

## · 病例报告 ·

## 发热伴双下肢肿痛与结节性红斑一例

姚志刚 乔飞 袁征 车军勇 邵铭

临床上部分疾病常伴发结节性红斑,如感染性疾病、风湿免疫性疾病、血液系统疾病以及肿瘤等。2013年2月份本院收治1例急性起病,以发热伴双下肢肿痛、结节性红斑为主要临床表现的患者,并以结节性红斑这一特征性临床表现为依据逐步筛查诊断。该患者最终诊断为一种常见但极易误诊的疾病,对临床鉴别诊断有一定价值,报道如下。

## 一、病例的基本情况

患者,女性,45岁,农民,因发热、双下肢红肿热痛20 d入院。患者20天前,无明显诱因下出现双下肢红肿热痛,伴低热,于当地就诊,查血常规:白细胞计数:  $12.1 \times 10^9/L$ ; 双下肢深静脉彩色多普勒超声: 双下肢深静脉血栓形成。经抗感染及对症处理后患者症状未见明显改善。入院时左下肢见部分浅血管隆起,双下肢红肿、踝关节肿痛,伴有肤温升高,病程中有低热、无畏寒,食欲不佳,大小便正常。既往“浅静脉曲张”病史10余年,否认“高血压、糖尿病、冠心病”等慢性病史;否认“结核、疟疾、伤寒”传染病史;否认自身免疫性疾病病史;无重大外伤及输血史;否认家族遗传性疾病。

体检: 体温:  $36.9^\circ C$ , 脉搏: 80次/min, 呼吸: 20次/min, 血压: 116/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 营养一般, 体形偏胖。面色正常, 自主体位, 神志清晰。全身淋巴结未触及肿大, 心肺检查无异常, 腹平软, 未及包块, 无压痛及反跳痛, 肝区叩击痛(+), 墨菲征(-)。双下肢肿红, 以足踝部为重, 压痛, 按之凹陷, 曲氏试验(+)。神经系统检查无阳性发现。辅助检查: 血常规: WBC:  $11.1 \times 10^9/L$ , RBC:  $3.49 \times 10^{12}/L$ , Hb: 103 g/L, PLT:  $468 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞百分比: 75.8%; 尿、粪常规未见异常; 肝功能指标: AST: 34.3 g/L, ALT: 40.4 g/L, AKP: 247g/L, GGT: 117 g/L, TBil: 6.6/3.5  $\mu\text{mol}/L$ ; 甲状腺功能:  $\text{TT}_4$ : 146.3 ng/ml; CRP: 76 mg/L; ESR: 51 mm/H。心电图正常; 胸片: 两肺纹理增粗, 左侧肺野密度增高(见图1); 双下肢深静脉彩色多普勒超声未见明显异常。

入院诊断: 双下肢局部感染? 浅静脉曲张。入院后患者反复出现夜间畏寒, 发热, 体温最高时  $39.2^\circ C$ ,

给予非甾体抗炎药治疗有效。双下肢伸侧局部红斑结节, 逐渐转暗红或褐色, 局部灼热触痛, 手掌部可见多发性暗红色结节(见图2), 踝关节疼痛。经头孢西丁、哌拉西林他唑巴坦抗感染及相关改善微循环治疗后, 症状未见缓解。

