

论著·案例分析

22月龄女孩外阴反复皮疹半年余

李珂瑶¹ 汤建萍¹ 蒋艳玲¹ 谈鑫¹ 韦祝¹ 文容² 周斌¹

(湖南省儿童医院 1. 皮肤科; 2. 病理科, 湖南长沙 410000)

1 病例介绍

患儿,女,1岁10月龄,因发现外阴部反复水疱样皮疹半年余就诊。患儿1岁左右无明显诱因出现外阴红斑,家属考虑“尿布皮炎”,未予特殊处理。后皮疹逐渐扩大,并出现水疱样改变,无疼痛及瘙痒,皮疹范围逐渐扩大,多次在当地医院就诊,诊断“外阴湿疹可能”,予以抗过敏等药物(具体药名不详)治疗,疗效不佳。遂就诊于我科门诊,诊断:(1)传染性软疣可疑,(2)性传播疾病可疑。考虑皮疹部位特殊,予以诊断性刮疣治疗,外用重组人干扰素抗病毒、转移因子口服溶液提高患儿免疫力、臭氧水疗外洗等治疗,效果不佳。皮疹仍在扩大。患儿系第1胎第1产,足月顺产,出生体重3.2 kg,母乳喂养。患儿父母身体健康,非近亲结婚,否认性病接触史,家族中无类似疾病患者。入院后体检:神志清楚,精神反应好;口唇无发绀,咽部无充血,扁桃体无肿大,全身浅表淋巴结未扪及肿大,心肺腹检查未见异常,阴道口及小阴唇可见群集分布的水疱样皮疹(图1)。实验室检查:血常规、肝肾功能、心肌酶、电解质、凝血功能正常;输血前四项、单纯疱疹病毒抗体、醋酸白试验、梅毒确诊试验均阴性。皮肤镜:镜下可见外阴部皮损,部分呈可疑疣状增生,内可见线状、点状血管分布,外周红晕,未见到圆形或四叶草状白色无结构区域。



图1 患儿初次就诊时皮疹 阴道口及小阴唇可见群集分布的水疱样皮疹。

2 诊断思维

1岁10月龄女童,反复外阴皮疹,无自觉症状,应从多方面考虑。首先应考虑儿童常见感染性疾病,如传染性软疣、单纯疱疹等,还需排除儿童少见的性传播疾病,如梅毒、尖锐湿疣、艾滋病病毒感染等。传染性软疣可发生于任何部位,典型皮损为直径3~5 mm的半球形丘疹,呈灰色或珍珠色,表面有蜡样光泽,中央有脐凹,内含乳干酪样物质(软疣小体)^[1],触之较硬,皮疹形态及发病部位均与本例患儿相似,但该患儿皮肤未见明显脐凹和软疣小体,诊断性刮疣未见软疣小体,且皮疹处基底红润,故可排除该病。虽然该患儿皮疹为水疱样皮疹,但质地较硬,无疱液,

[收稿日期] 2020-08-25; [接受日期] 2020-11-11

[作者简介] 李珂瑶,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 周斌,男,主任医师。Email: 524007139@qq.com。

并非真正的水疱，而单纯疱疹病毒感染的典型皮损为群集或散在的疼痛性小水疱，破溃后糜烂或形成溃疡，结痂自愈，可反复出现，并伴发热等全身症状^[1]，该患儿皮疹持续存在，无消退期，且皮疹无自觉症状，无破溃、结痂，可排除单纯疱疹病毒感染。梅毒在外阴部的皮疹常见为硬下疳，特征皮损为直径1~2 cm圆形或椭圆形，边缘隆起，基底呈肉红色的糜烂面或浅溃疡^[2]，该患儿无自觉症状，且皮疹未出现糜烂和溃疡。尖锐湿疣的典型皮损初期为单个或多个散在的淡红色小丘疹，质地柔软，顶端尖锐，后期逐渐增大形成丘疹型、乳头型、菜花型、鸡冠型的赘生物，易破溃出血^[2]，该患儿皮疹为坚实的水疱样皮疹，质地中等，无触之出血的情况；且家长否认性病及性病接触史，梅毒血清学试验、醋酸白试验及艾滋病病毒抗体检测均为阴性，故可排除该诊断。

