 带状红色肿物,活动度差(图1)。眼眶MRI:双眼上下眼睑呈均匀轻-中度强化,上眼睑内侧见结节样异常信号影,中度强化,界限模糊。双侧上下眼睑皮下软组织肿胀,上眼睑内侧结节影,考虑肉赘可能。于2021年3月22日在神经阻滞麻醉下行“双眼睑肿物切除+筋膜组织瓣形成+眶膈修补+游离植皮睑成形术”,术中见肿物呈淡黄色,质硬,边界欠清,与周围组织粘连。



图1 AOXGD, AOX 亚型患者
Figure 1 AOXGD, the patient of AOX subtype

1.2 方法

免疫组化标本经4%中性甲醛液固定、常规脱水、石蜡包埋、4 μm 厚切片,采用 EnVision 两步法行免疫组织化学染色。所选一抗包括 CD68、CD163、CD1a、S-100、IgG4、Langerin 及 Ki67,一抗及二抗均购自 DaKo 公司。TREM-1 兔抗人单克隆抗体购自英国 Abcam 公司,以已知阳性组织作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。BRAF V^{600E} 突变检测采用厦门艾德人类 BRAF V^{600E} 突变检测试剂盒,用 ARMS-PCR 法检测突变情况。

2 结果

2.1 巨检

左眼上睑肿物一块,大小 1.0 cm×0.8 cm×0.3 cm,切面灰黄质韧,左眼下睑肿物一块,大小 3.0 cm×2.0 cm×0.9 cm,切面灰黄质中。

2.2 镜检

病变位于真皮及皮下组织,界限不清(图2A)。病变主体为较多组织细胞浸润,一些组织细胞胞浆丰富嗜酸,核偏位(图2B)。大部分组织细胞胞浆呈泡沫状,背景伴有不等量淋巴细胞、浆细胞(图2C)及多核巨细胞(Touton 巨细胞)(图2D)。小灶碎片状坏死(图2E)。

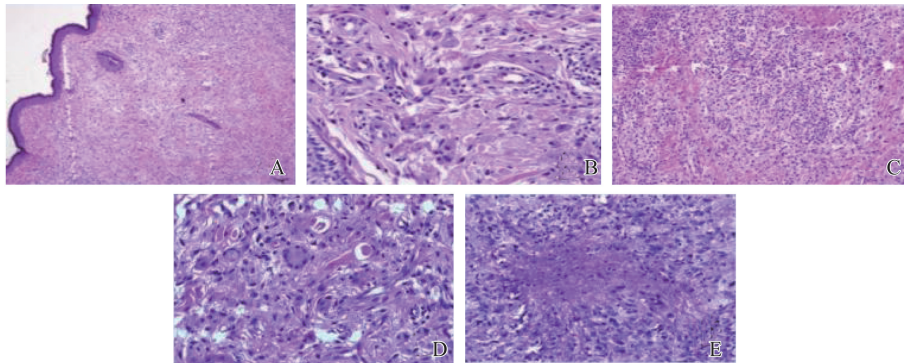


图2 病理学特征

A: 泡沫样组织细胞浸润(HE ×100); B: 核偏位的组织细胞(HE ×400); C: 淋巴细胞、浆细胞浸润(HE ×200); D: Touton 巨细胞(HE ×400); E: 小灶碎片状坏死(HE ×200)

Figure 2 pathological features

A: Foamy tissue cells infiltration(HE ×100); B: Tissue cells with nuclear deviation(HE ×400); C: Lymphocytes and plasma cells infiltration(HE ×200); D: Touton giant cells(HE ×400); E: Piecemeal necrosis of small lesions(HE ×200)

