

北京协和医院

主编 吴庆军 苏金梅 费允云

风湿免疫科疑难病例分析

—— 协和医生临床思维例释

第3集



中国协和医科大学出版社

北京协和医院

风湿免疫科疑难病例分析

——协和医生临床思维例释

(第3集)

主 编 吴庆军 苏金梅 费允云

顾问:	张乃峥	董 怡	蒋 明	唐福林
编者:	陈 华	侯 勇	蒋 颖	冷晓梅
	李 菁	李梦涛	沈 敏	史 群
	唐福林	田新平	于孟学	尤 欣
	王 迁	吴婵媛	徐 东	曾学军
	曾小峰	赵丽丹	赵 岩	张 文
	张 烜	张奉春	郑文洁	

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

风湿免疫科疑难病例分析 / 吴庆军, 苏金梅, 费允云主编.
—北京: 中国协和医科大学出版社, 2011. 12

ISBN 978-7-81136-597-9

I. ①风… II. ①吴… ②苏… ③费… III. ①风湿病:
疑难病-病案-分析 ②自身免疫病: 疑难病-病案-分析
IV. ①R593.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 229992 号

风湿免疫科疑难病例分析 (第 3 集)

——协和医生临床思维例释

主 编: 吴庆军 苏金梅 费允云
责任编辑: 吴桂梅

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 850 × 1168 1/32 开
印 张: 7.625
字 数: 200 千字
彩 页: 13 页
版 次: 2012 年 1 月第 1 版 2012 年 1 月第 1 次印刷
印 数: 1—5000
定 价: 30.00 元

ISBN 978-7-81136-597-9/R · 597

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

正值北京协和医院 90 年院庆之际，继北京协和医院风湿免疫科《风湿免疫科疑难病例分析》第 1 集和第 2 集之后，我科《风湿免疫科疑难病诊断》（第 3 集）出版了。

临床医生在日常医疗工作中往往会遇到一些诊断不清或治疗效果不佳的疑难病患者，他们带给临床医师许多担忧和焦虑，“疑难病例”是一些临床疾病的“亚型”或“变异型”，等你一旦认识它以后就会发现此种病例并不少见，也不疑难，以后你的临床水平就会提升。本书收集了 33 个病例，作者对每个病例的发病经过和诊断过程进行了详细准确的描述和精确扼要的析评，共同的特点是突出诊断思路、引人入胜，阅读每一个病例都是我们学习的一个过程。

许多临床医师常将“风湿免疫学科”比喻为电视台的鉴宝节目，在风湿免疫病的诊治过程中，抓住病例中的主要线索、深入剖析其特点和发展规律，与其他线索联系，得出初步印象，而后应用客观检测求证，在治疗过程中进一步明确诊断，上述即为我们平时诊治病例的过程。但我们日常遇到的病人极少是教科书上描述的“典型病例”，“收治疑难病例”可以丰富我们的临床认识和经验，是北京协和医院风湿免疫科临床工作的重要内容。临床病例是北京协和医院三宝之一（即临床病例、图书馆和老教授），它的作用可见一斑。

本文汇集了北京协和医院风湿免疫科近年来诊治的部分

疑难或病情较复杂的病例，在经治医师的观察、分析和全科讨论后得到了正确的诊治方向。我们深感自己有责任把我们的经验、教训与风湿免疫科各位同道们共享和交流，使国内风湿性疾病的诊治水平能够更上一层楼。

曾小峰

2011年11月

目 录

- 病例 1 发热—血白细胞减低—肾炎—多发脓肿…………… (1)
- 病例 2 难治性血小板减少…………… (9)
- 病例 3 左桡动脉搏动减弱—蛋白尿—发热…………… (18)
- 病例 4 原发性干燥综合征继发淀粉样变 3 例…………… (26)
- 病例 5 韦格纳肉芽肿合并肺隐球菌病…………… (32)
- 病例 6 气短—皮疹—胸痛…………… (42)
- 病例 7 侵蚀性多关节炎—红色结节样皮疹—
胸腔积液…………… (49)
- 病例 8 干扰素诱发狼疮样综合征…………… (57)
- 病例 9 黏液脓血便—腰背痛…………… (62)
- 病例 10 发热—关节炎—漩涡状龟头炎—拇趾甲
病变…………… (68)
- 病例 11 晚期慢性痛风…………… (74)
- 病例 12 口眼干—恶心呕吐—血小板减少…………… (84)
- 病例 13 支气管哮喘—高嗜酸性粒细胞血症—
系统性血管炎—抗髓过氧化物酶抗体阳性 … (88)
- 病例 14 多发性肌炎合并肌肉结核、骨梗死…………… (96)
- 病例 15 乏力—皮疹—呕血…………… (104)
- 病例 16 发热、听力下降—急性肾盂肾炎—抗蛋白酶 3