## 二、病情分析与诊断过程

患者中年女性以发热伴双下肢、踝关节的红肿热痛、双下肢、手掌部结节性红斑为主要临床表现。考虑患者存在感染, 但广谱抗菌药物治疗无效。发热伴

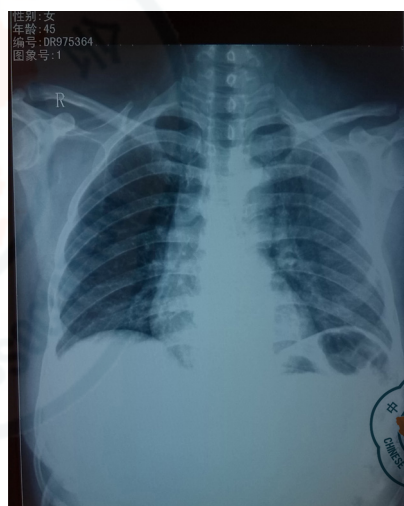


图1 正常胸片或肺纹理增粗

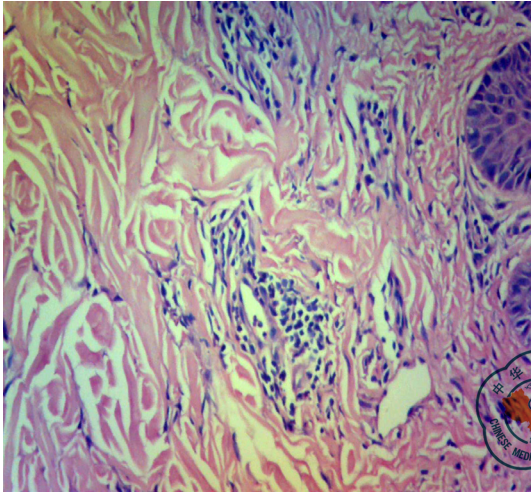


图2 小腿伸侧、脚背及手掌侧见多发结节性红斑

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.032

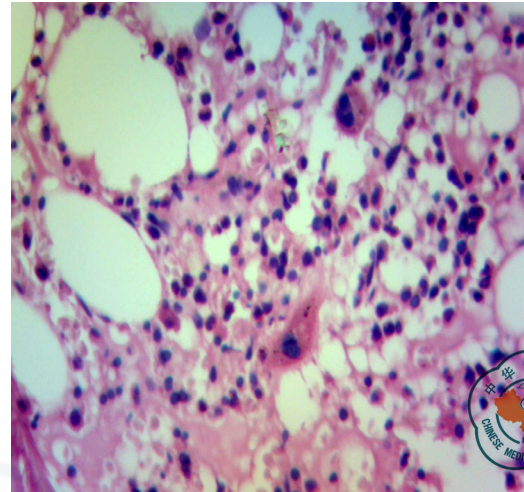
作者单位: 210029 南京市, 南京中医药大学第一临床医学院(姚志刚); 江苏省中医院感染科(乔飞、袁征、车军勇、邵铭)

通讯作者: 邵铭, Email: jszygr@163.com



注：表皮轻度增生，真皮血管局部中性粒细胞、淋巴细胞浸润，间质纤维胶原化

图3 右手鱼际新生结节活检病理



注：三系组织增生轻度抑制，巨核系成呈态增生

图4 骨髓活检病理

结节性红斑是一个特征性的临床表现，本文从以下几个可能病因筛查诊断。

1. 感染：感染因素是结节性红斑的常见病因，包括结核分枝杆菌、链球菌、真菌和麻风感染等，链球菌及结核感染引发结节性红斑者占有很大比例<sup>[1-2]</sup>。根据患者目前相关检查，感染可能较大。

2. 风湿免疫病：风湿免疫性疾病临床表现多样性：发热、疼痛、皮肤症状等为主要表现以及少数特异性症状，其中风湿性、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、白塞病<sup>[3]</sup>、皮炎等皆可表现结节性红斑，如结节性血管炎的皮肤表现为：结节性红斑、结节性脂膜炎、复发性特发性血栓性静脉炎等<sup>[4]</sup>。

3. 血液系统疾病：包括血液功能性、循环系统（心血管、淋巴管）、造血系统疾病等，可与风湿免疫性疾病并发。

4. 肿瘤：肿瘤临床表现不具备特异性，不排除患者肿瘤可能，特别是淋巴瘤，如皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤，因其可能与风湿性疾病有关，亦可表现结节性红斑<sup>[5]</sup>。

5. 夜间发热：常见消耗性疾病如结核，恶性肿瘤，交感神经紊乱，感染性疾病、自身免疫低下等可能是夜间发热的原因，患者有院外用药史，亦可能是药物原因。

进一步检查：血、尿、粪、咽拭子细菌培养及大便真菌涂片未发现病原体。人巨细胞病毒DNA及EB病毒DNA均阴性；抗心磷脂抗体谱、抗核抗体定量、抗双链DNA定量、抗中性粒细胞浆抗体谱等自身免疫抗体均阴性；类风湿因子阴性，抗“O”试验阳性；CEA、AFP、 $\alpha$ -FU、TSG等肿瘤指标阴性；右手掌大鱼际新生结节处组织活检（见图3）；骨髓涂片：骨髓增生减低，血小板大簇易见及部分血稀；骨髓活检

（见图4）。胸腹部、头颅CT正常。

本病例结果显示，患者各项肿瘤指标阴性，胸腹部及头颅CT检查未发现病灶，考虑肿瘤诊断暂不成立。骨髓涂片、骨髓活检提示骨髓增生轻度抑制，多见于造血系统疾病，但造血细胞减少，非造血细胞增多，网织红细胞绝对值减少等征象未见，外周血基本正常，血液系统病变证据不足。大鱼际组织活检提示炎症反应，未发现淋巴瘤特异性表现。根据患者症状及检查，皮炎，白塞病等罕见病暂不予考虑。抗“O”试验阳性，患者有足踝关节疼痛症状，考虑链球菌感染可能。予万古霉素1.0 g/12 h抗感染治疗后，患者双下肢肿胀症状稍缓解，体温较前有所下降，最高38.5℃。但患者仍有持续低热，结节性红斑未见消退。

