

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.09.015

论著·病例分析

15月龄女孩反复皮肤水疱7月余

李珂瑶¹ 汤建萍¹ 梁晓婷¹ 赵周英² 岳淑珍¹

(1. 湖南省儿童医院皮肤科, 湖南长沙 410007; 2. 湘雅常德医院皮肤科, 湖南常德 415000)

1 病例介绍

患儿, 女, 15月龄, 因皮肤反复红斑、水疱和脱屑7月余入院。患儿8月龄时躯干及颈部无明显诱因出现大小不等的水疱, 小如黄豆, 大如鸡蛋, 疱液呈黄色, 水疱易破溃, 破溃后结痂愈合, 愈合后留下暗红色的色素沉着斑, 肤色可逐渐恢复正常。每次新发水疱前, 患儿面部及躯干部潮红, 而后躯干部很快出现蚕豆至核桃大小的风团样皮损, 数分钟后皮损很快演变成大小不等的水疱、大疱、血疱, Darier征阳性。水疱在同一部位反复发生。曾在当地医院先后被诊断为“湿疹”及“葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征”, 接受抗过敏、抗感染等对症支持治疗后, 病情仍有反复。患儿系第1胎第1产, 足月剖宫产出生。否认出生时宫内窘迫及窒息史, 出生体重3.5 kg, 出生后人工喂养, 生长发育同正常同龄儿。均按国家计划进行预防接种。患儿父母身体健康, 非近亲结婚, 家族中无类似疾病患者。

入院后体查: 心肺腹等系统检查正常, 颈部、躯干可见群集分布的大小不等的水疱和大疱(图1), 疱液清亮, 尼氏征阴性, Darier征阳性, 头皮有散在分布的水疱。

实验室检查: 肝肾功能、心肌酶、狼疮全套等检查未见明显异常, 但白细胞计数及C反应蛋白水平升高, 腹部彩超未见异常。



图1 治疗前患儿躯干部皮肤水疱 胸前大量群集性的水疱、大疱。

2 诊断思维

15月龄的女性患儿, 躯干及颈部水疱就诊, 我们需要从多方面考虑诊断, 首先考虑感染性疾病, 如葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征、脓疱疮等, 但追问患儿病史, 8月龄时开始出现皮疹, 反复出现, 并且每次新发水疱前患儿面部及躯干部潮红, 而后躯干部很快出现蚕豆至核桃大小的风团样皮损, 数分钟后皮损很快演变成大小不等的水疱、大疱、血疱, Darier征阳性。水疱在同一部位反复发生。临床症状与葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征

[收稿日期] 2019-04-01; [接受日期] 2019-07-02

[作者简介] 李珂瑶, 女, 硕士, 医师。

[通信作者] 汤建萍, 女, 主任医师, 教授。Email: jpingtang@126.com。

和脓疱疮不符合，且葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征患儿往往有口周、眼周的放射状皴裂，均不符合。

其次我们需要考虑遗传性皮肤病、儿童大疱性皮肤病等，如线状IgA大疱性皮肤病，可以发生于任何年龄，皮损区域局限或者广泛分布于头面部、躯干及四肢，临床表现为红斑基础上或正常皮肤上出现水疱和大疱，环形或腊肠样和串珠样水疱性皮炎，疱壁紧张，疱液清亮，尼氏征阴性。本例患儿水疱易破溃，尼氏征阴性，临床上未见环形或腊肠样和串珠样水疱性皮炎，诊断不符合。也需要考虑天疱疮，虽然天疱疮好发于中老年，但是儿童也有发病，也呈慢性病程，长期不愈。皮疹表现为正常皮肤上出现水疱、大疱，疱液清或者稍浑浊，疱壁薄而松弛易破，尼氏征阳性，水疱破裂显露潮红糜烂面，有少许渗液或结痂，愈合后留下色素沉着和粟丘疹，水疱可以发生于身体的任何部位。同时还需要考虑一些较为罕见的疾病，如肥大细胞增生症，此疾病常常在生后即发病或生后不久发病，皮肤肥厚，呈橘皮样外观，稍有摩擦或者刺激后易出现弥漫性水疱、大疱，愈合后可遗留色素沉着或色素减退斑，反复刺激可导致皮疹反复出现^[1-2]。

