

非典型結節性紅斑：一病例報告

陳建良¹ 陳冠宇³ 高鴻偉⁴ 何慈育²

國軍左營總醫院 ¹內科部 ²小兒科

³國軍台中總醫院 皮膚科

⁴三軍總醫院 病理部

摘 要

結節性紅斑(erythema nodosum)的臨床表現常是急性、疼痛性、邊緣不明顯、非潰瘍性之紅色丘疹，一般常見於雙側下肢伸展側，好發於年輕女性。結節性紅斑是一種抗原刺激造成的炎性反應，屬於一種非特異性延遲性過度敏感反應(nonspecific delayed-type hypersensitivity reaction)，也有人認為與免疫複合體的形成及補體活化有關。結節性紅斑常併發於多種潛在性的疾病，如藥物、感染症、系統性發炎疾病、及惡性腫瘤等等。大部份結節性紅斑的病例可由典型之臨床表現直接作診斷，但對於一些難以區分的壓痛性紅色結節性紅斑，則必須考慮進一步皮膚切片檢查以確定診斷。典型的病理表現為中隔性脂層炎(panniculitis)，可見到多形性白血球、淋巴球、甚至多核巨細胞於皮下脂肪之纖維中隔組織中浸潤。

在此，我們報告一位年輕女性，結節性紅斑分佈不是常見局限於雙側脛前區域，而是擴散至雙側大腿、上臂及肩膀。經深層皮膚切片確定診斷為結節性紅斑，但組織學上並非以常見典型的中隔性脂層炎方式來表現。經系列檢查發現可能是由鏈球菌感染後，或是藥物所引起的非典型表現結節性紅斑。

治療結節性紅斑，一定要先追查有無潛在的疾病並給予適當的治療，絕大部份病例會自行痊癒。臥床休息、冷敷或熱敷、給予抗甲狀腺藥物碘化鉀、阿斯匹靈或非類固醇抗發炎藥物皆有不錯的效果，少有併發症。

關鍵詞：結節性紅斑 (Erythema nodosum)
延遲性過度敏感反應 (Delay hypersensitivity reaction)
脂層炎 (Panniculitis)

前言

結節性紅斑是一種皮下脂肪中隔及其血管周圍發炎性疾病，而表現出疼痛性紅色結節¹。可

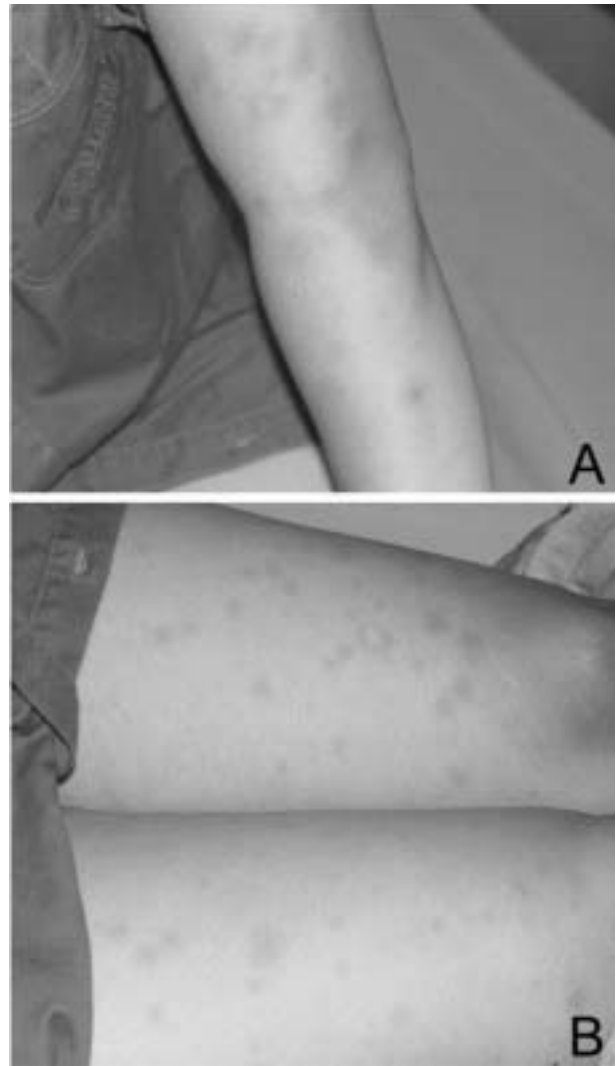
發生於任何年紀，但好發於20~30歲之年輕女性，可能是類肉瘤病(sarcoidosis)也好發於這個時期。發生率以及好發年紀各地區不同且差異大，一般女性病患約為男性的3~6倍²。典型紅

