

皮 肤 病

中国医科大学病理教研室

孙丽梅

limeisun@hotmail.com

皮 肤 病

疣(warts)

疣是由人乳头状瘤病毒(HPV)株中的某一亚群引起的皮肤或粘膜病变^[42,50]。疣表现多样^[36]，这主要取决于HPV的类型和病变区域的解剖学特点^[37,38,46]。寻常疣(verruca vulgaris) (一般为HPV-2感染)常发生于手，为硬而粗糙的肉色隆起性病变，顶部可以剥脱而露出粉红色的肉芽样表面。足底疣(verruca plantaris)见于足心，常被胼胝覆盖住，有疼痛感。

扁平疣 (*verruca plana*) (常与 HPV-10 有关) 正如其名称所示, 皮损扁平, 常成群成串分布于面部和手。遍布全身的扁平疣是遗传性疣状表皮发育不良 (*epiderm dysplasia verruciformis*) 的特点之一^[43,47]。尖锐湿疣 (*condyloma acuminatum*) 或称性病疣 (常由 HPV-6 感染所致) 发生于肛门, 外阴周围及龟头, 有时也可见于其它部位粘膜, 如口腔。

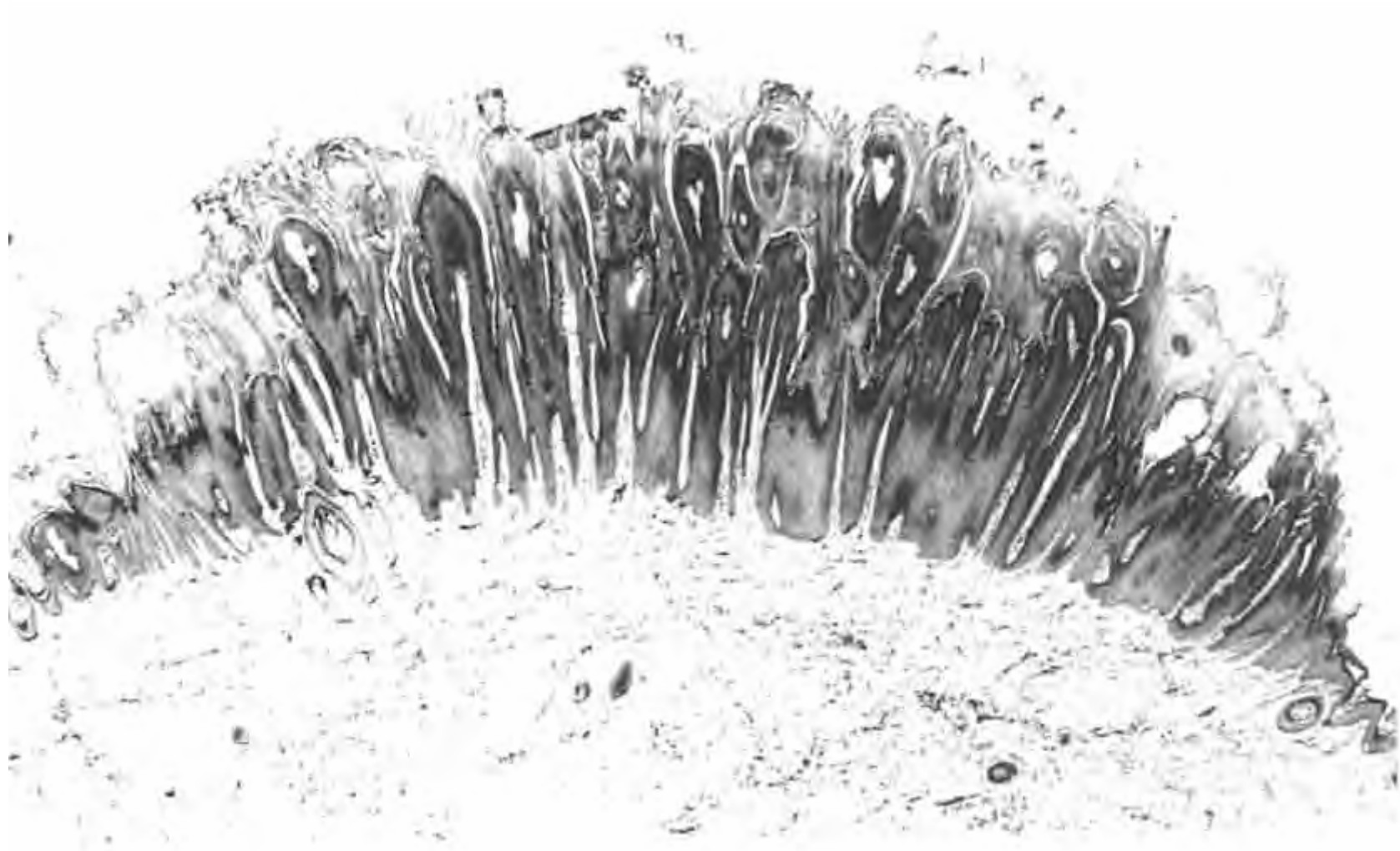
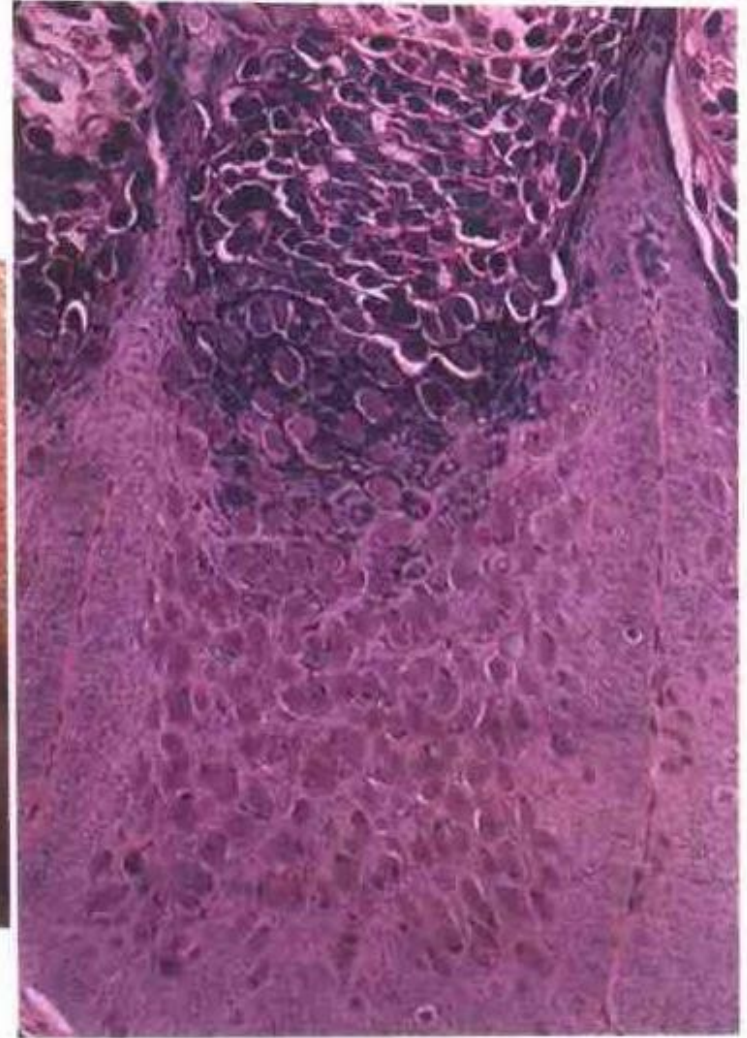


图4-2 手的寻常疣。

这类病变的组织学特点是局灶性表皮增生，表现为角化亢进和角化不全，不同程度的棘层肥厚，以及乳头状瘤样增生（扁平疣除外）（图4-2）。可见毛上皮型角化^[44]。表皮基底层上部细胞明显空泡变性是病变早期的特征性变化；其中一些异常细胞内出现嗜酸性胞浆凝聚物。增厚的角质层下部可见已发生核缩的较小的空泡细胞。尖锐湿疣时棘层增生非常显著，切面真皮层可见孤立的鳞状细胞团，周围有炎症反应，应注意不要把这种病变误诊为鳞状细胞癌。存在时间较长的疣往

传染性软疣(*molluscum contagiosum*)

传染性软疣是一种皮肤疾病，其特点是小而硬的结节，常为多发，病变成熟时，中央有白色角化物质构成的核心（图4-4,A）。镜下表现很有特点（图4-4,B），上皮增生形成境界清楚的分叶状团块陷入真皮，这些细胞在分化过程中，胞浆内逐渐出现嗜酸性的细颗粒状包涵体，取代核的位置，并导致细胞体积增大。这些软疣小体由病毒颗粒形成，这种病毒在大小及形成方式上与痘病毒相似^[55]。周围真皮的炎症很重，有时甚至像白血病浸润^[51]。有时可见骨化生^[53]。



寻常狼疮 (lupus vulgaris) 属于继发性结核的一型。常累及面部, 表现为红斑, 并且红斑中有小而隆起的硬结^[66](图 4-7)。当用玻璃片压之观察时(透皮玻片观察法), 这些结节呈浅棕色。光镜下, 真皮内可见非干酪性坏死性(结节病样)肉芽肿, 坏死性肉芽肿比较少见。抗酸杆菌较难找见, 可作结核杆菌培养, 也可用PCR方法检测^[73]。皮肤可形成溃疡, 迁延不愈者在此基础上可继发鳞状细胞癌(图 4-8)。



图 4-7 寻常狼疮的临床表现，皮损呈不规则红斑，边缘隆起。

丘疹坏死性结核疹 (papulonecrotic tuberculid) 是一种与结核有关的皮肤损害, 其特点是找不到结核菌; 光镜下典型特点是真皮坏死, 无或极少见典型肉芽肿浸润, 但可见血管炎和水肿。

不典型分支杆菌也可以感染皮肤, 导致各种各样的病变, 包括溃疡、脓肿、肉芽肿、散在组织细胞反应、脂膜炎以及类风湿样结节^[64,69,71]。M. kansasii、M. marinum 和 M. ulcerans 是最常见的几种致病菌^[65,72]。

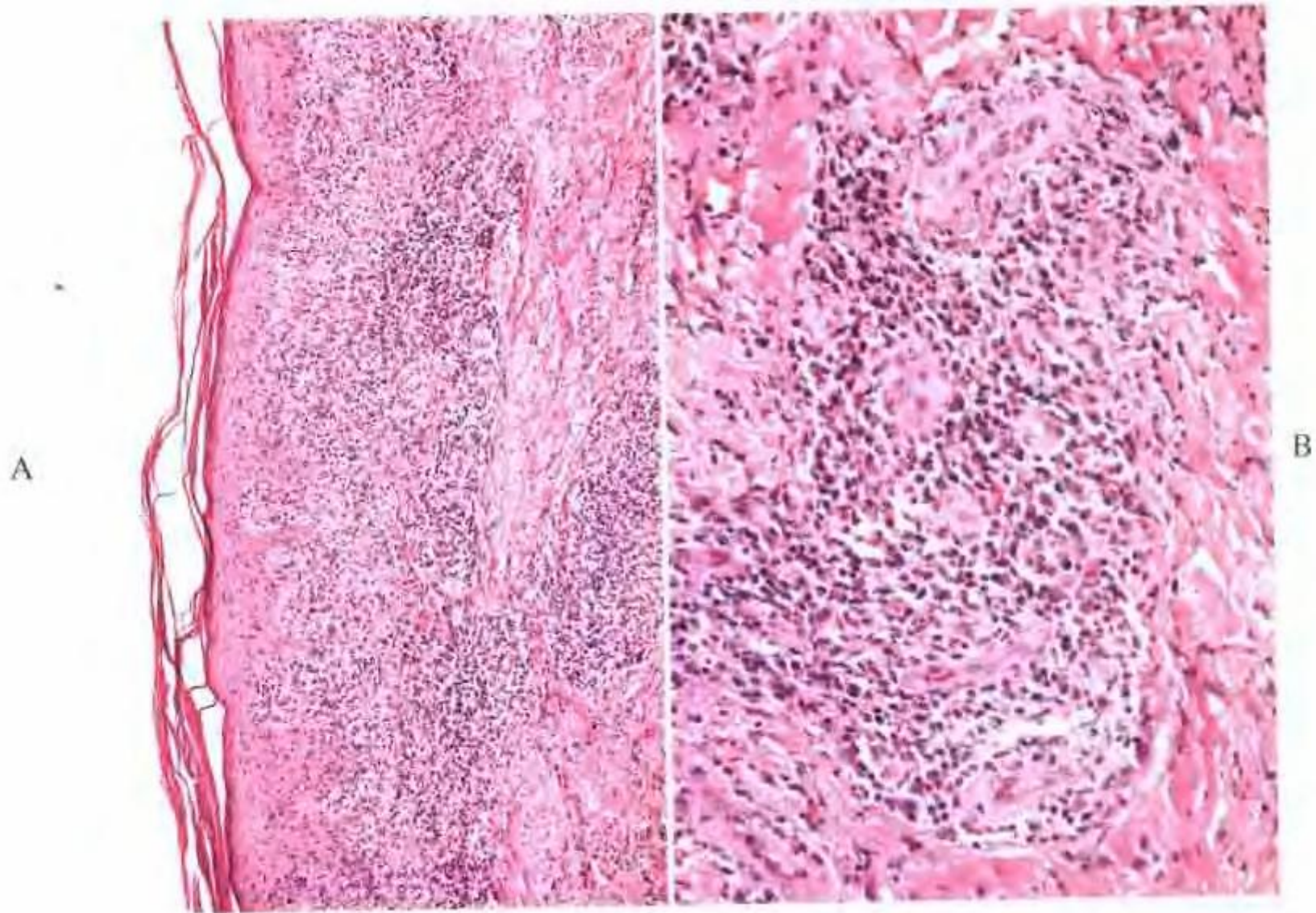
螺旋体病

梅毒(*sypilis*)