2.3 免疫组化及分子检测结果

组织细胞表达 CD163 (图 3A)、CD68 (图 3B)、TREM-1 (图 3C), 不表达 CD1a、S-100、

IgG4、Langerin、Ki67 约 5%。BRAF V^{600E} 基因检测未发现突变。

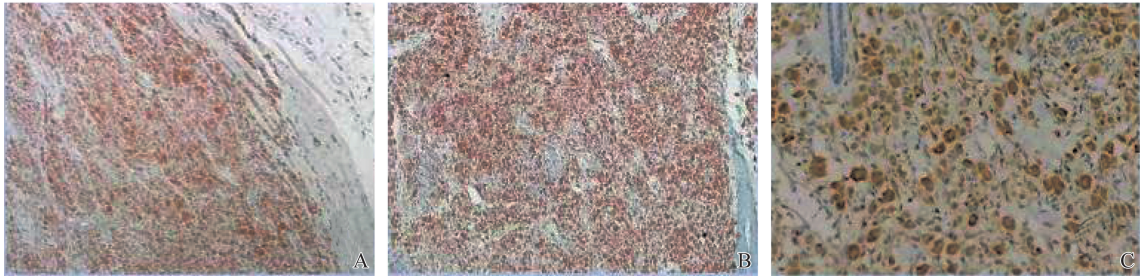


图 3 免疫组化 EnVision 法

A:组织细胞 CD163+(EnVision 法×100);B:组织细胞 CD68+(EnVision 法×200);C:泡沫状组织细胞 TREM-1+(EnVision 法×200)

Figure 3 Immunohistochemistry EnVision method

A: CD163 is positive in histiocytes(EnVision method×100); B: CD68 is positive in histiocytes(EnVision method×200); C:TREM-1 is positive in foamy tissue cells (EnVision method×200)

2.4 病理诊断

成人型眼眶黄色肉芽肿病(AOXGD),AOX 亚型。

3 讨论

AOXGD 常首诊于眼科,可表现为眼眶局部发病,也可表现为眼眶疾病合并全身系统性疾病。四种亚型中仅有 AOX 表现为眼眶病变,而无其他器官受累及全身性疾病。病理形态一致表现为黄色肉芽肿,以吞噬脂质的非朗格汉斯组织细胞(泡

沫细胞)增生为主要特征,均见 Touton 巨细胞,伴有不同程度的淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化,且泡沫组织细胞浸润皮下组织,眼轮匝肌、提上睑肌和眶脂肪等眼周组织,病变边界不清^[3]。本例患者发病 7 年来,只表现为双眼睑肿胀,未发生全身性病变,结合病理组织形态,最终确诊为 AOX 亚型。AOXGD 自报道以来,国内外共有文献报道 17 例 AOX 亚型(包括本例),临床病理资料见表 1。

表 1 文献报道 AOX 亚型的临床病理资料

Table 1 Clinical and pathological data of reported cases with AOX Subtype

文献	例数	性别	年龄(岁)	临床表现	全身及泪腺病变	治疗	随访(月)
王玉川等 ^[3]	3	女	47	双眼上睑肿胀	伴泪腺肿大	手术+口服醋酸泼尼龙片	120,无复发
		女	47	双眼上睑肿胀	伴泪腺肿大	手术+口服醋酸泼尼龙片	120,无复发
		女	63	右眼上睑肿胀,皮肤呈黄色或淡黄色	伴泪腺肿大	手术切除	120,无复发
王婷婷等 ^[9]	4	女	53	双眼眼睑肿胀,皮肤发黄,触及肿物	伴泪腺肿大	糖皮质激素治疗无效后手术切除	24,无复发
		男	48	左眼睑肿胀,局部皮肤发黄,触及肿物	伴泪腺肿大	手术切除	24,无复发
		女	73	右眼睑皮肤隆起,眶缘下触及硬性肿物	无	手术切除	24,无复发
		女	46	左眼睑肿胀.触及肿物	伴泪腺肿大	糖皮质激素治疗无效后手术切除	6,复发
赵茨等 ^[10]	3	男	58	右眼球突出 5a,加重伴左眼球突出 1 年	无	手术+糖皮质激素治疗	24,无复发
		女	63	双眼睁眼困难 10 月	无	手术+糖皮质激素治疗	12,无复发
		女	52	双眼眶肿胀伴疼痛 5 月	无	手术+糖皮质激素治疗	60,无复发
Kiratli 等 ^[27]	6	男	29	上眼睑肿胀,皮肤呈黄色	无	手术+类固醇治疗	29,无复发
		女	56	眼睑肿胀,皮肤呈黄色	无	手术切除	155,无复发
		男	56	眼睑肿胀,皮肤呈黄色	伴泪腺肿大	手术+类固醇治疗	48,无复发
		男	75	眼睑肿胀,皮肤呈黄色	伴泪腺肿大	手术+类固醇治疗	52,无复发
		男	57	上眼睑肿胀,皮肤呈黄色	伴泪腺肿大	手术+类固醇治疗	62,无复发
		男	55	复视	无	手术+类固醇治疗	23,无复发
本例	1	男	56	双眼睑肿胀,触及肿物,活动度差	无	手术切除	25,无复发