2 风湿免疫科疑难病例分析 (第3集)

抗体阳性—移植肾复发	(110)
病例 17 呕吐、腹泻、神志异常	(116)
病例 18 口腔溃疡—尿崩症—全身多发溃疡	(126)
病例 19 肥厚性硬脑膜炎—肺部结节—肌痛— 皮下结节	(135)
病例 20 咳嗽—咳痰—发热—腹泻	(144)
病例 21 面部红斑—关节痛—发热—贫血	(150)
病例 22 韦格纳肉芽肿病并发肾动脉瘤 2 例	(155)
病例 23 低丙种球蛋白血症—关节肿胀、活动受限 ...	(164)
病例 24 雷诺现象—腹痛—腹泻—胆管扩张— 腹腔积液	(173)
病例 25 鼻塞、听力下降—咳嗽、皮下结节—双眼 突出、眶周肿物	(180)
病例 26 胸背痛、低热、腹痛	(189)
病例 27 发热—胸腺瘤—多关节肿痛	(195)
病例 28 发热—下肢肌痛—脑梗死—左心房内占位 ...	(201)
病例 29 局限型韦格纳肉芽肿	(207)
病例 30 多关节肿痛—发热—水肿—活动后气短	(214)
病例 31 rituximab 治疗狼疮血小板减少出现血栓 栓塞和严重结核感染	(220)
病例 32 皮疹—重度骨质疏松—压缩性骨折— 脓疱疹	(227)
病例 33 胸闷—发热—肺部阴影	(233)

病例1

发热—血白细胞减低—肾炎—
多发脓肿

病例摘要

患者女性，36岁，因“间断发热6年、水肿4个月、多发脓肿1月余”于2004年11月11日入院。患者1998年3月受凉后发热，最高体温 39.7°C ，伴多关节疼痛，不肿。检查示“全血细胞减低”和腹腔多发淋巴结增大（病理示坏死性淋巴结炎）。予CHOP方案化疗2个疗程和泼尼松（ $40\text{mg}/\text{d}$ ，逐渐减量，共半年）治疗后热退，血常规恢复正常。2003年11月无诱因发热，最高体温 40°C 。血常规：白细胞（WBC） $2.06 \times 10^9/\text{L}$ ，血红蛋白（Hb） $95\text{g}/\text{L}$ ，血小板正常；尿常规、肝肾功能正常；红细胞沉降率（ESR） $58 \sim 118\text{mm}/\text{h}$ ；抗核抗体（ANA）及抗SSA抗体阳性。服用泼尼松（ $20\text{mg}/\text{d}$ ）和中草药，仍间断低热。2004年7月体温升至 40°C ，出现全身水肿，伴胸闷、憋气和血压增高（ $180/110\text{mmHg}$ ），每日尿量约 1000ml 。尿红细胞（+++）、蛋白（++++），24小时尿蛋白 $3.5 \sim 4.6\text{g}$ ；血生化：白蛋白 $26\text{g}/\text{L}$ 、总胆固醇 $360\text{mg}/\text{dl}$ 、三酰甘油（甘油三酯） $280\text{mg}/\text{dl}$ ，余正常；血补体（CH50、C3）明显降低，ANA和抗rRNP抗体阳性。诊断为系统性红斑狼疮（SLE）、狼疮肾炎（LN），给予甲基泼尼松龙冲击治疗（ $1\text{g} \times 3\text{d}$ ，每2周一疗程，共3个疗程），继用阿塞松（ $32\text{mg}/\text{d}$ ）和环磷酰胺（CTX 800mg iv，每周1次 $\times 4$ 次）；辅以降压、利尿治疗。患者体温正常，

尿量增加, 水肿、胸闷和憋气减轻。10月初患者再次发热(40°C), 伴寒战, 右乳腺出现一直径 $5\text{cm} \times 4\text{cm}$ 肿物, 10月15日行局部切开引流大量黄色黏稠脓液, 脓液培养阴性。左前臂、左肩、右膝关节上方分别出现鸡蛋大小肿物, 为进一步诊治转入我院。发病以来, 患者有反复口腔溃疡, 乏力、脱发明显, 无皮疹、光过敏和雷诺现象。既往对青霉素过敏。