二期梅毒的皮损为斑丘疹，在临床上易与药疹、扁平苔藓、银屑病及其它皮肤病混淆（图4-10）。镜下改变可能无特异性，尤其是斑块状病变。后期的丘疹性病变光镜下比较有特点，表现为弥漫性或血管周围密集的以浆细胞为主的或完全为浆细胞浸润^[79]（图4-11），可见非干酪性肉芽肿，血管壁的典型病变是显著的内皮细胞肿胀，常伴有内皮细胞增生。Engelkens等^[80]用Steiner染色发现，71%的二期梅毒病例可找见螺旋体。二期梅毒的另一个表现是虫蚀状脱发^[80a]。



图 4-10 手掌二期梅毒。



二期梅毒。A. 低倍鏡顯示真皮上部為主密集炎症細胞浸潤。B. 高倍鏡顯示血管顯著增生，周圍有淋巴漿細胞浸潤。

其它肉芽肿性疾病

结节病(*sarcoidosis*)

结节病累及皮肤,也可累及淋巴结和内脏。光镜下由于相似的肉芽肿也可见于淋巴瘤、纹身^[98]和锆、铍反应,以及多种感染性疾病如结核病、非典型性分支杆菌病和梅毒,故结节病诊断是一种排除性诊断。但是,这种综合征在临床上明确存在,可以是系统性的,也可以仅累及皮肤,称之为结节病,这已被广泛接受^[97,102]。尽管本病病因尚未清楚,但是还要在这里讨论,是因为其形态学相似于感染性肉芽肿性疾病。

结节病患者免疫反应常常有缺陷，如皮肤迟发性过敏试验无反应、植物血凝素诱导的母细胞转化率降低以及B细胞活性过高(表现为血清免疫球蛋白和循环免疫复合物水平升高)，提示结节病是一种免疫介导的疾病^[144]。临床上本病皮肤改变多种多样，各例不一，可以是单发或多发，皮损从斑点状到大的斑块和结节状，但其镜下表现基本相似，为真皮层灶状和簇状非干酪性上皮样结节浸润，但缺乏相关的炎症细胞。Langhans巨细胞少见(图4-17)。通常所说的巨细胞内星状体和Schaumann小体并不常见，也无特异性。

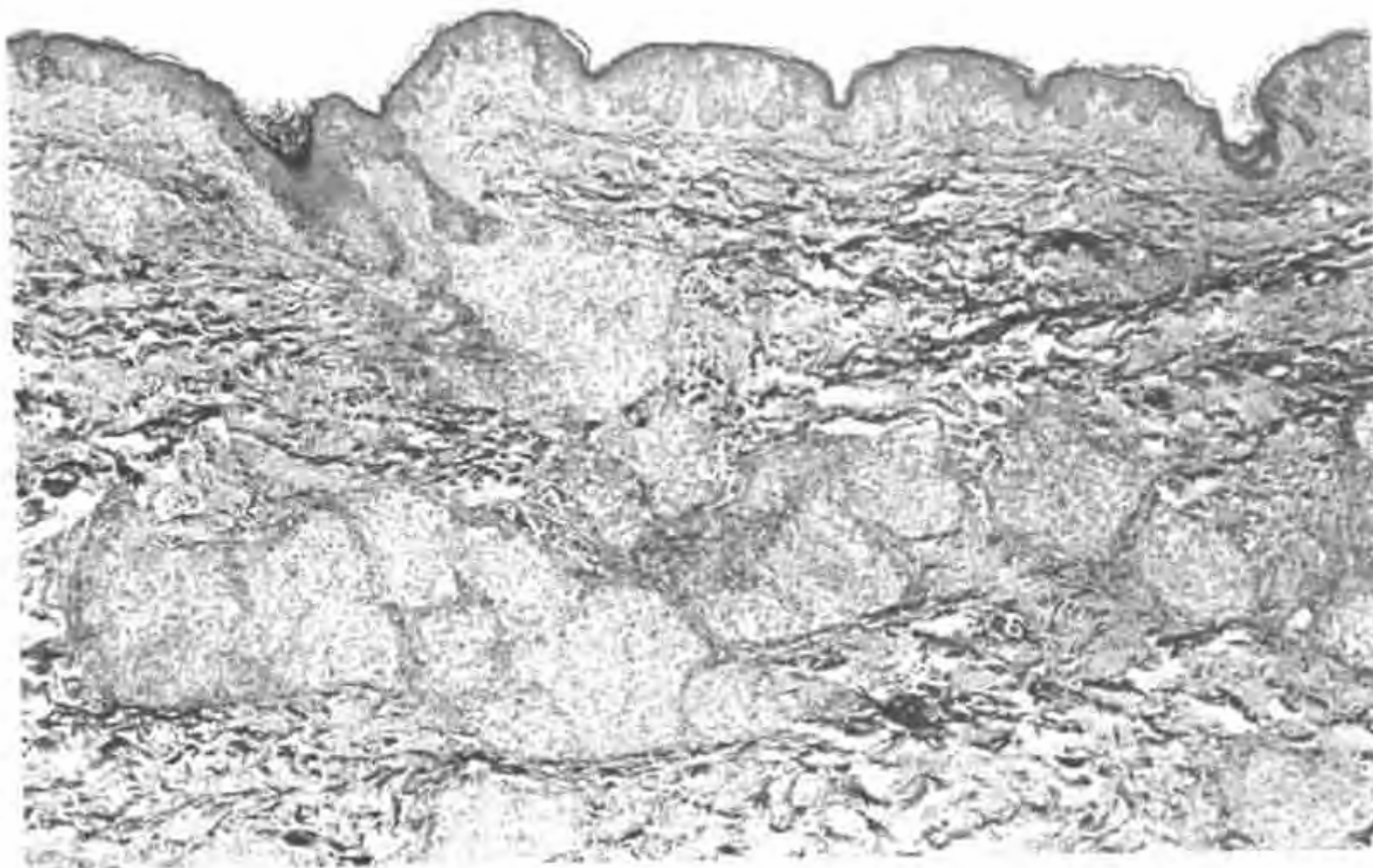


图4-17 皮肤结节病。示真皮深部及附属器周大量融合性非干酪性肉芽肿。

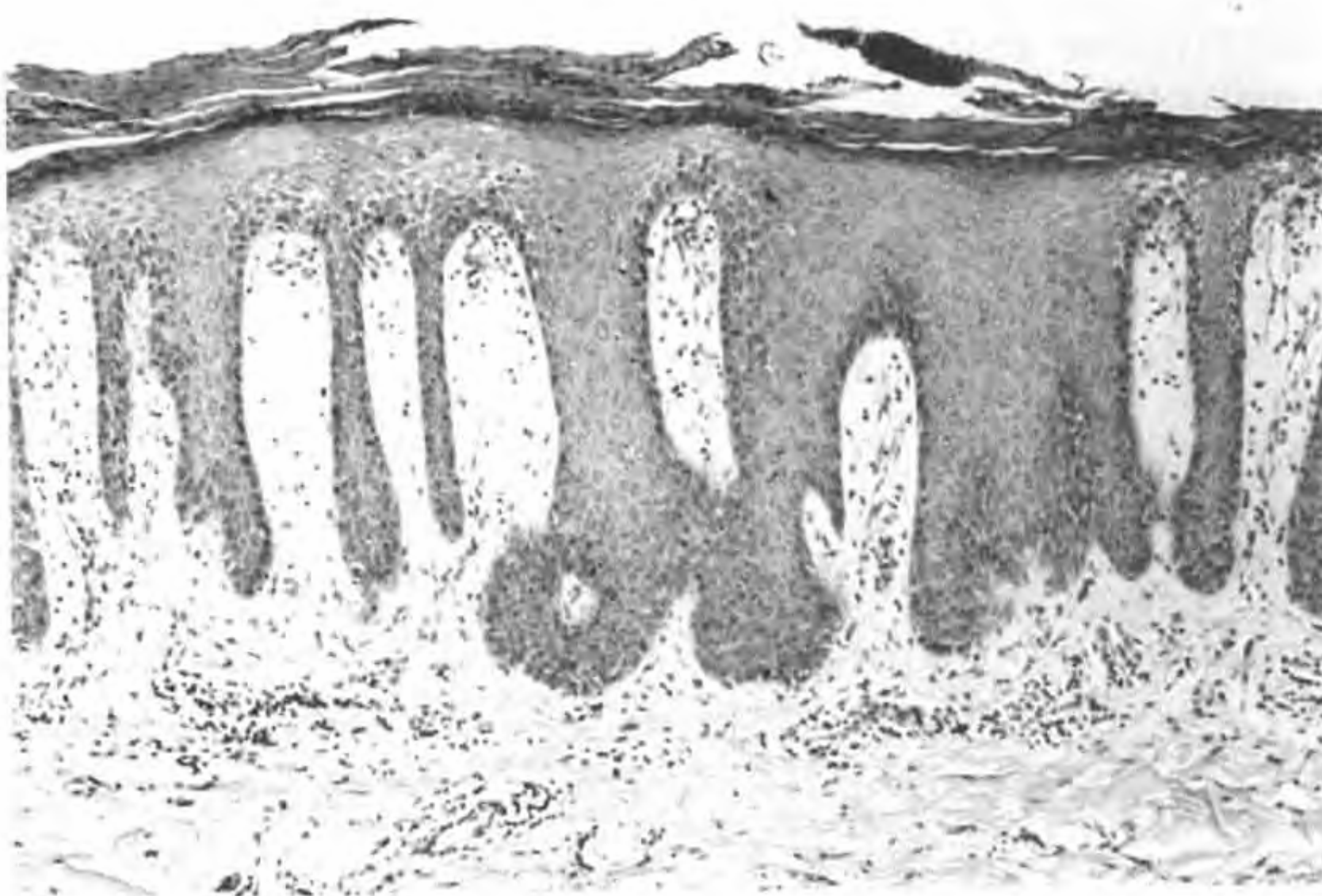
银屑病（psoriasis）

银屑病又称牛皮癣，是一种比较常见的皮肤病，在人群中的发病率为0.5%~1.5%^[115]，为慢性、双侧对称性、非化脓性病变，表现为被覆银白色细小鳞屑的红斑^[117]。病变典型者累及肢体伸侧表面如肘背部和头皮，也可累及全身（图4-19）。生物化学，组织化学、酶学，流行病学和超微结构研究均未能揭示其病因^[113]。形态学特点为不完全角化，表现为角化不全，其原因可能是表皮生长周期显著缩短^[121,123]。尽管基底细胞增生，但仍向鳞状细胞分化^[118,122]。这种增生可能是由TGF（转化生长因子）过度表达所致^[114]。

棘上皮增生,表现为上皮脚规则延长呈钉突状。真皮乳头顶表皮层明显变薄,这一特征称为“乳头上皮变薄”。真皮乳头内毛细血管明显扩张。多形核白细胞通过病变处表皮迁移入角化不全性鳞屑中,形成 Munro 微脓肿^[116](图4-20)。如果这些角质层下脓肿特别显著,则称为脓疱性银屑病,发病上可能与角质层下脓疱病有关^[119,124]。巨噬细胞位于真皮表皮交界处,可以非常显



图 4-19 泛发性银屑病。



1) 银屑病活检。示棘上皮规则增生，角化不全，Munro微脓肿形成、毛细血管扩张以及乳头层上明显水肿。

典型银屑病很少取活检。不典型病例常需活检，而且诊断常有困难。其原因是表皮受到激惹一如慢性单纯苔藓、旺炽性脂溢性皮炎、毛发红糠疹，蕈样霉菌病等，可以发生相似的形态学变化，常被称为银屑病样改变^[112,120]。Reiter综合征也可出现相似的皮肤病变^[111]。银屑病与银屑病样改变，有某些细微的鉴别点如乳头上表皮变薄程度、棘上皮增生的规则性以及没有角化亢进等，但不是绝对的，要综合分析。

剥脱性皮炎和红皮病 (exfoliative dermatitis and erythroderma)

剥脱性皮炎和红皮病可继发于多种疾病，如药物反应、过敏性接触性皮炎、银屑病、毛发红糠疹以及多种恶性疾病。不要将与这些疾病相关的皮肤病性淋巴结炎(脂质黑色素性网织细胞增生症)误认为淋巴瘤(见后)。本病组织学改变常常是非特异性的，需要与 Sézary 综合征和红皮病性蕈样霉菌病鉴别^[125,128]。有时红皮病镜下表现为苔藓样皮炎^[127]。

扁平苔藓 (lichen planus)

扁平苔藓是一种病因未明的瘙痒性网状青斑样亚急性到慢性丘疹鳞屑性皮炎^[133,135,145,146](图4-21)。



图4-21 手背扁平苔藓的临床表现，其中一处皮损已取活检。

常累及手臂和小腿屈侧皮肤，也可见于其它部位^[129]。病变局限于口腔粘膜^[130,131]，或口腔粘膜病变先于或伴发于皮肤病变。组织学上，病变发展充分时相当有特点（图4-22），表现为表皮角化亢进，颗粒层显著肥厚，增生的表皮形成不规则的上皮脚，真皮乳头层重度淋巴细胞和组织细胞浸润，成带状分布，累及真皮表皮连结，使之遭受破坏。在表皮基层层，有时在真皮浅层和表皮生发层可见圆形或卵圆形嗜酸性PAS阳性物质（胶样，玻璃样或Civatte小体），免疫组化检测该物质对免疫球蛋白和角蛋白抗体呈强阳性反应，后者支持其来源于退变的表皮细胞的说法^[137]。沿表皮真皮连接也可见免疫球蛋白沉积。真皮内的淋巴细胞几乎全部是T细胞，其中大多属辅助/诱导型^[134]。

有时由于形成大疱会出现表皮下裂隙。由于炎症浸润的边界很清楚，所以真皮网状层根本没有炎症。组织学上，口腔扁平苔藓没有非典型性和角化不良细胞，这有助于与鳞状上皮非典型增生的鉴别（见后）。扁平苔藓的临床病理类型有大疱型、类天疱疮型、肥厚型、萎缩型和毛囊型（毛发扁平苔藓）^[139,143,148]。

