

皮內痛風石

— 六病例報告 —

陳毅書 郭宏文 何宜承
高雄長庚紀念醫院皮膚科

Intradermal Urate Tophi

— Report of 6 Cases —

I-Shu Chen Hung-Wen Kuo Ji-Chen Ho

Intradermal urate tophi are rare skin manifestations of chronic gout. They appear as small, superficial, pustule-like, whitish lesions. Histologic features show multiple, intradermal foci of amorphous deposits surrounded by mononuclear cells and multinucleated giant cells. Renal insufficiency, hypertension, and chronic glucocorticoid use may be associated with the development of intradermal tophi. The occurrence of intradermal tophi appears to correlate with advanced disease. We report on 6 cases of intradermal tophi and review the literature on this disorder, which includes a rare case of combined psoriasis and intradermal tophi. (Dermatol Sinica 21 : 146-152, 2003)

Key words: Intradermal urate tophi, Tophi, Psoriasis, Gout

皮內尿酸鹽痛風石是一種慢性痛風少見的皮膚表現。在臨床上，是一些膿疱狀，小且表淺的白色丘疹。組織切片下，在真皮層內可見多處由單核球與多核巨細胞圍繞的無定型沈澱物質。與皮內痛風石相關的因子包括腎功能不全，高血壓，以及長期使用類固醇等。在慢性痛風的病人身上出現皮內痛風石，似乎意味著較為嚴重的疾病。在此報告六例病例以及一合併乾癬與皮內痛風石的首例病例，並做此一文獻回顧。(中華皮誌21 : 146-152, 2003)

前言

痛風石(tophi)是一種由尿酸鈉(monosodium urate, MSU)的細微結晶所聚集而成的結節。臨床上其典型的位置為

腳、踝關節、膝、以及手指等關節的周圍，滑液囊裡以及囊外，以及肌腱與軟骨上方的皮下組織。尿酸鈉結晶出現在真皮層內者稱為皮內痛風石。這是一種慢性痛

*From the Department of Dermatology, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung
Accepted for publication: September 30, 2002*

*Reprint requests: I-Shu Chen, Department of Dermatology, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung, Kaohsiung, Taiwan, R.O.C.
TEL: 886-7-7317123 ext. 2424 FAX: 886-7-7317123 ext. 2421*

Table I. Clinical data for 6 patients with gout and intradermal tophi

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6
Age (yrs)/sex	46/M	50/M	61/M	47/M	60/F	51/M
Duration of gout (yrs)	10 ⁺	9	20 ⁺	14 ⁺	3	10 ⁺
Subcutaneous tophi (number)	Several	-	Several	Several	Several	Several
Intradermal tophi						
Number	Several	Several	Several	Several	Several	Several
Site	Legs, forearms	Trunk, forearms,	Legs, arms forearms	Legs	Legs, forearms	Legs, arms
Biochemistry						
Serum urate (mg/dl)	11.0	10.8	11.5	11.5	9.1	14.2
Serum Creatinine (mg/dl)	3.5	0.9	4.1	1.3	1.4	1.5
Risk factor						
Renal failure	+	-	+	+	+	+
Hypertension	+	+	+	+	+	+
Alcohol use	+	+	-	+	-	-
Cushing syndrome	+	+	+	-	+	+
Hyperlipidemia	+	+	-	+	+	+
Diabetes mellitus	+	+	-	+	-	+
Treatment						
Allopurinol	+	+	+	+	+	+
Prednisolone	+	+	+	-	+	+
NSAID	+	-	+	+	-	-
Associated disease	-	Psoriasis	-	-	-	-

風病人少見的皮膚表現。吾人在此報告 6 例病例並做一文獻回顧。

病例報告 (整理於 Table. I)

病例 1

46 歲男性病人，罹患痛風已有十多年的時間，至今痛風性關節炎每年不定時地發作，以大腳趾關節、踝關節等處為主。長期關節炎以及關節附近出現的痛風石已使得上述的關節變形。病人長期於本院內科追蹤治療，口服藥物以 Allopurinol, colchicine, acetaminophan, prednisolone, indomethacin 為主。7、8 年前，病人在兩側小腿以及上臂發現數個沒有症狀，1-2 mm 大小的膿疱樣丘疹 (Fig. 1a, 1b)，數目隨時