由表 1 看出,患者年龄分布 29~75 岁,中位年龄 54 岁;男性 8 例,女性 9 例;其中 9 例伴泪腺肿大,除 1 例术后 6 个月眼部不适,激素治疗好转外,其余术后均无复发。本例患者为 56 岁男性,未见泪腺病变,单纯手术切除后随访 25 个月无复发,说明 AOX 亚型伴或不伴泪腺病变与其治疗及预后无相关性,均应采取手术治疗,且预后相对较好。

AOXGD 发病年龄在 17~85 岁,无性别差异,男女均可发病,且发病机制不明。目前认为黄色肉芽肿性疾病继发于游离组织巨噬细胞的反应性增殖,但有文献指出可能与病毒诱导和染色体异常有关^[4]。曾有报道在幼年性黄色肉芽肿病中,染色体异常可造成遗传缺陷,这些畸变是细胞对环境因子(如病毒)反应的结果,随后引发组织细胞的增殖^[5]。值得注意的是,本例 TREM-1 在泡沫组织细胞中表达,髓系细胞触发受体-1(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)是免疫球蛋白超家族成员之一,表达于中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞表面,能激活炎症风暴,起到放大炎症反应的作用^[6-8],故推测 AOXGD 是否与炎症有关,亦或是促进了 AOXGD 中泡沫细胞的形成,文献未有报道,有待更多病例研究证实。

虽然 AOXGD 四种亚型的病理组织形态大致相似,均表现为以泡沫样组织细胞及 Touton 巨细胞为主要特征,但各亚型又有其独特的临床及病理特征。AOX 亚型只表现为眼睑肿胀,眼眶皮肤发黄变粗隆起,可触及皮下结节^[9],显微镜下见真皮及皮下较多组织细胞浸润,组织细胞胞浆泡沫状,累及并破坏横纹肌,背景伴有淋巴细胞、浆细胞、多核巨细胞(Touton 巨细胞)、散在嗜酸性浸润,可有淋巴滤泡形成^[10]。本例可见多量泡沫状组织细胞浸润,背景见淋巴细胞、浆细胞、杜顿巨细胞浸润,但无淋巴滤泡形成。王玉川等^[3]报道了 3 例 AOX 眼眶病变均有淋巴滤泡形成,且都伴有 IgG4+浆细胞浸润及泪腺病变。其中 1 例的泪腺病变表现为 IgG4-RD 的病理特征,2 例的泪腺病变表现为滤泡状淋巴组织增生,本例未见泪腺病变及 IgG4+浆细胞。推测眼眶病变有无淋巴滤泡的形成与伴随泪腺病变及 IgG4-RD 相关。故临床医师不可忽略 AOXGD 病理报告中的淋巴滤泡描述,为诊断伴发疾病提供线索。

AAPOX 亚型,临床表现为双眼睑局部隆起至硬化的黄色斑块侵犯周围脂肪内腺及眼外肌,大多数患者合并哮喘及伴有慢性鼻窦炎,血清学嗜酸性粒细胞及 IgE 蛋白水平升高^[11]。有学者研究指出 AAPOX 可能与 IgG4 相关性疾病有关^[12],Asprouds

