

# 成人眼眶黄色肉芽肿病的临床研究进展

张嘉莹<sup>1</sup>, 李 瑾<sup>2</sup>

基金项目:上海市科委自然科学基金(No. 16ZR1419600)

作者单位:<sup>1</sup>(200025)中国上海市,上海交通大学医学院;

<sup>2</sup>(200011)中国上海市,上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

作者简介:张嘉莹,在读博士研究生,研究方向:眼表疾病、眼眶病、眼整形。

通讯作者:李瑾,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:眼表疾病、眼眶病、眼整形。abcd1971206@126.com

收稿日期:2017-07-27 修回日期:2017-10-25

## Clinical advances in adult orbital xanthogranulomatous disease

Jia-Ying Zhang<sup>1</sup>, Jin Li<sup>2</sup>

Foundation item: Shanghai Science and Technology Commission Natural Science Foundation (No. 16ZR1419600)

<sup>1</sup>Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Correspondence to: Jin Li. Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China. abcd1971206@126.com

Received: 2017-07-27 Accepted: 2017-10-25

### Abstract

• Adult orbital xanthogranulomatous disease is a group of rare orbital and ocular adnexal disorders, which is classified as class II non-Langerhans histiocytic proliferations. This disease can be classified into 4 subtypes based mainly on systemic involvement: adult-onset xanthogranuloma, necrobiotic xanthogranuloma, Erdheim-Chester disease and adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. Diagnosis depends on its characteristic clinical manifestations and pathologic features. Therapeutic approaches are derived from anecdotal evidences, which include corticosteroid, immunosuppressive agent, surgical debulking and chemotherapy. The management of this disease varies with different subtypes, as well as associated systemic presentations. This review summarizes advances of etiopathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: adult orbital xanthogranulomatous disease; necrobiotic xanthogranuloma; Erdheim-Chester disease; IgG4-related ophthalmic disease

Citation: Zhang JY, Li J. Clinical advances in adult orbital

xanthogranulomatous disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(12):2274-2277

### 摘要

成人眼眶黄色肉芽肿病是一种较罕见的眼眶和眼附属器疾病,属于非朗格汉斯组织细胞增多病(II型),分为四个亚型:成人起病的黄色肉芽肿、坏死性黄色肉芽肿、Erdheim-Chester病和成人起病的眶周黄色肉芽肿合并哮喘型。该病的诊断依靠临床表现和病理特征。治疗多为经验性,根据临床分型和表现的不同选择合适的治疗策略,主要为糖皮质激素、免疫抑制剂和手术治疗等。本文就该病的发病机制、临床分型、诊断和治疗的研究进展进行综述,以期为该病的临床诊治提供参考。

关键词:成人眼眶黄色肉芽肿病;坏死性黄色肉芽肿;Erdheim-Chester病;IgG<sub>4</sub>相关性眼病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.20

引用:张嘉莹,李瑾.成人眼眶黄色肉芽肿病的临床研究进展.国际眼科杂志 2017;17(12):2274-2277

### 0 引言

成人眼眶黄色肉芽肿病(adult orbital xanthogranulomatous disease, AOXGD)是一种少见且病因和发病机制不明的非朗格汉斯组织细胞增多病(II型),以脂质丰富的非朗格汉斯组织细胞增生、Touton巨细胞的病理表现为特征。病变常发生于眼睑皮肤、泪腺、眶周组织等眼附属结构,部分可累及骨、心肺等其他器官和组织。该病根据累及范围和临床特征可分为以下四个亚型<sup>[1-2]</sup>:成人起病的黄色肉芽肿(adult-onset xanthogranuloma, AOX)、坏死性黄色肉芽肿(necrobiotic xanthogranuloma, NBX)、Erdheim-Chester脂质肉芽肿病(Erdheim-Chester disease, ECD)和成人起病的眶周黄色肉芽肿合并哮喘型(adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma, AAPOX),见表1。成人眼眶黄色肉芽肿病临床上较少见,根据全球现有的病例报道来看,该病可发生于17~85岁人群,男女发病率无显著差异。NBX为其最常见亚型,其次是ECD和AAPOX,而AOX相对最少<sup>[1]</sup>。

