

色素性痒疹的诊治进展

姚婉玉,唐秀生

(右江民族医学院附属医院皮肤科,广西 百色 533000 E-mail:157559833@qq.com)

摘要: 色素性痒疹(prurigo pigmentosa,PP)是一种罕见的炎症性皮肤病,具体病因不明,皮损多对称分布,好发于锁骨区、肩部及胸背部,其特点为突然出现的红斑、丘疹,消退后遗留网状及斑状色素沉着,皮肤病理有一定特异性,但缺乏特征性,需要与湿疹、摩擦性皮肤淀粉样变病等其他皮肤病鉴别。目前治疗上认为米诺环素对本病有效。

关键词: 色素性痒疹;发病机制;组织病理;治疗

中图分类号: R758.6

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)03-0278-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.03.019

色素性痒疹(prurigo pigmentosa,PP)是一种少见的慢性炎症性皮肤病,1971年由日本学者 Nagashima 首次报道,虽然大部分 PP 病例报道亦来自日本,但后来 Shin 等^[1]学者的研究指出本病在日本以外的国家亦常见,未报道或常被误诊为其他皮肤病是因为皮肤科医生对 PP 缺乏一定的认识。近年来,我国对 PP 的报道越来越多,笔者对 PP 的诊治进展综述如下。

1 病因及发病机制

本病病因不明,考虑可能与遗传、心理、环境、内分泌、感染、免疫等因素有关,可能是单一因素或多因素共同作用导致 PP 的发生。Houriet 等^[2]研究发现 PP 在白种人同卵双胞胎中发生,提示本病发病可能与遗传有关。Zeng X 等^[3]学者分析了 9 例中国 PP 患者,认为情绪紧张是最主要的加重因素。PP 亦可发生于部分禁食、节食及胰岛素依赖型糖尿病患者身上,故酮症亦被认为是诱发 PP 发病的重要因素之一^[4]。部分女性 PP 患者的皮损在月经期或妊娠期加重,提示性激素的改变可能参与了 PP 的发病。另有研究显示 PP 的发生可能与细菌、病毒及其他病原体感染有关。Missall 等^[5]、Chao 等^[6]的研究结果分别提示 PP 的发生可能与幽门螺旋杆菌、包柔氏螺旋体感染有关。Kafle 等^[7]学者对 32 例确诊 PP 的患者进行临床病理组织学分析,发现其中 25 例 PP 患者存在毛囊病变,其中细菌性毛囊炎所占比例为 66%、毛囊炎或毛囊周围炎分别为 25%、47%,提示毛囊的反应性炎症或细菌性毛囊炎可能为 PP 的发病提供新的理论证据。Lu PH 等^[8]考虑慢性及反复发作的 PP 可能有病毒感染参与发病。此外,本病的发病与对铬、镍、氨基化合物等的变应性接触性皮炎有关^[9]。对食物的过敏反应亦可导致 PP 的发生^[10]。Teraki 等^[11]学者的研究显示,PP 的发生可能与患者机体的免疫异常有关。他们在 PP 患者皮损处的角质形成细胞间发现细胞内黏附分子-1(ICAM-1)及人类白细胞相关抗原-DR(HLA-DR)的大

量表达,前者在陈旧性皮损中依然存在持续表达;而 ICAM-1 参与了淋巴细胞持续分泌细胞因子的过程,这可能解释了为什么 PP 的复发性皮损往往局限在原皮损区域内,亦提示了 CD8⁺T 淋巴细胞可能在 PP 的发病中扮演了重要角色。

2 临床表现及病理特点

本病好发于春天和夏天较温暖潮湿的季节,秋冬季节可缓解,病程可持续数年,平均 0.5~8 年,青年女性常见,尤其是多见于 19~27 岁的年轻女性,发病的男女比例为 1:2.2~1:2.6。

PP 患者的皮损好发于躯干部,尤其是锁骨区、肩部及胸背部,亦可发生于肘窝及头面部,皮损常对称分布,但少部分病例亦可呈单侧分布^[12]。PP 临床表现可分为 4 期:早期表现为突然出现的水肿性红斑或斑块,部分患者可表现为风团;充分发展期皮损表现为丘疹、丘疱疹,亦可表现为水疱和大疱,我国曹蕾等^[13]报道伴有水疱的 PP 较罕见;消退期皮损逐渐干涸、结痂或演变为鳞屑性丘疹;晚期皮损融合成网状、斑状的色素沉着斑。上述 4 期皮损可先后出现,也可同时出现,自觉瘙痒,皮损可自行缓解,若反复发作,则主要局限于色素沉着区域,病情可迁延数年。一般不累及黏膜。此外,该病还可以合并局限性硬皮病样改变。