斑之特徵常為疏散對稱性分佈、邊緣不明顯、非潰瘍性深植於皮下組織脂肪層，並高出皮膚表面，觸診像結節，目視則像紅斑性皮膚病³。紅斑的顏色隨病程時間而變化，幾天內由鮮紅逐漸轉變成深紅、紫色然後到棕色⁴，通常於3~6週時間會完全消除，痊癒後皮膚不會結疤或萎縮，不留任何痕跡⁵。同時也常伴有關節疼痛、發燒、頭痛、肌肉酸痛、全身疲倦無力或嘔吐腹瀉等類似感冒症狀^{6,7}。

由潛在疾病所引發的病例，稱之為續發性結節性紅斑；若是不明原因所引發，則稱之為原發性結節性紅斑⁷。續發性結節性紅斑可由多種疾病造成，且不同區域造成的原因亦有所差異，約有一半病例找不出原因^{2,3}。臨床上，個別表現差異大，且變異度高。典型病理發現可看到皮下脂肪的脂層炎(panniculitis)，發炎細胞主要浸潤於分隔脂肪小葉的結締組織中隔，但不會出現血管炎^{1,3,4,8}。典型病症可由病史、臨床表徵、身體檢查、及生化檢驗來診斷。但是，如果臨床表徵非典型時，有必要做皮膚切片以確定診斷。而完整的皮膚切片除了應有的表皮與真皮層外，還必須包含皮下脂肪組織才能提供充足的病理診斷依據^{3,5,9}。

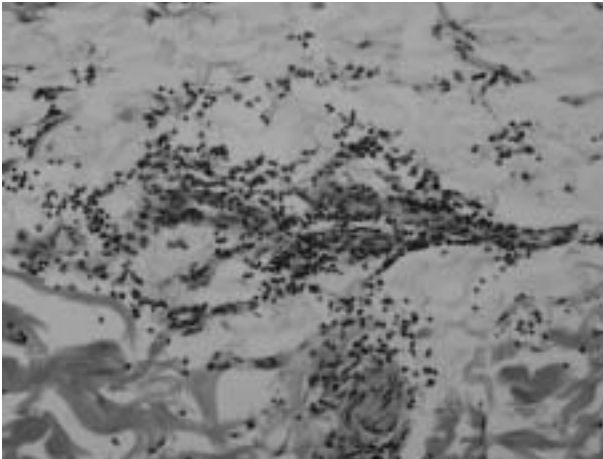
病例報告

一位26歲印尼國籍女性因發高燒3日而至本院就醫，就醫當日於雙側大腿及雙側上臂外側開始出現紅疹併發癢及疼痛。其他症狀還有輕微喉嚨痛、咳嗽及全身無力，並無畏寒或腸胃症狀。個案過去並無其他系統性或遺傳性疾病。約8天前，患者開始出現喉嚨痛、咳嗽、全身酸痛等症狀。她曾自行購買成藥(防熱嗽)服用，經查內含有acetaminophen, dextromethan HBr, chloropheniramine Maleate, caffeine, DL-Methylephedrine HCL, Potassium Guaiacol Sulfonate, Thiamine HCL, Riboflavine, Taurine等成份。約3天前開始出現間斷性發燒，她曾至當地診所就醫，當時檢查並無特殊發現，僅給予症狀治療。直到就醫當日凌晨，持續高燒不退，並發現四肢有突發性紅疹，發病期間無腹痛及腹瀉等症狀，亦無體重減輕情形。理學檢查發現：血