有多种情况可以见到与扁平苔藓相似的形态学变化，称为苔藓样皮炎（lichenoid dermatitis）或苔藓样组织反应^[140]，如药疹、苔藓样光化性角化病（也称扁平苔藓样角化病，良性苔藓样角化病和孤立性扁平苔藓^[136,138,142]）、红斑狼疮、急性移植物抗宿主反应以及其它一些疾病^[141,144,147]。苔藓样炎症病变相似于迟发型过敏反应，形态学上呈细胞介导的排斥反应表现^[132]。

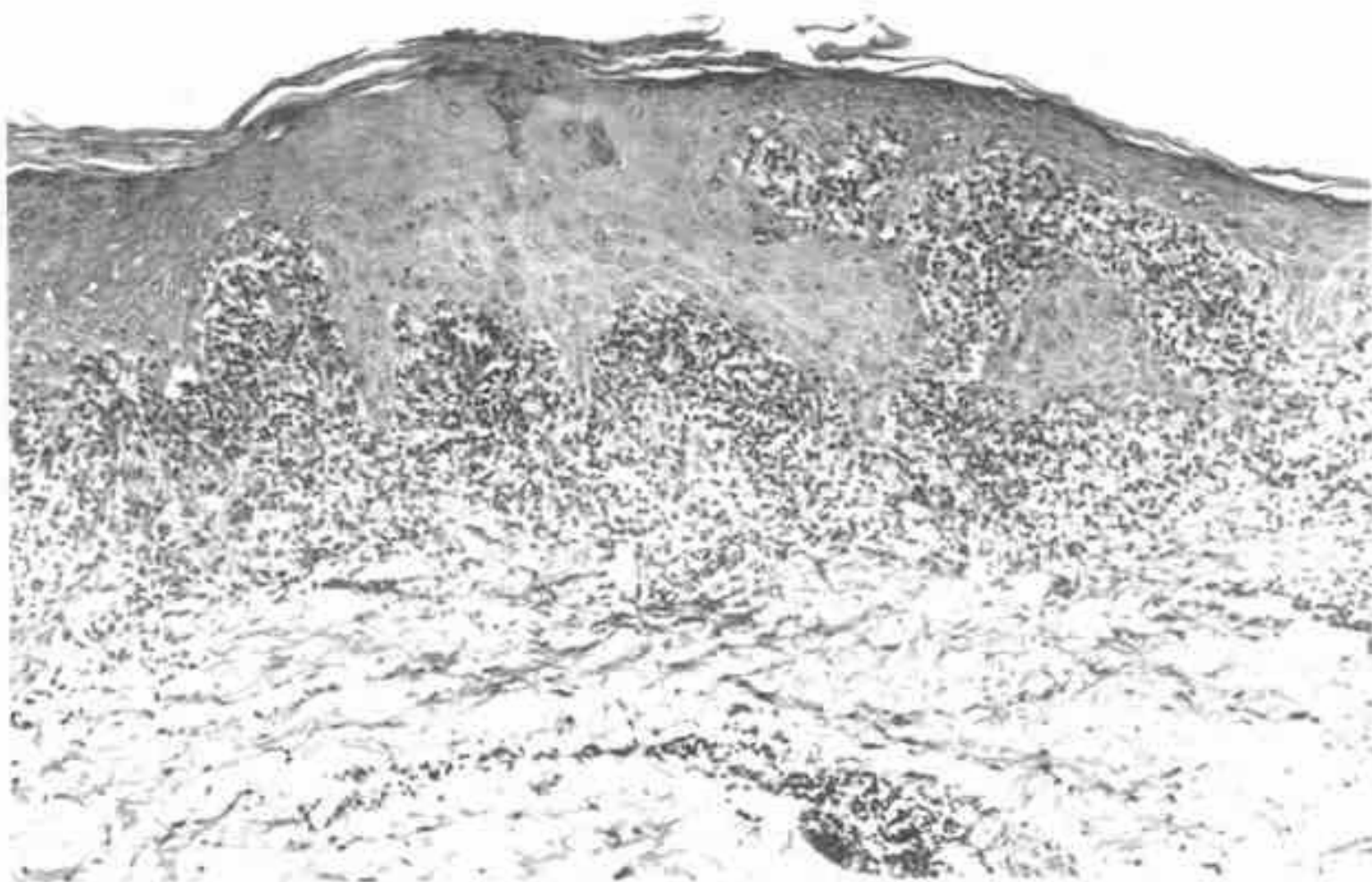


图 4-22 扁平苔癣活检显示角化亢进，炎症紧贴不规则增生的表皮。

血管炎 (vasculitis)

以真皮和(或)皮下组织血管壁的炎症性改变(即血管炎)为基本病变的皮肤疾病有一大类^[154,164,174],其中大部分发病机制很可能与免疫复合物的作用有关,即此病是由免疫介导的^[175,180]。病变可局限于皮肤,也可累及内脏;皮肤病变可泛发或局限于一个部位。受累血管可以是真皮乳头部的毛细血管、真皮深层的小动脉和小静脉,以及皮下或深部组织内中等大小的血管。红细胞外漏是常见的重要特征。

炎症细胞可以中性粒细胞为主（常伴白细胞破碎），也可以淋巴细胞或肉芽肿为主。血管壁坏死（常为纤维素样）可有可无。被覆表皮及汗腺常有继发性改变^[155]。直接免疫荧光常显示血管壁上或周围有免疫球蛋白、补体和纤维素呈颗粒状沉积^[157,169]。

根据上述特点，文献上已有许多对皮肤血管炎进行与临床表现相关的形态学分类意见^[102,166,167,184]。

累及浅表小血管的淋巴细胞性非坏死性血管炎可见于药疹、多形性红斑、Mucha-Habermann病、某些病毒感染^[163]、胶原-血管病、色素性紫癜性皮肤病以及其它一些疾病。主要侵犯小血管的伴有纤维素样坏死和白细胞破碎的中性粒细胞性血管炎（白细胞破碎性或过敏性血管炎）常见于小腿下部，表现为可以触及的紫癜性病变。Henoch-Schönlein紫癜^[161]为系统性疾病，尤易累及肾脏。白细胞破碎性血管炎还有其它一些类型，如慢性特发性荨麻疹、低补体血症和特发性混合性冷球蛋白血症相关性血管炎^[177,179,181,182]。如果血管炎深达真皮网状层或皮下组织，则存在系统性病变的可能较大^[183]，但一般来说系统性和单纯皮肤性血管炎的形态学特点相似^[159,170]。

面部肉芽肿(见后)和持久性隆起性红斑是两种局限性非坏死性血管炎，主要累及比毛细血管稍大的血管。恶性萎缩性丘疹病(Degos病)主要表现为由深部小动脉内膜增生闭塞性病变引起的皮肤缺血性梗死^[156,176,178]。节段性玻璃样变血管炎(Milian白色萎缩)表现为真皮毛细血管内皮局灶增生，血管壁由于有PAS阳性的嗜酸性玻璃样物质沉积而显著增厚，最终形成纤维素性血栓而导致血管腔堵塞^[168]。

经常伴有血管坏死的血管炎见于 Churg-Strauss 过敏性肉芽肿病^[158,165]、结节性多动脉炎(系统型或皮肤型)、巨细胞性动脉炎和 Wegener 肉芽肿^[155a]。血管壁有明显淋巴细胞浸润但无坏死的血管炎是淋巴瘤样肉芽肿病^[171,173](见后)。

皮肤血管炎要与急性发热性中性粒细胞性皮肤病(Sweet 综合征)鉴别,后者特点是真皮内有大量的中性粒细胞浸润,但无真正的血管炎^[172]。Sweet 综合征是造血组织恶性肿瘤患者的一种副肿瘤性皮肤表现(cutaneous paraneoplastic manifestation),在实体瘤患者中比较少见^[160]。

面部肉芽肿 (granuloma faciale)

典型的面部肉芽肿位于成年人面部，皮损为较厚的紫色斑块。由于本病在临床上常易与色素痣继发感染、肿瘤和结节病相混淆^[187](图4-25)，因此常被切除或取活检，如果熟悉其组织象则有助于诊断。本病表皮通常不受累，在表皮与真皮炎症区之间有一狭窄的未受累的真皮带(图4-26)。炎症细胞有淋巴细胞，组织细胞及大量嗜酸性粒细胞，嗜酸性粒细

胞可浓集于血管周围而呈轻到中度血管炎表现^[186]。面部肉芽肿与蕈样霉菌病肿瘤期的区别在于前者表皮不受累（即无Pautrier微脓肿），没有非典型性淋巴样细胞。虫咬处皮肤也可以有相当多的嗜酸性粒细胞浸润，但很少发生于面部^[185]。

持久性隆起性红斑与面部肉芽肿形态学上有一些相似的特点，所以两者在病因发病上可能有关联^[188]。



图 4-25 面部肉芽肿的临床表现，皮损为增厚的紫色斑块。



面部丹毒。示混合性炎症细胞浸润，病变境界清楚，与表皮之间有一狭窄的无细胞带。

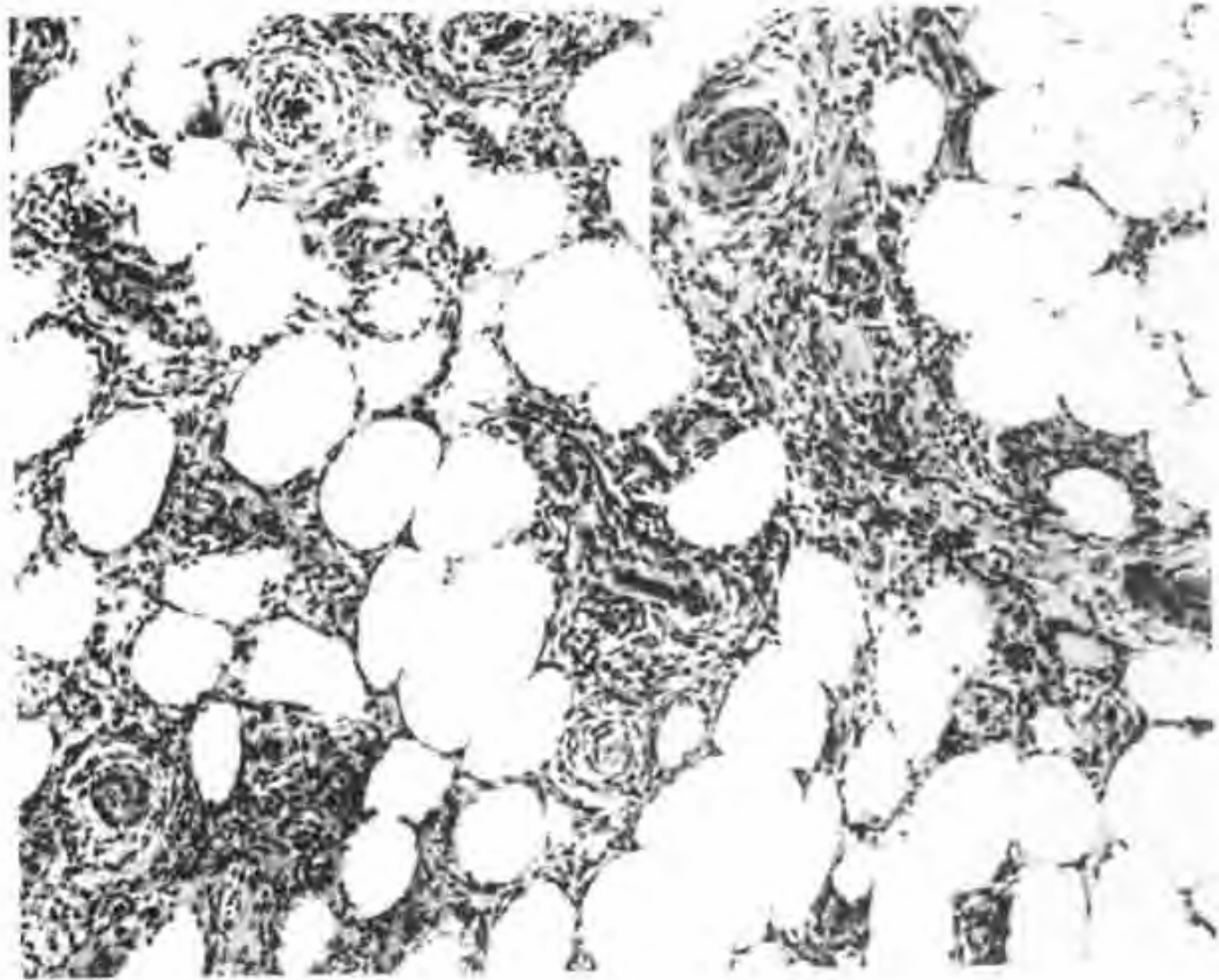
结节性红斑 (erythema nodosum)

结节性红斑的皮损特点是位于小腿前面皮下的红色疼痛性病变，几天或几周内消退，留有略微凹陷的色素沉着区。本病与硬红斑不同，不形成溃疡。似乎可以肯定本病是由免疫介导的，但确切机制未明。英国的结节性红斑患者中，45%前期有链球菌感染，6%有结核病，36%患有结节病，13%有其它各种病变^[198]。还有其它几种感染因素也与本病有关^[194]。有些病例与慢性溃疡性结肠炎有关，而有些则与Bechcet综合征有关^[190,193]。在美国的流行地区，球真菌病是一种常见的前驱表现。

组织学表现为真皮与皮下组织连接处的炎症。炎症主要位于皮下脂肪的纤维间隔内和真皮血管周围（图4-27）。炎细胞成分很大程度上取决于皮损的新旧，可以中性粒细胞、淋巴细胞或组织细胞为主，伴有单个散在的巨细胞或非干酪性肉芽肿^[191,200]。可有不同程度的血管炎，主要累及静脉。

