

# 1 例肉芽肿性皮肤松弛症的临床病理特征分析

王长松<sup>1</sup>, 曹艳莎<sup>1</sup>, 吕学霞<sup>1</sup>, 王亚喜<sup>1</sup>, 负田<sup>1</sup>, 蒙念龙<sup>1</sup>, 陈景畅<sup>2</sup>

(1. 联勤保障部队第九八九医院病理科, 河南 洛阳 471031; 2. 河南科技大学护理学院, 河南 洛阳 471000)

【关键词】 肉芽肿性皮肤松弛症; T细胞淋巴瘤; 皮肤淋巴瘤

【中图分类号】 R730.263 【文献标志码】 B

## 1 病例资料

患者, 男性, 18岁。因四肢肿胀4年, 伴右小腿溃疡5个月于2010年6月入院。患者4年前无明显诱因出现四肢肿胀, 右侧较左侧重, 曾在外院给予激素、干扰素等药物治疗3个月。取右前臂包块活检诊断为“慢性肉芽肿性炎症”, 口服泼尼松治疗, 四肢渐变软, 自行停药后患者病情平稳, 未进一步治疗。2009年11月, 患者右小腿外侧近踝关节处局部皮肤溃烂、发热。再次皮肤活检后诊断为“猫爪病、窦组织细胞增生症”等, 给予沙利度胺、格列卫、干扰素 $\alpha$ -2b、长春新碱等治疗, 溃烂面无明显好转, 逐渐加重。2010年1月右小腿溃疡面积不断增大、变深, 经多次自体植皮、药物等治疗, 效果不明显。2011年1月因创面长期不愈合行扩创、右下肢膝关节及以下截肢术, 残端愈合良好。自2011年11月起, 患者全身皮肤逐渐变红, 尤以躯干及四肢近端为重。2012年1月, 患者右上肢肘关节处出现溃疡(图1), 行皮肤活检病理示: 抗酸染色(+), 诊断为Buruli溃疡, 给予利福平、阿米卡星、磺胺治疗有所好转。2013年12月患者右上肢肿胀进行性加重、溃疡变大、变深、坏死显著。患者呈中重度贫血貌。全身皮肤松弛、粗糙, 以躯干及四肢屈侧为重。双侧腋下可触及多个肿大淋巴结, 双侧腹股沟可触及多个花生米大淋巴结, 余浅表淋巴结未触及。肝脾肋下未触及。实验室检查, 血常规示: 白细胞计数 $2.83 \times 10^9/L$ 、红细胞计数 $2.29 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白 $72.0 g/L$ 、血小板计数 $364 \times 10^9/L$ 。余均无异常。骨髓穿刺涂片无异常。

入院检查: 四肢肿胀明显、发硬、按之无凹陷、无压痛, 右侧明显较左侧重, 远端较近端重, 皮肤表面轻度色素沉着, 鳞屑覆盖(图2)。右小腿下段外侧及足背见一巨大溃疡创面, 面积约 $20cm \times 13cm$ , 创面内有较多脓性分泌物, 胫前肌外露, 但连续性存

在, 伸缩功能尚好; 右踝关节跖屈畸形, 稍可主动背伸; 足趾主动背伸不能, 跖屈可, 足背动脉搏动不可触及。余肢体主动活动可。既往史无异常。



图1 右上肢深在溃疡



图2 右侧肢体肿胀重于左侧肢体, 发硬, 皮肤表面轻度色素沉着, 鳞屑覆盖

患者先后诊断为窦组织细胞增生症、软组织肉芽肿性炎、血管胶原性疾病; 异物肉芽肿; 巨细胞性动脉炎; 朗格汉斯细胞组织细胞增生症等。

## 2 病理切片

镜下形态基本一致, 显示为组织水肿, 在透明变性的纤维组织中有大量分布不均、大小悬殊、聚集成群的多核巨细胞, 核呈花环状或马蹄状排列; 胞浆内可见吞噬的小淋巴细胞, 胞核多少不一, 多者 $>30$ 个, 少者 $4 \sim 7$ 个; 细胞间有较多淋巴细胞浸润(图3

基金项目: 河南省医学科技攻关计划资助项目(LHGJ20210823)