结合以上考虑，需要完善皮肤病理检查加特殊染色，必要时完善免疫组化，进一步完善天疱疮、类天疱疮抗体检查等相关检查，以明确诊断。

3 进一步检查

天疱疮抗体及类天疱疮抗体检查无明显异常。病理检查（右侧胸前新发水疱）：吉姆萨染色及免疫组化染色显示肥大细胞浸润并伴有脱颗粒现象（图2-3）。苏木精-伊红染色显示镜下可见棘层水肿，表皮下水疱形成（箭头所示），疱内可见较多浆液及少量炎症细胞；真皮明显水肿，可见弥散的单一核细胞浸润（图4）。

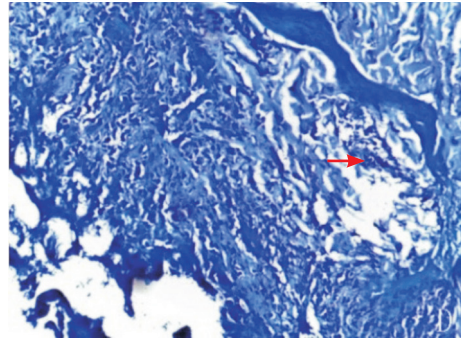


图2 吉姆萨染色（×400） 阳性浸润的肥大细胞胞质内出现数量较多的细小异染颗粒，均呈现蓝紫色（箭头所示）。

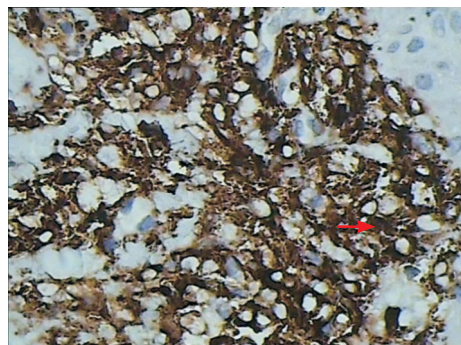


图3 免疫组化（×400） CD117 阳性浸润的肥大细胞细胞膜及细胞质呈现棕色（箭头所示）。

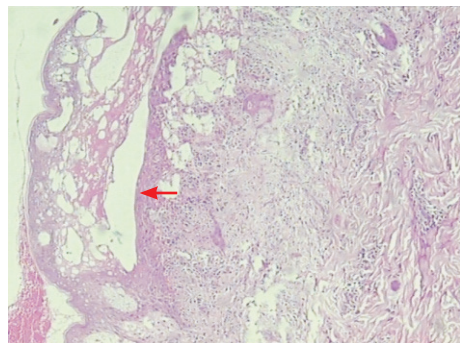


图4 苏木精-伊红染色（×10） 镜下可见棘层水肿，表皮下水疱形成（箭头所示），疱内可见较多浆液及少量炎症细胞，真皮明显水肿，可见弥散的单一核细胞浸润。

4 确诊依据

结合患儿的活检结果及临床资料，患儿诊断为肥大细胞增生症（大疱型）。诊断依据如下：患儿8月龄起躯干及颈部反复出现无明显诱因的大小不等的水疱，小如黄豆，大如鸡蛋，疱液呈黄色，水疱易破溃，水疱破溃后结痂愈合，愈合后留下暗红色的色素沉着斑，肤色可逐渐恢复正常，每次新发水疱前，患儿面部及躯干部潮红，而后躯干部很快出现蚕豆至核桃大小的风团样皮损，数分钟后皮损很快演变成大小不等的水疱、大疱、血疱；Darier征阳性；水疱在同一部位反复发生；病理检查中吉姆萨染色及免疫组化染色显示肥大细胞浸润并伴有脱颗粒现象。

5 临床经过

入院后第2天进行疱液抽取术，创面予以氯锌油、湿润烧伤膏、重组人表皮生长因子等外用治疗，加用氢化泼尼松、复方甘草酸苷、辅酶A等静脉滴注。治疗1周患儿皮疹基本消退后出院。出院后21d水疱复发，伴局部疼痛，予以对症支持处理。出院后26d下午出现高热，最高体温达39℃，伴有流涕、打喷嚏，无抽搐，当地医院考虑“上呼吸道感染”。予以“布洛芬混悬液”口服后，体温降至正常，但水疱明显增多，皮疹范围更大。于出院后第27天第2次入住我科治疗，因考虑此次水疱复发加重与口服布洛芬混悬液相关，予以停用此药。并予以甲泼尼龙、复方甘草酸苷、钙剂、地氯雷他定等抗过敏治疗。患儿皮损好转出院。1个月后患儿复诊，病情稳定，无新发水疱。