本病早期典型病变为簇状小型组织细胞围绕中央裂隙呈放射状排列（Miescher放射状肉芽肿）^[197]。

其它一些可能由抗原抗体复合物沉积诱发血管炎而引起的小腿结节性病变有结节性血管炎^[192]和亚急性结节性游走性脂膜炎^[195]。这些脂膜炎有些与胶原-血管病有关，它们的共同特点是主要呈小叶间隔分布^[189,199]。相反，Weber-Christian 病性脂膜炎主要为全小叶分布^[196]。



结节性红斑。示亚急性炎症反应主要局限于皮下脂肪组织的结缔组织间隔内。

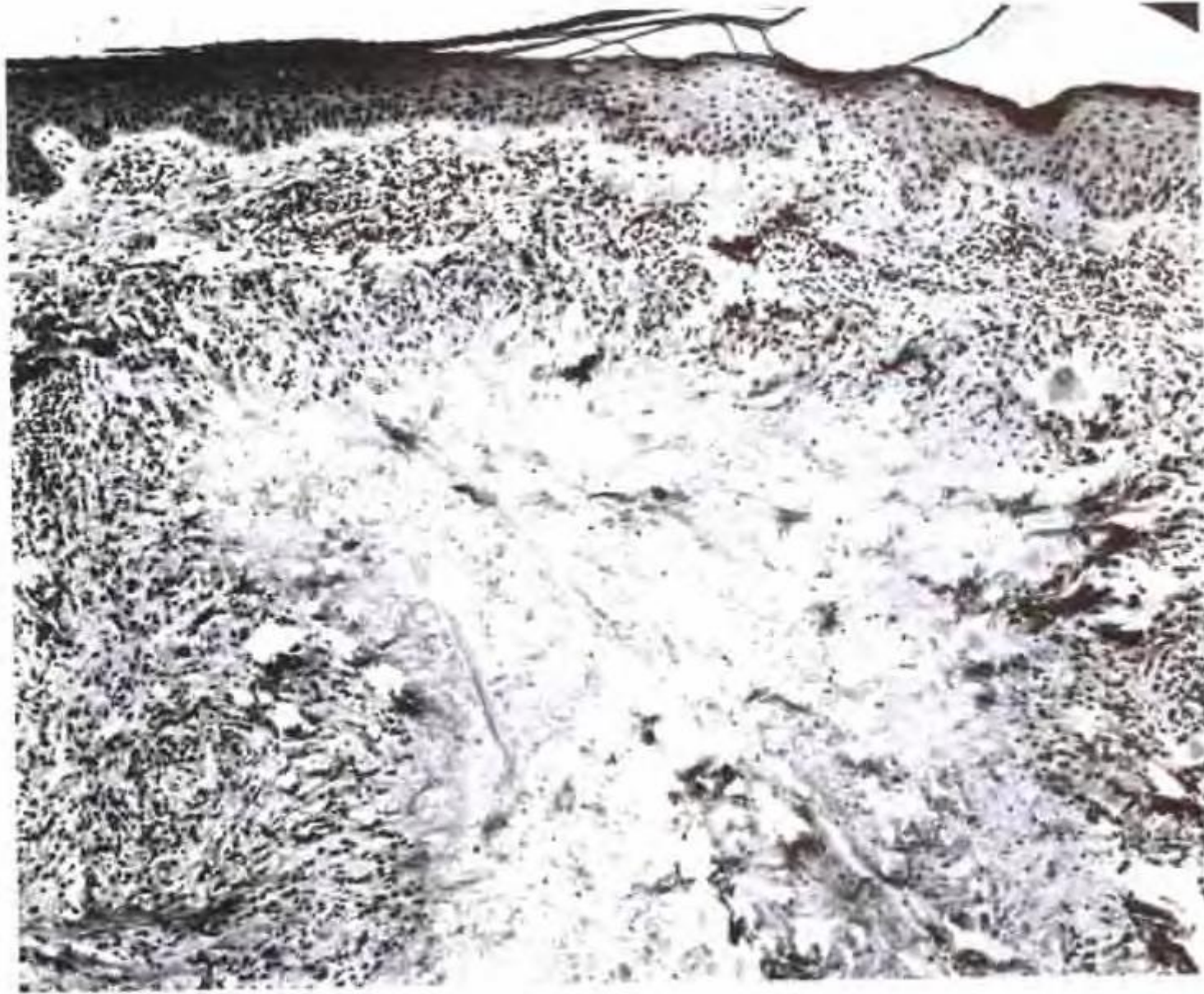
环状肉芽肿 (granuloma annulare)

环状肉芽肿最常见于手背和前臂伸侧，皮损为环状或成群密集的粉红色结节，中央略微凹陷(图4-28)。偶尔为泛发性^[203]。至今尚未见到与之有关的其它症状或疾病^[212]。组织学上，主要病变是形成所谓的渐进性坏死性或栅栏状肉芽肿^[205]，



图 4-28 手背环状肉芽肿的临床表现，病变多发。

其特点是位于真皮中层，境界清楚，中央为崩解的胶原和细胞碎片，周围绕以放射状排列的纤维母细胞、淋巴细胞和组织细胞（图4-29）。偶尔可见异物巨细胞和局灶性血管炎，胶原变性区可有粘液形成。很多时候胶原变性区境界并不清楚，需要多切片才能作出特异性诊断。切面未显示“渐进性坏死”者易误诊为血管炎或组织细胞增生性疾病^[204]。免疫组化显示，环状肉芽肿中的组织细胞 vimentin（波形蛋白）和 lysozyme（溶菌酶）阳性，而其它组织细胞标记如 Ham54 或 KP1 阴性^[208a]。



2 环状肉芽肿。示中央为变性的胶原纤维，周围绕以呈放射状排列的组织细胞和淋巴细胞。

有时在儿童的四肢和枕部可以见到孤立性、大而深在的渐进性坏死性结节^[202,208]，以前把它当做深部、皮下或巨大环状肉芽肿和假类风湿结节^[209,210]。这些患儿并不发展为风湿病或类风湿，长期预防方面无特殊指征。有时兄弟姐妹可同时发病^[201]。曾报道有局限于睾丸的类似病变^[206]。

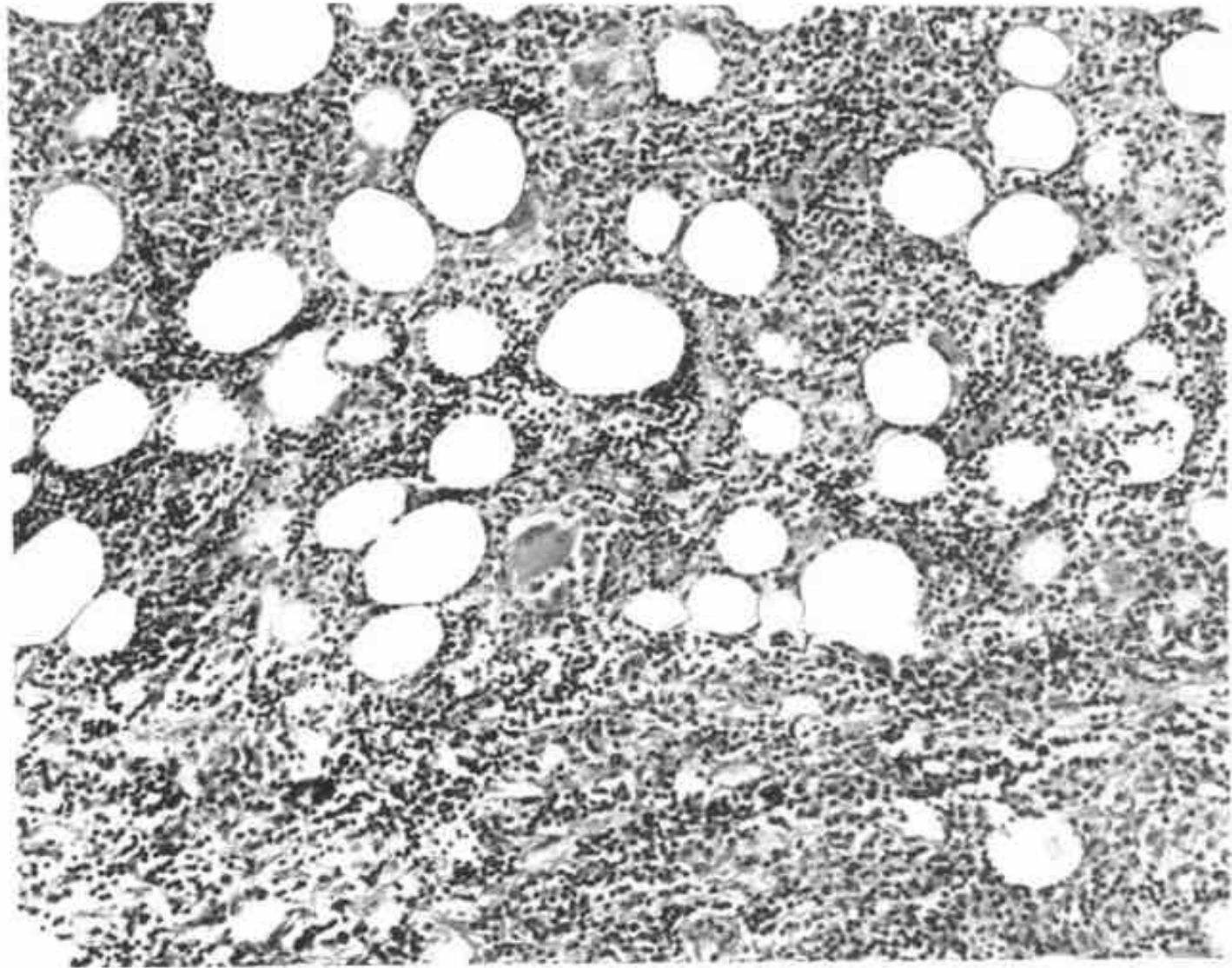
环状肉芽肿要与特殊的红斑性或棕色环状浸润相鉴别，后者有时见于老年人面部，有多种名称如光化性肉芽肿、Miescher肉芽肿和环状弹力纤维溶解性巨细胞性肉芽肿^[207,211]。后者在光镜和电镜下可见巨细胞内有弹性纤维，这是两者最主要的鉴别点^[214]。

脂性渐进性坏死 (necrobiosis lipoidica)

脂性渐进性坏死的典型表现为黄色凹陷的萎缩性斑块,多见于糖尿病患者的小腿,但也可以发生于其它部位,临床上也可没有糖尿病^[215-217]。光镜下,真皮胶原纤维崩解,境界不清,周围有淋巴组织细胞浸润,常呈栅栏状排列,血管壁常显著增厚。本病与环状肉芽肿相反,粘液染色与免疫组化溶菌酶染色均为阴性^[218]。本病要与渐进性坏死性黄色肉芽肿进行鉴别,后者见于副蛋白质血症患者的头、颈和躯干部(见后)。

Weber-Christian 病和其它小叶性脂膜炎 (Weber-Christian disease and other lobular panniculitides)

Weber-Christian 病为皮下脂肪组织的急性或亚急性炎症，伴有脂肪细胞坏死（图 4-30），巨噬细胞吞噬分解，继而纤维化。炎症分布呈全小叶性而非小叶间隔性。病变处有触痛，并常伴身体不适和弛张热^[219,221]。相反，Rothmann-Makai 皮下脂肪肉芽肿病则不伴系统症状，皮损也不成批发生^[220]。与 Weber-Christian 病相似的改变可见于 α -1-抗胰蛋白酶缺乏^[224]、慢性胰腺炎和胰岛细胞癌^[222]，作为它们的并发症。后两种疾病的诊断线索是脂肪坏死灶较大，可见脂肪细胞鬼影及残留的支架结构。



Weber-Christian 病，脂肪细胞明显破坏，炎症反应显著并伴有多核巨细胞浸润。

噬细胞性组织细胞性脂膜炎 (cytrophagic histiocytic panniculitis) 临床表现为高峰热、红斑性皮下结节、贫血和白细胞减少。皮损的镜下特点为旺炽性全小叶性的组织细胞性脂膜炎, 组织细胞体积较大, 胞浆内充满吞噬的白细胞碎片 (称为豆袋细胞)^[223]。