作者简介: 王长松(1972-), 男, 博士, 主任医师。E-mail: wangtmmu150@163.com

及图4)。在动脉管壁及其周围亦可见多核巨细胞浸润(图5及图6),有部分小动脉管壁增厚,管腔变小,未见血栓形成。Masson染色可见断裂成小段的弹力纤维(图7)。免疫组化染色显示:瘤细胞表达CD2(图8)、CD3、CD4、CD5、CD43、CD45RO、LCA;不表达CD7、S-100、CD38、CD15、CD68、CD20、CD1a、

MPO、TdT、ALK、TIA-1、bcl-2、CD30;CD4阳性淋巴细胞明显多于CD8阳性淋巴细胞。Ki-67阳性细胞数约10%。EBER原位杂交(-)。多核巨细胞内可见CD4阳性的小淋巴细胞(图9及图10)。TCR基因重排 $\beta$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ (+)。

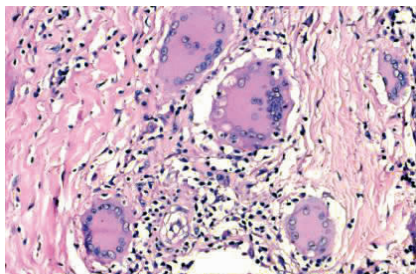


图3 分布不均的多核巨细胞(HE×400)

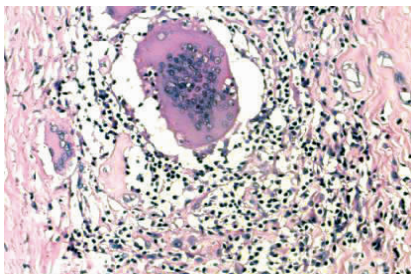


图4 多核巨细胞胞核丰富、胞浆内可见吞噬的小淋巴细胞(HE×400)

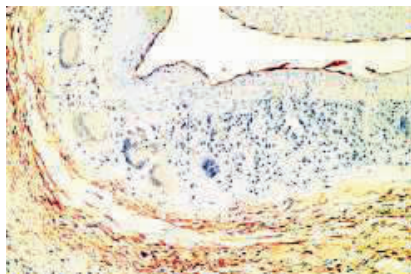


图5 动脉管壁及其周围亦可见多核巨细胞浸润(免疫组化,CD34染色,EnVision×400)。

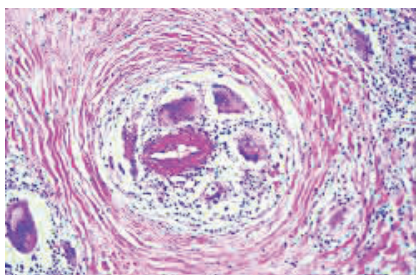


图6 小动脉管壁增厚,管腔变小(HE×200)

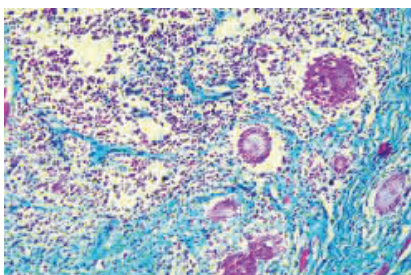


图7 断裂的弹力纤维(Masson染色×200)

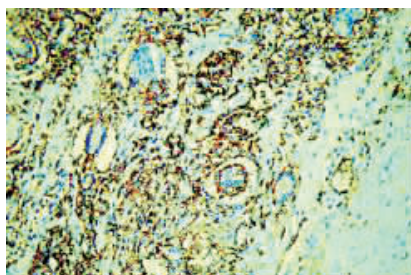
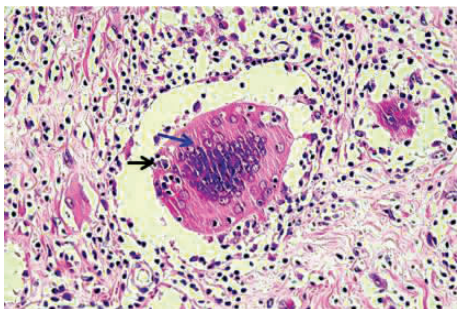
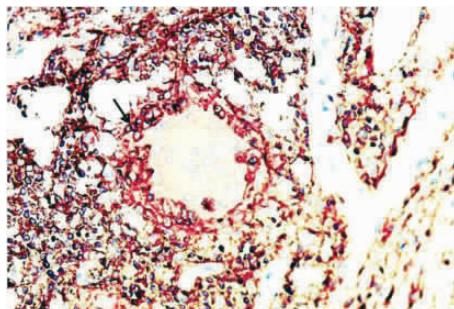


