

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2016.10.004

· 论 著 ·

以发热伴关节肿痛为特征的组织细胞坏死性淋巴结炎 1 例报道

汪四海, 韩宁林, 李雪苓, 窦红曼, 吴 倩, 邢学伟

(安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

[摘 要] 27 岁女性, 因间断性发热 20⁺ d, 膝关节肿痛 7 d 入院。患者持续发热, 最高体温达 40.1°C, 双膝关节肿痛, 双手及两大腿可见大量散在红色针尖样皮疹, 淋巴结大、脾大, 双手指间关节及双膝关节肿痛, 淋巴结局限于双侧腋窝, 质地软, 局部压痛, 活动度好。左侧腋窝淋巴结病理结果示: 碎块状淋巴结组织, 结构不完整, 淋巴滤泡存在, 滤泡减少或消失区见弥散成片组织细胞、免疫母细胞及少量小淋巴细胞增生, 核分裂易见, 其间有片状大小不等坏死灶, 胞核崩解, 并见较多纤维素样坏死血管, 伴出血。免疫组化示 CD3(弥漫+); CD20(滤泡+); CD79α(滤泡+); CD68(+); EMA(-); ALK(-); CD15(少量细胞+); CD30(+), CD4(-), CD5(+); CD10(-); bcl-2(+); CD21(+); 粒酶 B(-); TIA-1(-); EBV(-)Ki-67(+). 结合临床及免疫组化标记结果, 明确为组织细胞坏死性淋巴结炎。患者停用抗菌药物, 使用 5% 葡萄糖 100 mL + 氢化可的松琥珀酸钠 200 mg 静滴 3 d 后未见发热, 腋窝淋巴结逐渐缩小。后改为甲泼尼龙 8 mg/d, 每日 2 次, 每两周减一片, 至最后停止使用, 随访两年, 多次复查血常规、肝肾功能在正常范围内, 双侧膝关节不肿, 可以自由行走, 全身淋巴结无肿大。

[关 键 词] 发热; 关节肿痛; 组织细胞坏死性淋巴结炎

[中图分类号] R551.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)10-0735-04

Histiocytic necrotizing lymphadenitis characterized by fever and joint pain: a case report

WANG Si-hai, HAN Ning-lin, LI Xue-ling, DOU Hong-man, WU Qian, XING Xue-wei
(The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] A 27-year-old woman was admitted to a hospital due to intermittent fever for 20⁺ days and swelling pain in knee joint for 7 days. Patients was with persistent fever, the highest temperature to 40.1°C, the double knee joint swelling pain, a large number of scattered red needle-like rash were visible on bilateral hands and legs, lymphadenectasis, splenectasis, bilateral hands interphalangeal joint and knee joint swelling pain, lymph nodes were confined to the bilateral axillary with soft texture, local tenderness, and good activity. Pathological results of left axillary lymph node showed the following finding: fragmental lymph node tissue with incomplete structure, lymphoid follicles existed, there were diffuse histocytes, immunoblasts, and a few small lymphocytes proliferation in the reduced or disappeared area of follicular, caryokinesis could be easily seen, there were patches of necrosis foci with varied size, nucleus disintegrated, fibrinoid necrosis blood vessel with bleeding could be seen. Immunohistochemical detection showed the following results; CD3 (diffuse +); CD20 (follicular +); CD79α(follicular +); CD68 (+); EMA (-); ALK (-); CD15 (a small amount of cells +); CD30 (+), CD4 (-), CD5 (+); CD10 (-); bcl-2 (+); CD21 (+); telomerase B (-); TIA-1 (-); EBV(-)Ki-67 (+). Through a combination of clinical and immunohistochemical detection results, the diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis was made. Patient

[收稿日期] 2016-04-06

[基金项目] 国家自然科学基金(NO. 81173211); 安徽现代中医内科应用基础与开发研究省级重点实验室建设项目(科基[2014]62号); 安徽省卫生厅中医药科研基金项目(2012ZY05); 安徽省高校自然科学研究项目(KJ2011Z226); 安徽中医药大学青年科研基金项目(2013qn018)

[作者简介] 汪四海(1984-), 男(汉族), 安徽省潜山县人, 医师, 主要从事免疫系统疾病研究。

[通信作者] 汪四海 E-mail: fourseasw@163.com

discontinued antimicrobial drugs, after she was treated with 5% glucose 100 mL + hydrocortisone sodium succinate 200 mg intravenous drip for 3 days, patients had no fever, axillary lymph node gradually dwindled. Then patients was treated with methylprednisolone 8 mg/d, twice a day, reduced 1 tablet every two weeks, and stopped eventually. Patients was followed up for two years, repeated examination of blood routine, liver and kidney function were in the normal range, bilateral knee didn't swell, could walk freely, there appeared no enlargement of lymph node.