体格检查: 体温 39.2°C , 血压 $110/70\text{mmHg}$ 。中度贫血貌, 右乳房、左上臂、左肩、右膝上方可触及直径 $2 \sim 5\text{cm}$ 皮下肿物, 部分有波动和触痛。双下肺闻及少许细湿啰音, 右下肺呼吸音低。心率 114 次/分, 律齐, 二尖瓣及主动脉瓣区闻及 $3/6$ 收缩期杂音。肝脾肋下未触及。双下肢轻度可凹性水肿。

辅助检查: 血 WBC $8.9 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞占 0.92 , Hb 75g/L ; 尿沉渣示大量红细胞, 100% 异常形态; 24小时尿蛋白 $0.71 \sim 1.2\text{g}$; 肝肾功和电解质正常。ESR 121mm/h , C反应蛋白 19.9mg/dl ; 血 CH₅₀ 31.1U/ml ($\downarrow$), C3 40.9mg/dl ($\downarrow$); ANA (+) $1:80$, 抗双链DNA、抗可提取性核抗原抗体、抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物均阴性。T细胞亚群示B淋巴细胞和NK细胞计数显著减少, T细胞免疫功能明显低下(CD_4^+ T细胞计数 $100 \times 10^6/\text{L}$)。B超示左肾上极 $4.7\text{cm} \times 4.6\text{cm}$ 混合回声区, 多发皮下无回声区, 脾大。超声心动图示左房室增大, 中度二尖瓣关闭不全, 轻-中度主动脉瓣关闭不全。胸腹部CT示双肺多发小结节影(图1-1), 肝脾大, 双肾脓肿(图1-2)。腰穿刺检查示脑脊液压力 $260\text{cmH}_2\text{O}$, 蛋白质 50.2mg/dl , 白细胞数和病原体检查阴性; 头颅MRI示右侧基底节区多发长 T_1 、长 T_2 信号(图1-3)。多次脓液培养、2次血培养均为巴西奴卡菌, 对复方新诺明、头孢曲松、阿莫西林/棒酸及左氧氟沙星敏感。

