

Rowell 综合征 1 例报道并文献复习

彭慧芝, 谢乐, 毛荣军

(广东省佛山市中医院病理科, 广东 佛山 528000)

摘要:目的 分析 1 例年轻女性患者 Rowell 综合征(RS)的临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗。方法 回顾性分析 1 例诊断为 RS 患者的临床资料, 结合目前 RS 的研究进展进行文献复习。结果 25 岁女患者, 无明显诱因出现四肢到全身多发性红斑样皮损, 伴发水疱、结痂及鳞屑。组织病理示表皮萎缩变薄, 角化过度伴角化不全, 局灶坏死伴溃疡形成, 基底细胞液化变性, 真皮浅、深层血管周围及纤维间质淋巴细胞浸润。实验室检查示抗核抗体(ANA)(+), 抗 Smith(SmD1)(+), 抗 U1 小核核糖核蛋白(U1-snRNP)(+), 抗干燥综合征 A 抗原(SSA)(+), 抗 SSB(+), 类风湿因子(RF)(+)。综合临床表现、组织病理及血清免疫学结果, 诊断为 RS。口服甲氨蝶呤 15 毫克/周、甲泼尼龙 40 mg/d、硫酸羟氯喹片 0.2 g/12 h 及清热祛湿相关中药治疗后, 患者症状好转, 并逐渐减量, 目前在随访中。结论 Rowell 综合征较为罕见, 免疫学相对特异, 治疗上与红斑狼疮相似, 其病因及实质特征仍待进一步了解。

关键词: Rowell 综合征; 红斑狼疮; 多形红斑; 抗核抗体

中图分类号: R593.24

文献标识码: C

文章编号: 1001-5817(2020)01-0098-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.01.023

Rowell 综合征(Rowell's syndrome, RS)是红斑狼疮的一种特殊临床表现, 临床多表现为多形红斑样皮损, 本文将我院收治的 1 例 RS 患者的诊治过程报道如下:

1 病例介绍

患者, 女, 25 岁, 因“四肢散在皮疹 2 月余, 病情加重伴全身多发皮疹 10 d”于 2018 年 9 月 16 日入院。患者 2 个月前无明显诱因出现双小腿、双前臂散在类圆形淡红色皮疹, 大小约 0.5 cm×0.5 cm, 无破溃、瘙痒及出血, 无压痛, 抚之不碍手, 无伴关节红肿热痛, 无口腔溃疡、龋齿、脱发、生殖器溃疡、光过敏、雷诺等现象。当时未予重视及治疗。10 d 前上述症状加重, 皮疹多发, 伴水疱, 瘙痒、破溃、渗液, 结淡黄色痂皮, 累及颜面部、颈部、腰背部、四肢。遂就诊于我院门诊, 考虑为“系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)? 药物性皮疹?”, 予甲泼尼龙 12 mg 口服、炉甘石洗剂等外用, 症状未见明显缓解。3 d 后入院系统治疗。1 年半前因“双手关节轻微肿胀不适感 1 年, 间或有膝关节疼痛, 并见小腿皮疹”就诊, 诊断为“类风湿关节炎”, 之后服用甲泼尼龙、硫酸羟氯喹及相关中药治疗后关节疼痛缓解, 小腿皮疹消退。否认食物及药物过敏史, 无相关家族遗传病史。体格检查: T 36.8℃, P 121 次/分, R 20 次/分, BP 15.46/12.40 kPa, 患者神

清, 精神可, 无关节肿胀、疼痛, 四肢活动正常, 其余系统查体未见特殊。中医查体: 舌红苔薄黄腻、脉弦滑数。皮肤科检查: 颜面部、颈部、胸背部、腹部及四肢等全身散在类圆形淡红色皮疹, 可见痂皮鳞屑形成, 以颜面部及腰背部明显(见图 1)。实验室及辅助检查: 抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)阳性, 500 AU/ml; 抗 Smith(SmD1)抗体阳性; 抗 U1 小核核糖核蛋白(U1 small nuclear ribonucleoprotein, U1-snRNP)阳性; 类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阳性; 抗干燥综合征 A 抗原(Sjogren's syndrome antigen A, SSA)/Ro 抗体与抗 SSB/La 抗体均阳性; 补体 C(30.88 g/L)下降; 其余抗双链 DNA(double strand DNA, dsDNA)抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 ScL-70 抗体、抗蛋白酶 3(PR3)抗体、抗髓过氧化物酶(MPO)抗体、抗肾小球基底膜(GBM)抗体、抗核小体抗体、抗角蛋白抗体、结核抗体(PPD-IgG)、抗心磷脂总抗体均阴性; 狼疮样抗凝物质筛查: 未找到狼疮样抗凝物; 抗环瓜氨酸抗体(A-CCP)升高, 为 44.80 U/ml; 尿液检查: 酮体(2+), 蛋白(1+), 鳞状上皮细胞(+); 甲状腺功能: 游离三碘甲状腺原氨酸(3.37 pmol/L)下降; 肝功能: ALT(37.3 U/L)升高; 凝血六项: 活化部分凝血活酶时间(20.4 s)下降, 凝血酶时间 18.9 s, 抗凝血酶 III 118%, 纤维蛋白原 3.31 g/L, 凝血酶原时间 10.1 s,

