

栏目主编 梁占国

疑难病
大讲堂

白塞病？淋巴瘤？

一个值得鉴别的诊断

▲ 北京大学人民医院风湿免疫科 邵苗 李春 任立敏 章丽娜 张学武

病例分享

患者 男性，26岁，主因“间断发热伴口腔溃疡15年，咽喉痛6年，胸骨后痛3个月”收入北京大学人民医院。

现病史 患者入院前15年无明显诱因发热37.5℃~39℃，无感染表现，发热每次维持2~3d，每年发作5~6次，肌注某药物（具体不详）后可缓解，发热时伴口腔溃疡，随热退好转。入院前6年出现咽喉部溃疡，当地医院服“转移因子”后好转。入院前2年发热40℃，抗感染无效，再次肌注某药物后热退。入院前5个月因发热伴咽喉痛性溃疡复发，血沉升高，外院诊断为白塞病。予泼尼松、沙利度胺口服，症状好转后自行停药。入院前3个月出现胸骨后疼痛，进食、吞咽、嗝气时加剧，外院胃镜提示食道两处约1.0cm凹陷深溃疡，糜烂性胃炎伴胆汁反流。因发热时伴头痛，行腰穿提示脑脊液蛋白阳性。予甲强龙、沙利度胺、阿司匹林治疗后恢复，但在激素减量时再次出现胸骨后疼痛，加量后疼痛缓解，再减量又加剧，并发热，体温最高39.5℃。予甲强龙、抗感染及丙球（10g，4d）后仍发热，复查脑脊液蛋白阳性，甲强龙加量并先后予青霉素、万古霉素抗感染后热退，稳定3d后体温复升。入院前3d肌注地塞米松（5mg，q8h），体温正常，但仍有胸骨后痛。

入院查体 体温36.8℃，脉搏81次/min，呼吸18次/min，血压110/65mmHg，左颈部可及一约0.5cm淋巴结，质韧、活动可，后查体颈部肿大淋巴结消失。心肺腹未见异常。脊柱及全身关节无压痛、肿胀及活动障碍。神经系统检查均正常。

辅助检查 入院后患者仍反复发热，血白细胞（ $2.82 \times 10^9/L$ ）、血红蛋白（105g/L）及血小板（ $121 \times 10^9/L$ ）均降低。肝肾功能正常，白蛋白29g/L。甲状腺功能、甲状腺

超声、铁蛋白无明显异常。感染相关指标、降钙素原、EB病毒、腺病毒、细小病毒、巨细胞病毒检测、外斐试验、布氏杆菌凝集试验、肥达试验、血培养、骨髓培养及T-SPOT检查均为阴性。胸部X线、胸部CT均正常。免疫相关检查：血沉41mm/h，IgA 6.59g/L，CRP 20.7mg/L。抗核抗体、抗ENA抗体、抗线粒体抗体、抗髓过氧化物酶抗体、抗蛋白酶3抗体及抗内皮细胞抗体均正常。间断头痛发作，行腰穿，测颅压100mmH₂O，脑脊液流速估计为40滴/min，脑脊液清亮。脑脊液常规外观清透，潘氏试验阴性，总细胞数0。脑脊液生化：微量蛋白1.12g/L、葡萄糖1.94mmol/L、氯113.9mmol/L。脑脊液涂片未见细菌、浓缩查结核杆菌阴性，墨汁染色未见隐球菌，隐球菌抗原阴性。患者发热时伴胸骨后疼痛，胃镜提示食管黏膜剥脱（图1）。骨髓穿刺并未提示淋巴瘤。免疫组化染色结果：CD10、CD20、PAX-5、CD3、CD5、Ki-67均个

别细胞（+），MPO（+），Bcl-2（+/-），CD23（-），Cyclin D1（-）。

诊治经过 因患者进食后即有明显胸骨后痛发作，故予禁食、制酸及保护胃黏膜治疗，并静脉营养支持。之后患者胃组织病理提示：炎性肉芽组织中散在增生淋巴细胞，免疫组化染色结果：CD3（+），CD20（个别+），CD38（局灶+），Lambda（个别+），Kappa（个别+），CD68（局灶+），CD34（血管+），CK（-），Ki-67（50%+），以T细胞为主，不除外淋巴造血肿瘤。

对症治疗后再次复查胃镜提示食道多发条状皱襞，考虑炎症恢复期（图2）。食管黏膜活检提示：小块黏膜组织被覆鳞状上皮，黏膜组织中见多量弥漫浸润的淋巴样细胞，部分为浆细胞，不除外淋巴瘤造血系统肿瘤。请两家外院病理专家会诊，诊断为（食管）倾向NK/T细胞淋巴瘤。骨髓多量T淋巴细胞浸润。最终诊断为：食管溃疡，NK/T细胞淋巴瘤，白塞病。