間增加。病灶的表皮有時會出現潰瘍，並排出白色粉筆樣物質。皮膚病理切片中可見數團淡染、嗜伊紅性無定型物質侷限於真皮層內，其中央有著羽毛狀裂隙，周圍則圍繞著單核球，組織細胞與多核巨細胞。多處炎症細胞呈柵狀排列 (Fig. 2a, 2b)。此外，吾人利用 18 號針頭挑開其中一顆丘疹，並擠出其內含物。肉眼下為白色、質地堅硬、1.5 mm 大小的顆粒。將其置於兩片載玻片中，加入生理食鹽水後，以載玻片壓碎，偏光顯微鏡 (compensated polarised light microscope) 檢查，則出現尿酸鈉結晶特殊的負向偏光 (negative birefringence) 的特性 (Fig. 2c)。



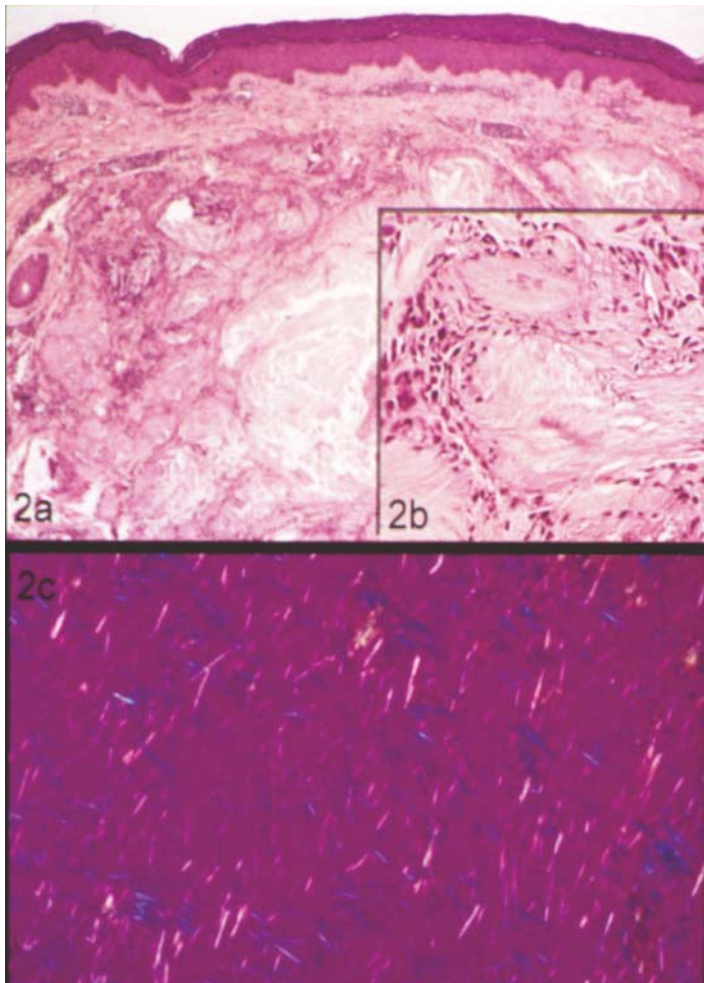
Fig. 1

1a, 1b Intradermal urate tophi manifesting whitish pustule-like papules with erythematous base on both legs. 1c, 1d. Psoriatic patient with intradermal tophi. (1c, erythematous scaling plaques on the abdomen. 1d, intradermal tophi on the upper limb)

病例2

50歲男性病人，民國81年在本院診斷為乾癬後，長期於皮膚科接受polytar liquid，局部類固醇以及照光(UVA, UVB)治療。民國85年，因手指關節與大腳指關節疼痛，於本院內科診斷為痛風後，規則地接受口服Allopurinol, colchicine，以及cortisone治療。民國89年，病患手肘與前胸處出現數個無症狀、表淺的膿疱樣丘疹(Fig. 1c, 1d)。除此以外經詳細的理學檢查後於腳、踝關節、膝、以及手指等關節的