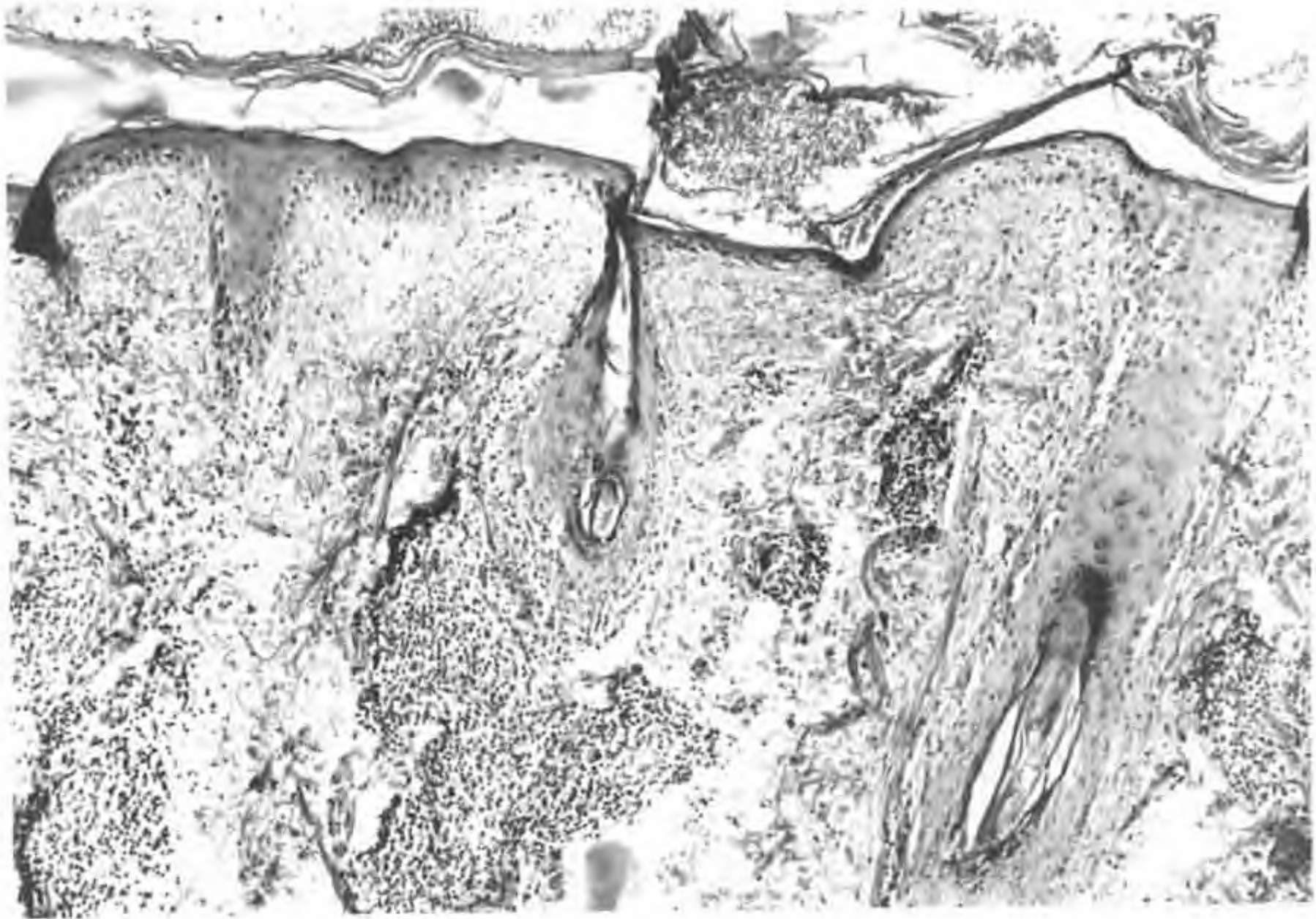
红斑狼疮 (lupus erythematosus)

慢性盘状红斑狼疮和系统性红斑狼疮有明显的几乎完全可以区分开的特点。有些作者认为在两者之间存在一种中间型，称之为亚急性皮肤红斑狼疮^[238,247]。慢性盘状红斑狼疮比较常见，明显好发于妇女，皮损为界限清楚的红斑性到角化亢进到萎缩性斑块，多位于面部、颈部和头皮，手臂及躯干比较少见^[241,249](图4-33)。光照使病情加重。组织学特点为毛囊显著角化亢进，表皮萎缩伴基底层液化变性，血管周围明显而散在的淋巴细胞浸润(图4-34)。活检所示病变与取材部位所处时期及类型有关。病变没有特异性。慢性盘状红斑狼疮与多形性日光疹(包括慢性光化性皮炎)^[244a]和皮肤淋巴细胞浸润很难鉴别^[245,248,252]。慢性盘状红斑狼疮很少演变为急性^[240,244]。

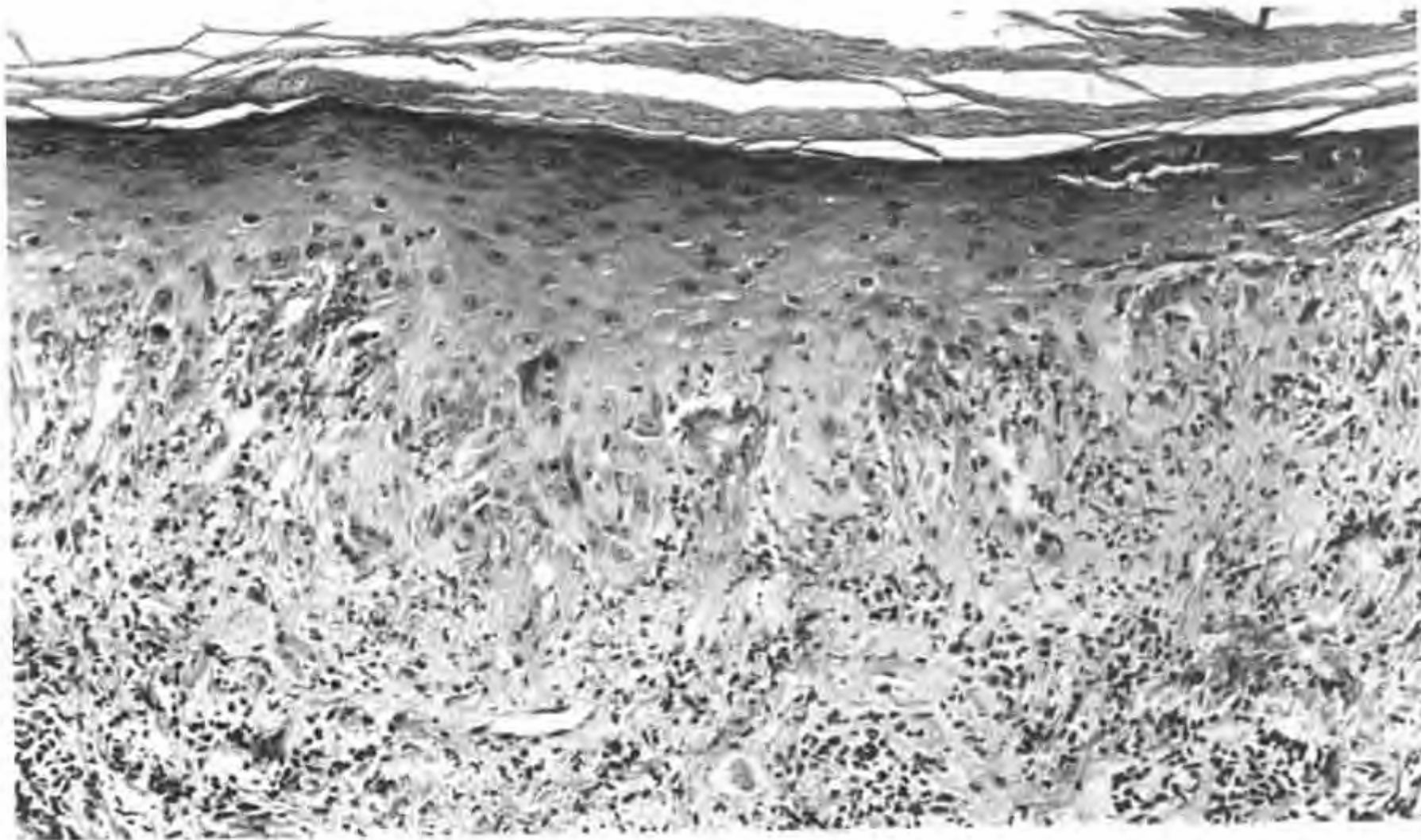
系统性红斑狼疮是由免疫介导的疾病,患者体内可检见同种或异种DNA抗体。本病表现为一组多变的综合征,其特点是疲劳、发热、关节炎、多种皮肤损害,以双颊红色蝴蝶斑最为常见、肾脏受累、淋巴结病以及全浆膜炎^[251]等。典型的皮肤组织学改变是真皮表皮连接处纤维素样坏死,伴表皮萎缩和液化变性^[242](图4-35),但这些表现并不总会出现。有时皮损位于上肢,表现为疣状角化亢进,似角化棘皮瘤或肥厚型扁平苔藓^[250]。对于系统性病变的描述很多,但都不如Klemperer等^[246]文献报告所述。



图4-33 慢性盘状红斑狼疮。患者广泛性面部皮损。



34 慢性盘状红斑狼疮，示角化亢进，毛囊角质栓形成，表皮萎缩及基底细胞液化变性以及斑片状淋巴细胞浸润。



35 亚急性红斑狼疮。示真皮表皮连接处纤维素样坏死，并可见一些炎症反应。

皮肤炎（dermatomyositis）

皮肤炎是一种累及骨骼肌和皮肤的炎症性疾病，临床特点为对称性近端肌无力和皮肤病变。光镜下，皮肤呈慢性非特异性皮炎改变或者与系统性红斑狼疮表现非常相似^[257,258]。病变肌肉活检显示有明显肌炎伴肌纤维坏死、破碎、吞噬细胞吞噬吸收性变化以及肌细胞核增生。病变晚期出现纤维化、脂肪浸润和肌肉萎缩^[255]。关于腺癌伴发皮肤炎的病例已有

硬皮病 (scleroderma)

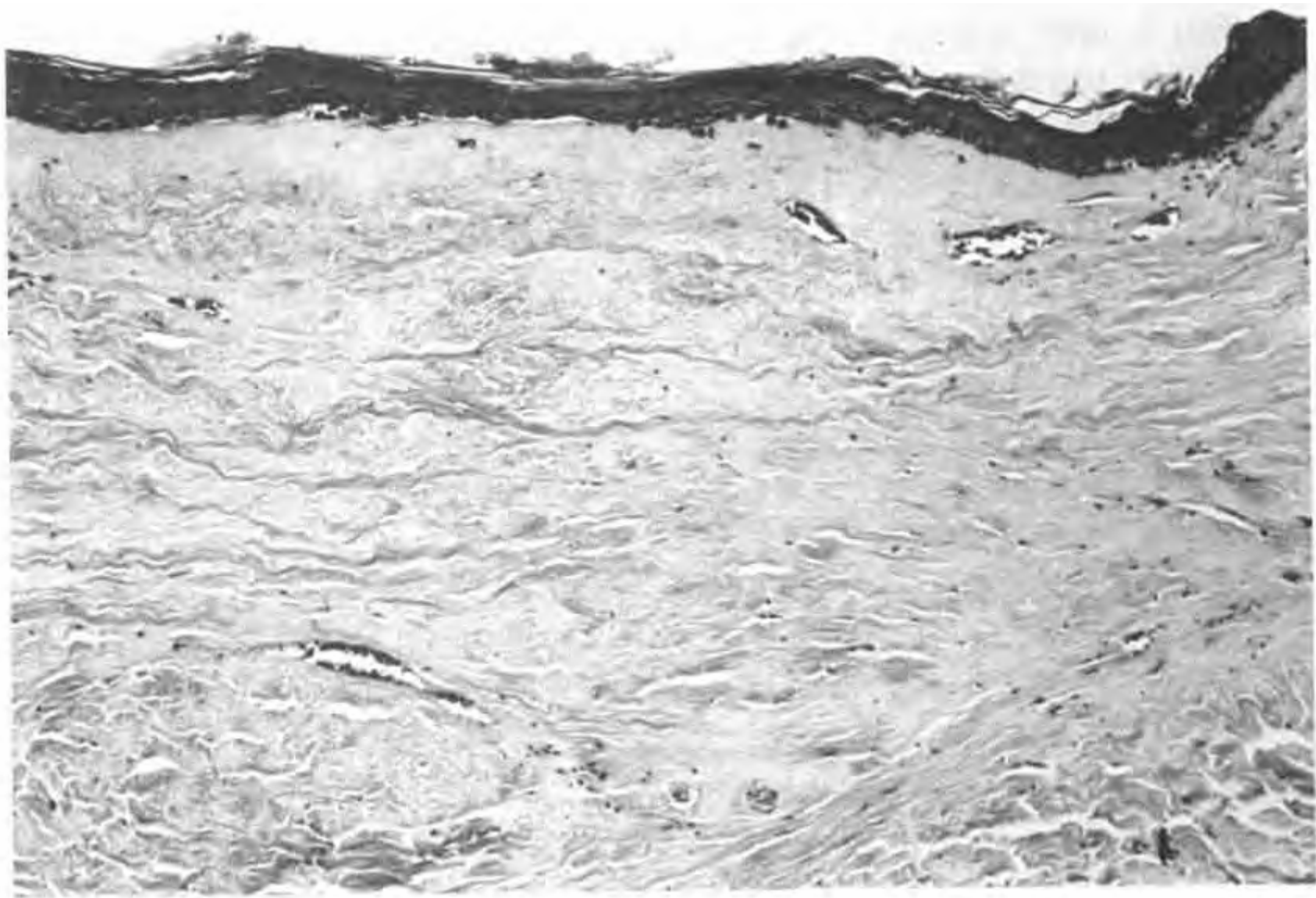
硬皮病有两型：局限性硬皮病或硬斑病^[262,264,281]和系统性硬皮病，后者累及面部、躯干上部、手和手臂皮肤（肢端硬化症）（图 4-36）、食管、心脏以及肺。本病多见于成人，也可发生于儿童^[270,278]。



图 4-36 硬皮病发展充分时手指皮肤紧绷发亮。

有时系统性硬皮病仅见于内脏而皮肤不受累。少数硬斑病患者可呈泛发性或伴系统性病变。本病病因和发病机理不明^[280]。硬皮病的主要改变是胶原纤维数量增多,而且与正常胶原在光镜、电镜下甚至生化上都难以区分^[266,267], I型和IV型胶原的比例和分布与正常真皮很相似^[271],因此组织学诊断取决于对胶原量增加和分布的估计。在HE染色切片上呈现的“模糊”、“均一化”和其它多种染色改变,并不提示胶原纤维结构肯定有改变。事实上需要注意的是,不要将老年性弹性纤维增生和胶原纤维嗜碱性变以及正常手指和背部比较厚的皮肤与硬皮病相混

滑^[275]。硬皮病时，真皮，尤其是乳头部变为由密集的胶原纤维束编织而成的厚实的毡毯（图4-37）。胶原化可向深部扩展，包绕小汗腺分泌腺管，表皮随之萎缩。真皮可有不同程度的轻度非特异性炎症反应，尤其是硬斑病的斑块边缘处比较明显。病变早期炎症浸润和血管破坏非常显著，提示纤维化可能是一种继发性改变，即炎症后硬化^[265,268]。直接免疫荧光研究结果几乎都是阴性。营养不良性钙化可见于硬皮病和以雷诺征为首发或伴发症状的肢端硬化症。