等^[13]对 8 篇国外文献的 14 例 AAPOX 合并 IgG4-RD 患者进行了分析,除眼部表现外,均有系统性疾病,包括哮喘、泪腺和腮腺肿大,宫颈的淋巴结病、硬化性胰腺炎和硬化性胆管炎。IgG4-RD 是近年来逐渐被认识的一类相对少见、与淋巴细胞密切相关的系统性疾病,IgG4-RD 可累及一个或多个器官,当累及眼部组织时,则称为 IgG4 相关性眼病(IgG4-ROD),大多数眼附属器组织均可受累,如泪腺、眼外肌、眼眶脂肪组织。血清 IgG4 水平升高及组织中有大量 IgG4 阳性浆细胞浸润具有较高的诊断价值^[14]。AAPOX 显微镜下眶周除有泡沫细胞和 Touton 巨细胞浸润外,还伴随脂膜炎、淋巴滤泡、纤维化、静脉炎及嗜酸性粒细胞浸润^[3]。本例组织中未见脂膜炎、淋巴滤泡及嗜酸性粒细胞浸润,IgG4 阴性,且无合并症,不支持 AAPOX 亚型及 IgG4-RD 的诊断。

NBX 亚型:最常累见双侧眼睑、眼眶前段及眶周组织,病灶起初为局限的黄色瘤样肿块,随着病程进展,超过 40% 患者皮肤病灶出现溃疡^[15]。常合并副蛋白血症、多发性骨髓瘤、淋巴瘤等。显微镜下见真皮内多量组织细胞浸润,累及并破坏横纹肌,组织伴有大片坏死^[10]。本例发现小灶碎片状坏死,故不知 AOX 亚型和 NBX 亚型是否有相关性,亦或是同一个亚型的两段病程过渡,文献未曾报道。

ECD 亚型,预后最差。由 Jakob Erdherim 和 William-Chester 于 1930 年首次报道,自报道以来,目前已知病例约 1 500 例^[16],非常罕见,发病机制不明,80% 以上存在 MAPK 通路的激活突变,主要为 BRAF V^{600E} 突变^[17]。赵莹等^[10]研究了 3 例 AOX, BRAF V^{600E} 基因均为野生型,本例行 BRAF V^{600E} 基因检测为野生型,与文献报道一致。镜下组织形态同 AOX 亚型,但纤维化的比例通常比其他亚型高。ECD 眼眶病变呈弥漫性,侵犯眼球内结构,导致失明。最显著特征是全身多系统多脏器受累。因此在诊断 AOXGD 时,当发现双眼眶区弥漫性病变时,应全身仔细检查,警惕 ECD。

免疫组化在 AOXGD 的诊断中是必不可少的辅助检查。四种亚型免疫组化一致表现为组织细胞 CD68、CD163 阳性,CD1a、S-100、Langerin 阴性,王婷婷等^[9]报道过 4 例 AOX 亚型,其中 1 例 CD68 阴性,1 例 S-100 阳性,但未明确阐述具体机制。本例 CD68 阳性、S-100 阴性,符合绝大多数的 AOXGD 免疫表型,但 TREM-1 阳性,在以往的 AOXGD 病例及文献中未曾报道。TREM-1 通常表达于单核细胞、巨噬细胞表面,其激活与单核细胞募集、泡沫细

胞形成直接相关^[6-8],从而推测 TREM-1 可以促进 AOXGD 进展及复发。此外 TREM-1 在肿瘤相关巨噬细胞中高表达,可增加肿瘤的侵袭性和复发,是患者预后的独立预测因子^[18]。

AOXGD 需与以下疾病鉴别:①朗格汉斯组织细胞增生症(langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种朗格汉斯细胞克隆性增生的局限性或系统性疾病,好发于儿童和青少年。镜下主要表现为朗格汉斯组织细胞、泡沫细胞、多核巨细胞,伴淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润。朗格汉斯组织细胞中等大小,呈上皮样,胞质嗜酸性,核圆形或卵圆形,可见核沟及核折叠,似咖啡豆样。免疫组化 S-100、CD1a 及 Langerin 阳性,可助鉴别。②黄色瘤:多见于中老年女性,大多存在高脂血症。镜下表现为大量泡沫组织细胞异常聚集,但无 Touton 巨细胞,且临床表现与 AOXGD 明显不同。双眼上睑对称性分布黄色隆起斑块,可波及下眼睑,边界清,触之柔软,进展缓慢,手术切除愈后良好。本例患者初次误诊为黄色瘤伴肉芽肿形成,经与主管医生沟通,查看患者眼睑皮肤表现,最终确诊为 AOXGD (AOX 亚型)。③IgG4 相关性眼病:常有眼睑肿胀伴有泪腺及全身多器官的受累,多数患者以双侧泪腺无痛性肿大就诊^[19]。血清 IgG4 水平升高,组织器官可见大量 IgG4 阳性浆细胞弥漫性浸润,间质内不同程度的纤维化和闭塞性静脉炎,可与 AOXGD 鉴别。④幼年性黄色肉芽肿:常发生于婴幼儿,具有自限性,除了头颈部皮肤受累外,还可伴有眼睛自发性前房积血、青光眼和葡萄膜炎等症状^[20]。⑤结核:与 NBX 亚型出现组织坏死时鉴别,结核为类上皮细胞增生伴中央干酪样坏死,散在一些朗格汉斯巨细胞,一般无泡沫样组织细胞,抗酸染色可查见抗酸杆菌。