回顾诊断过程，患者否认结核感染及接触史，胸片未能明确肺部结核感染，因此结核相关检查未做，但患者长期务农，加之我国是结核感染高负担国家，不能排除结核感染。补查T-SPOT.TB：++；结核指标：抗-结核、抗-LAM、抗-38 kDa均阳性。至此考虑患者结核感染，给以异烟肼（0.6 g/d）、吡嗪酰胺（0.25 g/d）、左氧氟沙星（0.5 g/d）三联抗结核治疗后，患者体温逐渐恢复正常，手掌大小鱼际红点及双下肢结节性红斑消退，局部色素遗留，踝关节疼痛缓解。综合考虑患者发热伴双下肢关节肿痛、结节性红斑，结核实验室检测阳性，抗结核治疗有效。最终诊断为Poncet综合征。

讨论 该病例为结核感染诱发的Poncet综合征，Poncet综合征又称结核风湿症，或结核变态反应性关节炎，认为是结核分枝杆菌毒素引起的Ⅲ型变态反应起主导作用的结核性变态反应，其特点是只引起关节的滑膜炎，不波及干骺部，临床上有皮肤结节性红斑、硬结红斑、多发性关节炎等风湿症表现。其诊断

目前多依赖以下几点:典型的皮肤结节性红斑或硬结红斑、关节疼痛表现;结核感染的实验室证据;抗结核治疗能够取得较好疗效。

结节性红斑是由于真皮脉管和脂膜炎所引起的一种皮肤病,主要表现:红色皮下结节,数目不等,直径2~3 cm,常呈群集或散在对称性分布,皮损表面鲜红、暗红或淡紫红色,部分伴发热及关节肿痛,结节一般不破溃。其发病机制尚不明确,常认为是一种嗜中性粒细胞浸润性或肉芽肿性炎症<sup>[6]</sup>,组织学表现为不伴血管炎的间隔性脂膜炎,多有间隔增厚,伴各种炎细胞浸润;真皮浅、深层血管周围亦有淋巴细胞浸润<sup>[7]</sup>。本病例病理组织活检符合结节性红斑的一般病理表现,却未能发现变态反应或结核感染的证据,然而有学者临床研究发现结核相关与非结核相关结节性红斑的病理学活检相比差异无统计学意义<sup>[8]</sup>。

近年来,实验室检查技术的发展对于结核感染的诊断提供了很大帮助,目前国内以结核菌素皮肤试验(tuberculin skin test, TST)作为主要检测手段,但TST的结果容易受到卡介苗和受试者免疫状态的影响。细胞免疫介导的结核分枝杆菌 $\gamma$ 干扰素释放试验(interferon-gamma release assays, IGRA)检测方法弥补了上述缺点,但是不能区分活动性和潜伏性结核感染者。而全血干扰素试剂(quantiferon-TB-gold, QFT-G)检测和结核感染T细胞斑点试验(T-SPOT.TB)对于潜伏性结核感染具有较高的检出率,且后者比前者有更高的检出率:分别为46.9%和40.0%<sup>[9]</sup>。T-SPOT.TB对于诊断结核感染具有较高的特异性和敏感性:美国FDA结果分别为97.1%(297/306)和95.6%(175/183),中国SFDA结果分别是94.1%(478/508)和95.3%(624/655)<sup>[10]</sup>。并且不受机体免疫力及卡介苗接种的影响,对不典型结核和肺外结核具有较高的诊断价值。生物蛋白芯片技术应用于结核分枝杆菌抗体的检测,可以快速诊断结核感染,并能在不同人群中筛查出不同抗体,对于结核感染的早期诊断,动态观察抗结核疗效及患者预后具有重要参考价值<sup>[11]</sup>。据上述,患者T-SPOT.TB:++;抗-结核、抗-LAM、抗-38 kDa均为阳性,可以明确结核诊断。曾有学者回顾分析中提到结核感染可引起骨髓增生减低<sup>[12]</sup>,由此推断患者骨髓增生减低可能由结核感染引起。

本文所报告病例,其发病较快,以夜间发热及结节性红斑、足踝关节肿痛为特点,结核感染证据充分,抗结核治疗有效,故Poncet综合征诊断成立。虽然结节性红斑和关节肿痛是诊断Poncet综合征的重要线索,但是部分病例可能并不表现出结节性红斑,Valleala等<sup>[13]</sup>曾报告1例患者,主要表现为游走性关节炎,并在关节滑液中发现结核感染的特异性淋巴细胞,从而诊断为Poncet综合征。Naha等<sup>[14]</sup>亦曾报道