7 局限性硬皮病（硬斑病），示斑块内真皮胶原纤维数量明显增多，表皮萎缩，轻度角化亢进。

硬皮病需要与嗜酸性筋膜炎（Shulman 病）鉴别，后者的临床特点为肿胀、有压痛、整个肢体僵直，多见于前臂下段，有时伴发腕管综合征（carpal tunnel syndrome）^[263,269,273]。两者在组织学上最重要的鉴别点是后者深筋膜炎显著且有明显增厚（外周血伴或不伴嗜酸性粒细胞增多），而硬皮病时深筋膜变化很小或正常^[272]。这两种疾病究竟有无关系、关系如何还有争论^[274,279]。

同样，硬皮病在形态学和免疫组化上也可以与萎缩性硬化性苔癣（可与硬皮病并存^[277]）和慢性萎缩性肢端皮炎鉴别开^[261,276]。

大疱性皮肤病

光镜下诊断大疱性皮肤病时，最关键的形态学特点是疱位置的深浅以及疱是由细胞发生何种变化形成的，尤其是有无棘细胞松解^[307]。水疱及大疱根据其位置分为表皮下疱和表皮内疱，后者可以位于基底层上或角质层下。在判断疱的位置时应该注意，一开始发生于表皮下的大疱，可以由于表皮重新生长跨过疱的基底而变为表皮内疱，这一过程可以非常迅速。事实上，如果大的表皮内疱不伴棘细胞松解，则应疑为修复后的表皮下疱。病变早期活检（少于24小时）可以减少这种问题。

表皮下大疱性皮肤病 (subepidermal bullous dermatoses) 包括疱疹样皮炎、大疱性类天疱疮、多形红斑、迟发性皮肤卟啉症、大疱性表皮松解症和疤痕性类天疱疮^[297,321](图 4-39 和 4-40)。表皮下疱也可作为一种继发性病变,发生于任何伴基底层液化变性的皮肤病,如红斑狼疮和扁平苔藓。有时可同时发生两种上述疾病^[319]。鉴别诊断必须根据临床、组织学及免疫组化进行综合分析^[306,311]。其中有些疾病根据临床资料就能识别,譬如,典型疱疹样皮炎在临床上很有特点,如皮损对称分布,剧烈瘙痒,常伴谷胶过敏性肠病,磺胺吡啶以及砒类药物治疗有效等^[308]。

光镜下，各类皮下疱之间并不总有可资鉴别的特征性病变^[306]；但是，如果仔细分析常规染色切片所见病变，那么病理诊断与临床的符合率可达90%（表4-1和4-2）^[315,317]。

表4-1 三种主要的表皮下大疱性皮肤病的肉眼鉴别

要点	大疱性类天疱疮	疱疹性皮炎	大疱性多形红斑
分布	泛发性	群集于伸面	泛发性，常累及粘膜
肉眼表现	疱大而紧张，常有出血并伴糜烂。	小丘疹、丘疱疹和水疱，伴小的表皮脱落。	多形性、红斑性、发疹性伴水疱及典型的靶样皮损。
瘙痒	不同程度	极痒	不是本病特点
愈合期	瘢痕和色素沉着	小的色素增多或色素脱失区	无特异
年龄	好发于老年人	较年轻	任何年龄
疗效	小剂量可的松疗效较好	对氨苯砞(dapsone)有较好反应	自限性疾病

表 4-2 三种主要的表皮下大疱性疾病的病理鉴别要点

要点	大疱性类天疱疮	疱疹性皮炎	大疱性多形红斑
真皮乳头彩球	常有	可有	无
微脓肿	无	有	无
疱的结构	单房	多房	不定
基底膜	位于疱底	位于疱底	位于疱顶
真皮炎症浸润	常为轻度	常为轻度	重度, 超出疱的范围, 可见核尘
被覆表皮	很少有坏死	无诊断性特点	常有坏死

2022 China Pathologic Study of Skin Disease 11

大疱性类天疱疮 (bullous pemphigoid) 最主要的组织学特点是真皮乳头花彩球状, 无相邻乳头小脓肿形成, 常为表皮下单房性疱, 伴真皮轻度炎症。疱疹样皮炎 (dermatitis herpetiformis) 的诊断要点如下: 真皮乳头小脓肿, 形成表皮下多房性疱, 有较多嗜酸性粒细胞浸润等 (图 4-41)。多形红斑 (erythema multiforme) 的特点是临床上皮损从丘疹性红斑发展为典型的靶样病变, 组织学上最具特征性的改变是表皮下水肿性大疱, 疱顶有基底膜, 真皮内有大量核尘, 有时有血管炎、表皮海绵形成和表皮坏死^[301], 有时可见嗜酸性粒细胞等^[313]。必须认识到多形红

斑组织象变化范围很广，从以真皮为主的病变到类似于成人型中毒性表皮坏死溶解症的坏死性表皮反应性病变都可见到^[293]，因此多形红斑的大疱既可以是表皮下疱，疱顶为基底膜（真皮水肿的结果），也可以是真皮表皮交界处疱，基底膜位于疱底（表皮破坏结果）^[312]。

有一类遗传性疾病以形成大疱为特点，总称为大疱性表皮松解症（epidermolysis bullosa）^[296]，包括12种以上疾病，疱可以位于真皮内（真皮型）、真皮表皮交界处（交界型）或表皮内（表皮松解型）。



图 4-39 疱疹样皮炎的临床表现，注意其水疱小而对称分布。

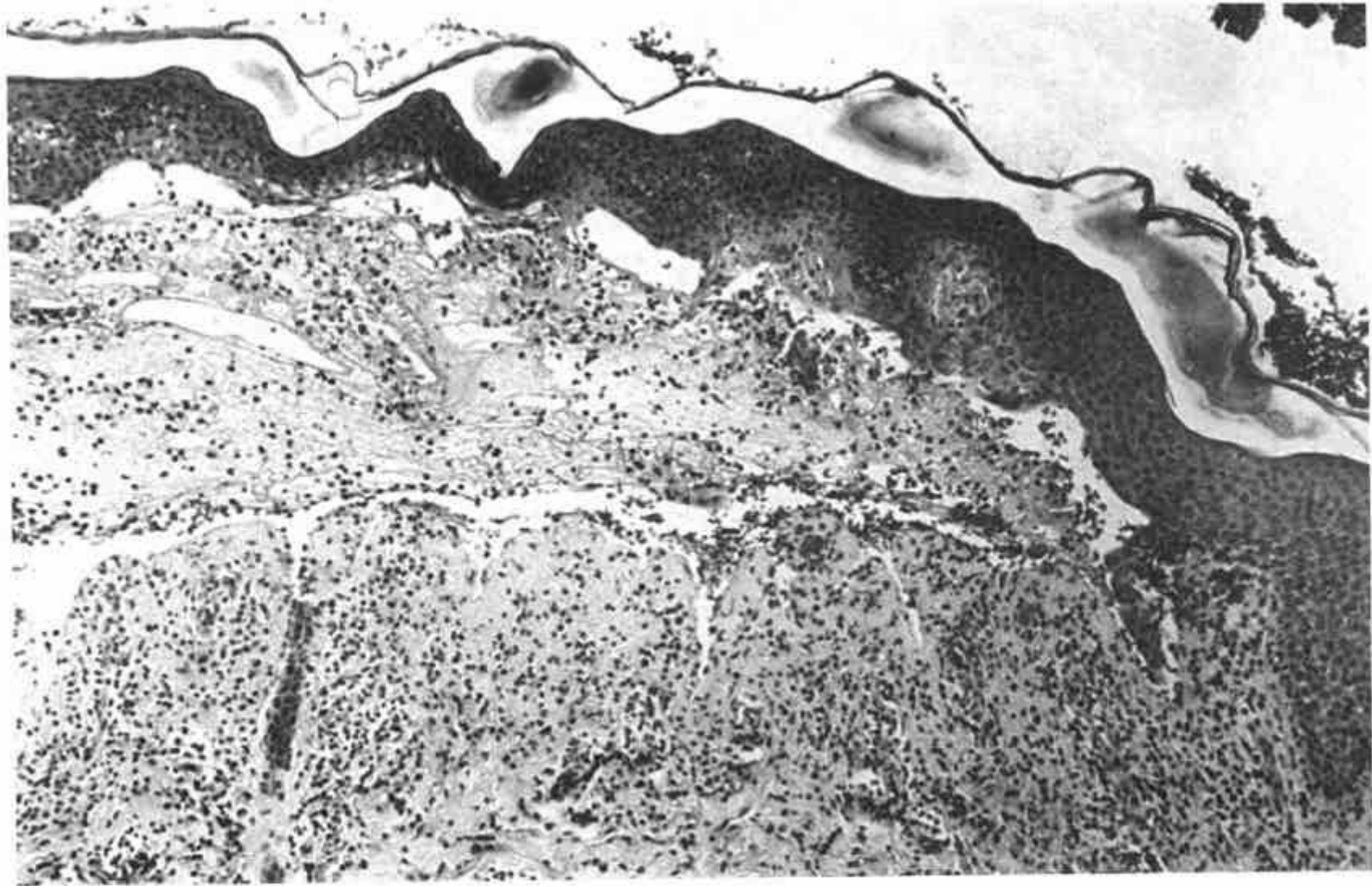


图4-41 疱疹样皮炎患者的表皮下疱，示炎症细胞中有很多嗜酸性粒细胞。右侧为疱与完整表皮交界处。



图 4-40 大疱性类天疱疮的临床表现，可见大的水疱，其中有些已经破裂。

表皮内大疱性皮肤病 (intraepidermal bullous dermatoses) 本组疾病包括寻常性天疱疮 (pemphigus vulgaris) 及其亚型增殖性天疱疮 (pemphigus vegetans)。这类疾病大疱位于基底层上, 由棘细胞松解所致 (图4-22)。相反, 落叶性天疱疮 (pemphigus foliaceus)^[314] 和红斑性天疱疮 (pemphigus erythematosus)^[303] 的大疱都在颗粒层或颗粒层下