PP 的皮肤组织病理改变有一定特异性,但缺少特征性改变,随疾病进展变化迅速。病理表现可分 3 期:早期可见真皮浅层血管周围炎,有少量中性粒细胞浸润,继而中性粒细胞向上移入表皮,可出现气球样变性、海绵水肿及坏死角质形成细胞。皮损充分发展期,可见真、表皮交界处淋巴细胞呈苔藓样浸润,甚至基底细胞液化变性。晚期可见表皮增生和角化不良,真皮浅层淋巴细胞浸润及噬黑素细胞出现。PP 患者早期皮损的病理改变有一定的特异性,具有诊断价值,且大部分患者的皮肤病理改变在 1 周内可发展为晚期,但直接免疫荧光检查常提示阴性。丘文苑等^[14]对 5 例

PP患者的风团进行活检,发现风团样皮损的组织病理学提示真皮血管周围有较多的肥大细胞浸润,提示肥大细胞的增多可作为诊断PP的一个病理学依据。

3 诊断及鉴别诊断

PP的诊断主要依据患者临床表现及相关病理学检查结果。在临床上本病易误诊,故临床上PP主要需要与以下几种疾病相鉴别:①湿疹:湿疹皮损表现为多形性对称分布,急性期有糜烂、渗出,慢性期表现为苔藓样改变。反复发作,瘙痒较PP明显。组织病理急性期表现为表皮内海绵形成,真皮浅层毛细血管扩张及淋巴细胞浸润,慢性期表现为角化过度及角化不全,棘层肥厚,真皮浅层毛细血管壁增厚,胶原纤维增粗。而PP患者皮损的组织病理表现为局灶性苔藓样变性、色素失禁和噬黑素细胞出现,与湿疹的皮肤病理表现不同。②摩擦性皮肤淀粉样病:此病皮损好发于肩胛区、锁骨区、腰背部、四肢伸侧等处,患者长期用尼龙巾、尼龙刷洗澡,反复摩擦刺激皮肤后出现局部皮肤呈苔藓样改变及网状、斑点状或弥漫性色素沉着,一般无自觉症状,皮肤病理表现为表皮网篮状角化过度,基底层及棘层下部黑素增加,真皮上部噬黑素细胞增多,血管周围淋巴细胞浸润,乳头层内有小球状淀粉样蛋白沉积,可与PP鉴别。③血管萎缩性皮肤异色症:主要继发于淋巴瘤及皮炎,任何年龄均可发病,以中年男性为多,皮损常对称分布于乳房、臀部、腋窝皱襞处及四肢屈侧,常泛发,皮损表现为大小不一、程度不同的色素沉着性网状红斑,其上有少量表浅的细微鳞屑,间有毛细血管扩张,组织病理表现为表皮变薄、萎缩,基底层液化变性,真皮浅层血管扩张,有密集的淋巴细胞、组织细胞和不同数量的噬黑素细胞浸润带,可与PP鉴别。④融合性网状乳头瘤病:此疾病和PP有相似之处,均好发于躯干部,且具有夏重冬轻的特点,但前者好发于乳房间及肩胛间区明显,多见于肥胖患者,皮损表现为色素性疣状或乳头瘤状角化性丘疹,无明显瘙痒,皮损病理表现为表皮乳头瘤样增生,真皮无明显炎症细胞浸润。而PP的皮损表现不同,瘙痒剧烈,组织病理表现与融合性网状乳头瘤病亦不同。⑤成人Still's病:皮损表现上,两者有相似之处,均可表现为胸背部红色丘疹、斑块,伴明显瘙痒,但成人Still's病常伴有发热、关节痛等全身症状。组织病理,两者早期均出现表皮内坏死角质形成细胞及真皮浅层血管周围炎细胞浸润,但成人Still's病坏死的角质形成细胞多位于表皮上半部,真皮浅层以中性粒细胞浸润为主,嗜酸性粒细胞罕见。而PP患者坏死角质形成细胞主要分布于表皮中下层,基底细胞液化变性明显,真皮浅层以淋巴细胞浸润为主,常见嗜酸性粒细胞。⑥扁平苔藓:可累及皮肤、黏膜、指甲和毛发,皮损表现为