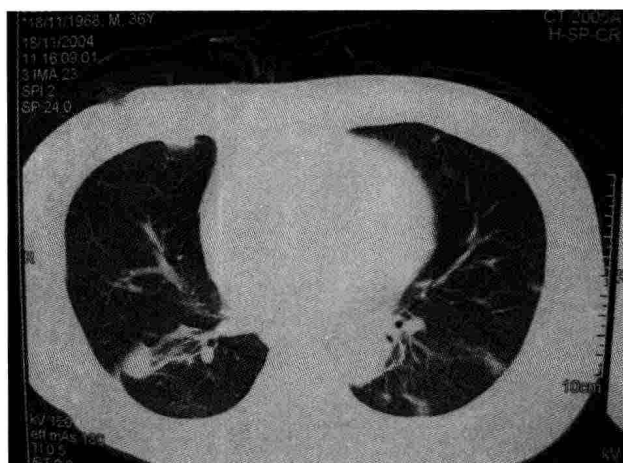


图 1-1 胸部 CT (肺窗) 显示双肺多发结节影

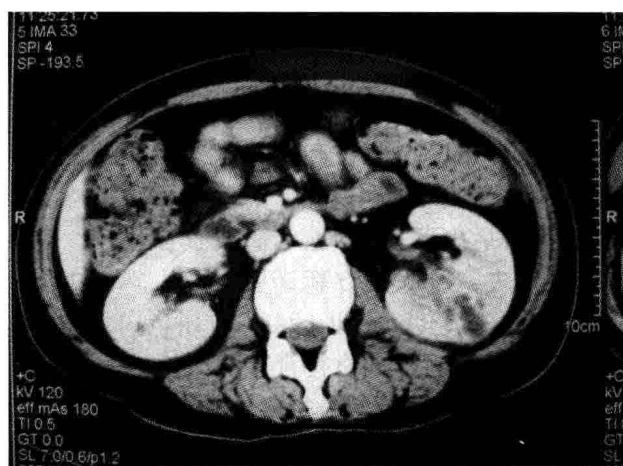


图 1-2 腹部增强 CT 显示双肾低密度区



图 1-3 头颅 MRI 显示右基底节区长 T_2 信号

诊治经过：患者 SLE (LN) 疾病活动度不高，但免疫功能明显低下，主要问题是播散性奴卡菌病（皮肤、肾、肺和脑）。给予泼尼松（30mg/d）治疗 SLE，停用免疫抑制剂；皮下脓肿切开引流；静脉应用头孢曲松和左氧氟沙星治疗奴卡菌感染；静脉应用大剂量免疫球蛋白（IVIG 20g×5d）和支持治疗。患者体温正常，1 个月后皮下脓肿渐愈合，复查肾脓肿、肺部结节和脑部异常信号消失，改服复方新诺明（3 片，3 次/日）。复查 CH50 15.2U/ml、C3 33.2mg/dl；24 小时尿蛋白 2~3.5g，提示 LN 尚未诱导缓解；患者不同意行肾穿刺活检术，因经济原因不同意应用环孢菌素、霉酚酸酯等免疫抑制剂，遂予 CTX（600~800mg iv 每 3~4 周 1 次）治疗 LN。出院后随诊尿蛋白渐减少，未有新发感染或奴卡菌复发征象，建议服用复方新诺明 9 个月，半年后失访。

诊断：系统性红斑狼疮

狼疮肾炎

播散性奴卡菌感染（皮肤、肾脏、肺脏和脑）



分析与讨论

本例病情可分为两个阶段，第一阶段（2004年10月前）的主要特点：①育龄期女性，慢性病程。②临床上有多器官、多系统受累：a. 反复口腔溃疡和明显脱发；b. 血WBC减低；c. 水肿、高血压、镜下血尿、大量蛋白尿（ $>3.5\text{g/d}$ ）、低白蛋白血症（ $<30\text{g/L}$ ）和高脂血症，肾功能正常，符合肾病综合征；d. ANA、抗SSA及抗rRNP抗体阳性，血补体显著降低。③大剂量糖皮质激素及CTX治疗有效。因此SLE、LN诊断明确，需要指出SLE可以发热、多发淋巴结增大（病理常为坏死性淋巴结炎）为突出表现，本例1998年主要表现为高热、全血细胞减少和腹腔淋巴结增大，虽当时未查相关自身抗体，仍可用SLE解释病情全貌。第二阶段的特点：①寒战、高热和多发皮下结节。②影像学检查提示多发皮肤及软组织脓肿，肺、肾脏和脑部病变。③病原学检查示巴西奴卡菌；故播散性奴卡菌病诊断成立。

奴卡菌属放线菌目，广泛存在于自然界，人群普遍易感，可经呼吸道、破损的皮肤等进入人体。对人体致病的奴卡菌主要有星形、巴西和豚鼠奴卡菌三种，以星形奴卡菌最常见。近年随着HIV感染、恶性肿瘤放化疗、器官移植、糖皮质激素及免疫抑制剂应用增多，奴卡菌成为较常见的条件性致病菌。细胞免疫在机体抵抗奴卡菌感染中起关键作用。约半数奴卡菌病患者有免疫力低下的基础，本例并发奴卡菌感染的原因有：①

SLE 本身存在免疫缺陷，主要有中性粒细胞数量减少及功能异常，巨噬细胞吞噬功能和超氧化代谢功能减退，T 细胞功能异常，自然杀伤细胞活性降低，低补体血症，免疫复合物清除障碍，以及自身抗体过量产生导致多系统损害等。本例存在血白细胞降低、低补体血症和肾病综合征，易发生感染。②大剂量糖皮质激素及免疫抑制剂的过度应用使病人免疫功能下降，增加了感染概率。目前大剂量激素是治疗重症活动性 SLE 的主要药物，有危及生命或重要脏器受累时可应用甲基泼尼松龙冲击治疗，常联合应用 CTX 等免疫抑制剂。本例存在 LN（表现为肾病综合征），且处于活动期，是应用大剂量激素 + CTX 联合治疗的适应证，但连续甲基泼尼松龙冲击属过度治疗，且联合 CTX（800mg 静点，每周一次，共 4 次）是并发奴卡菌感染的重要因素。