其次要考虑非感染性疾病，如常见的粟丘疹、皮脂腺异位症，以及罕见发生于外阴的朗格汉斯组织细胞增生症（Langerhans cell histiocytosis, LCH）等。粟丘疹的皮疹为黄白色坚实的小丘疹，多见于面部，尤其是眼睑等部位^[3]，患儿往往无自觉症状，该患儿的皮疹为水疱样皮疹，与粟丘疹的典型皮疹不符合，可排除。皮脂腺异位症是一种皮脂腺疾病，由皮脂腺发育的生理学变性和皮脂腺增生所致，好发于口腔黏膜、包皮、龟头、大小阴唇等部位，皮疹呈淡黄色或淡白色，可融合成密集不规则淡黄色斑块，表面光滑，损害无自觉症状^[4]，与本例患儿临床表现及发病部位均相似，需考虑此诊断。LCH临床表现多种多样，皮疹病变往往是LCH的首发表现，常见的皮疹为躯干和头皮的出血性斑丘疹，可有红斑、丘疹、结痂、脱屑等，近年来国内外也有数篇文献报道单纯外阴受累的LCH^[5-9]。因此需要取皮疹处组织做病理学诊断，完善免疫组化等相关检查，协助明确诊断。

3 进一步检查

征得患儿家长同意后，完善皮肤活检术，在皮损边缘取新发皮疹，边缘带有正常皮肤组织。病理结果：表皮局部破损，并见坏死，真皮层内大量单核细胞增生（图2）；肿瘤细胞，胞浆丰富，核呈腰果型（图3）。免疫组化结果：Ki-67（30%）、

Vim（3+）、CD163（散在+）、Langerin（2+）（图4）、CD1a（3+）（图5）、S-100（3+）（图6）、ALK（-）、DES（-）、CD3（-）、BRAF V600E（-）、CD117（-）。诊断意见：苏木精-伊红（HE）染色结合免疫组化结果符合LCH。骨髓穿刺示骨髓增生明显活跃，粒、红系增生活跃，淋巴细胞亚群基本正常。肝胆脾胰双肾彩超、胸片、颅骨及长骨X片未见异常。提示该患儿仅皮肤受累。