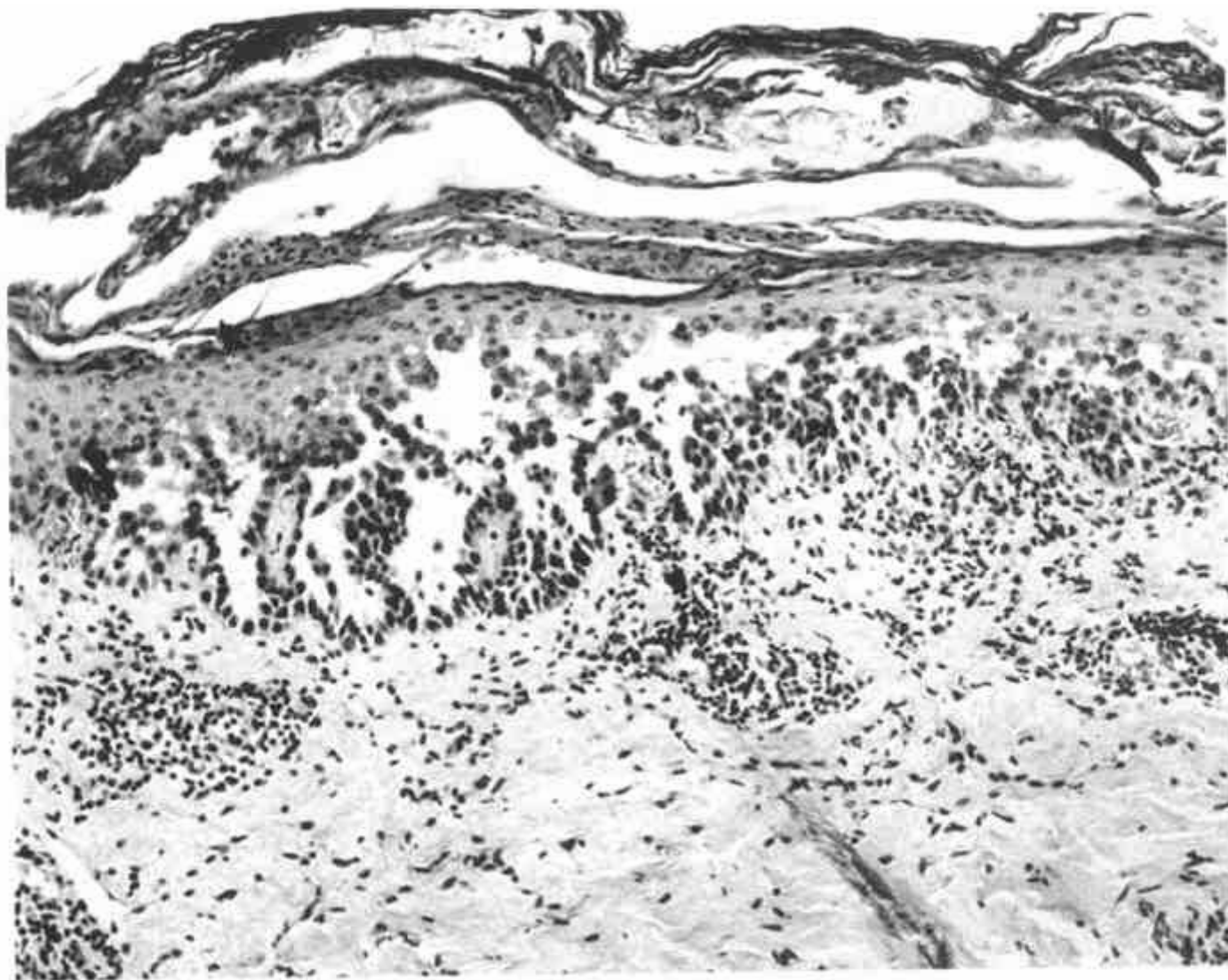


图 4-42 寻常性天疱疮，示典型的基底层上大疱，疱内可见深染的棘层松解细胞。

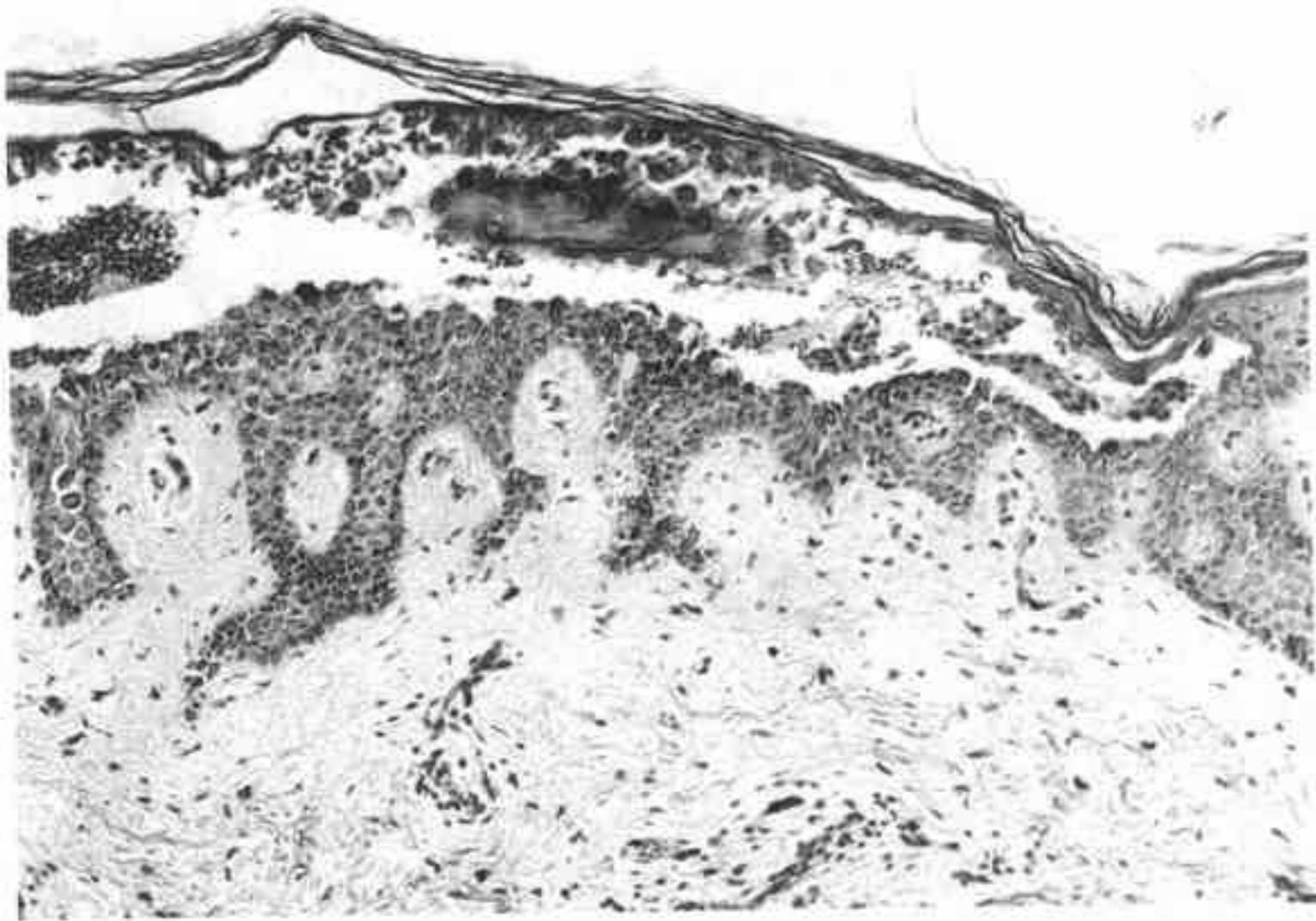


图4-43 落叶性天疱疮，示表皮浅层裂隙状大疱。

硬化性萎缩性苔藓 (lichen sclerosus et atrophicus)

硬化性萎缩性苔藓好发于躯干上部和颈部、腕部屈侧和肛门外生殖器区域。本病位于外阴时，有时称为女阴干枯症，位于龟头时称为闭塞性干燥性龟头炎^[326,328]。本病女性多见，尤其是绝经期前后，也可见于儿童和青少年^[327]。病因不明。表现为表皮萎缩、角化亢进、基底层细胞空泡变性，真皮上部结构完全破坏，代之以一条浅染的水肿样均一化无细胞带，其下为中等量慢性炎细胞浸润（图4-44）。较陈旧的病变，无细胞带可发生玻璃样变和血管扩张。

虽然硬化性萎缩性苔藓与局限性硬皮病（硬斑病）可以并存，但两病必须清楚地区分开来^[329]（见前）。本



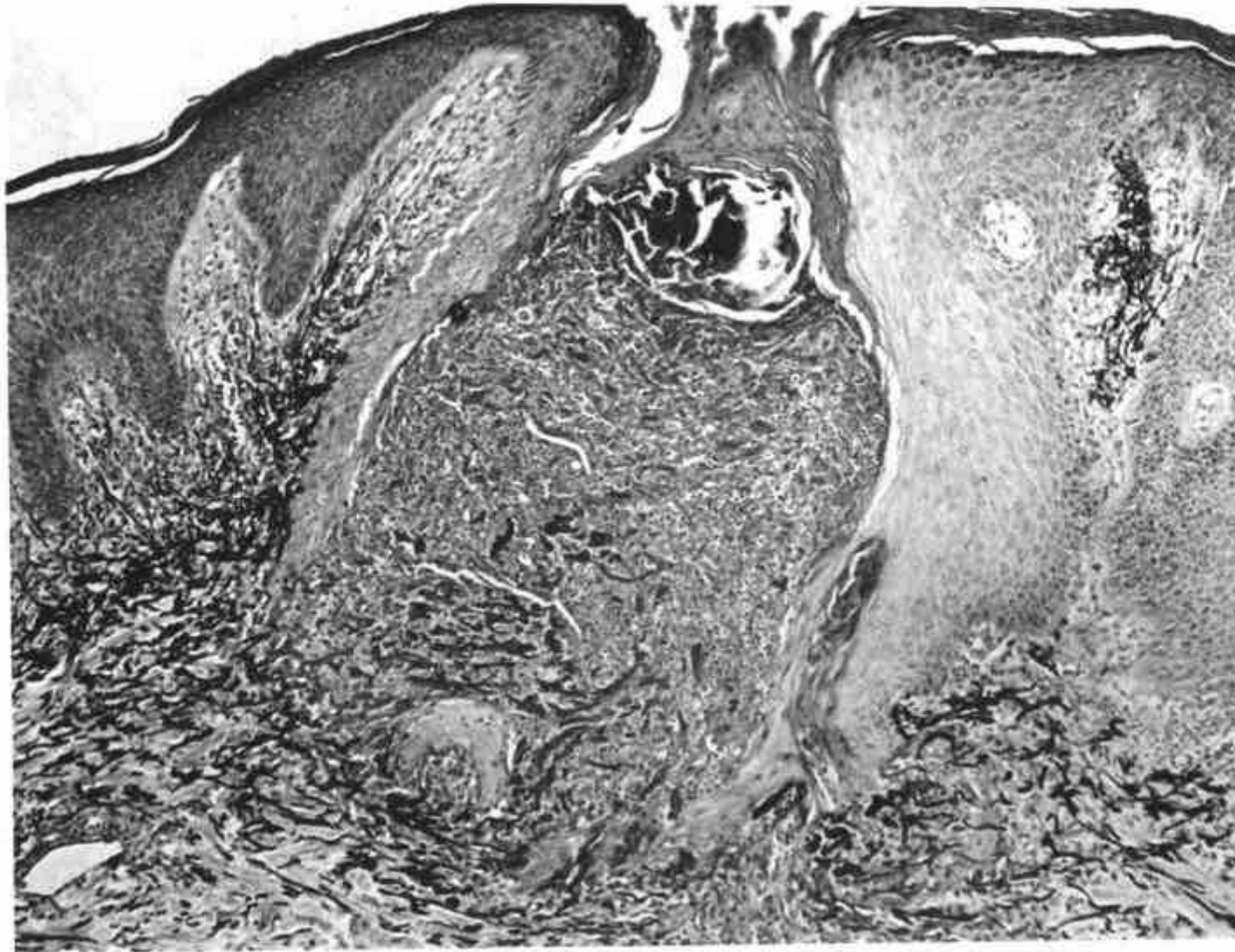
4 典型的硬化性萎缩性苔癣，示真皮上部水肿性无细胞带，表皮萎缩，角化亢进。角质与表皮分离是人工假象。

穿通性弹力纤维增生症 (elastosis perforans)

穿通性弹力纤维增生症表现为异常粗大的团块状和带状弹性纤维增生,并穿透表皮,常伴局灶性表皮增生^[330,331,333,337]。青少年好发,多位于颈后(图4-45)。由于真皮乳头层弹力组织的变化很容易漏诊,



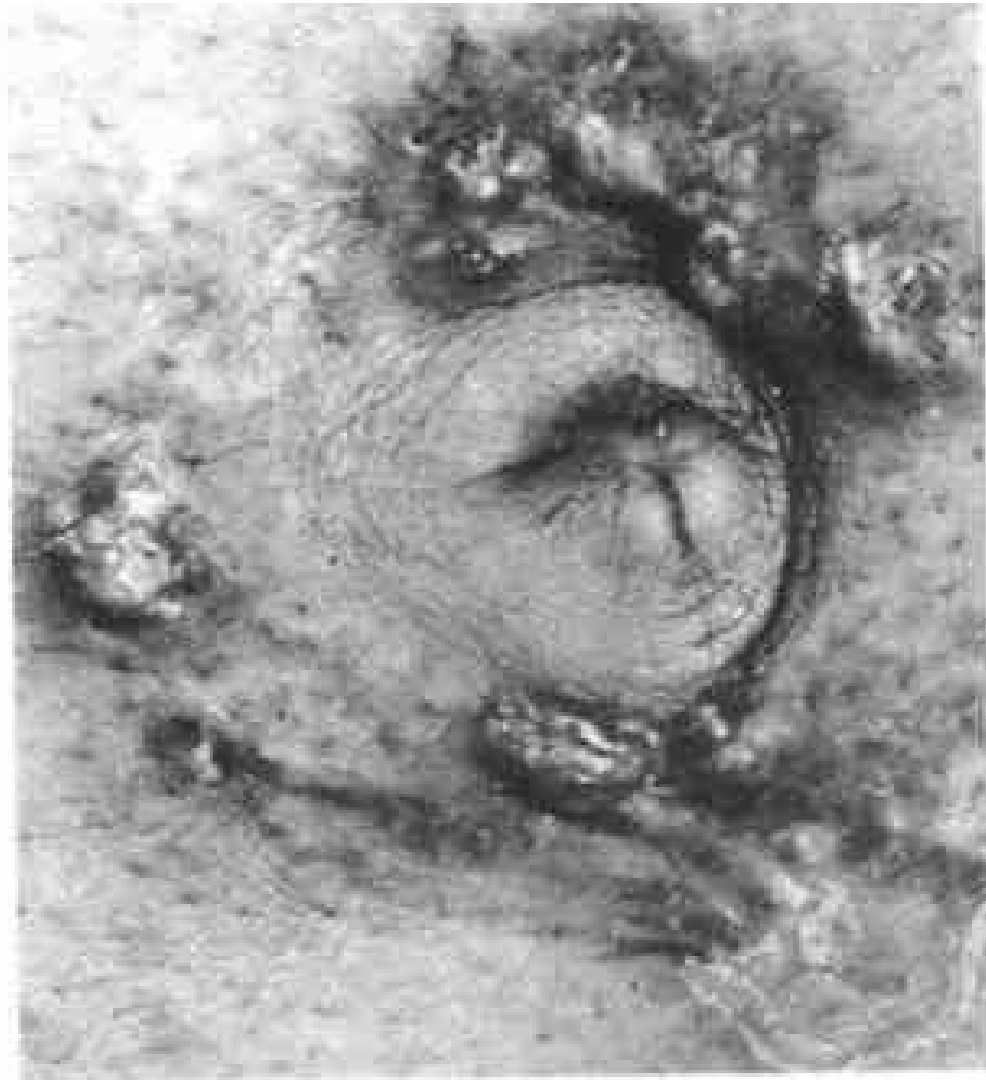
图4-45 典型穿通性弹力纤维增生症。示位于项部发际线内的匍行性线状丘疹。



穿透性弹力纤维增生症。右侧可见位于真皮乳头内的异常粗大的弹性纤维束。可见进入毛囊的穿透带，毛囊内填满坏死碎片

弹力纤维性假黄瘤 (pseudoxanthoma elasticum)

弹力纤维性假黄瘤表现为真皮结缔组织广泛病变^[340]。视网膜可出现血管样条纹。由于动脉弹性组织变性可导致血管闭塞或破裂。因病变处,尤其是皱褶部位如颈部,腋窝和腹股沟区皮肤呈黄色条纹和斑片状,故称为假黄瘤(图4-47)。组织学表现为真皮中下部结缔组织变性,呈团块状或条带状,弱嗜碱性,用醛品红和Verhoeff弹性纤维染色时浓染(图4-48),这种染色反应提示,本病实际上是弹性纤维的病变^[339],但确切机制未明。