基金项目: 广东省佛山市十三五医学重点专科建设项目(ZDZK135018); 广东省佛山市杰出青年医学人才基金项目(201800206)

第一作者简介: 彭慧芝(1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 临床皮肤病理学, E-mail: phz246@163.com

通讯作者简介: 毛荣军(1973-), 男, 主任医师, 研究方向: 临床肿瘤病理学, E-mail: 304089107@qq.com

凝血酶原活动度 123.3%，国际标准化比值 0.86；肝炎五项、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗原/抗体联合、梅毒螺旋体抗体均未见异常；其余血常规、女性肿瘤筛查、粪便常规及隐血、C反应蛋白、红细胞沉降率、降钙素原检测均未见明显异常。心电图：窦性心动过速，电轴轻度右偏，右室传导延迟，心脏顺钟向转位。胸片：未见明显异常。B超：甲状腺未见异常。病理检查肉眼观：皮肤表面灰红，局灶稍粗糙，大小 0.3 cm×0.2 cm。镜检：表皮萎缩变薄，角化过度伴角化不全，局灶坏死伴溃疡形成，基底细胞液化变性，真皮浅、深层血管周围及纤维间质淋巴细胞浸润(见图 2)。免疫荧光：C3(+)、IgG(+/-)、IgM(+/-)、IgA(-)。中医诊断为：红蝴蝶疮病；风寒湿阻证。西医诊断为：Rowell 综合征(Rowell's syndrome, RS)。



图 1 患者皮肤临床表现

注：从图 A、图 B、图 C 可见患者全身泛发性多形红斑样皮损

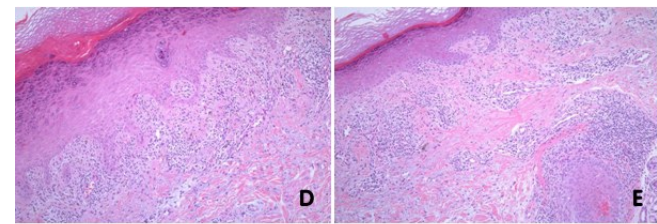


图 2 病理检查结果

注：从图 D、图 E 可见皮损表皮角化过度伴角化不全，局灶表皮萎缩，基底细胞液化变性，真皮浅、深层血管周围及纤维间质、淋巴细胞浸润

入院予口服甲氨蝶呤 15 毫克/周、甲泼尼龙 40 mg/d、硫酸羟氯喹片 0.2 g/12 h，每日煎服中药(中医以补益肝肾、祛风散寒为法，拟方如下：山药 20 g，泽泻 10 g，黄柏 10 g，山萸肉 15 g，茯苓 30 g，牡丹皮 10 g，知母 10 g，生地黄 15 g，紫草 10 g，白鲜皮 15 g，蒺藜 15 g)，辅以奥美拉唑护胃、骨化三醇补钙及对症支持治疗 10 d 后，皮疹减退，颜色变淡，全身无新发皮疹，舌苔薄白，脉弦。其余指标变化不大，患者症状好转后出院。出院 1 周内维持原来药物剂量，1 周后调整甲泼尼龙剂量 40 mg/d 为 36 mg/d，甲氨蝶呤、硫酸羟氯喹维持原剂量不变。之后定期于我院风湿科门诊随访，激素逐渐减量，同时辅以中药方治疗。最后一次随访时间为 2019 年 8 月，甲泼尼龙减量并维持在 8 mg/

d，患者病情稳定，皮损无复发，之前皮疹已完全消退，只见颜色浅淡的色素沉着斑(见图 3)，复查尿蛋白、尿酮体、甲状腺功能、肝功能、C3、A-CCP 恢复正常，RF 转阴，ANA(+)。目前继续随访中。