图8 瘤细胞表达CD2(EnVision×200)



蓝色箭头为胞核;黑色箭头为被吞噬的淋巴细胞。

图9 多核巨细胞胞浆内吞噬的小淋巴细胞(HE×400)



黑色箭头为被吞噬的淋巴细胞

图10 多核巨细胞内可见CD4阳性的小淋巴细胞(免疫组化,EnVision×400)

病理诊断为右小腿及右上肢肉芽肿性皮肤松弛症。给予地塞米松、依托泊苷、甲氨蝶呤等全身系统化疗,肢体变软,但仍有脱屑。随访12个月后未出现复发及第二种肿瘤。

### 3 讨论

肉芽肿性皮肤松弛症(granulomatous slack skin, GSS)属于蕈样肉芽肿(mycosis fungoides, MF)的一个变异型。临床特征是在皮肤皱褶部位(如腋下、腹股沟等)出现缓慢进展的皮肤松弛、下垂,组织学表现为单克隆性的T淋巴细胞、大量组织细胞和多核巨细胞形成的肉芽肿性浸润。Ackerman于1985年将其命

名为GSS,2005年WHO-EORTC纳入MF一直沿用至今,总体发病率<1%,5年存活率100%。

GSS的早期临床表现及体征不特异,仅表现为局部或全身的鳞屑样改变、红斑、色素沉积、斑丘疹、瘙痒等,晚期才会出现典型的改变(如皮肤松弛、下垂、包块、肿块、溃疡等)。初期症状和体征不典型,极易漏诊、误诊而得不到有效治疗,最终发生第二种淋巴瘤或进展而死亡,据报道<sup>[1]</sup>发生第二种淋巴瘤的几率高达约48%。

国外关于GSS的大宗报道<sup>[2]</sup>为8例患者,7例有完整的随访资料。至随访结束,1例经治疗5年后达到完全缓解,3例得到控制(其中1例未进行任

何治疗),其余 3 例死亡(确诊后 7~15 年),且死因均与 GSS 相关,其中静脉血栓性病变 2 例,GSS 导致的高钙血症和嗜血细胞淋巴组织细胞增生症 1 例;无罹患第二种淋巴瘤病例,5 年存活率为 100%。国内报道<sup>[3]</sup>病例最多的为 6 例,有完整随访资料的 5 例,其中 1 例合并 MF;发病至确诊时间 1~8 年,平均 3.5 年;经治疗、至随访结束后 6 例均未进展、死亡、发生第二种淋巴瘤。GSS 从发病初期有皮损起至确诊时间较长,1 年内确诊的只有 1 例(0.5 年),余均在 1 年以后确诊,有 >50% 是在 5 年以后确诊。

确诊时间较长的原因和患者的初期症状不典型有关,所有患者初起均表现为鳞屑、红斑、皮疹、结节、斑丘疹、脱屑、肿胀和糜烂等,且发生于非皮肤皱褶部位(如颈部、四肢、胸部、腹壁、臀部等),至疾病后期才在皮肤皱褶的腋窝、腘窝、腹股沟等部位出现典型的、具有诊断意义的皮肤松弛、下垂等表现。本例患者反复发生四肢皮肤肿胀、质如硬木样,伴脱屑,无明显包块,无皮肤松弛、下垂等,后期出现难以愈合的深在溃疡,经过反复多次活检才正确诊断,因此 GSS 的初期误诊率极高。