1 弹力纤维性假黄瘤患者脐周的结节和斑块状病变。

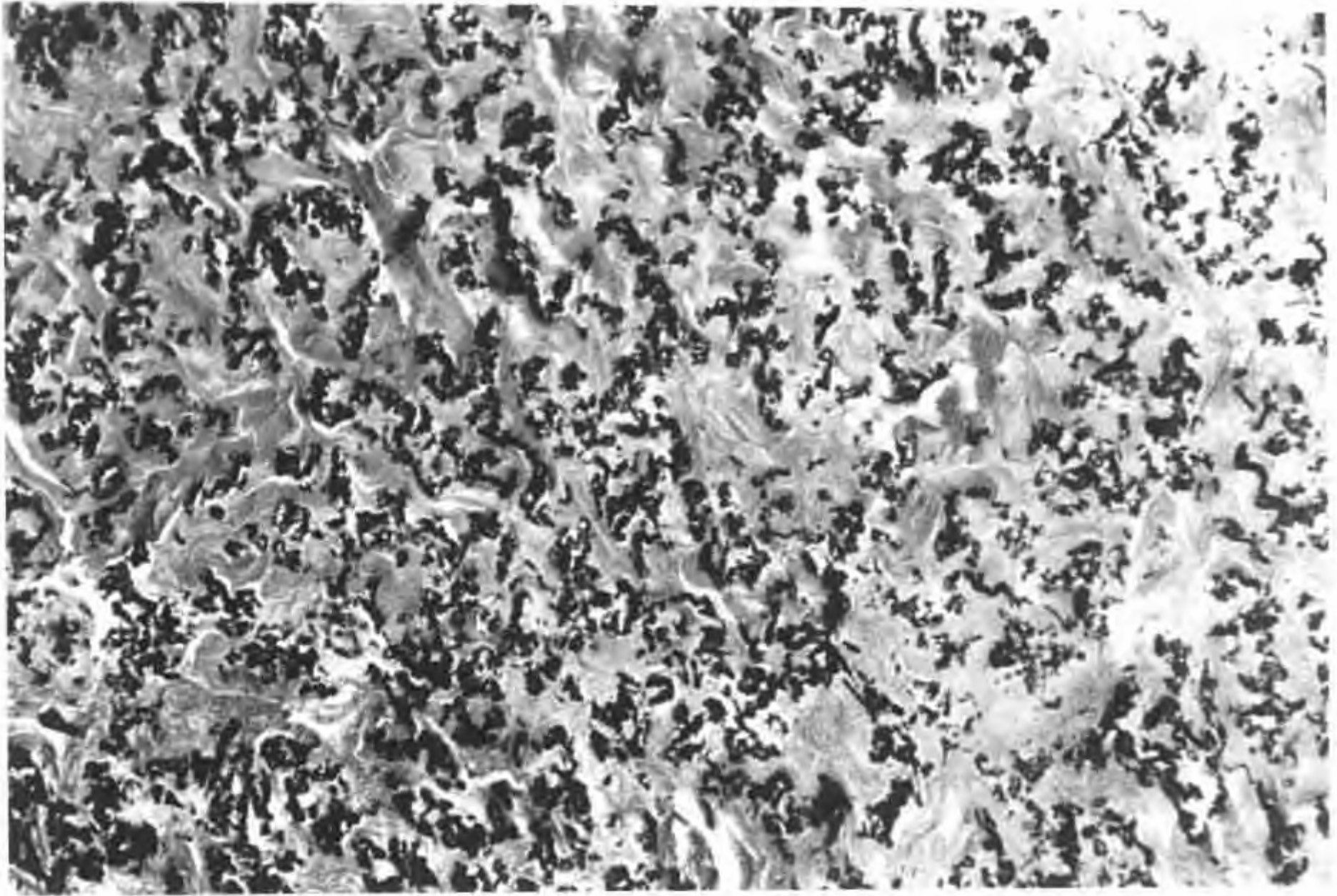


图4-48 弹力纤维性假黄瘤。示真皮内粗大、节段性和钙化的弹性纤维碎片（Verhoeff弹性纤维染色）。

皮肤粘蛋白病 (cutaneous mucinoses)

胫前粘液水肿的特点是发生于正患或曾经患过毒性甲状腺肿患者小腿，病变呈结节状，有时结节较大^[344]。其原因是由于垂体分泌过量的TSH，导致真皮和眼眶组织内粘多糖贮积^[341]。组织学上，真皮胶原被弱嗜碱性的聚集物分离，这种物质粘液卡红染色阳性，Hale胶体铁反应阳性提示其为酸性粘多糖，PAS染色阳性并且耐淀粉酶。

其它伴有真皮内大量酸性粘多糖沉积的疾病有甲状腺功能低下者的泛发性粘液水肿、丘疹性粘蛋白病（粘液水肿性苔藓）、粘液囊肿、皮肤局灶性粘蛋白病和毛囊粘蛋白病^[343,346-350]。毛囊粘蛋白病是毛囊上皮的一种反应性病变，最常见于粘蛋白性秃发，也可见于多种其它疾病，如蕈样霉菌病^[345,348]等。皮肤粘液结节是 Carney 综合征的重要组成部分之一，此综合征为遗传性疾病，包括心脏粘液瘤、斑点状色素沉着和一些内分泌功能亢进症^[342]等。

黑色棘皮病 (acanthosis nigricans)

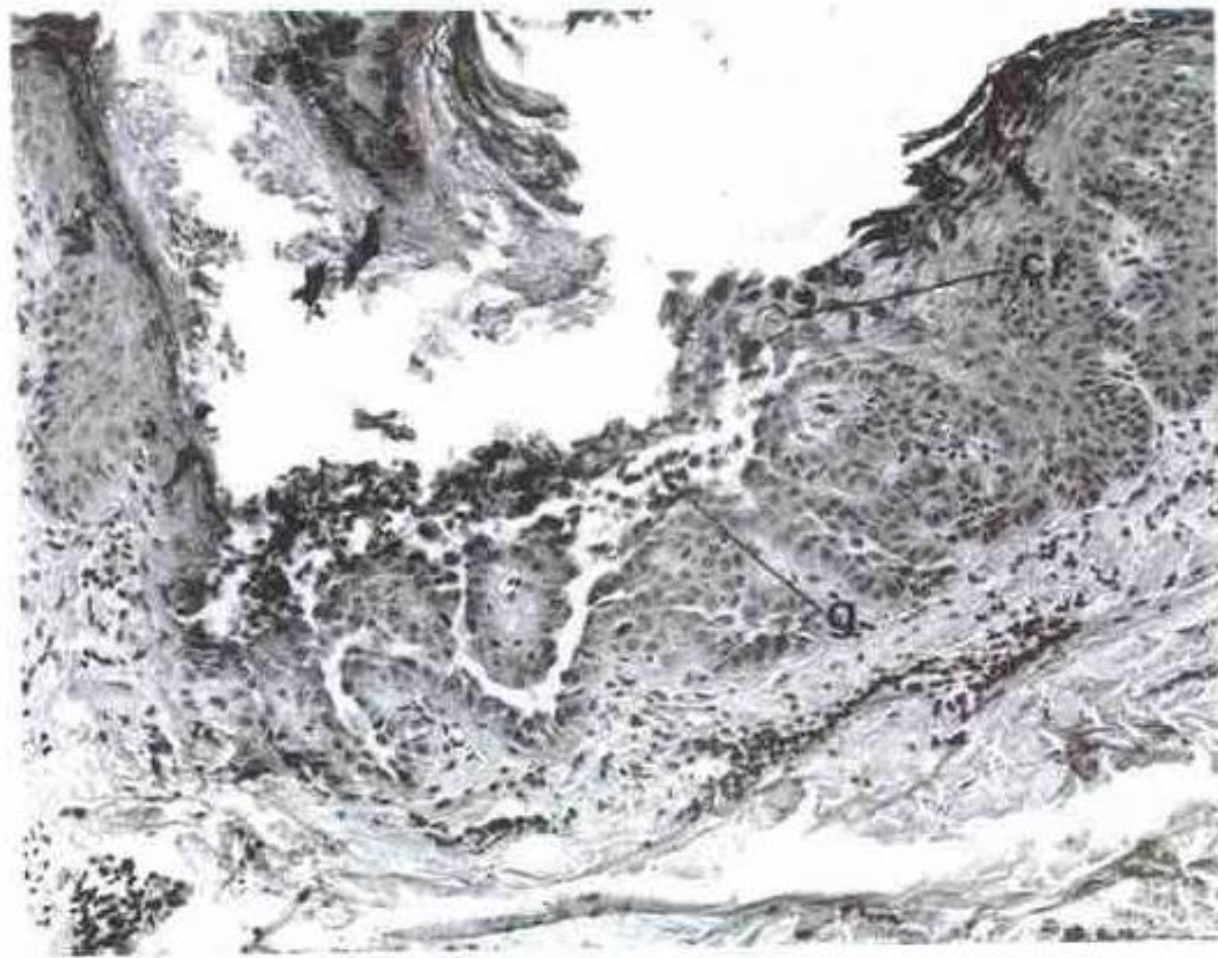
黑色棘皮病临床上表现为棕色天鹅绒样斑块，常见于腋窝，颈后和其它皱褶部位皮肤。主要有两种类型，一种伴有身体内部恶性肿瘤（尤其是胃肠道肿瘤）；另一种伴发于多种不同性质的、组织有胰岛素抗性的疾病^[351,352]，如糖尿病、肥胖症和 Cushing 综合征。两型黑色棘皮病镜下改变相似，以乳头状瘤病和角化亢进为特点（并非如其名所示呈棘上皮增生和色素沉着）（图4-49）。与恶性肿瘤相关的病例，可能是由于肿瘤细胞产生表皮生长因子所致^[353]。



图 4-49 黑色棘皮病。腋窝活检显示表皮呈乳头状瘤样增生及角化亢进。

Darier 病 (Darier's disease)

Darier 病是一种常染色体显性遗传性皮肤病，皮损呈角化病性和丘疹性改变，镜下特点是形成基底层上裂隙，裂隙内可见松解的棘细胞，并形成所谓的谷粒 (grains)^[354]，病变基底部的真皮乳头被覆一层基底细胞而形成小绒毛状结构。另外，表皮内可见大的单个角化不良细胞，称为圆体 (corps) (图 4-50)。如果病变排布紧密，则皮肤呈疣状外观(图4-51)。本病好发于背部，也可见于口腔粘膜和无毛区皮肤，表明这种疾病并不如其同义词毛囊角化病所示局限于毛囊。疣状角化不良瘤是一种孤立性毛囊病变，组织学表现与 Darier 病相似，但两者并无关联 (见后)。



Darier 病，示基底层上裂隙伴绒毛状突起，可见棘层松解细胞，并可见单个角化不良细胞。cr 为圆体；g 为谷粒。

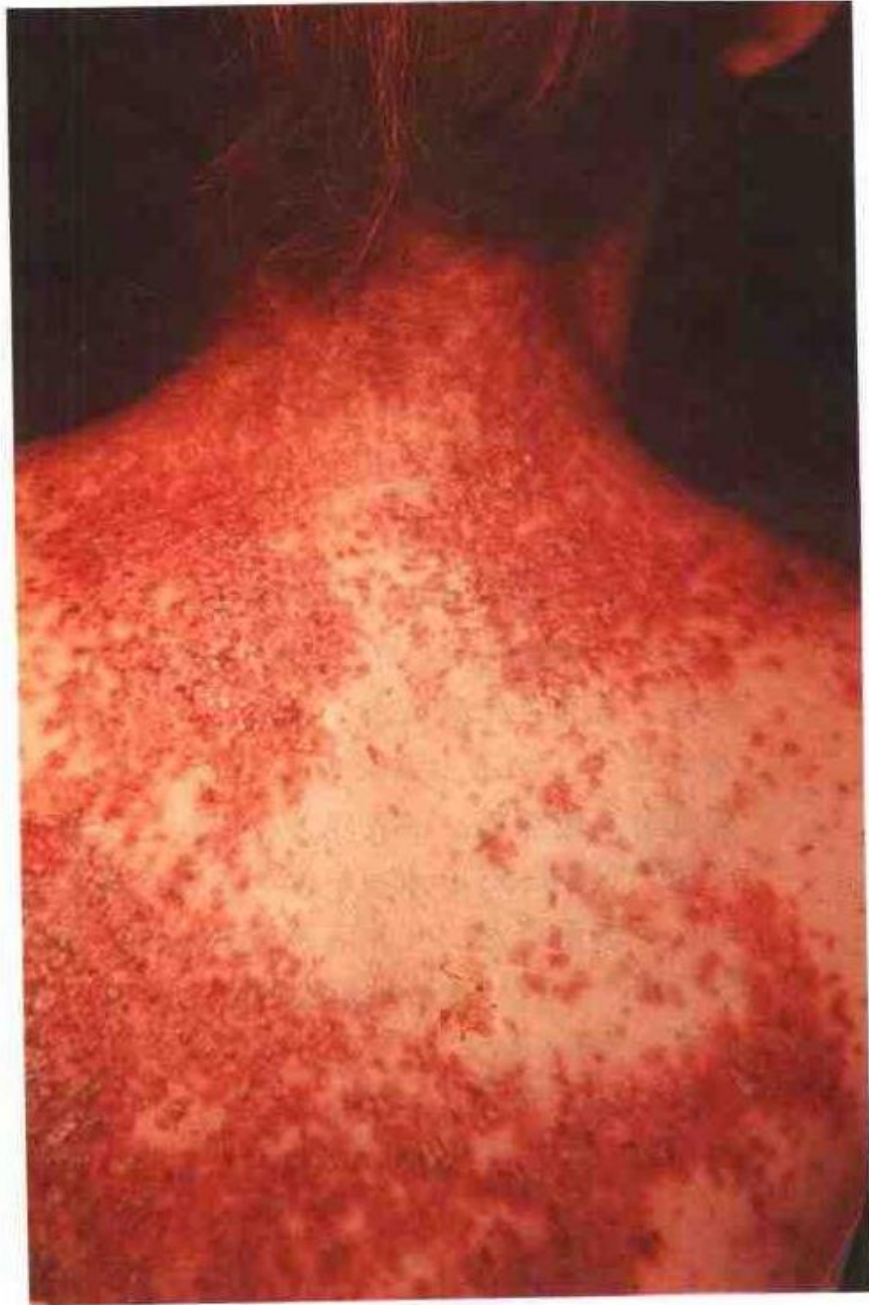


图4-51 Darier病的临床表现，典型病变位于背部，为网状角化性皮损。