圖一：數個大小不一的紅色丘疹出現於左上臂 (A) 及兩大腿前側 (B)。

壓：118/80毫米汞柱，心跳：86跳/分，呼吸：20次/分，腋溫：39.2℃；意識清楚；無口腔潰瘍，咽喉扁桃腺紅腫但無化膿；心跳規則無心雜音；胸部檢查：呼吸音清晰無喘鳴；腹部檢查正常；神經學檢查並無異常；四肢無水腫，肘關節、腕關節及膝關節有壓痛，但無紅腫現象；皮膚有散在性、大小不等的紅色結節，主要分佈於四肢及肩膀(如圖一)。實驗室檢查結果為：血液常規白血球：4500/ μL ，中性球/淋巴球：67/23，嗜伊紅性白血球：3.1%，血紅素11.7g/dL，血小板： 150×10^3 / μL ；生化檢查：尿素氮：7mg/dL，肌酐酸：0.7mg/dL，血糖：97mg/dL，鈉：135mmol/L，鉀：3.33mmol/L，總血鈣：9.1mg/dL，肌肉酵素值



圖二：淋巴球浸潤於脂肪層中小血管的周圍區域 (H & E ×100)。

(CPK)：60 U/L，C-反應蛋白 (CRP)：4.3 mg/dL；血液沈降速度 (ESR)：110 mm/hr；免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 M (IgM)、補體 3 (C₃)、及補體 4 (C₄)：皆於正常範圍內；抗核抗體 (ANA)、抗 ds-DNA 抗體 (anti-ds DNA)、類風濕關節炎因子 (RA factor)、梅毒試驗 (VDRL)、B 型肝炎表面抗原 (HBsAg)、C 型肝炎抗體 (anti-HCV Ab)、披衣菌抗原 (chlamydia Ag)、冷凝集試驗 (cold agglutinin)、與尿液懷孕試驗 (urine pregnancy test)：也都為陰性。但抗 A 族鏈球菌溶血素 O 抗體：為陽性；心電圖正常；胸部 X 光檢查肺野清楚，縱膈腔無膨出；兩套血液培養都沒有長細菌，咽喉培養長 A 族鏈球菌。住院當日會診皮膚科做皮膚切片病理檢查，組織學下發現淋巴球浸潤於脂肪層中小血管的周圍區域 (如圖二)。

病患住院後即開始給予口服皮質類固醇 (每天 20 mg)。當天下午就退燒，住院治療五天後，皮膚結節顏色轉為暗褐色且範圍縮小，紅疹所併發的癢、疼痛及全身無力亦改善，開始減少類固醇劑量，並於一週後停藥。門診追蹤一個半月後皮膚病灶完全消失，無任何後遺症。

討論

結節性紅斑可能是由許多潛在疾病所併發的臨床表徵，一般常見於雙側下肢伸展側，可能是某種抗原刺激造成的免疫炎性反應，屬於一種非特異性延遲性過度敏感反應，也有人認為與免疫

表一：造成結節性紅斑原因³

類肉瘤病	發炎性腸道疾病
鏈球菌感染	克隆氏症
分枝桿菌	潰瘍性結腸炎
肺結核	賀爾蒙改變
痲瘋	口服避孕藥
腸道感染和寄生蟲	懷孕
腸炎耶辛氏症	惡性腫瘤
沙門氏桿菌	白血病
彎曲桿菌	肉瘤
桿菌性痢疾	何杰金氏病
深部黴菌感染	癌症
球癬菌病	藥物
組織胞漿菌病	碘
芽生黴菌症	鹵素化合物
深部毛癬菌病	青黴素
其他感染	磺胺藥
飼鳥症	非那西汀
貓抓病	硫醇
梅毒	其他
淋病	結節性動脈炎
花柳性淋巴肉芽腫	Sweets 症候群
其他披衣菌感染	貝塞特氏病
傳染性單核症	