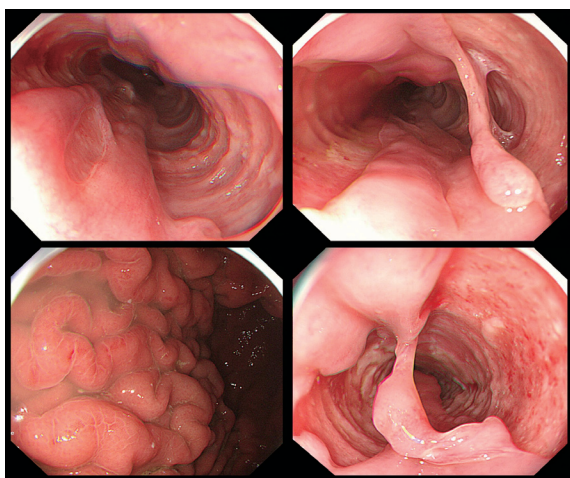


图1 食管溃疡及剥脱改变

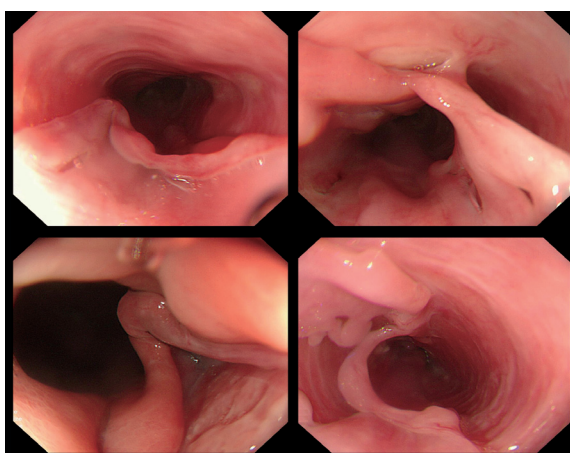


图2 食管炎症恢复期

诊治讨论

白塞病及淋巴瘤的临床表现均多种多样，可累及全身各个组织器官，引起各种非特异性临床表现。白塞病的诊断主要依据临床表现，且需除外其他疾病；而淋巴瘤则需综合分析形态学特征、免疫表型、分子临床学特点和临床表型等信息才能得出接近正确的诊断。两病均易被误诊。本文报道1例以反复发作的口腔溃疡及食管溃疡为主要表现，疑为肠白塞而最终诊断为淋巴瘤的患者，以引起临床对两个疾病的重视。

口腔溃疡：白塞病常见 部分淋巴瘤亦可累及

白塞病是一种慢性全身性血管炎性疾病，该病发生有一定地域性，主要发生在从东亚到地中海盆地的古代丝绸之路上。以复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害为主要特征，也可累及血管、神经系统、消化道、关节、肺、肾、附睾等全身各器官。本病除针刺反应是其唯一特异性较高且与

疾病活动性相关的试验外，并无特殊血清学指标及组织病理学特点。口腔溃疡作为其最常见的首发症状，发生率达93%~100%。

白塞病口腔溃疡好发于舌缘、颊黏膜和唇黏膜。多为小溃疡、痛性溃疡，可自行好转，不伴出血，极少留疤痕，发作频率随年龄增长而降低。组织学上，早期

以淋巴单核细胞浸润、晚期以中性粒细胞浸润为特点的血管炎，各期均可见内皮细胞肿胀、纤维素样坏死和血管周围浸润。

部分淋巴瘤患者虽亦可有口咽部受累，但发生率极少。该例患者临床表现的一个特点就是反复口腔溃疡，这也是其最初被诊断为白塞病的重要原因。

消化系受累：腹痛为白塞病常见表现

白塞病 除口腔溃疡外，该患者此次入院时主要表现为消化系统受累。白塞病可累及从口腔至肛门的整个消化系统，但各地累及率0.7%~60%不等，亚洲国家较多见。回盲部是其最常受累部位。腹痛是其最常见临床表现，其次是腹泻、出血、呕吐等，严重者可引起消化道穿孔等，CT平扫可见肠壁增厚。

病理主要为血管炎，动、静脉均可累及，但累及静脉较常见，主要累及小静脉的血管炎或是非特异性炎症。同时，有报道提出，累及消化道的白塞病较少累及眼部，而关节炎及血管受累概率较不伴胃肠白塞

者高。少数肠白塞患者可累及食道，临床表现为胸骨后痛、吞咽困难等，以食管中段受累常见，一半以上累及食管的白塞常伴其他消化道受累。而累及食管的白塞病较少出现并发症且对治疗反应较好。

虽然通过影像学或者内镜诊断肠白塞，但关于肠白塞内镜特点的文献报道并不多。国内仅有个别报道肠白塞病回盲部溃疡初期可为多发小溃疡，随病程进展最终融合为不规则大溃疡，并侵犯肌层血管引起出血，溃疡底部高低不平，周边有虫蚀样改变。

淋巴瘤 消化道作为淋巴瘤易受侵犯的结外器官，约占所有淋巴瘤

的10%~20%。

该患者最终通过病理诊断倾向NK/T细胞淋巴瘤。NK/T细胞淋巴瘤多发生于鼻和周围组织，也可发生于胃肠道，成人男性多见，常见症状有发热、消化道出血、肠穿孔。有报道提出，几乎所有胃肠道淋巴瘤患者均有溃疡出现。

其组织学表现为广泛肠道溃疡、伴大片坏死。瘤细胞多形性，以中-大细胞为主，胞浆中等，淡染或透明，核不规则，易见核分裂相。常见血管中心性浸润、淋巴上皮损害及伴有吞噬现象的反应性组织细胞，并可见大量小淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞、组织细胞等炎细胞浸润。

不明原因反复发热者 警惕淋巴瘤

该例患者因发热伴反复发作口腔溃疡，外院诊断为白塞病，最终通过病理倾向淋巴瘤诊断。由此可见，仅通过反复发作口腔溃疡诊断白塞病似有不妥。特别是不明原因反复发热患者，因发热并非白塞病常见临床表现。国外报

道显示，仅约22%的白塞病患者表现为发热。目前虽无淋巴瘤患者发热发生率的相关报道，但国内多个临床病例分析均表明，肿瘤引起的不明原因发热患者中，淋巴瘤占首位。

因此，对于不明原因反复发热患者仍应警

惕淋巴瘤，积极行病理、形态学、免疫学及分子临床学的分析综合临床表现进行诊断。另外本例患者虽最终倾向淋巴瘤诊断，但亦不能除外白塞病。国内外均有白塞病伴发淋巴瘤相关报道，故该患者确诊仍需长期随访。