### 1 发病机制

目前关于AOXGD的致病机制仍不明确,研究也较少。1971年Balfour等<sup>[3]</sup>报道1例幼年型黄色肉芽肿患者(11周龄的男婴),从其累及的唾液腺组织中发现了巨细胞病毒的感染征象。无独有偶,Vasconcelos等<sup>[4]</sup>在2001年于幼年型黄色肉芽肿的口腔病灶中用免疫组织化学的方式证实了巨细胞病毒抗原存在于组织细胞中。这些发现提示黄色肉芽肿病的致病因素可能与病毒感染有关。此外,在幼年型黄色肉芽肿的组织和外周血中还

表1 AOXGD 的临床分型和特征

亚型	发病部位和合并症	预后	治疗
AOX	仅眼睑、眼眶前段	好	自限性,手术切除
AAPOX	眼眶前段;淋巴结对病、成人起病的哮喘	好,较少合并眶外病变	糖皮质激素+手术
NBX	眼眶前段伴溃疡;副蛋白血症、多发性骨髓瘤、淋巴瘤	较差	糖皮质激素+免疫抑制剂,手术不推荐
ECD	眼眶前后段;长骨、心肺、腹膜后腔	差;血液、心肺累及;病死率高(66%)	糖皮质激素+免疫抑制剂

发现染色体不稳定。因此有学者推测,染色体异常可造成遗传缺陷,抑或是这些畸变是细胞对环境因子(如病毒)反应的结果,随后启动组织细胞的增殖<sup>[5]</sup>。AOXGD 的亚型 AAPOX 的临床特点之一为,并发成人起病的支气管哮喘,也有学者推测该病与全身免疫系统紊乱有关。NBX 中超过 80% 的患者合并副蛋白血症,主要为 IgG 单克隆丙种球蛋白病,这一特点也引发学者们猜想,认为副蛋白可能为主要的致病因子,或作为促进巨细胞肉芽反应的辅因子<sup>[6]</sup>。总体而言,无论是哪一亚型,关于 AOXGD 明确的发病机制目前尚不清楚。

## 2 临床表现

成人眼眶黄色肉芽肿病眼部的临床表现与眼睑黄色瘤相似,但眼睑黄色瘤多表现为单侧或双侧近内眦处眼睑皮肤的黄色肿块,边界清,皮下脂质明显。AOXGD 表现为双眼睑皮肤局限或弥漫的黄色浸润,通常高出皮面,伴双眼上睑和(或)下睑无痛性水肿,另可出现泪腺肿大、泪腺脱垂、干眼等体征(图1)。眼睑黄色瘤与 AOXGD 可根据病理学特征进一步鉴别。

AOX 累及的范围仅限于眼睑的皮肤和皮下组织,通常表现为眼睑黄色瘤样改变,可伴眼睑浮肿,没有其他组织器官的病变。此亚型相比其他亚型的区别主要在于它的局限性和自限性,通常不需要激进的治疗措施,可手术切除局部病灶<sup>[1]</sup>。

NBX 除眼眶外,可累及全身多个组织,如心脏、呼吸道、脾脏、肾脏、卵巢、肝脏、骨骼肌和中枢神经系统。最常累及双侧眼睑、眼眶前段和眶周组织,病灶最初为局限的黄色瘤,随着病程进展,超过 40% 的患者皮肤病灶出现溃疡,溃烂面积从 0.3cm<sup>2</sup> 至最大 25cm<sup>2</sup> 均有报道<sup>[7]</sup>。最常见的病变部位为眶周,可侵犯任一侧眼睑,超过 80% 的患者合并面部、躯干或四肢其他部位的皮肤病灶<sup>[8]</sup>。约 80% 的患者合并全身免疫系统障碍,即单克隆副蛋白血症(绝大多数为 IgG 丙种球蛋白血症)、低补体血症和冷球蛋白血症,部分患者合并恶性血液系统疾病,如多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤等<sup>[7-9]</sup>。患者从发现眼部病灶到出现血液系统合并症的平均时间为 2.4a<sup>[8]</sup>。因此临床医师应注意监测此类患者的血清蛋白水平。

AAPOX 同样表现为双眼眼睑皮肤局部凸起甚至硬化的黄色斑块,可侵犯至眼眶前段的脂肪、泪腺和眼外肌,不累及眶后段,因此无视力下降,累及泪腺的患者可出现干眼症状<sup>[1-2]</sup>。目前仅有不到 40 例的病例报道,患者年龄为 22~74 岁,男性的发病率约为女性的 2 倍<sup>[8,10]</sup>。大多数患者合并晚发的哮喘史,较多患者有慢性鼻窦炎,血清学发现嗜酸性中性粒细胞及 IgE 蛋白水平升高<sup>[11]</sup>。除哮喘外,患者常合并淋巴结对病和(或)副蛋白血症,而很少有淋巴增生性疾病或其他器官的累及<sup>[12]</sup>。合并的血液系统疾