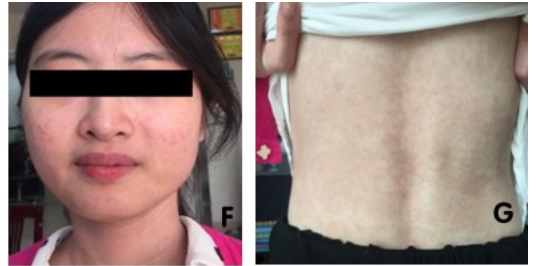


图 3 治疗后复查结果

注：从图 F、图 G 可见患者治疗 11 个月后全身皮疹消退

2 讨论

Rowell 综合征是一种少见的、具有多形红斑样皮损表现的红斑狼疮。1922 年 Scholtz M^[1]首次描述了红斑狼疮和多形红斑并发的现象，1963 年 Rowell 等^[2]对 4 例 ANA 斑点型、抗 SjT 抗体(后被证实为抗 Ro 抗体或抗 La 抗体)及 RF 阳性的盘状红斑狼疮并发多形红斑女患者分析后首次定义 Rowell 综合征(Rowell's syndrome, RS)，即指特征性免疫学异常的红斑狼疮并发多形红斑。2000 年，Zeitouni 等^[3]根据实际情况提出更全面的诊断标准，包括以下主要条件：①红斑狼疮(系统性、亚急性或盘状)；②多形红斑样皮损(累及或不累及黏膜)；③斑点型 ANA(+)。次要条件：①冻疮样皮损；②抗 SSA 或抗 SSB 抗体(+)；③类风湿因子：RF(+)。具备 3 条主要条件和 1 条次要条件者即可诊断 RS。

RS 作为一种综合征，目前其确切病因及病理机制尚不十分明确，有文献报道，药物能诱发 RS，如特比萘芬^[4-5]、抗结核药物^[6]或诺氟沙星^[7]等。近年来也有文献指出，RS 较为罕见，某些免疫学指标亦非完全特异，认为红斑狼疮伴发多形红斑样皮损可能只是一种巧合，对于 RS 是否作为一种独立性疾病提出质疑^[8-10]，亦或认为 RS 只是亚急性皮肤型红斑狼疮(subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)的一种特殊亚型^[11-12]。然而迄今为止，国内外学者相继报道了数十个病例^[4-7,13-20]，各个病例均满足以上 RS 诊断标准，因此更多学者认为 RS 不单是一种巧合，而极有可能是一种与特定免疫模式相关的独立性疾病。总之，关于 RS，未来仍待更多的病例积累及深入研究。

RS 常见于年轻女性，亦偶见于儿童或中老年人，部分患者可伴有红绀病、冻疮和 Raynaud 现象。在本例中，患者为年轻女性，早期在无明确诱因下出现四肢

散在红斑性丘疹,随后加重,除四肢外,在颜面、颈、胸背及腹部等全身出现多发性类圆形红斑,伴水疱、结痂及鳞屑形成;组织学呈红斑狼疮样病理改变。根据美国风湿病学会诊断标准^[21],本例 SLE 诊断明确,ANA 阳性(本例因条件受限,未明确具体核型),抗 SSA 与抗 SSB 抗体阳性,RF 阳性,且存在多形红斑样皮损等表现,符合 RS 的诊断标准,即满足 3 条主要条件及 2 条次要条件。

RS 在临床上主要与以下疾病相鉴别:①多形红斑:多形红斑多与药物过敏、病毒或细菌感染等有关,目前认为该病超过 50% 是由病毒感染引起,特别是 I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)感染,而且通常不会出现长时间免疫学指标异常及系统受累^[22],故本例暂不支持多形红斑诊断。②多形红斑型药疹:该病多由磺胺类、解热镇痛类及巴比妥类等引起,多对称分布于四肢伸侧、躯干;虽可出现水肿性红斑,但中心呈紫红色(虹膜现象),亦常出现口、角膜溃疡、虹膜炎、生殖器黏膜损害等,甚至白细胞升高、肝肾功能损害及继发感染等,严重可致死亡。本例患者发疹前并无上述用药史,亦缺乏其他相关临床表现,尤其根据临床治疗经过,患者用药后皮疹曾有过好转,停药一段时间后皮损加重且免疫学仍异常,由此可推测药物所致皮疹可能性低。