紫红色多角形扁平丘疹,有Wickham纹,组织病理表现为表皮角化过度,颗粒层呈局灶性楔形增厚,棘层不规则增生,表皮突呈锯齿状改变,基底细胞液化变性,真皮上部以淋巴细胞为主的带状浸润,而PP的组织病理表现不同于扁平苔藓。此外,临床上本病尚需与火激红斑、黑棘皮病、黑变病样痒疹等疾病鉴别。

由于PP的发生较罕见,且临床表现与其他多种皮肤病有相似之处,故准确地诊断可能具有一定的挑战性,尤其对疾病早期的临床诊断,皮肤病理是有一定价值的。虽然PP患者的皮肤病理表现有一定特异性,但缺少特征性,故患者的临床症状及体征,尤其是皮损的分布、表现及进展更为重要。因此PP患者组织病理学检查的目的是为了协助诊断且排除其他需要鉴别的疾病,而不是PP诊断的金标准。

4 治疗

PP尚无特效根治方法,局部或全身使用抗组胺药物和糖皮质激素治疗多无效果。我国有学者曾报道1例PP患者未用任何药物治疗,2个半月后皮损自行消退,提示本病有自愈性^[15]。四环素类抗生素,尤其是米诺环素、多西环素对本病治疗有效果,1979年米诺环素被首次报道治疗PP有效。米诺环素是一种广谱的四环素类抗生素,除了具有抗微生物作用,同时还具有抗炎、抗凋亡、抑制蛋白水解、抑制肿瘤转移及血管增生等作用。其作用机制是有效抑制淋巴细胞转化、抗体产生、嗜中性粒细胞趋化、补体形成和胶原酶及脂肪酶的活性,通过与氨基酸tRNA竞争结合核糖体-mRNA复合体,下调活动期皮损中致炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)等,进而抑制哺乳动物蛋白合成。至今米诺环素仍被认为是治疗PP的一线药物,具体机制可能是通过清除活性氧,疗效类似于维生素E,比多西环素的清除率高250倍,并且可抑制趋化性中性粒细胞功能及多种白细胞介素表达而迅速发挥作用^[16-17],但具体用量与疗程尚未明确界定。一般推荐给予米诺环素的剂量为100~200 mg/d,治疗3~5 d。国外治疗PP的方案一般为给予多西环素或米诺环素200 mg/d口服,时间为1~8周,平均为2.4周,每位PP患者治疗的时间长短取决于其具体的临床表现,当无瘙痒及新发皮损出现时,可继续巩固治疗1~2周后停药。有研究使用免疫组化法检测IL-6和白细胞介素-8(IL-8)在PP皮损中的表达,免疫组化结果显示IL-6($P=0.035$)在PP皮损中表达强烈,而升高的IL-8的表达无统计学意义,提示PP皮损中IL-6的表达增加可能解释多西环素对其治疗有效^[8]。但在疾病早期阶段中性粒细胞占优势,药物治疗靶点仅局限于炎症反应的上游阶段,早期使用这些药物可能中止病理过程,但对逆转后期炎症后色素沉着及阻止病情的

远期复发几乎无效^[18]。周晖等^[19]对15例PP患者的临床资料进行分析,随访米诺环素(100~200 mg/d)治疗PP后的效果,疗程2~6周,平均(3.50±1.36)周,发现米诺环素治疗PP有效,但不能阻止其复发。近期有研究显示,秋水仙碱可通过抑制中性粒细胞的趋化作用而开始被应用于PP的治疗中,但仍需进一步的研究验证^[20]。此外,其他抗生素及外用药物联合用药在PP治疗中的作用亦逐步得到尝试。有文献^[9]报道磺胺类药物和异维A酸对治疗PP有效,但不良反应较多。郭萍等^[21]使用复方甘草酸苷注射液静滴,雷公藤多甙片、氯雷他定片口服,新霉素氟轻松乳膏及雷佛奴尔洗剂外用治疗PP患者,发现1周后皮损可完全消退,但无法阻止色素沉着的遗留。张秋鹏等^[22]对PP患者予他克莫司乳膏外用及米诺环素口服后PP患者瘙痒减轻、皮疹部分消退,提示钙调磷酸酶抑制剂治疗PP有效,考虑其可能与抑制相关细胞因子的产生、抑制炎症反应有关。刘佳玮等^[23]曾尝试使用口服米诺环素,外用喜辽妥、氢醌霜、维甲酸软膏、他扎罗酐软膏和0.03%普特彼等多种方法治疗PP,但发现只有口服米诺环素最有效。王宇等^[24]给予PP患者使用过口服米诺环素或多西环素、氨苯砞等,外用维A酸乳膏、曲安奈德乳膏等,亦发现口服米诺环素疗效显著,但其不能阻止疾病复发。Kavak等^[25]对1例感染了丙型肝炎病毒感染的PP患者进行治疗,予其局部使用四环素,症状得到明显改善,提示局部外用四环素可能是不宜系统用药患者的替代治疗方案。此外,化学及物理方法对治疗PP有一定帮助,Jang等^[26]应用窄谱中波紫外线成功治疗PP,另有学者尝试使用Jessner溶液化学剥脱术以及830 nm发光二极管(LED)治疗PP患者,亦取得一定疗效^[27]。