複合體的形成及補體的活化有關^{4,6,7}。舉凡感染、藥物、惡性腫瘤、自體免疫性疾病、結締組織疾病及許多發炎性疾病皆可能引起結節性紅斑，其中感染性疾病是引起續發性結節性紅斑最常見的原因^{1,4,7}。表一列舉常見造成續發性結節性紅斑可能的原因³。

發病之初可能只出現發燒和肌肉酸痛等症狀，1~2 天後才突然出現疼痛性紅腫丘疹，隨後可能併發關節疼痛及腫脹⁶。丘疹大小不一，大部分介於 1~5 公分之間，一週後丘疹由鮮紅慢慢轉變成紫色或棕色。前兩週內可看到新舊雜陳的丘疹，棕色丘疹會再緩慢轉變成淡黃色，最後病灶完全消除⁴。超過半數病患於起疹時或 2~4 週後會併發關節疼痛，有時也會合併關節紅腫、壓痛、和晨起的關節僵硬 (morning stiffness)，有時甚至造成關節積液。全身任何關節皆可能受侵犯，但最常好發於踝關節、腕關節及膝關節^{3,10,11}。滑膜炎併積液是無細菌性，類風濕關節炎因子為陰性，不會破壞關節結構，但關節疼痛及關節僵硬症狀可持續數月之久^{6,10}。

本病例雖紅疹外觀、病史及合併症狀與結節性紅斑的診斷特徵吻合，但分佈卻不是常見的局限於雙側脛前區域，而是擴散至雙側大腿、雙側上臂及肩膀。經照會皮膚科醫師做皮膚切片，組織學下發現皮下脂肪層的血管周圍淋巴球浸潤，確定診斷為結節性紅斑。

Mert et al. 發表十年治療結節性紅斑的經驗中⁷，結果發現約54%病例且是以女性居多(女:男=6:1)可以找到引發的原因。潛在疾病所引發的原因主要是由原發性肺結核(18%)，鏈球菌感染後(16%)，類肉瘤病(12%)，發炎症腸疾病(4%)，貝塞特氏疾病(2%)，及懷孕(2%)。比較傾向是續發性結節性紅斑的臨床症狀與檢查發現有：持續性發燒、喉嚨痛、咳嗽、非復發性結節性紅斑、胸部X光出現異常、白血球增多、血液沈降速度超過50 mm/hr、C-反應蛋白超過正常上限值的6倍。考慮病人臨床表現狀況及檢驗成本，應該追查當地好發續發性結節性紅斑之原因^{7,11}。

本病例由病史及身體檢查可以先排除一些常見續發性結節性紅斑之原因，例如個案無慢性系統性疾病，無出國旅遊史，無免疫不全或使用免疫抑制劑之情況，黴菌感染的可能性很小。發病前無血便、腹痛或腹瀉等腸胃症狀可排除發炎症腸炎及一些腸道病菌感染情況；無胸悶、咳嗽或呼吸不順等呼吸道症狀，亦無體重減輕，胸部X光及血鈣檢查皆正常，可排除類肉瘤病及結核菌感染^{7,11}；無發現葡萄膜炎、口腔潰瘍、生殖器潰瘍等徵候可排除貝塞特氏症候群(Behcet's syndrome)¹²。

配合實驗室檢查也可以排除一些續發性原因，例如血液常規及抹片檢查並無異常發現，此次病程大約一個星期，無體重減輕、淋巴腺腫大或肝脾腫大等情形，血液科疾病及惡性腫瘤可能性不大。大便常規及蟲卵檢查皆正常，可排除腸炎或寄生蟲感染。免疫方面檢查包括抗核抗體、抗ds-DNA抗體、免疫球蛋白及補體皆正常，可排除自體免疫性疾病。其他抗原、抗體的檢測可以排除一些感染因素，如幽門螺旋氏菌(campylobacter)、披衣菌(chlamydia)、黴漿菌(mycoplasma)、立克次體(rickettsia)、梅毒(syphilis)、