周圍等處並沒有發現顯著的皮下痛風石。膿疱樣丘疹於組織組織鏡檢查時可見真皮層內有數團淡染、嗜伊紅性無定型物質，其中央有著羽毛狀裂隙，周圍則圍繞著單核球，組織細胞與多核巨細胞。同樣以針頭挑開其中一顆丘疹，並擠出其內含物。將其置於兩片載玻片中，加入生理食鹽水後，以載玻片壓碎，偏光顯微鏡檢查，亦可發現尿酸鈉結晶特殊的負向偏光。

**Fig. 2**

2a, 2b. Multiple foci of amorphous eosinophilic deposits with feathering cleft surrounded by dense mononuclear cells and multinucleated giant cells at the periphery. (H & E stain, a, 40x; b, 100X). 2c, MSU crystals manifesting negatively birefringent, needle shape (Compensated polarized microscopy, 50X)

病例3

61歲男性病人，已有20多年痛風的病史。10多年前在踝關節、大腳趾關節處出現數個大小不一的痛風石。在這些關節周圍的痛風石出現數年之後，在小腿與手臂出現數個質硬、表淺的黃白色丘疹，有時表皮潰瘍並且曾有白色粉狀至小石頭樣物質排出。這些白色粉狀物質經壓碎後置於偏光顯微鏡下，亦可發現尿酸鈉結晶特殊的負向偏光特性的結晶物質。

病例4

47歲男性病人，14年前痛風發作，於本院內科長期接受Allopurinol, colchicine以及NSAIDs藥物治療。患者於今年年初發現右手手背處出現二顆無症狀、表淺的膿疱樣丘疹。經針頭挑開其一，壓碎後置於偏光顯微鏡下檢查，亦證實為尿酸鈉結晶。

病例5

60歲的女性病人，3年前因右腳大腳趾關節處疼痛，至本院檢查，診斷為痛風。除雙側腳踝大腳趾關節處可發現數個乒乓

球大小的痛風石外，同時可在小腿腹，以及前臂處發現數個散在、表淺的膿疱樣丘疹。利用針頭挑開其一，壓碎後置於偏光顯微鏡下檢查，證實為尿酸鈉結晶。

病例6

51歲的男性病人，罹患痛風已有十多年的時間。民國88年因為左小腿腫痛和表皮潰瘍，至本院內科住院，經診斷為痛風，表皮潰瘍，合併次發性感染。因此長期於本院內科治療，口服藥物以Allopurinol, colchicine, acetaminophan, prednisolone, indomethacin為主。多年前病人在兩側下肢，以及兩側上臂處發現數個沒有症狀的膿疱樣丘疹，有別於踝關節處的皮下痛風石。經切開引流後偏光顯微鏡檢查亦證實為尿酸鈉結晶。

討論

在沒有接受治療的慢性痛風病人中，有20%到40%會產生尿酸鹽成分的痛風石¹。除此之外，其他慢性痛風少見的皮膚表現，包括水疱²、蕈狀突起(fungating)³、丘疹以及潰瘍⁴也曾被報告。就痛風石而言，它的出現與血中尿酸鹽的濃度，以及痛風疾病持續的時間相關，並以腳、踝關節、膝、以及手指等關節的周圍，滑液囊裡以及囊外，以及肌腱與軟骨上方的皮下組織為好發部位^{1,5}。其他少見部位包括希柏登氏node(Heberden's node)、手指指腹、陰莖、乳房、聲帶、杓狀軟骨(aryteoid cartilage)、會厭、心臟瓣膜、主動脈、心肌、脊柱、眼球與舌頭⁶⁻¹³。1997年，皮內痛風石由Fam等學者首度提出並命名之⁵。其定義為"表淺的、皮內的尿酸鹽結晶的沉積"(superficial, intradermal tophaceous

urate crystal deposits)以別於一般較常見的皮下痛風石(subcutaneous urate tophi)。

臨床上，皮內痛風石可以是數個到無數個白至黃色、表淺、質硬、無症狀、散在的膿疱樣丘疹。大小不一，經吾人觀察以1-4 mm直徑居多，少見1公分以上者。出現的位置以下肢與前臂最為常見，臀部、大腿、手臂與腹部次之¹⁴。丘疹之上的表皮多屬正常，少數病灶周圍紅腫，並具痛感。病灶的表皮有時會出現潰瘍，並排出白色粉筆樣物質⁵。