GSS 典型组织学表现为真皮内存在非干酪性肉芽肿,不典型、形状不规则形、中等大小的淋巴细胞密集浸润,甚至延伸至皮下组织。真皮中弥漫的多核巨细胞和多核组织细胞聚集,胞浆中吞噬有弹力纤维和淋巴细胞<sup>[4]</sup>。多核巨细胞的胞浆可多达 20~30 个胞核<sup>[5]</sup>,亲表皮现象不常见。本例患者反复发生四肢皮肤的肿胀、脱屑,触之质硬,未见显著的红斑、皮疹、丘疹,未发现明显的包块,未出现典型的临床症状和体征,导致多次活检均诊断为慢性肉芽肿性炎症,伴有淋巴样细胞浸润,尤其在溃疡伴感染的基础上极难和感染性疾病,特别是一些特殊病原体感染相鉴别,因此造成了长达 7 年的误诊、误治。因此提示典型的皮肤松弛、下垂属于晚期表现,早期观察到皮下的多核巨细胞,尤其是数量较多、分布均匀、胞浆内吞噬有淋巴细胞时,应该考虑 GSS 的可能。

GSS 独特的外观源自皮肤及皮下弹力纤维崩解和多核巨细胞浸润<sup>[6]</sup>。组织学上显示弥漫浸润的由淋巴组织细胞及巨细胞组成的肉芽肿,瘤细胞表达 T 细胞标记物(如 CD3、CD4、CD5),而 CD7 往往丢失或点状表达<sup>[7]</sup>。GSS 中的多核巨细胞可以累及中等血管的管壁<sup>[8]</sup>。电镜观察显示 T 淋巴细胞具有卷曲的、脑回样胞核;多核巨细胞中观察到溶酶体及线粒体的数量增加,对应其活性增加,在多核巨细胞中观察到弹力纤维的片段。

GSS 是一种生物学行为惰性的淋巴瘤,病程往往迁延多年。但 GSS 患者存在罹患第二种淋巴造血系统肿瘤的风险,其中约 50% 为霍奇金淋巴瘤<sup>[9]</sup>,其次是 CD30 间变大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、弥漫大 B 细胞淋巴瘤及淋巴样丘疹病。

目前针对 GSS 还没有标准化的治疗方案<sup>[10]</sup>。回顾性分析<sup>[10]</sup>显示补骨脂素加 A 波段紫外线疗法(ultraviolet alight,PUVA),放疗,多药化疗,系统性应用激素,硫唑嘌呤,免疫调节剂治疗,手术治疗等都可能有效。有研究<sup>[2]</sup>报道甲氨蝶呤是治疗 GSS 的有效药物,缓解率可达 75%。

#### 参考文献

- [1] Clarijs M, Poot F, Laka A, et al. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature[J]. *Dermatology*, 2003, 206(4): 393-397.
- [2] Battesti G, Ram-Wolff C, Dobos G, et al. Granulomatous slack skin: clinical characteristics, prognosis and response to therapy. A study from the Cutaneous Lymphoma French Study Group[J]. *The British Journal of Dermatology*, 2022, 187(5): 790-793.
- [3] 王光平, 王小坡, 陈浩, 等. 肉芽肿性皮肤松弛症六例临床及病理研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(2): 95-98.
- [4] El-Khoury J, Kurban M, Abbas O. Elastophagocytosis: underlying mechanisms and associated cutaneous entities[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, 70(5): 934-944.
- [5] Shah A, Safaya A. Granulomatous slack skin disease: a review, in comparison with mycosis fungoides[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012, 26(12): 1472-1478.
- [6] Maheswari SU, Sampath V, Ramesh A. Granulomatous slack skin syndrome: report of a unique case[J]. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2018, 84(2): 169-173.
- [7] Wang B, Zheng J, Wang HW. Granulomatous slack skin: case report with electron microscopic features[J]. *Dermatology Online Journal*, 2019, 25(7): 13030/qt6f26b8e4.
- [8] Tronnier M, Akarawita J, Sirimanna G, et al. Granulomatous slack skin with vascular involvement[J]. *Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, 2017, 15(10): 1029-1030.
- [9] Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, et al. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC)[J]. *Archives of Dermatology*, 2008, 144(12): 1609-1617.
- [10] Gangar P, Venkatarajan S. Granulomatous lymphoproliferative disorders: granulomatous slack skin and lymphomatoid granulomatosis[J]. *Dermatologic Clinics*, 2015, 33(3): 489-496.

(收稿日期: 2023-11-30

修回日期: 2024-04-29)