AOXGD 的治疗根据不同的亚型选择相应的策略,包括糖皮质激素和免疫抑制剂、化疗、手术切除和放疗等^[21-22], AOX 治疗方式是手术单纯切除。Maeng 等^[23]曾报道 1 例罕见 AOX 未经特殊治疗,20 年观察期间自身消退,因此支持对不损坏眼功能的局限性 AOX 是否可试行长期观察,有待进一步研究。本例患者行眼睑局部手术切除,随访至今无复发。

对于病变组织中 TREM-1 蛋白的表达,有望成为一个新的靶点进行治疗或预防复发进展。其他 3 种亚型,由于伴发其他器官或全身系统的疾病,有文献提出激素联合免疫抑制剂治疗,可能有控制作用^[24]。ECD 对具有 BRAF V^{600E} 突变患者,可用靶向药物威罗菲尼治疗,取得良好疗效^[25-26]。

总之, AOXGD 在临床上罕见,分型较多,四种

亚型组织学形态基本相似,均表现为泡沫状组织细胞、Touton 巨细胞、淋巴细胞、浆细胞浸润,各亚型治疗和预后又有很大差异,诊断与治疗存在一定的困难。病理特征要结合临床表现、影像、实验室检查,尤其是并发全身系统器官病变时,应详细询问病史,仔细检查,进行正确诊断和规范治疗。

参考文献:

- [1] 廖静雯, 陈敏, 李娜, 等. 累及喉部的进行性结节性组织细胞增生症 1 例并文献复习[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(4): 35-39. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.140
LIAO Jingwen, CHEN Min, LI Na, et al. Laryngeal involvement in progressive nodular Histiocytosis: a case report with literature review[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2021, 35(4): 35-39. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.140
- [2] Ortiz Salvador JM, Subiabre Ferrer D, Pérez Ferriols A. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit: clinical presentations, evaluation, and management[J]. Actas Dermosifiliogr, 2017, 108(5): 400-406. doi:10.1016/j.ad.2016.12.005
- [3] 王玉川, 李静, 林锦镛. 成人眼眶黄色肉芽肿伴泪腺反应性淋巴组织增生的临床病理学特征[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(9): 682-687. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20220128-00037
WANG Yuchuan, LI Jing, LIN Jinyong. The clinicopathological features of adult orbital xanthogranulomatous disease with lacrimal gland reactive lymphoid hyperplasia[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2022, 58(9): 682-687. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20220128-00037
- [4] Kerstetter J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: a review with emphasis on etiology, systemic associations, diagnostic tools, and treatment[J]. Dermatol Clin, 2015, 33(3): 457-463. doi:10.1016/j.det.2015.03.010
- [5] Scappaticci S, Danesino C, Rossi E, et al. Cytogenetic abnormalities in PHA-stimulated lymphocytes from patients with Langerhans cell Histiocytosis[J]. Br J Haematol, 2000, 111(1): 258-262. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02313.x
- [6] Du C, Peng LJ, Kou GJ, et al. Assessment of serum sTREM-1 as a marker of subclinical inflammation in diarrhea-predominant patients with irritable bowel syndrome[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(5): 1182-1191. doi:10.1007/s10620-018-5002-y
- [7] Klesney-Tait J, Keck K, Li XP, et al. Transepithelial migration of neutrophils into the lung requires TREM-1[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 138-149. doi:10.1172/JCI64181
- [8] Arts RJ, Joosten LA, van der Meer JW, et al. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pat-