临床上奴卡菌感染以肺部受累最多见，大多数表现为发热、咳嗽、咳脓痰，常见的影像学表现为肺浸润影、肺脓肿可伴空洞形成。奴卡菌还可经血行引起全身播散，皮肤和脑受累亦较常见，主要表现为皮下结节或软组织脓肿、脑脓肿；此外肾脏、心脏、肝、脾、眼睛、关节、淋巴结等均可受累。本例血奴卡菌培养阳性，有皮肤、肺、肾脏和脑等多脏器病变，属播散性感染。由于奴卡菌病缺乏特异的临床和影像学表现，有时在 SLE 患者发热时与狼疮病情活动难以鉴别，诊断的关键是要想到过度治疗带来的感染可能，应积极寻找条件致病菌。奴卡菌生长缓慢，在 37℃ 需氧培养下多于 2 ~ 6 天内生长为肉眼可见的菌落，但有时需 4 ~ 6 周，一般要求培养 4 周，做生化鉴定则需更长的时间。因此做细菌培养时仅观察 24 ~ 48 小时是不够的，对临床高度疑诊奴卡菌感染的病人，选择合适的培养基、多次培养及延长培养时间都可提高培养的阳性率。

目前奴卡菌病的药物治疗仍首选磺胺制剂，其次是抗生素。前者包括磺胺嘧啶及复方新诺明等，通常要求治疗剂量要大，

疗程要足够长，如磺胺嘧啶的常用剂量为 $4 \sim 8\text{g/d}$ ，至少持续应用 9 个月到 1 年，但要注意个体化。若有磺胺过敏、细菌耐药等问题时，可单独或联合应用青霉素、红霉素、阿米卡星等抗生素，也可得到较好的效果。狼疮肾炎的患者应用阿米卡星要注意监测其肾功能。此外要根据具体情况，必要时行脓肿切开引流术，对症及支持疗法也很重要。本例在入我院时 SLE、LN 已经趋于稳定，主要问题是播散性奴卡菌感染，治疗上首先停用免疫抑制剂，积极将激素减量，以去除诱发或加重感染的因素；依据药物敏感试验，静脉联合应用抗生素加强抗感染治疗，同时行脓肿切开引流；应用 IVIG 及白蛋白等予支持治疗，以利于 SLE 和感染的控制。患者皮肤、肾脏、肺及脑部病变逐渐好转，予口服复方新诺明继续治疗奴卡菌感染；仍存在低补体血症和大量蛋白尿，再次应用 CTX 加强治疗 LN。因此在疾病的诊治过程中应把握主要矛盾和矛盾的主要方面。

从本例的诊治过程可得到以下经验教训：

1. SLE 是一高度异质性疾病，糖皮质激素和免疫抑制剂治疗显著提高了 SLE 患者生存率，同时可出现较严重的毒副作用。在积极治疗 SLE 本病的同时，应时刻牢记激素和免疫抑制剂带来的不良反应，努力寻找发热原因。治疗时应注意平衡效益/风险比值，依据患者疾病活动度和脏器损害程度，给予规范化、个体化治疗，避免延误或过度治疗。

2. 感染至今仍是 SLE 常见合并症和主要死亡原因之一，出现病情变化时，应注意鉴别是 SLE 活动或继发感染（尤其是条件性致病菌引起的机会性感染）所致，有时相当困难。SLE 的治疗应注意规范化和个体化，过度的治疗必将导致继发感染。

3. 合并感染时应积极寻找病原体，及时合理治疗以改善预后。

（吴庆军）



专家点评

张烜医师：这个病人 SLE 诊断是明确的。此次高热住院原因应该考虑是感染而非病情活动。SLE 在治疗过程中容易出现感染，常见感染如普通细菌、病毒、结核杆菌和真菌感染临床上警惕性都已经非常高了，但一些特殊感染如奴卡菌和卡氏肺孢子菌感染在 SLE 中也有一定发生率，尤其容易出现在较大剂量激素和免疫抑制剂治疗后的患者。奴卡菌感染容易出现高热、多系统脓肿，患者一般情况多较弱，如不得到及时诊治预后较差，大剂量足疗程磺胺类药是治疗的根本。本例也再次说明 SLE 治疗方案应注意规范化和个体化，过度治疗或延误治疗及治疗不够都要避免。