[Key words] fever; joint swelling pain; histiocyte necrotizing lymphadenitis

[Chin J Infect Control, 2016, 15(10): 735 - 738]

组织细胞坏死性淋巴结炎(histiocytic necrotizing lymphadenitis, HNL)是临床上罕见的一种病因未明,发病机制不清楚的非肿瘤反应性淋巴结肿大性疾病,常误诊漏诊,现将我院急诊门诊收住的 1 例 HNL 患者报告如下。

1 病例资料

1.1 病史 患者周某,女性,已婚,27 岁,因“间断性发热 20⁺ d,膝关节肿痛 7 d”于 2014 年 1 月 28 日由急诊门诊拟“发热查因:淋巴瘤? 结缔组织病?”收住入院。患者于 2014 年 1 月 1 日晚上开始出现发热,当时体温为 38.5℃,自服尼美舒利 0.1 g 后体温渐降至正常,发病期间最高体温达 40.1℃,双膝关节肿痛,患者分别于 1 月 3 日和 2 月 6 日双手及两大腿可见大量散在红色针尖样皮疹。

1.2 入院情况 入院时体格检查:体温 36.7℃,神志清楚,精神萎靡,全身皮肤黏膜及巩膜无黄染,双侧腋窝处可触及数枚如黄豆大小的淋巴结,局部无压痛,质地软,活动度一般。咽部充血,扁桃体无肿大,扁桃体表面无脓性分泌物。心肺腹无明显异常,双手近端指间关节对称性肿胀,有压痛,双膝浮髌实验阳性,局部皮温高,双下肢不肿。

1.3 诊疗经过 入院后完善相关检查,血常规示白细胞(WBC)计数 $2.05 \times 10^9/L$,中性粒细胞(NEUT)计数 $1.34 \times 10^9/L$,淋巴细胞计数 $0.65 \times 10^9/L$,单核细胞百分比 2.9%,单核细胞计数 $0.06 \times 10^9/L$,嗜酸细胞百分比 0%,嗜酸性粒细胞计数 $0 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.07 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(HGB)103 g/L,血小板(PLT)计数 $125 \times 10^9/L$;尿常规(-),粪便常规+隐血(-),血沉 33 mm/h,甲型流感病毒抗原阴性,乙型流感病毒抗原阴性。肺炎支原体抗体和结核抗体阴性,24 h 尿蛋白定量 0.05 g/24 h,人类白细胞抗原 B27(+). 类风湿关节炎标志物示葡萄糖-6-磷酸异构酶 0.55 mg/L,抗环瓜氨酸肽抗体 15.79 RU/mL,抗角蛋白抗体阴

性,自身抗体全套阴性。肿瘤标志物示铁蛋白 2 141.93 ng/mL,肿瘤相关物质群 72.0 U/mL,免疫组合未见明显异常,抗心磷脂抗体系列无明显异常,生化示丙氨酸氨基转移酶(ALT)68 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)83 U/L,谷氨酰基转移酶(GTT)58 U/L,球蛋白 35.6 g/L,前清蛋白 110 mg/L,清蛋白/球蛋白 1.01,视黄醇结合蛋白 10 mg/L,乳酸脱氢酶(LDH)539 U/L,腺苷脱氨酶(ADA)42 U/L,超敏 C 反应蛋白(CRP)45.71 mg/L,尿素氮(BUN)2.23 mmol/L,尿酸 132 $\mu\text{mol/L}$,肌酐(Cr)39.5 $\mu\text{mol/L}$,视黄醇结合蛋白 10 mg/L,超氧化物歧化酶(SOD)109 U/mL,优生优育系列 TORCH 未见明显异常。胸部及上腹部 CT 示双侧腋窝多发明显肿大淋巴结;脾大。双手正侧位片示双手指间关节软组织肿胀并左手第五近、中节指间关节稍变窄。左膝关节磁共振(MRI)示:(1)左侧股骨下端及胫骨上端偏内侧缘异常信号,考虑骨髓水肿;(2)左膝关节髌上囊及关节腔大量积液。右膝关节 MRI 示:(1)右侧胫骨上段不规则异常信号,考虑低毒性骨脓肿可能,其他良性骨病及良性骨肿瘤不排除;(2)右侧股骨下端及胫骨上端偏内侧缘异常信号;考虑骨髓水肿;(3)右膝关节髌上囊及关节腔大量积液。关节腔穿刺液培养未见细菌。入院后予以头孢唑肟联合米诺环素抗感染治疗 10 d 无效。