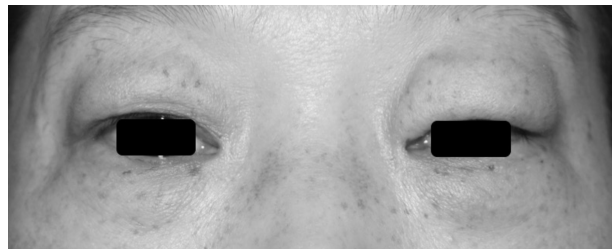


图1 AOXGD 表现为双眼睑皮肤局限或弥漫的黄色浸润,通常高出皮面,伴双眼上睑和(或)下睑无痛性水肿。

病常为慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤<sup>[8]</sup>。AAPOX 的血液系统合并症和 NBX 很相似,因此有学者提出猜想,NBX 和 AAPOX 可能是同一个亚型的两段病程<sup>[2]</sup>。

ECD 是 4 个亚型中全身累及范围最广、预后最差的一型,目前全球约有 600 多例患者被报道,患者年龄大多集中于 50~70 岁,平均死亡年龄为 56 岁,生存期 2.3a<sup>[13]</sup>。ECD 眼部病灶可侵及眼眶后段,呈弥漫性分布,临床表现为眼睑皮肤的黄色沉着、眼睑浮肿、突眼、眼球运动受限、球结膜水肿,累及视神经时造成视力下降<sup>[1,8,10,13]</sup>。该病除眼眶和皮肤外,还主要累及四肢长骨、中枢神经系统、腹膜后腔、心脏、肺、肝、脾脏等全身脏器,另有个别患者累及睾丸、甲状腺和淋巴结<sup>[14]</sup>。74% 的患者有骨累及,且多伴有骨关节疼痛的症状,常出现在股骨及胫骨。通过骨显像可发现四肢长骨对放射性同位素的吸收增强,累及于干骺端和骨干部分,并可出现对称性骨硬化的表现<sup>[13,15-16]</sup>。25% 的患者在发病时即出现神经系统体征,50% 随着疾病进展将累及中枢神经系统,可出现尿崩症、眼球震颤、突眼、癫痫和小脑障碍的症状<sup>[13]</sup>。心肺的累及可造成心包积液、胸腔积液、心肌病或间质性肺病,这些部位的浸润程度通常预示着较差的疾病预后<sup>[13]</sup>。近年研究发现,54% ECD 患者中有 BRAF V600E 基因突变<sup>[17]</sup>,因此基因检测可为诊断疾病提供有力依据。针对该基因的靶点治疗药物维罗非尼也在临床试验中证实有效<sup>[18]</sup>。

ECD 相较于其他 AOXGD 亚型更常累及全身器官,且有特异的基因突变,不少学者认为该病应和其他亚型明显区分开来。然而 ECD 的诊断首先建立于病理诊断之上,其病理表现符合 AOXGD 共同病理特征,纤维化的比例通常比其他亚型高<sup>[13]</sup>。由于该病累及全身系统且预后较其他 AOXGD 较差,当发现双眼眶区弥漫性病变时,临床工作者应警惕 ECD 的诊断。

AOXGD 患者的影像学检查如 CT/MRI 可显示受累部位的变化,如眼睑组织增厚、泪腺增大、眼外肌肥厚、眶脂增多或异常信号影。AAPOX 的 CT 表现为眶前段的组织增厚,偶有向后累及眼外肌或眶脂,视神经通常不受累<sup>[2]</sup>。