RS 在治疗上与 SLE 相似,大部分 RS 患者表现出对中-高剂量的强的松与免疫抑制剂(硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素)或抗疟疾药(羟氯喹或氯喹)合用时较好的疗效^[14],但激素减量应较单纯 SLE 缓慢^[16]。Zeitouni 等^[3]描述了 1 例被氨苯砜成功治愈的患者。Cornelia 等^[20]报道,口服低剂量环孢素 A 成功治愈了 1 例难治性 RS 患者。本例患者以口服大剂量甲泼尼龙抗炎、甲氨蝶呤联合羟氯喹抑制免疫及对症支持治疗为主,辅以中医补益肝肾、祛风散寒为法,并定期随访,激素缓慢减量,治疗效果理想,目前仍在随访中。

参考文献:

[1] Scholtz M. Lupus erythematosus acutus disseminatus hemorrhagicus[J]. Arch Derma Syphilol, 1922, 6(4): 466-475.

[2] Rowell NR, Beck JS, Anderson JR. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. A syndrome with characteristic immunological abnormalities[J]. Arch Dermatol, 1963, 88: 176-180.

[3] Zeitouni NC, Funaro D, Cloutier RA, et al. Redefining Rowell's syndrome[J]. Br J Dermatol, 2000, 142(2): 343-346.

[4] Aizuri Murad, Emma Shudell, Niall Mulligan. Rowell's syndrome induced by terbinafine[J]. British Medical Journal, 2015, pii: bcr2015210360. doi: 10. 1136/bcr-2015210360.

[5] Champagne C, Ratnavel R, Wong T. Severe Rowell syn-

drome associated with oral terbinafine[J]. Clin Exp Dermatol, 2012, 37(7): 822-823.

[6] Amatya B, Maharjan L. Rowell syndrome secondary to anti-tubercular therapy: A case report and literature review [J]. Our Dermatol Online, 2017, 8(2): 200-203.

[7] Adone Baroni, Vincenzo Piccolo, Teresa Russo, et al. Norfloxacin-induced subacute cutaneous lupus with erythema multiforme-like lesions: the enigma of the Rowell syndrome[J]. Journal of the German Society of Dermatology, 2014. DOI: 10. 1111/ddg. 12392.

[8] Modi GM, Shen A, Mazloom A, et al. Lupus erythematosus masquerading as erythema multiforme: does Rowell syndrome really exist? [J]. Dermatol Online J, 2009, 15(2): 5.

[9] Antiga E, Caproni M, Bonciani D, et al. The last word on the so-called 'Rowell's syndrome'? [J]. Lupus, 2012, 21(6): 577-585.

[10] Bonciolini V, Antiga E, Caproni M, et al. Rowell syndrome: does it exist? [J]. Clin Exp Dermatol, 2014, 39(1): 58.

[11] Torchia D, Romanelli P, Kerdel FA, et al. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with lupus erythematosus [J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(3): 417-421.

[12] Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2007, 5(12): 1124-1137.

[13] Khandpur S, Das S, Singh MK, et al. Rowell's syndrome revisited: report of two cases from India[J]. Int J Dermatol, 2005, 44(7): 545-549.

[14] Duarte AF, Mota A, Pereira M, et al. Rowell syndrome—case report and review of literature[J]. Dermatol Online J, 2008, 14(3): 15.

[15] 程艳丽,喻标,刘文韬,等. Rowell 综合征一例[J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10(1): 55-56, 58.

[16] 尤旭杰,刘升云. Rowell 综合征七例并文献复习[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(12): 829-832.

[17] 包诗杰,陈志平,周小勇. Rowell 综合征临床观察及随访分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(9): 648-650.

[18] Solanki LS, Dhingra M, Thami GP. Rowell Syndrome [J]. India Pediatrics, 2012, 49(10): 854-855.

[19] Aydogan K, Karadogan S, Balaban Adim S, et al. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: report of two cases and review of the literature[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005, 19(5): 621-627.

[20] Cornelia S, Louisa R, Thomas Vogt. Successful treatment of Rowell syndrome using oral cyclosporine A[J]. International Journal of Dermatology, 2011, 50(8): 1020-1022.

[21] 潘卫宁. 38 例系统性红斑狼疮误诊分析[J]. 右江民族医学院学报, 1992, 14(1): 28-30.

[22] Ng PP, Sun YJ, Tan HH, et al. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction[J]. Dermatology, 2003, 207(4): 349-353.

收稿日期: 2019-07-05; 修回日期: 2019-09-18