1例27岁男性肺结核感染者在高免疫状态下表现除关节疼痛外,还表现黄疸、肝脾肿大,特别是嗜血细胞淋巴瘤组织增生症最终导致了患者的死亡,这或许可以解释本文所报道患者肝功能异常。因此,笔者认为结核感染与关节症状是诊断该病的必要条件。本例患者表现出急性发作踝关节肿痛,而踝关节的肿痛不管是否伴发结节性红斑,还应从病因去鉴别是Lofgren's综合征还是Poncet综合征<sup>[15]</sup>。因而,Poncet综合征因其结核感染的不确定性和关节症状的普遍性,临床常易误诊或漏诊。其临床表现大多符合Jones's诊断标准,常易误诊为风湿性关节炎。如本病例具有抗“O”试验阳性,足踝关节疼痛符合部分诊断条件。刘超等<sup>[16]</sup>在回顾性分析40例Poncet综合征患者后认为该病的误诊率高达66.6%,其中反复误诊率占55%,且误诊时间长。鉴于此种情况,降低误诊在临床看来尤为重要。本文所报告病例,由于发病较快且病情急,避免了患者误诊可能,但对于多数慢性发作患者,在常规抗风湿治疗无效时,应该考虑该病误诊的可能。TST可以作为结核感染的初筛并可能减少该病的误诊,朱旗等<sup>[17]</sup>分析了52例Poncet综合征病例时阳性患者49例(94.2%),其中强阳性42例。此外,抗结核治疗也是一种有效的鉴别方法。

## 参考文献

- 1 曾沛英,路晓燕,陈晓敏.以皮肤结节红斑为首发症状的51例患者临床分析[J].中国医药导刊,2012,14(5):751-752.
- 2 Kralj D, Cerovec M, Anic B. Etiology of erythema nodosum in rheumatology outpatient clinic[J]. Liječnički vjesnik,2011,133(11-12):370-376.
- 3 Kisacik B, Onat AM, Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics[J]. Rheumatol Int,2013,33(2):315-318.
- 4 李园园,李恒进,赵华.结节性红斑17例临床分析[J].军医进修学院学报,2008,29(3):170-172.
- 5 Yi L, Qun S, Wenjie Z, et al. The presenting manifestations of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and T-cell lymphoma and cutaneous gammadelta T-cell lymphoma may mimic those of rheumatic diseases: a report of 11 cases[J]. Clin Rheumatol,2013,32(8):1169-1175.
- 6 Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management[J]. Dermatol Ther,2010,23(4):320-327.
- 7 杨勤宇,李惠,赵恒光.结核相关结节性红斑的研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(3):280-282.
- 8 海·孟根其其格,张丽娟,杨克健,等.结核相关性皮肤结节性红斑患者的临床与病理分析.新疆医科大学学报,2013,36(5):635-637.
- 9 Lee SS, Chou KJ, Su IJ, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test[J]. Infection,2009,37(2):96-102.
- 10 刘家云,郝晓柯.结核菌实验室诊断方法新进展[J].临床检验杂志,2013,31(2):115-117.
- 11 韩玮. LAM, 16 kDa和38 kDa抗体检测在结核菌诊治中的作用[J].山东医药,2009,49(37):88-89.
- 12 王莲荣.全血细胞减少96例骨髓象分析[J].中国医药指南,2012,10(15):503-504.
- 13 Valleala H, Tuuminen T, Repo H, et al. A case of Poncet disease

- diagnosed with interferon-gamma-release assays[J]. Nat Rev Rheumatol,2009,5(11):643-647.
- 14 Naha K, Dasari S, Vivek G, et al. Disseminated tuberculosis presenting with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis and Poncet's disease in an immunocompetent individual[J]. BMJ Case Rep,2013.
- 15 Garg S, Malaviya AN, Kapoor S, et al. Acute inflammatory ankle arthritis in northern India--Lofgren's syndrome or Poncet's disease[J]. J Assoc Physicians India,2011,59:87-90.
- 16 刘超, 陈琳洁, 李志军. Poncet综合征误诊40例[J]. 蚌埠医学院学报,1999,24(3):168-169.
- 17 朱旗, 周建英, 来俊. Poncet's病52例诊治分析[J]. 浙江临床医学,2000,23(3):178.

(收稿日期: 2013-10-16)  
(本文编辑: 孙荣华)

姚志刚, 乔飞, 袁征, 等. 发热伴双下肢肿痛与结节性红斑一例[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(3): 427-430.