愛滋病毒、B型及C型肝炎、Epstein-Barr病毒。

鏈球菌感染咽喉炎後併發續發性結節性紅斑，在小孩及青少年時期最為常見，且較好發於冬、春季節交替時⁴。喉嚨鏈球菌培養可能呈現陽性，皮內鏈球菌抗原測試呈陽性，抗A族鏈球菌溶血素O抗體於兩週內快速上升，可以間接以血清學證實A族鏈球菌感染^{4,7}。在此報告病例中，雖然血液培養沒有長，但咽喉培養長出鏈球菌，抗A族鏈球菌溶血素O抗體呈現陽性，鏈球菌感染咽喉炎後所併發續發性結節性紅斑的可能性很高。

許多藥物會造成結節性紅斑，其中常見的有磺胺藥(sulfonamides)、碘、溴素化合物(bromides)、黃金金屬、硫醯基尿素類口服降血糖藥物(sulfonylureas)及口服避孕藥等^{3,4,11}。本病例所服用的感冒糖漿即含有溴化物(HBr)，但未服用上述其他藥品，包括口服避孕藥，因此並不能排除是溴化物所引發的結節性紅斑²。

其他少見原因如：肺麴菌瘤(pulmonary aspergilloma)¹³、播散性隱球菌病(disseminated cryptococcosis)¹⁴或巨細胞病毒感染(cytomegalovirus infection)¹⁵等。在免疫功能不全患者，如經器官移植後患者、惡性腫瘤患者、接受類固醇或免疫抑制劑治療患者、糖尿病患者、慢性肺部疾病患者、後天免疫不全症候群患者、紅斑性狼瘡患者、和酒癮者等，都容易發生伺機性感染進而出現續發性結節性紅斑。

典型組織學表現為皮下脂肪之脂層炎，主要可見在分隔脂肪小葉的結締組織(中隔)被發炎細胞所浸潤，合併表層及深層血管周圍淋巴球浸潤，但不會表現出血管炎，脂肪層中隔變厚且發炎細胞浸潤會擴展到臨近的脂肪小葉^{3,4,6}。在不同時期組織變化及發炎細胞的組成也不一樣，初期時皮下脂肪層會出現水腫、出血，發炎細胞主要是嗜中性白血球；晚期時增厚中隔的發炎細胞變得較為稀疏，取而代之的是肉芽腫形成⁴；而在緩解時期，可以見到中隔旁組織開始纖維化以及巨細胞與肉芽腫形成，甚至會取代整個脂肪小葉^{4,11}。研究顯示，有76%的結節性紅斑會出現特有的Miescher氏放射狀肉芽腫(Miescher's ra-

dial granuloma)¹⁶。此報告病例其病理發現為淋巴球浸潤於皮下脂肪層的血管週圍，而非典型嗜中性白血球浸潤於脂肪中隔之表現。

治療結節性紅斑並無標準流程，一般而言於3~6週內會自行痊癒，如果是併發於其他潛在疾病，則以治療該疾病為主⁹。針對結節性紅斑的治療部份，主要是緩解丘疹疼痛、關節痛和發燒等症狀。物理治療方面如：臥床休息、抬高雙腳、患部冷敷或熱敷皆可減緩疼痛。藥物治療方面，阿斯匹靈或非類固醇抗發炎劑可有效止痛及消炎^{4,7,11}，但小心可能造成過敏反應、消化道潰瘍及腎衰竭。抗甲狀腺藥物碘化鉀(potassium iodide)，每天400~900mg可有效減輕丘疹壓痛、關節痛和發燒^{4,11}；孕婦應避免使用，此藥可能導致畸胎，亦可能造成甲狀腺功能低下。若病患反應不好，同時排除嚴重感染症，可試用類固醇⁴。秋水仙素及hydroxychloroquine也具有可抗發炎效果¹⁷。