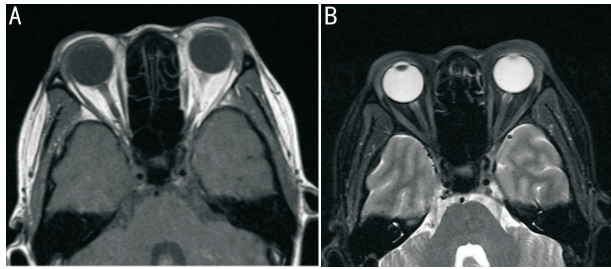


图2 图1患者的MRI影像 A:左侧上睑软组织增厚,边界不清,T1WI低信号;B:左侧上睑软组织增厚影在T2WI上呈高信号。

眼睑部位的病灶在MRI上显示为T1低信号(图2),通常有眶前段脂肪受累的表现<sup>[10]</sup>。

### 3 病理特点

所有 AOXGD 的亚型享有共同的病理学特征:组织中可见大量单核泡沫细胞和分散或聚集的淋巴细胞、浆细胞和 Touton 巨细胞,存在不同程度的纤维化。各亚型之间的细微区别在于淋巴细胞的聚集程度、Touton 巨细胞的数量、纤维化程度和细胞坏死程度。栅栏样上皮样细胞坏死是 NBX 的特征性表现;分散的淋巴滤泡中出现活跃的生发中心则是 AAPOX 的特征<sup>[10]</sup>。眼睑黄色瘤的病理特征表现为大量泡沫细胞(也称为黄色瘤细胞)浸润真皮层,无 Touton 细胞。

免疫染色结果为 CD68、CD163、凝血因子 X III a 阳性, S-100、CD1a、CD21、CD35 阴性<sup>[10]</sup>。个别幼年型黄色肉芽肿报道有 S100 阳性和凝血因子 X III a 阴性<sup>[19]</sup>。淋巴浸润部位的生发中心显示 CD20 阳性, Bcl-2 阴性,滤泡旁 T 淋巴细胞为 CD3 阳性,且 CD8 也多呈阳性<sup>[1,2,19]</sup>。

### 4 AOXGD 的治疗进展

因成人眼眶黄色肉芽肿病发病率低,目前治疗方案均属于经验性。治疗方式分为局部或全身使用糖皮质激素治疗、手术治疗、放疗、免疫抑制剂、干扰素- $\alpha$  和化疗药物的应用。大部分专家首选全身糖皮质激素治疗<sup>[1,10,12]</sup>。London 等<sup>[12]</sup>认为口服泼尼松 1mg/(kg·d),根据疗效逐渐减量至维持剂量对此类患者有效。病灶内注射糖皮质激素的疗法也应用于 AOX、NBX 的患者,研究显示患者经局部注射后眼睑和眶前段的病灶有显著改善<sup>[20]</sup>。一项迄今最大的病例分析显示,手术治疗 AAPOX 患者的成功率为 75%(8 例中有 6 例成功)<sup>[1]</sup>。对于局限的病灶,手术可达到治疗效果,但对于系统性疾病 AAPOX、NBX、ECD 而言,多数患者在 6~12mo 内将会复发<sup>[2]</sup>。

放疗对于 AOXGD 是否有效目前还存在争议。一项调查分析显示,放疗对 9 例 NBX 中的 6 例患者有效<sup>[1]</sup>;而 Ebrahimi 等<sup>[21]</sup>报道了 4 例对初始激素治疗反应差的患者使用放疗后,3 例患者出现病情加重,提出放疗对于 AOXGD 患者无可靠的改善作用。

若单用糖皮质激素治疗不能有效地控制疾病的进展,加用免疫抑制剂如硫唑嘌呤<sup>[22]</sup>、甲氨蝶呤<sup>[23]</sup>、环磷酰胺、环孢素<sup>[1]</sup>等,或合并丙球蛋白病的患者加用化疗药物能够起到更明显的效果<sup>[1]</sup>。Bijlsma 等<sup>[22]</sup>对 13 例确诊的 AOXGD 患者使用泼尼松 0.5~1mg/(kg·d)加硫唑嘌呤 1~2mg/kg·d,每周逐渐减量至泼尼松 10mg/d,硫唑嘌呤以最小维持剂量或停药。所有患者均有改善,其中坚持服药的 5 例患者病情缓解并趋于稳定,眼部体征消失。一些

化疗药物如克拉屈滨被应用于 ECD 的治疗,短期内可改善症状,然而无法阻止 ECD 的病情进展<sup>[24]</sup>。近年来,Arnaud 等<sup>[25]</sup>研究了 53 例 ECD 患者使用干扰素- $\alpha$  的效果,结果显示以 300 万 U 每周 3 次的剂量能有效缓解病情,并可显著提高患者生存率。