病理下，在真皮層內可見一團至數團無定型、嗜伊紅性的物質，周圍圍繞著單核球、組織細胞與多核巨細胞，並呈現柵狀排列。其表現同皮下痛風石。若切片組織以酒精固定，尿酸鹽則較可能被完整保留下來，輔以偏光鏡檢查，可見針狀雙折光結晶物質。若將痛風石的內含物，直接以偏光顯微鏡檢查，則呈現負相偏光的特性^{5,14}。

相較於一般痛風病人常見於關節周圍的皮下痛風石，皮內痛風石除了在病理下出現在表淺的真皮層，臨床上有類似膿疱樣的外觀之外，慢性痛風病人身上出現皮內痛風石，似乎意味著有較為嚴重的痛風病情(advanced disease)⁵。

Fam等人⁵在1997年收集的6例皮內痛風石病例中，合併有其他疾病者：包括腎衰竭(6例)、高血壓(4例)，以及長期服用利尿劑(4例)。這3項因子被認為與產生皮內痛風石有關。由於Fam等人於文章中缺乏相對應的對照組，且病患數目太少，因此是否有其統計上的意義不得而知。

1999年由風濕免疫科醫師Vazquez-Mellado等人¹⁴所做的一個病例對照實驗，一共收集有21個慢性痛風合併皮內痛風石

的病例，以作為實驗組。此外，並依實驗組之性別、年齡與發病時間，另外收集並篩選42例慢性痛風合併皮下痛風石的病例為對照組。相較之後，發現慢性痛風合併皮內痛風石的病例，有較高的比例合併有慢性腎衰竭，以及長期使用類固醇的病史 ($p < 0.05$)。吾人收集的6個病例中，高血壓(6例)，糖尿病(4例)，腎衰竭(5例)，庫希氏症候群(Cushing syndrome)(5例)，使用NSAIDs(3例)均有較高的比例。只不過，由於病例數少，尚無法作有意義的統計分析。不過，與Vazquez-Mellado與Fam所發表的文章結果頗為類似，亦即，慢性痛風病人身上出現皮內痛風石，似乎意味著可能合併有其他較為嚴重的內科疾病，或是合併長期使用藥物所導致的副作用。

本文中，病例二為乾癬病患，在罹患痛風後數年，身上出現皮內痛風石。英文的文獻上，從未曾報告過乾癬合併皮內痛風石的病例，此應屬第一例。此外，本例病人的皮膚病灶，除了乾癬與皮內痛風石外，並沒有一般常見於關節周圍的皮下痛風石。這是極為特殊的情形。在Vazquez-Mellado等人¹⁴所做的研究中，身上有皮內痛風石的痛風病人(實驗組)，比沒有皮內痛風石的痛風病人(對照組)應有較多數目的皮下痛風石(平均數目 11.9 ± 12.5 比 4.5 ± 7.9)。且經觀察，一般皮內痛風石多於皮下痛風石出現後數年才發生。身上單獨出現皮內痛風石，而非先發生皮下痛風石而後再出現皮內痛風石者，亦未曾報告。

乾癬病患血液中經常呈現高尿酸血症(hyperuricemia)的情形，咸以為與乾癬病人表皮更新(turnover rate)過速有關¹⁵。Kizaki等¹⁶用碳14同位素測定酵素xanthine oxidase的終產物xanthine的方法，以測定

表皮xanthine oxidase活性。其發現，相較於正常人，乾癬病患的表皮有較高的xanthine oxidase活性。Brenner等¹⁷於不久後所發表的文章，卻認為表皮的更新速度並非造成高尿酸血症的因素，其推論應是與基因和營養過量有關。Goldman¹⁸收集146個乾癬病患為實驗組，以及162個正常人為對照組，施行皮膚切片。組織鏡檢下，實驗組中可見尿酸鈉結晶叢聚在Munro微小膿瘍(Munro microabscesses)，以及汗腺開口周圍。Goldman給予南美洲莽蛇Constrictor constrictor餵食含尿酸的食物之後12週，其皮膚上出現乾癬樣鋸齒狀不規則脫皮。而對同時罹患乾癬與痛風的病人，在針對其高尿酸血症給予Allopurinol治療之後，乾癬的病灶亦有顯著的改善。因此，Goldman認為，乾癬與痛風或許可能均為普林(purine)代謝的疾病之一。且認為尿酸鈉結晶更可能是導致乾癬病灶表皮細胞更新速度異常的因子，這與一般學者認為的："乾癬病患血液中經常呈現高尿酸血症的情形，是因為表皮更新過速的結果"是不同的。至今，乾癬與高尿酸血症之間的相互關係與致病機轉尚未有定論。本例病人於罹患乾癬後數年才患有痛風與皮內痛風石，且沒有一般常見的皮下痛風石，吾人猜測該病患乾癬的皮膚病灶或許與皮內痛風石的產生有相關聯-即使大多數的乾癬患者沒有皮內痛風石。