5 小结

综上所述,PP是一种少见的慢性炎症性皮肤病,发病原因复杂,确切的发病原因尚不十分明确,考虑可能与遗传、心理、环境、内分泌、感染、免疫等单一或多因素作用有关,多发生于青年女性,皮损好发于躯干部,尤其是锁骨区、肩部及胸背部,表现为突然出现的水肿性红斑、风团或斑块,逐渐演变为丘疹、丘疱疹,消退后融合成网状、斑状色素沉着斑。组织病理具有一定特异性,但并不是临床诊断的金标准,临床上仍需注意与一些皮肤病进行鉴别而做出诊断。治疗上以米诺环素有效,但部分患者可出现病情复发,此外,外用药物的选择及物理、化学治疗方法的尝试亦可综合运用于PP的治疗中,均可取得一定的疗效。相信随着医学技术的不断发展,PP的确切发病机制及治疗手段将会得到越来越多国内外学者的进一步关注及研究。

参考文献:

- [1] Shin JW, Lee SY, Lee JS, et al. Prurigo pigmentosa in Korea: clinicopathological study[J]. *International Journal of Dermatology*, 2012, 51(2): 152-157.
- [2] Houriet C, Perruchoud DL, Beltraminelli H, et al. Prurigo Pigmentosa in White Monozygotic Twins[J]. *JAMA Dermatology*, 2017, 153(3): 353-354.
- [3] Zeng X, Li L, Cui BN. Prurigo pigmentosa: a clinical and histopathological study of nine Chinese cases[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* Jeadv, 2016, 30(10): 1794-1798.
- [4] Oh YJ, Lee MH. Prurigo pigmentosa: a clinicopathologic study of 16 cases[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, 2012, 26(9): 1149-1153.
- [5] Missall TA, Pruden S, Nelson C, et al. Identification of *Helicobacter pylori* in skin biopsy of prurigo pigmentosa [J]. *American Journal of Dermatopathology*, 2012, 34(4): 446-448.
- [6] Chao LL, Lu CF, Shih CM. Molecular detection and genetic identification of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* from patients presenting with a rare skin manifestation of prurigo pigmentosa in Taiwan[J]. *Int J Infect Dis*, 2013, 17(12): e1141-e1147.
- [7] Kafle SU, Swe SM, Hsiao PF, et al. Folliculitis in prurigo pigmentosa: a proposed pathogenesis based on clinical and pathological observation[J]. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2017, 44(1): 20-27.
- [8] Lu PH, Hui RC, Yang LC, et al. Prurigo pigmentosa: a clinicopathological study and analysis of associated factors [J]. *International Journal of Dermatology*, 2011, 50(1): 36-43.
- [9] Onaygil E, Songur A, Kutlubay Z, et al. Early Stage Prurigo Pigmentosa: A Case Report[J]. *Turk Patoloji Derg*, 2018, 34(2): 182-185.
- [10] Capucilli P, Wan J, Corry J, et al. Prurigo Pigmentosa: An Itchy, Urticarial Eruption Confused for Food Allergy [J]. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology: In Practice*, 2018. DOI:10.1016/j.jaip.2018.02.033.
- [11] Teraki Y, Shiohara T, Nagashima M, et al. Prurigo pigmentosa: role of ICAM-1 in the localization of the eruption[J]. *Br J Dermatol*, 1991, 125(4): 360-363.
- [12] Teraki Y, Hitomi K. Unilateral prurigo pigmentosa: A report of two cases[J]. *Journal of Dermatology*, 2016, 43(7): 846-847.
- [13] 曹蕾, 王磊, 尹兴平, 等. 伴表皮内水疱的色素性痒疹一例[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(7): 520.
- [14] 丘文苑, 田敏, 李薇, 等. 色素性痒疹五例临床分析[J]. *国际皮肤性病杂志*, 2013, 39(3): 207.
- [15] 赵莉. 色素性痒疹1例[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2014, 28(12): 1275-1276.
- [16] Gironi LC, Farinelli P, Giacalone A, et al. The efficacy of