### 5 AOXGD 与 IgG<sub>4</sub>相关性眼病的鉴别

近年来,随着 IgG<sub>4</sub>相关性疾病(IgG<sub>4</sub>-related disease, IgG<sub>4</sub>-RD)的诞生,有不少研究发现 IgG<sub>4</sub>-RD 和 AOXGD 两种疾病间存在一些联系。IgG<sub>4</sub>-RD 是一种免疫介导的纤维炎症性系统性疾病,常累及多个器官,主要好发于胰腺、胆道、唾液腺、泪腺、腹膜后组织和淋巴结<sup>[26]</sup>。共同特征为肿块形成,组织损坏,甚至受累器官衰竭。大部分患者血清中 IgG<sub>4</sub>水平升高,组织和器官中可见大量 IgG<sub>4</sub>阳性淋巴细胞弥漫性浸润,多灶性纤维化和闭塞性静脉炎。在眼部常见的发病部位为泪腺、眼外肌、眶内软组织,大多数患者因双侧泪腺的无痛性肿大而就诊<sup>[27]</sup>。目前公认的诊断标准为 2012 年 IgG<sub>4</sub>-RD 诊断标准<sup>[28]</sup>:(1)临床检查显示单一或多个器官特征性弥漫/局灶性增大或肿块;(2)血清 IgG<sub>4</sub>水平增高( $\geq 1.35$ g/L);(3)组织病理学为大量淋巴细胞、浆细胞浸润和纤维化,以及 IgG<sub>4</sub>阳性浆细胞浸润(IgG<sub>4</sub>阳性浆细胞/IgG 阳性浆细胞 $>40\%$ , IgG<sub>4</sub>阳性浆细胞 $>10$ 个/高倍视野,泪腺中应 $>50$ 个/高倍视野<sup>[29]</sup>);并除外其他自身免疫病和恶性肿瘤。明确诊断:(1)+(2)+(3);很可能诊断:(1)+(3)或(1)+(2)。

不少病例报道发现,眼眶黄色肉芽肿病的患者病理学检查中可发现增多的 IgG<sub>4</sub><sup>+</sup>浆细胞。Verdijk 等<sup>[30]</sup>回顾 16 例 AOXGD 患者,发现其中 8 例病理标本的 IgG<sub>4</sub><sup>+</sup>细胞数量满足 IgG<sub>4</sub>-RD 病理诊断标准,2 例患者发现眼眶外病灶,1 例患者血清 IgG<sub>4</sub> $>1.35$ g/L,认为组织中 IgG<sub>4</sub><sup>+</sup>细胞数量的增加是 AOXGD 的常见病理学表现。有 AOXGD 合并眼眶外 IgG<sub>4</sub>相关性疾病的案例被报道, IgG<sub>4</sub>-RD 分别累及胰腺、胆道和唾液腺<sup>[31-33]</sup>。London 等<sup>[33]</sup>对 3 例 AAPOX 患者的眼睑和泪腺组织进行病理分析,得出该 3 例患者满足 IgG<sub>4</sub>相关性眼病的病理标准,2 例满足 IgG<sub>4</sub>-RD 的诊断标准,1 例因血清 IgG<sub>4</sub>不高被列为很可能诊断。3 例患者分别在脸颊、泪腺、淋巴结有 IgG<sub>4</sub>-RD 累及。AAPOX 患者常合并过敏性鼻炎、哮喘,血清 IgE 水平升高,对糖皮质激素的反应良好,这些是和 IgG<sub>4</sub>-RD 相同的临床特征。因此,他们认为 AAPOX 可能属于 IgG<sub>4</sub>-RD 的疾病谱。综上,成人眼眶黄色肉芽肿病与 IgG<sub>4</sub>-RD 在临床表现和组织病理学上都有共同点,把握两者的不同是进行鉴别诊断的关键。

### 6 总结

成人眼眶黄色肉芽肿病在临床上较为罕见,诊断与治疗都存在一定的挑战。诊断主要根据眼睑皮肤、眼眶的临床表现,表现为双眼睑皮肤局限或弥漫的黄色浸润,似眼睑黄色瘤样改变,可伴泪腺肿大、干眼等体征。辅助检查包括眼眶 CT 或 MRI、血清蛋白水平检测,疑似合并血液系统疾病时需行骨髓细胞学、骨扫描检查,确诊依赖于病理学检查,须存在特异的单核泡沫细胞、淋巴细胞、浆细胞和 Touton 巨细胞。治疗首选糖皮质激素,对于疗效较差或激素不耐受的患者使用免疫抑制剂。手术治疗可用于 AOX 和局限的 APOX,但对于有系统累及的 NBX 和 ECD,手术的疗效甚微。