6 讨论

本例患儿以躯干部和颈部反复水疱为特征，最初考虑诊断为儿童大疱性皮肤病，但完善皮肤病理检查及特殊染色后，患儿符合肥大细胞增生症的诊断标准^[3-4]，确诊为肥大细胞增生症。

肥大细胞源于多能造血干细胞的髓系祖细胞^[5]。肥大细胞的前体细胞从骨髓迁移到血液再到组织中，然后终止分化并获得形态学、免疫表型和其所在组织的功能特性，同时保持增殖能力^[6-7]。肥

大细胞是先天免疫系统和获得性免疫系统的效应细胞，最常见于皮肤、呼吸系统、胃肠道和泌尿生殖道^[8]。肥大细胞增生症的发病率约为0.009%^[9]，50%以上的儿童肥大细胞增生症发生在婴儿期，且绝大多数患儿仅有皮肤受累；肥大细胞增生症预后较好，大多数患者的皮损可以在青春期前后消退^[9-11]；先天性肥大细胞增生症罕见；肥大细胞增生症也常发生在青春期和老年期，男女患者比例为1:1^[12-13]。肥大细胞增生症目前被认为是一种克隆性造血系统疾病，其发生考虑与c-kit基因点突变和肥大细胞免疫表型改变有关^[14]。

肥大细胞增生症的临床表现与肥大细胞的浸润数量和介质释放有关^[15]。肥大细胞浸润引起皮肤斑块、结节或肿块，而肥大细胞释放的介质引起瘙痒、发红，某些儿童患者中可有水疱形成^[15]，伴有或不伴有心悸或头痛；肥大细胞增生症患儿可有腹痛、腹泻、低血压、过敏反应和神经精神症状（如烦躁、注意力缺陷）。肥大细胞增生症的临床表现是多样的，在绝大多数情况下该病的发生是一个缓慢的临床过程。皮肤是最常累及的器官，儿童病例几乎全部有皮肤损害，在约85%的成人病例中可见到皮肤表现^[16]。

世界卫生组织将肥大细胞增生症分为皮肤型和系统型两类，仅仅有皮肤受累者为皮肤型肥大细胞增生症，有皮肤以外器官受累者为系统型肥大细胞增生症，可伴有或者不伴有皮肤表现。大多数儿童患者罹患皮肤型肥大细胞增生症。皮损多在出生时或1岁内发生，也可发生于较大儿童。皮损可以弥漫分布于全身，表现为红色、红棕色、褐色圆形或者椭圆形斑疹、丘疹或者斑块。皮损常出现风团和潮红反应，也可出现水疱。部分患者的症状可在青春期消退，留下褐色色素斑。弥漫性皮肤肥大细胞增生症少见^[17]，患儿于出生后不久发病。皮损可呈弥漫红皮病样改变，瘙痒明显，受累皮肤肥厚，呈橘皮样外观，易出现弥漫性水疱、大疱，愈合后可有色素沉着或者色素减退^[18]。本例患儿反复出现躯干部的水疱、血疱，疱壁松弛，且Darier征阳性，提示肥大细胞释放组胺所致，常见于肥大细胞增生症患者，此患儿仅有皮肤表现，未见系统损害，诊断为皮肤型肥大细胞增生症。但是泛发的水疱、大疱时需要与中毒性表皮坏死松解症、类天疱疮及先天性大疱表皮松解症进行

鉴别。

对于该病，目前尚无根治方法，主要采取对症治疗以缓解症状。推荐的治疗方法包括防止肥大细胞脱颗粒，控制肥大细胞介质释放引起的急性或慢性炎症反应^[19]。避免物理刺激如热刺激、局部摩擦刺激是非常重要的。避免应用肥大细胞化学脱颗粒剂，如阿片类、阿司匹林、普鲁卡因等。患者紧张、焦虑是肥大细胞释放的因素，所以避免紧张、焦虑情绪，适当给予患者心理疏导是很有必要的^[20]。儿童肥大细胞增生症有相对较好的预后，大多数患者可在青春期前得到缓解，但部分患者症状也可持续到成人期。独立病灶通常可以在成人期消失。儿童系统型肥大细胞增生症往往可以持续到成人期^[6]。本例患儿反复多次出现相同部位的泛发水疱，且每次皮疹前均有剧烈运动或者上呼吸道感染等诱因，患儿第2次入院

之前有上呼吸道感染，并且口服布洛芬治疗。布洛芬属于非甾体类抗炎药，不论是上呼吸道感染、剧烈运动、口服非甾体类抗炎药均可导致肥大细胞脱颗粒，从而导致皮疹反复发生。所以应对家长进行宣教，避免患儿感冒、受凉，避免各种物理刺激及使用肥大细胞化学脱颗粒剂，以减少患儿皮疹复发。