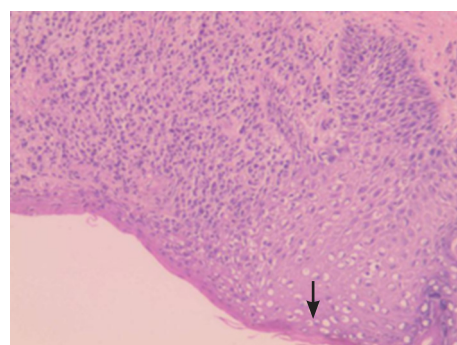


图2 苏木精-伊红染色（×10） 镜下见表皮局部破损，并见坏死（箭头所示），真皮层内大量单核细胞增生。

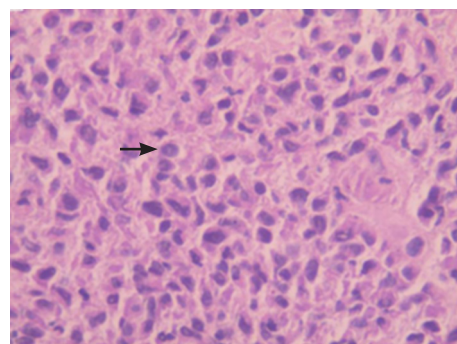


图3 苏木精-伊红染色（×400） 肿瘤细胞，胞浆丰富，红染，核呈腰果型（箭头所示）。

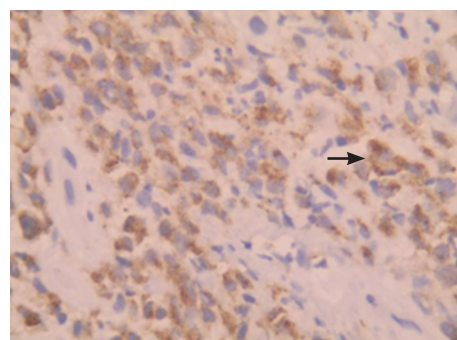


图4 免疫组化（×400） Langerin 阳性浸润的肿瘤细胞，细胞膜及细胞质呈蓝色（箭头所示）。

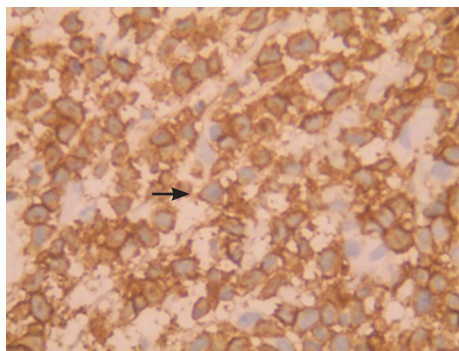


图5 免疫组化(×400) CD1a 阳性浸润的肿瘤细胞, 细胞膜呈棕色, 细胞核呈蓝色(箭头所示)。

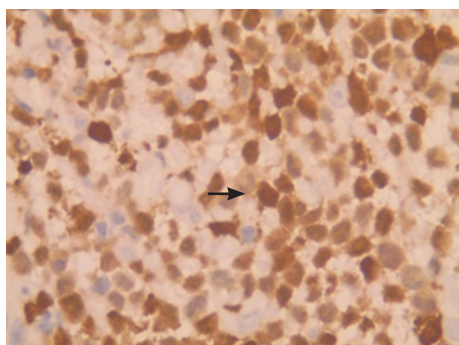


图6 免疫组化(×400) S-100 阳性浸润的肿瘤细胞, 细胞膜不染色, 细胞核及细胞质呈棕色(箭头所示)。

4 诊断及依据

诊断: LCH(皮肤型)。诊断依据: (1) 幼儿期发病, 起病缓慢, 症状较轻; (2) 外阴部多发水疱样皮疹, 质地较硬; (3) 无其他系统受累症状和体征; (4) 排除传染性软疣、皮脂腺异位症等其他疾病; (5) 患儿皮疹处组织病理检查结合免疫组化确诊为 LCH。

5 临床经过

LCH 是一种血液系统的疾病, 虽然本例患儿目前仅有皮肤受累, 但不能排除疾病后期进展为系统性 LCH 的可能性, 血液科会诊评估患儿各项指标后, 同样考虑为 LCH(皮肤型), 暂不考虑进行化疗。皮肤科予 0.03% 他克莫司软膏局部外用, 每天 2 次, 密切观察。治疗 2 个月后复诊, 患儿皮疹较前好转, 水疱样皮疹较前缩小, 部分皮疹已消退。

6 讨论

LCH 又称组织细胞增生症 X, 是起源于骨髓单核细胞-巨噬细胞系统的罕见克隆性疾病, 由于持续免疫刺激导致 $CD1\alpha^+/CD207^+$ 树突状细胞增殖失控^[10]。儿童和成人的年发病率分别为 (4~8)/100 万和 (1~2)/亿, 总病死率为 10%~20%^[11]。LCH 可发生于任何年龄, 但好发于儿童, 以婴幼儿常见。其临床表现差异很大, 其中最常累及的部位有骨、皮肤和淋巴结^[12]。LCH 的皮疹呈多形性, 好发于头皮、颜面、躯干、臀部, 可见丘疹、斑丘疹、出血性的丘疱疹、结节性溃疡或瘀点等, 女性生殖系统受累较为少见, 本例患儿仅累及女性生殖系统极为罕见, 但是生殖系统中外阴却是最常见的受累部位。

朗格汉斯细胞来源于骨髓的外周树突状抗原加工细胞, 是局部免疫反应的重要组成部分^[13]。这些细胞遍布全身, 主要位于表皮的基底上层, 在扁桃体和口腔的真皮、淋巴结和复层鳞状上皮中也有发现。在外阴、阴道和宫颈中可见朗格汉斯细胞, 这可能是 LCH 能发生于外阴的原因^[9]。