左侧腋窝淋巴结病理结果示:碎块组织 8 枚,大小为 1.0 cm×0.7 cm×0.5 cm~2.5 cm×1.5 cm×1 cm,质软。碎块状淋巴结组织,结构不完整,淋巴滤泡存在,滤泡减少或消失区见弥散成片组织细胞、免疫母细胞及少量小淋巴细胞增生,核分裂易见,其间有片状大小不等坏死灶,胞核崩解,并见较多纤维素样坏死血管,伴出血。见图 1。免疫组化示 CD3(弥漫+);CD20(滤泡+);CD79 α (滤泡+);CD68(+);EMA(-);ALK(-);CD15(少量细胞+);CD30(+),CD4(-),CD5(+);CD10(-);bcl-2(+);CD21(+);粒酶 B(-);TIA-1(-);EBV(-)Ki-67(+). 见图 2。结合临床及免疫组

化标记结果,考虑为 HNL。患者停用抗菌药物,使用 5% 葡萄糖 100 mL + 氢化可的松琥珀酸钠 200 mg 静滴 3 d 后未见发热,腋窝淋巴结逐渐缩小。后改为甲泼尼龙 8 mg/d,每日 2 次,每两周减一片,至最后停止使用,随访两年,多次复查血常规、肝肾功能在正常范围内,双侧膝关节不肿,可以自由行走,全身淋巴结无肿大。

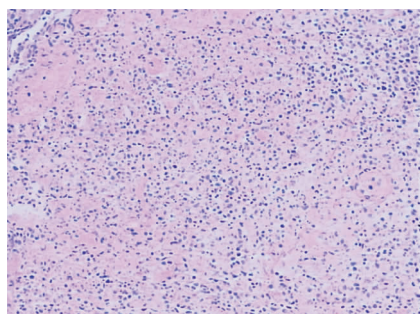


图 1 淋巴结病理结果(HE×200)

Figure 1 Pathological findings in lymph node (HE × 200)

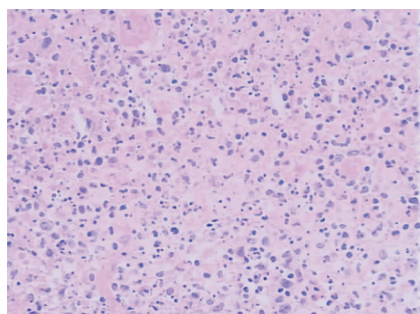


图 2 淋巴结免疫组化结果(IHC×400)

Figure 2 Immunohistochemical detection of lymph node (IHC × 400)

2 讨论

HNL 又称菊池病,是一种非肿瘤、非化脓性淋巴结肿大性免疫性疾病,该病于 1972 年由日本学者 Kikuchi M 和 Fujimoto 首次发现,好发于年轻女性,呈急性或亚急性,属于罕见病,至今病因不明。目前众多研究^[1-4]认为,HNL 发病可能与 EB 病毒、巨细胞病毒和人类细小病毒 B19 等有关。HNL 临床表现^[5]主要有:发热,肝、脾、淋巴结大,皮疹等;实验室检查表现^[6]为血 WBC 下降,轻度贫血和血沉增快,抗菌药物治疗无效,糖皮质激素治疗有效。

HNL 是一种多系统受累的全身性相对罕见的

疾病,临床表现纷繁复杂,最典型的表现为患者任何一个部位淋巴结大伴或不伴疼痛,以颈部最为多见,肿大淋巴结呈多发串珠样;其次是淋巴结以外的病变,包括皮疹、关节痛、肝脾大、口腔溃疡、咽痛、眼干等^[7]。该病的诊断主要依靠淋巴结活检及免疫组化,特征性表现为斑片状淋巴结病变,多见于皮质旁区,免疫组化特异性标志物为组织细胞 CD68、MPO 阳性^[7-8]。该患者为青年女性,在发病过程中出现发热、皮疹、关节肿痛,结合淋巴结活检及免疫组化,最终确诊为 HNL。但是由于 HNL 少见,大家对其认识不足,临床症状多种多样,容易误诊误治。根据该患者临床症状及实验室检查,容易误诊为以下两种疾病:(1)恶性淋巴瘤:该患者有发热,轻度贫血,WBC 和 NEUT 减少,双侧腋窝处淋巴结明显肿大,易被误诊为恶性淋巴瘤。恶性淋巴瘤易发于中老年人,全身淋巴结多呈无痛性肿大,质地硬而韧,活动度差,可粘连成块。恶性淋巴瘤淋巴结病理可见淋巴结结构消失,被膜破坏,为广泛性单一淋巴细胞增生,呈现出异型性细胞,并见病理性核分裂,无灶性及碎片状坏死。该患者为年轻女性,淋巴结局限于双侧腋窝,质地软,局部压痛,活动度好,免疫组化示 CD68(+),结合患者淋巴结病理,可资鉴别。(2)系统性红斑狼疮(SLE):该患者为育龄期妇女,有 WBC 减少,贫血,血沉和 CRP 增高,膝关节肿痛,关节腔积液,皮疹,酷似系统性红斑狼疮(SLE),但该患者面部无典型的蝴蝶斑,肾功能无明显异常,无蛋白尿,自身抗体阴性,淋巴结活检也不支持,故排除 SLE。