- tern recognition receptors [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93 (2): 209-215. doi:10.1189/jlb.0312145
- [9] 王婷婷, 林婷婷, 刘勋, 等. 眼眶成人型黄色肉芽肿的临床分析[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(5): 381-386. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.05.013
WANG Tingting, LIN Tingting, LIU Xun, et al. Clinical analysis of adult onset orbital xanthogranuloma [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2019, 55(5): 381-386. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.05.013
- [10] 赵莹, 蔡凤梅, 刘辉, 等. 成人型眼眶黄色肉芽肿病 5 例临床病理特征分析[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(1): 158-162. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.35
ZHAO Ying, CAI Fengmei, LIU Hui, et al. Clinicopathological characteristics of 5 cases of adult orbital xanthogranulomatous disease [J]. *International Eye Science*, 2022, 22(1): 158-162. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.35
- [11] Cavallazzi R, Hirani A, Vasu TS, et al. Clinical manifestations and treatment of adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma [J]. *Can Respir J*, 2009, 16(5): 159-162. doi:10.1155/2009/103241
- [12] London J, Martin A, Soussan M, et al. Adult Onset Asthma and Periocular Xanthogranuloma (AAPOX), a Rare Entity With a Strong Link to IgG4-Related Disease: An Observational Case Report Study [J] *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(43): 1916. doi: 10.1097/MD.0000000000001916
- [13] Asproudis I, Kanari M, Ntountas I, et al. Successful treatment with rituximab of IgG4-related disease coexisting with adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma [J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(4): 671-677. doi: 10.1007/s00296-019-04409-2
- [14] 谢洪彬, 杨美娜, 陈青山, 等. IgG4 相关性眼病伴继发性青光眼病例分析 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(2): 99-102. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.354
XIE Hongbin, YANG Meina, CHEN Qingshan, et al. Analysis of immunoglobulin G4-related ophthalmic disease associated with secondary glaucoma [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2018, 32(2): 99-102. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2017.354
- [15] Balagula Y, Straus DJ, Pulitzer MP, et al. Necrobiotic xanthogranuloma associated with immunoglobulin m paraproteinemia in a patient with Waldenström macroglobulinemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): e305-e307. doi:10.1200/JCO.2010.32.4921
- [16] Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease [J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1311-1318. doi:10.1182/blood.2019002766
- [17] 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
- [18] Bosco MC, Raggi F, Varesio L. Therapeutic potential of targeting TREM-1 in inflammatory diseases and cancer [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(41): 6209-6233. doi: 10.2174/1381612822666160826110539
- [19] 王洋, 周慧芳, 范先群. 免疫球蛋白 G4 相关性眼眶病的临床研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(5): 852-855. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.15
WANG Yang, ZHOU Huifang, FAN Xianqun. Current clinical research of immunoglobulin G4-related orbital disease [J]. *International Eye Science*, 2016, 16(5): 852-855. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.5.15
- [20] Haroche J, Abla O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai-Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim-Chester disease [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 571-578. doi:10.1182/asheducation-2015.1.571
- [21] Kerstetter J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: a review with emphasis on etiology, systemic associations, diagnostic tools, and treatment [J]. *Dermatol Clin*, 2015, 33(3): 457-463. doi:10.1016/j.det.2015.03.010
- [22] Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa; new immunohistochemical findings and clinical review [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(5): 602-608. doi:10.1136/bjo.2005.085894
- [23] Maeng MM, Godfrey KJ, Jalaj S, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit: case report of spontaneous regression and review of treatment modalities [J]. *Orbit*, 2020, 39(1): 31-37. doi:10.1080/01676830.2019.1590421
- [24] Bijlsma WR, van den Bosch WA, van Daele PLA, et al. Azathioprine and prednisone combination treatment for adult periocular and orbital xanthogranulomatous disease [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(3): e278-e282. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01726.x
- [25] Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease [J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1311-1318. doi:10.1182/blood.2019002766
- [26] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-mutated Erdheim-Chester disease [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(5): 411-418. doi:10.1200/JCO.2014.57.1950
- [27] Kiratli H, Kiliç M, Tarlan B, et al. Adult orbital xanthogranulomas: clinical features and management [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2015, 25(4): 288-292. doi:10.5301/ejo.5000555