尽管该病已报道了一个世纪, 但其发病机制尚不清楚。可能与细胞因子、感染因子、遗传因子和肿瘤过程相关的免疫系统功能障碍有关^[12]。克隆细胞 $CD1\alpha^+$ 被认为在疾病发病机制中起关键作用。朗格汉斯细胞和病变淋巴细胞增加了肿瘤坏死因子 α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子在内的细胞因子的表达。细胞因子促进朗格汉斯细胞的增殖和分化。LCH 病变亦可由遗传异常所导致, 遗传因素的不稳定可能导致朗格汉斯细胞增殖和疾病进展^[10]。病毒在 LCH 中的致病作用仍在研究中, 目前有报道称人类疱疹病毒 6 型和 EB 病毒感染可能参与 LCH, 可能是由于病毒诱导朗格汉斯细胞增殖所引起的^[12], 近年来也有研究发现 57% 的患者有 *BRAF V600E* 基因的突变^[14]。

LCH 最常表现为骨病变, 特征性累及颅骨、肋骨、骨盆和肩胛骨的扁平骨, 生殖系统受累通常被视为多器官疾病的一部分, 而单纯的生殖系统受累是十分罕见的。临床上, 大多数外阴受累患者表现为多发性溃疡, 外阴的病变可以是多种多样, 如丘疹、瘙痒性皮疹、结节, 也可以是硬

结区。由于临床表现的多样性,生殖器LCH可以模拟各种肿瘤和非肿瘤的情况,症状可出现瘙痒、红斑病变,类似湿疹或脂溢性皮炎、丘疹和溃疡性病变,可能类似腹股沟肉芽肿、性病淋巴肉芽肿、梅毒下疳、肺结核、生殖器疱疹、多形红斑或白塞综合征等^[15]。当其表现为一个局部肿块时,也可能被误认为是皮肤恶性肿瘤,如鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤和肉瘤。正是因为其临床表现多种多样,因此给临床诊断加大了难度,而诊断的黄金标准是皮肤组织病理及免疫组化。

本例女性患儿1岁左右发病,且皮疹仅位于外阴,皮疹为坚实的水疱样皮疹,对称分布,患儿无疼痛及瘙痒等自觉症状,皮疹逐渐扩大。皮疹表现具有一定的特点,但无特异性。虽十分罕见,但已有文献报道,评估后未发现系统损害,诊断为LCH(皮肤型)。位于外阴的LCH的治疗暂无推荐方案,需根据患儿的临床症状选择个性化治疗。目前的治疗方式包括手术、放疗、局部使用

皮质类固醇、局部注射氮芥、口服沙利度胺、全身化疗和上述各种组合^[16-19]。手术切除被认为是能根治的方法,但因其部位的局限性而未能被选择和推广。后期的随访也十分重要,有研究对10例首发于外阴的LCH进行2年的随访,发现1/4的患者出现了其他部位的皮疹和骨质损害^[20-21],本例患儿皮疹位于双侧大阴唇,如手术切除,会影响局部功能及外形美观,家长予以拒绝,目前因无其他系统受累,暂不具备化疗指征,故要求患儿密切随访,若出现其他系统损害,及时就诊。

7 结语

外阴的LCH非常少见,因此在鉴别诊断上需要考虑外阴非典型慢性病变,对病变部位进行病理学检查以确认诊断。确诊后需要进行全身各个系统检查,以了解LCH是否累及多个系统,这对治疗和提示预后非常重要。

[摘要] 患儿,女,22个月,因发现外阴部反复皮疹半年余就诊。病理组织活检诊断为朗格汉斯组织细胞增生症(LCH),评估患儿全身情况,无其他系统受累表现,确诊为LCH(皮肤型)。对于仅发生于外阴部的皮疹,临床表现无特异性时,排除传染性软疣、性传播疾病、皮脂腺异位症等疾病后,应考虑LCH可能。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 98-102]

[关键词] 朗格汉斯组织细胞增生症; 外阴; 皮疹; 儿童

Recurrent vulvar rashes in a girl aged 22 months for more than half a year

LI Ke-Yao, TANG Jian-Ping, JIANG Yan-Ling, TAN Xin, WEI Zhu, WEN Rong, ZHOU Bin. Department of Dermatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Zhou B, Email: 524007139@qq.com)