- minocycline in inflammatory dermatoses: a case of prurigo pigmentosa of prepubescent onset in Western world [J]. *Dermatologic Therapy*, 2015, 28(4): 239-242.
- [17] 曹燕, 王林, 贾虹, 等. 米诺环素在皮肤科临床中的应用 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2016, 9(2): 120-123.
- [18] 姜彬, 陈办成, 于波, 等. 色素性痒疹 1 例 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2017, 24(2): 124-126.
- [19] 周晖, 唐旭华, 陈小红, 等. 色素性痒疹 15 例临床分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(5): 452-454.
- [20] An I, Ucmak D, Ibiloglu I, et al. Colchicine may be of therapeutic benefit in prurigo pigmentosa [J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(3): e202-e203.
- [21] 郭萍, 李春鲜, 谭福跃. 色素性痒疹 1 例 [J]. *皮肤病与性病*, 2014, 36(5): 303-304.
- [22] 张秋鹏, 常建民. 色素性痒疹 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2013, 42(10): 577-578.
- [23] 刘佳玮, 马东来. 色素性痒疹临床表现及组织病理学分析 [J]. *中国美容医学*, 2015, 24(18): 41-43.
- [24] 王宇, 裴小平, 薛汝增, 等. 色素性痒疹的临床及组织病理特点 [J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2017, 24(3): 177-180.
- [25] Kavak A, Göksu F, Aktaş AG, et al. Prurigo pigmentosa and topical tetracycline treatment [J]. *Medical Journal of Bakirköy*, 2016, 12(2): 103-104.
- [26] Jang MS, Baek JW, Kang DY, et al. Successful treatment with narrowband UVB phototherapy in prurigo pigmentosa associated with pregnancy [J]. *European Journal of Dermatology*, 2011, 21(4): 634-635.
- [27] Choi JR, Kim JK, Won CH, et al. Prurigo pigmentosa treated with Jessner's peel and irradiation with an 830-nm light-emitting diode [J]. *The Journal of Dermatology*, 2012, 39(5): 493-496.

收稿日期: 2018-02-28; 修回日期: 2018-06-14

(上接第 277 页)

- [16] Raffetto JD. Pathophysiology of wound healing and alterations in venous leg ulcers-review [J]. *Phlebology*, 2016, 31(Suppl 1): 56-62.
- [17] 孙梦菊, 赵鹏飞, 李黎. 糖尿病足溃疡伴感染患者创面渗液中 MMP-2 及其抑制因子的水平变化 [J]. *山东医药*, 2016, 56(21): 77-78.
- [18] 叶林, 肖正华, 陈定宇. 糖尿病足感染伤口渗液中基质金属蛋白酶 2 和金属蛋白酶 2 组织抑制因子的定量研究 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2013, 9(1): 48-50.
- [19] Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2002, 45(7): 1011-1016.
- [20] Weber CE, Li NY, Wai PY, et al. Epithelial-mesenchymal transition, TGF- β , and osteopontin in wound healing and tissue remodeling after injury [J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(3): 311-318.
- [21] 刘谿, 赵琴平, 董惠芬, 等. TGF- β 信号传导通路及其生物学功能 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(1): 77-83.
- [22] 李福伦, 李斌, 王振宜, 等. SD 大鼠糖尿病创面与正常创面中 TGF- β 1、TGF- β 3 的表达差异 [J]. *中国美容医学*, 2007, 16(1): 35-37.
- [23] 张学全, 黎惠金, 谢延华. 复方落地生根膏对溃疡愈合过程中 TGF- β 1 /TIMP-1 表达的影响 [J]. *光明医学*, 2014, 29(5): 947-950.
- [24] Sumiyoshi K, Nakao A, Setoguchi Y, et al. Smads regulate collagen gel contraction by human dermal fibroblasts [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(3): 464-470.
- [25] Tarantino G, Coppola A, Conca P, et al. Can serum TGF-beta 1 be used to evaluate the response to antiviral therapy of haemophilic patients with HCV-related chronic hepatitis? [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, 21(4): 1007-1012.

收稿日期: 2018-05-08