## 参考文献

- 1 Sivak – Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, *et al.* Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006;90(5):602–608
- 2 Jakobiec FA, Mills MD, Hidayat AA, *et al.* Periocular xanthogranulomas associated with severe adult-onset asthma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1993;91(2):99–125
- 3 Balfour HH, Speicher CE, McReynolds DG, *et al.* Juvenile xanthogranuloma associated with cytomegalovirus infection. *Am J Med* 1971;50(3):380–384
- 4 Vasconcelos FO, Oliveira LA, Naves MD, *et al.* Juvenile xanthogranuloma: case report with immunohistochemical identified of early and late cytomegalovirus antigens. *J Oral Sci* 2001;43(1):21–25
- 5 Scappaticci S, Danesino C, Rossi E, *et al.* Cytogenetic abnormalities in PHA – stimulated lymphocytes from patients with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2000;111(11):258–262
- 6 Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. New York: Mosby 2012;14–92
- 7 Balagula Y, Straus DJ, Pulitzer MP, *et al.* Necrobiotic xanthogranuloma associated with immunoglobulin M paraproteinemia in a patient with Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(11): e305–307
- 8 Kerstetter J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: a review with emphasis on etiology, systemic associations, diagnostic tools, and treatment. *Dermatol Clin* 2015;33(3):457–463
- 9 Wood AJ, Wagner MV, Abbott JJ, *et al.* Necrobiotic xanthogranuloma: a review of 17 cases with emphasis on clinical and pathologic correlation. *Arch Dermatol* 2009;145(3):279–284
- 10 Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(12):1994–1997
- 11 Cavallazzi R, Hirani A, Vasu TS, *et al.* Clinical manifestations and treatment of adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma. *Can Respir J* 2009;16(5):159–162
- 12 London J, Soussan M, Gille T, *et al.* Adult-onset asthma associated with periocular xanthogranuloma: new diagnostic and therapeutic approaches in a very rare systemic disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2013;29(2):104–108
- 13 Cives M, Simone V, Rizzo FM, *et al.* Erdheim–Chester disease: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95(1):1–11
- 14 Sheu SY, Wenzel RR, Kerstin C, *et al.* Erdheim–Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004;57(11):1125–1128
- 15 Haroche J, Arnaud L, Cohen–Aubart F, *et al.* Erdheim–Chester disease. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(4):412
- 16 Cavalli G, Guglielmi B, Berti A, *et al.* The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim – Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(10):1691–1695
- 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. *Blood* 2012;120(13):2700–2703
- 18 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. *Blood* 2013;121(9):1495–1500
- 19 Kraus MD, Haley JC, Ruiz R, *et al.* “Juvenile” xanthogranuloma: an immunophenotypic study with a reappraisal of histogenesis. *Am J Dermatopathol* 2001;23(2):104–111
- 20 Elnor VM, Mintz R, Demirci H, *et al.* Local corticosteroid treatment of eyelid and orbital xanthogranuloma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2006; 22(1):36–40
- 21 Ebrahimi KB, Miller NR, Sassani JW, *et al.* Failure of radiation therapy in orbital xanthogranuloma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2010;26(4):259–264
- 22 Bijlsma WR, van den Bosch WA, van Daele PL, *et al.* Azathioprine and prednisone combination treatment for adult periocular and orbital xanthogranulomatous disease. *Acta Ophthalmol* 2011;89(3):e278–282
- 23 Hayden A, Wilson DJ, Rosenbaum JT. Management of orbital xanthogranuloma with methotrexate. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(4): 434–436
- 24 Myra C, Sloper L, Tighe PJ. Treatment of Erdheim–Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6): 844–847
- 25 Arnaud L, Hervier B, Neel A, *et al.* CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognostic factors in Erdheim–Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117(10):2778–2782
- 26 Stone JH, Zen V, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366(6):539–551
- 27 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. *国际眼科杂志* 2016;16(5):852–855
- 28 Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, *et al.* Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2011;22(1):21–30
- 29 Atsushi A, Hiroshi G, Masahiro T. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59(1):1–7
- 30 Verdijk RM, Heidari P, Verschooten R, *et al.* Raised numbers of IgG4-positive plasma cells are a common histopathological finding in orbital xanthogranulomatous disease. *Orbit* 2014;33(1):17–22
- 31 Singh K, Rajan KD, Eberhart C. Orbital necrobiotic xanthogranuloma associated with systemic IgG4 disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(5):373–378
- 32 Roggin KK, Rudloff U, Klimstra DS, *et al.* Adult-onset asthma and periocular xanthogranulomas in a patient with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Pancreas* 2007;34(1):57–160
- 33 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. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):e1916