Abstract: A girl, aged 22 months, attended the hospital due to recurrent vulvar rashes for more than half a year. Skin biopsy showed Langerhans cell histiocytosis, and evaluation of systemic conditions showed no systemic involvement. Therefore, the girl was diagnosed with Langerhans cell histiocytosis (skin type). In conclusion, for rashes on the vulva alone, if there are no specific clinical manifestations, the possibility of Langerhans cell histiocytosis should be considered after molluscum contagiosum, sexually transmitted diseases, and Fordyce disease are excluded.

[Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(1): 98-102]

Key words: Langerhans cell histiocytosis; Vulva; Skin rash; Child

[参 考 文 献]

- [1] 马琳. 儿童皮肤病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 115-122.
- [2] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 1561.
- [3] Zamora AB, Simón MP, Sánchez AT, et al. Adult colloid milium. An underdiagnosed and difficult to treat entity[J]. Rev Med Hosp Gen Méx, 2016, 79(1): 21-25.
- [4] 王迎林, 王泽民, 赵子娥, 等. 外阴部皮脂腺异位症20例[J]. 中华皮肤科杂志, 1997, 30(3): 47-48.
- [5] Fernandez Flores A, Mallo S. Langerhans cell histiocytosis of vulva[J]. Dermatol Online J, 2006, 12(1): 15.
- [6] 周勤, 王彦, 杨秀莉. 单纯外阴受累的朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(7): 538.
- [7] 陈超超, 杨汝斌, 黄玲, 等. 单纯外阴受累的朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(3): 211.
- [8] 王小坡, 熊竞舒, 温斯健, 等. 外阴朗格汉斯细胞组织细胞增生症一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(6): 452.
- [9] Pan Z, Sharma S, Sharma P. Primary Langerhans cell

- histiocytosis of the vulva: report of a case and brief review of the literature[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2009, 52(1): 65-68.
- [10] Emile JF, Abl O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages[J]. Blood, 2016, 127(22): 2672-2681.
- [11] Zinn DJ, Chakraborty R, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: emerging insights and clinical implications[J]. Oncology (Williston Park), 2016, 30(2): 122-132.
- [12] DiCaprio MR, Roberts TT. Diagnosis and management of Langerhans cell histiocytosis[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2014, 22(10): 643-652.
- [13] Chang JC, Blake DG, Leung BV, et al. Langerhans cell histiocytosis associated with lichen sclerosus of the vulva: case report and review of the literature[J]. J Cutan Pathol, 2013, 40(2): 279-283.
- [14] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis[J]. Blood, 2010, 116(11): 1919-1923.
- [15] Kurt S, Canda MT, Kopuz A, et al. Diagnosis of primary Langerhans cell histiocytosis of the vulva in a postmenopausal woman[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2013, 2013: 962670.
- [16] 周云, 刘秋玲. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症的发病机制及诊治进展 [J]. 中华灾害救援医学, 2017, 5(2): 106-110.
- [17] 周燕华, 梁伶, 刘栋华. 以脐周皮损为首表现的老年人朗格汉斯细胞组织细胞增生症 1 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(10): 1038-1039.
- [18] 陈浩, 薛燕宁, 许昌春, 等. 以肛周皮损为首表现的成人朗格汉斯组织细胞增生症 [J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(1): 22-24.
- [19] Subramaniyan R, Ramachandran R, Rajangam G, et al. Purely cutaneous Langerhans cell histiocytosis presenting as an ulcer on the chin in an elderly man successfully treated with thalidomide[J]. Indian Dermatol Online J, 2015, 6(6): 407-409.
- [20] Ishigaki H, Hatta N, Yamada M, et al. Localised vulva Langerhans cell histiocytosis[J]. Eur J Dermatol, 2004, 14(6): 412-414.
- [21] Venizelos ID, Mandala E, Tatsiou ZA, et al. Primary Langerhans cell histiocytosis of the vulva[J]. Int J Gynecol Pathol, 2006, 25(1): 48-51.

(本文编辑: 王颖)