该患者典型临床表现为持续发热、皮疹、淋巴结大、脾大、双手指间关节及双膝关节肿痛,结合化验室检查及病理和免疫组化结果,明确诊断为 HNL,通过肾上腺糖皮质激素治疗症状逐渐消失,各项指标正常。诸多医学家认为 HNL 虽然是一种良性自限性疾病,但是仍然需要长期随访,除了疾病本身的复发以外,还有进展为其他疾病的可能性^[9],如自身免疫性肝炎、SLE、干燥综合征、混合型结缔组织病等。大量研究^[10-14]表明,以关节痛和关节炎为主要表现者易发展为 SLE 和干燥综合征,虽然该患者经过肾上腺糖皮质激素冲击治疗 3 d 后改为甲泼尼龙逐渐减量口服,症状逐渐消失,但是仍需要对患者进行定期规范和系统性随访,以防止其复发或发展为其他疾病。

总之,对于临床上出现不明原因发热伴有淋巴结大,伴或不伴皮疹、关节肿痛、WBC 减少、贫血、血

沉增快、肝脾大等,需要警惕该病的可能性,应尽早行淋巴结活检及免疫组化,以防止误诊漏诊。同时要
进行其他相关检查,以排除合并其他疾病的可能性。
一旦确诊为 HNL,在规范化治疗的同时,需要对患者
密切随访,以防止其复发或转化成其他免疫性疾病。
但至今为止,关于 HNL 患者使用肾上腺糖皮质激素的
种类、用量及疗程仍未达成共识,需进一步探究。

[参 考 文 献]

[1] Ohta K, Endo N, Kaizaki Y. Axillary and intramammary lymphadenopathy caused by Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma[J]. Breast Cancer, 2013, 20(1): 97-101.

[2] Sousa Ade A, Soares JM, Sá Santos MH, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: three case reports [J]. Sao Paulo Med J, 2010, 128 (4): 232-235.

[3] Mrówka-Kata K, Kata D, Kyrz-Krzemień S, et al. Kikuchi-Fujimoto disease as a rare cause of lymphadenopathy-two cases report and review of current literature[J]. Otolaryngol Pol, 2013,67(1): 1-5.

[4] Veer V, Lim A, Issing W. Kikuchi-fujimoto disease: a case report and literature review[J]. Case Rep Otolaryngol, 2012;

497604.

[5] 陈伟钱,林进.组织细胞坏死性淋巴结炎 18F-FDG PET/CT 表现:2 例报告及文献复习[J]. 中华临床免疫与变态反应杂志, 2010,4(3):205-211.

[6] 王艳,巩小丽,黄有清.组织细胞坏死性淋巴结炎误诊误治讨论[J]. 临床误诊误治,2015,28(2):31-33.

[7] 严友德,邢益平,李军.组织细胞坏死性淋巴结炎临床分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2014,34(11):1592-1594.

[8] 李华章,陈君臣,熊智魁.青年颈部淋巴结肿大伴发热疾病的诊断体会[J]. 当代医学,2013,19(13):90-91.

[9] 郭新珍,徐潜.组织细胞坏死性淋巴结炎的临床特征及诊断和治疗[J]. 新乡医学院学报,2013,30(5):404-407.

[10] 程喜平,范萍,夏鑫华,等.67 例未分化结缔组织病患者尿隐血和尿红细胞位相临床追踪观察[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2013,20(4):231-233.

[11] 黄远航,范立明.以坏死性淋巴结炎为首表现诊断为系统性红斑狼疮 1 例[J]. 实用医学杂志,2012,28(21):3676.

[12] 陈章兴,朱小三,詹晓娟,等. SLE 合并组织细胞坏死性淋巴结炎 1 例[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(6):960.

[13] 徐建萍,郭粉娥.1 例干燥综合征并发组织细胞坏死性淋巴结炎[J]. 中国实用医药,2010,5(15):202-203.

[14] 石云锋,吴本权,陈健宁.组织细胞坏死性淋巴结炎临床特点分析[J]. 新医学,2013,44(11):775-778.

(本文编辑:文细毛)