總而言之，皮內痛風石是一種慢性痛風少見的皮膚表現，本文除報告此一疾病外，並有以下結論：

一、皮內痛風石有其特殊的皮膚表現，臨床醫師熟悉瞭解後，當可避免一些不必要的處置(例：病例1與病例2的皮膚切片)，僅需簡單地利用針頭挑開，壓碎後

輔以偏光顯微鏡檢查，即可確定診斷。

二、慢性痛風病人身上出現皮內痛風石，似乎意味著有較為嚴重的痛風疾病。臨床上，吾人需注意病人是否有合併腎功能不全，高血壓，以及長期使用類固醇的病史。

三、本文另報告一合併乾癬與皮內痛風石的少見病例，以期對研究乾癬與高尿酸血症之間的相互關係與致病機轉提供助益。

RERERENCES

1. Grahame R, Scott JT: Clinical survey of 354 patients with gout. *Ann Rheum Dis* 29: 461-468, 1970.
2. Schumacher HR: Bullous tophi in gout. *Ann Rheum Dis* 36: 91-93, 1977.
3. Low LL, Cervantes AG, Melcher WL: Tophaceous gout as a fungating mass. *Arthritis Rheum* 35: 1399-1400, 1992.
4. Sharma A, Baethge BA, Smith EB, *et al.*: Gout masquerading as rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol* 21: 368-369, 1994.
5. Fam AG, Assaad D: Intradermal urate tophi. *J Rheumatol* 24: 1126-1131, 1997.
6. Marion RB, Alperin JE, Maloney WH: Gouty tophus of the true vocal cord. *Arch Otolaryngol* 96: 161-162, 1972.
7. Magid SK, Gray GE, Anand A: Spinal cord compression by tophi in a patient with chronic polyarthritis: Case report and literature review. *Arthritis Rheum* 24: 1431-1434, 1981.
8. Simkin PA, Campbell PM, Larson EB: Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum* 26: 94-97, 1983.
9. Gawoski JM, Balogh K, Landis WJ: Aortic valvular tophus: identification by X-ray diffraction of urate and calcium phosphates. *J Clin Pathol* 38: 873-876, 1985.
10. Ferry AP, Safir A, Melikian HE: Ocular abnormalities in patients with gout. *Ann Ophthalmol* 17: 362-365, 1985.
11. Martinez-Cordero E, Barreira-Mercado E, Katona G: Eye tophi deposition in gout. *J Rheumatol* 13: 471-473, 1986.
12. Holland NW, Jost D, Beutler A, *et al.*: Finger pad tophi in gout. *J Rheumatol* 23: 690-692, 1996.
13. Fam AG, Stein J, Rubenstein J: Gouty arthritis in nodal osteoarthritis. *J Rheumatol* 23: 684-689, 1996.
14. Vazquez-Mellado J, Cuan A, Magana M, *et al.*: Intradermal tophi in gout: a control study. *J Rheumatol* 26: 136-140, 1999.
15. Eisen AZ, Seegmiller JE: Uric acid metabolism in psoriasis. *J Clin Invest* 40: 1486-1494, 1961.
16. Kizaki H, Matsuo I, Sakurada T: Xanthine oxidase and guanase activities in normal and psoriatic epidermis. *Clinica Chimica Acta* 75: 1-4, 1977.
17. Brenner W, Gschnait F: Serum uric acid levels in untreated and PUVA-treated patients with psoriasis. *Dermatologica* 157: 91-95, 1978.
18. Goldman M: Uric acid in the etiology of psoriasis. *Am J Dermatopathol* 3: 397-404, 1981.