病例2 难治性血小板减少



病例摘要

患者女性，42岁。因“双手足遇冷变白变紫20余年，鼻出血、月经增多5年”于2009年2月18日入我院。患者1980年出现双手、双足遇冷变白变紫。1995年出现双手掌指关节、近端指间关节肿痛。曾服中药治疗1年余，偶服用非甾体类抗炎药，关节症状稍缓解。1997~1998年间断抽搐3次，表现为意识丧失、双眼上翻、四肢抽动，每次持续约1分钟。2004年出现鼻出血、月经量增多，当地医院查血小板 $2 \times 10^9/L$ 、红细胞沉降率增快、狼疮全套(+)（具体不详），诊断为系统性红斑狼疮(SLE)，给予静脉甲基泼尼松龙750mg/d，共3天，之后口服泼尼松50mg/d，血小板可升至 $80 \times 10^9/L$ ，3周后泼尼松减量至40mg/d，此后每周减5mg，减至10mg/d时维持用药，间断查血小板 $(60 \sim 80) \times 10^9/L$ 。2008年11月中旬自行将泼尼松减至7.5mg/d口服，3日后出现双下肢散在出血点，遂再次加至10mg/d。2009年1月10日因月经量增多住当地医院。查血常规：白细胞 $(1.65 \sim 3.14) \times 10^9/L$ ，血红蛋白90~47g/L，血小板 $(4 \sim 8) \times 10^9/L$ 。给予静脉注射用免疫球蛋白20g/d共3天，肌肉注射“三合激素1~2次/天”（具体用意不详），血小板无变化。住院期间患者发作全身抽搐1次，症状同前。2009年1月17日转入上级医院，查血常规：白细胞 $(1.0 \sim 1.7) \times$

$10^9/L$, 血红蛋白 $70 \sim 80g/L$, 血小板 $(1 \sim 4) \times 10^9/L$ 。骨髓涂片示增生减低。给予静脉注射用免疫球蛋白 (IVIG) $20g/d$ 共 2 天; 静脉滴注甲基泼尼松龙 $500mg/d$ 共 3 天, 之后口服泼尼松 $50mg/d$ 维持; 口服环孢素 A $400mg/d$ 共 12 天, 后减至 $200mg/d$, 至 2 月 15 日自行停用。期间监测血小板无明显上升。2 月 3 日复查骨髓涂片示: 增生活跃。2 月 9 日来我院查血白细胞 $(2.84 \sim 3.08) \times 10^9/L$, 血红蛋白 $91 \sim 102g/L$, 血小板 $(14 \sim 16) \times 10^9/L$, 网织红细胞 6.23%。抗核抗体 (ANA) 1:1280 均质型。抗 dsDNA 抗体: 免疫荧光法阴性, ELISA 法 $154U/L$ 。抗着丝点抗体 (ACA) 阴性。抗 ENA 抗体: 抗 RNP 抗体双扩散法 1:4 阳性 (免疫印迹法 73、32kD), 余阴性。狼疮抗凝物 (LA) 42.2s。抗心磷脂抗体 (ACL) 阴性。Coombs 试验阴性。补体: C3 $1.06g/L$, C4 $0.17g/L$, CH50 $54400U/L$ 。免疫球蛋白定量、C 反应蛋白均正常。血红细胞沉降率 $44mm/1h$ 。既往史、个人史、婚育史及家族史无特殊。

入院体格检查: 体温 $36.2^{\circ}C$, 心率 80 次/分, 血压 $118/78mmHg$ 。全身散在陈旧性瘀点、瘀斑, 口腔黏膜可见白斑, 睑结膜略苍白; 心律齐, 无杂音; 双肺呼吸音清; 腹软, 无压痛反跳痛; 四肢关节无红肿及压痛; 双下肢无水肿。

入院实验室检查: 血常规: 白细胞 $2.25 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $94g/L$, 血小板 $11 \times 10^9/L$ 。肝肾功能、尿常规 + 沉渣、粪便常规 + 潜血: 无异常。24 小时尿蛋白 $0.10g$ 。血清铁 $1780\mu g/L$, 总铁结合力 $3380\mu g/L$, 转铁蛋白饱和度 53%, 铁蛋白 $840\mu g/L$ 。血清叶酸、维生素 B_{12} 均正常。血涂片: 红细胞形态大致正常, 血小板轻度减少。骨髓涂片: 增生活跃, 粒系大致正常, 红细胞大小不等, 可见大红细胞及嗜多色红细胞, 全片见 12 个颗粒巨核细胞, 3 个裸巨核细胞, 血小板少见。骨髓活检: 造血组织明显减少, 偶见巨核细胞。巨细胞病毒抗体: IgG、IgM 均阳性。