肥大细胞增生症是一种克隆性疾病，可能是由c-kit受体基因突变所致。儿童肥大细胞增生症往往局限于皮肤受累，但也有系统受累，常在青春期得到缓解。肥大细胞增生症的临床表现多种多样，临床医生应注意肥大细胞增生症与儿童大疱性皮肤病的诊断与鉴别诊断，减少对肥大细胞增生症的误诊与漏诊。对于皮肤反复红斑并伴有水疱的患儿，应考虑肥大细胞增生症的可能。

[摘要] 患儿，女，15个月，因皮肤反复红斑、水疱和脱屑7月余就诊。吉姆萨染色及免疫组化染色显示肥大细胞浸润并伴有脱颗粒现象；苏木精-伊红染色镜下可见棘层水肿，表皮下水疱形成，疱内可见较多浆液及少量炎症细胞；真皮明显水肿，可见弥散的单一核细胞浸润。患儿确诊为肥大细胞增生症。对于皮肤反复红斑并伴有水疱的患儿，应考虑肥大细胞增生症的可能。 [中国当代儿科杂志，2019，21(9)：919-923]

[关键词] 肥大细胞增生症；水疱；儿童

Recurrent skin blisters for more than 7 months in a girl aged 15 months

LI Ke-Yao, TANG Jian-Ping, LIANG Xiao-Ting, ZHAO Zhou-Ying, YUE Shu-Zhen. Department of Dermatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Tang J-P, Email: jpingtang@126.com)

Abstract: A girl, aged 15 months, attended the hospital due to recurrent skin erythema, blisters, and desquamation for more than 7 months. Giemsa staining and immunohistochemical staining showed mast cell infiltration and degranulation. Hematoxylin staining showed spinous layer edema and blister formation under the epidermis, with a large amount of serous fluid and a small number of inflammatory cells in the blister. Marked edema was observed in the dermis, with diffused mononuclear cell infiltration. The girl was diagnosed with mastocytosis. Mastocytosis should be considered for children with recurrent skin erythema and blisters. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(9): 919-923]

Key words: Mastocytosis; Blister; Child

[参 考 文 献]

- [1] Tamay Z, Özçeker D. Current approach to cutaneous mastocytosis in childhood[J]. Turk Pediatri Ars, 2016, 51(3): 123-127.
- [2] Carter MC, Metcalfe DD, Komarow HD. Mastocytosis[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2014, 34(1): 181-196.
- [3] 林元珠, 马琳, 高顺强. 实用儿童皮肤病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2016: 491.
- [4] Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management[J]. Am J Hematol, 2016, 91(11): 1146-1159.
- [5] Kitamura Y, Kanakura Y, Fujita J, et al. Differentiation and transdifferentiation of mast cells: a unique member of the hematopoietic cell family[J]. Int J Cell Cloning, 1987, 5(2): 108-121.
- [6] Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis[J]. Blood, 2008, 112(4): 946-956.
- [7] Valent P, Arock M, Bonadonna P, et al. European Competence Network on Mastocytosis (ECNM): 10-year jubilee, update, and future perspectives[J]. Wien Klin Wochenschr, 2012, 124(23-24): 807-814.
- [8] Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7): 1843-1851.
- [9] Azaña JM, Torrelo A, Mediero IG, et al. Urticaria pigmentosa:

- a review of 67 pediatric cases[J]. *Pediatr Dermatol*, 1994, 11(2): 102-106.
- [10] Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis[J]. *Arch Dis Child*, 2002, 86(5): 315-319.
- [11] Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12(4): 259-270.
- [12] Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014, 34(2): 283-295.
- [13] De la Hoz B, González de Olano D, Alvarez I, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and management of mastocytosis[J]. *An Sist Sanit Navar*, 2008, 31(1): 11-32.
- [14] 赵辨. 中国临床皮肤病学(下册)[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009: 1268.
- [15] Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment[J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(12): 677-690.
- [16] Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal[J]. *Leuk Res*, 2001, 25(7): 603-625.
- [17] Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: current status and outlook toward the future[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(6): 1261-1270.
- [18] 马琳. 儿童皮肤病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 342-344.
- [19] Akin C, Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014, 34(2): 207-218.
- [20] Arock M, Akin C, Hermine O, et al. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 94(6): 474-490.
- (本文编辑: 邓芳明)