最後本篇病例報告顯示結節性紅斑症臨床表現多變，大多數典型病例直接由皮膚丘疹變化即可診斷。若臨床表現是非典型徵候，有許多疾病仍須鑑別診斷，完整皮膚切片檢查對於診斷非典型案例是必要的。大半結節性紅斑是續發性的，當診斷為結節性紅斑時，應積極尋找其潛在疾病並同時治療。結節性紅斑一般採取支持性治療，且預後良好、少有併發症產生。

參考文獻

- Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *International Journal of Dermatology* 1998; 37: 667-72.
- James DG. Dermatological aspects of sarcoidosis. *Quart J Med* 1959; 28: 109-24.
- Barnhill RL. Panniculitis. In: Barnhill RL, Crowson AN, eds. *Textbook of dermatopathology*, 2nd ed. New York:McGraw-Hill; 2004; 269-73.
- Requena L, Requena C. Erythema Nodosum. *Dermatology Online J* 2002; 8: 4.
- Mert A, Tabak F. Eritema nodosum. *Bilim Dialog* 1994; 9: 10-4.
- Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 212-6.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 424-7.
- Alvarez-Lario B, Piney E, Rodriguez-Valverde V, et al. Eritema nodoso: estudio de 103 casos. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 5-8.
- Bondi EE, Margolis DJ, Lazarus GS, Panniculitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999; 1275-89.
- Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. Erythema nodosum in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17-21.
- Crystal RG. Sarcoidosis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of internal Medicine*, 15th ed. New York:McGraw-Hill; 2001; 1969-74.
- Anonymous. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *International Study Group for Behcet's Disease. Lancet* 1990; 335: 1078-80.
- Yang CY, Chiu HC, Hsiao CH, Lee YC. Erythema nodosum associated with pulmonary aspergilloma. *Dermatol Sinica* 2001; 9: 144-9.
- Wang CC, Chen CH, Shih IH, Chan HL. Disseminated cryptococcosis with cutaneous manifestation. *Dermatol Sinica* 2002; 20: 38-45.
- Tang SC, Yen JT, Kao CC. Erythema nodosum associated with active cytomegalovirus infection. *Dermatol Sinica* 2004; 22: 129-33.
- Sanchez YE, Sanz V, de Diego V. Miescher's radial granuloma. A characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 434-42.
- Jarret P, Goodfield MJD. Hydroxychloroquine and chronic erythema nodosum. *Br J Dermatol* 1996; 134: 373.

Atypical Erythema Nodosum : A Case Report

Chien-Liang Chen¹, Guan-Yu Chen³, Hong-Wei Gao⁴, and Tsyr-Yuh Ho²

*¹Department of Internal Medicine and ²Division of Pediatrics,
Zuoying Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

³Department of Dermatology, Armed Forces Taichung General Hospital, Tai-Ping, Taichung, Taiwan.

*⁴Department of Pathology, Tri-service General Hospital,
National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan*

The clinical presentation of erythema nodosum (EN) is an acute, ill-defined, nonulcerative, erythematous, and painful eruption that is usually limited to the extensor aspects of the lower legs. The majority of patients are female. Erythema nodosum probably is a delayed hypersensitivity reaction to a variety of antigens. The process may be associated with a wide variety of conditions, such as medications, infections, systemic inflammatory diseases, malignancies, and so on. Diagnosis is usually based on a compatible clinical presentation. With atypical feature patient, deep skin biopsy is necessary for confirmation. The typical pathology presentation is septal panniculitis, that neutrophils, lymphocytes, and even multinucleated giant cells were infiltrated in periseptal areas of the fat lobules. Herein, we presented a young female who suffered from multiple red and tender skin nodules located on her thighs, arms, and shoulders but not typically on anterior legs. Skin biopsy was performed and EN was diagnosed but not typically septal panniculitis. Treatment of EN should be directed to the underlying associated condition, if identified. In most patients, EN is a self-limited disease and requires only symptomatic relief using nonsteroidal antiinflammatory drugs, potassium iodide, cool wet compresses, elevation, and bed rest. (J Intern Med Taiwan 2006; 17: 182-187)