

【引文格式】耿庆娜, 付旭晖, 吴丹丹, 等. 73 例女性硬化性苔藓临床及病理分析[J]. 皮肤病诊疗学杂志, 2020, 27 (1): 1-4. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2020.01.001.

# · 论 著 ·

## 73 例女性硬化性苔藓临床及病理分析

耿庆娜, 付旭晖, 吴丹丹, 任雷生, 王哲新

(开封市人民医院皮肤科, 河南 开封 475000)

【摘要】目的: 分析 73 例女性硬化性苔藓患者的临床表现及组织病理特征。方法: 回顾性分析本科诊治的 73 例女性硬化性苔藓患者的临床资料。结果: 73 例患者中, 50 岁以上者 34 例 (46.58%), 14~50 岁者 28 例 (38.36%), 小于 14 岁者 11 例 (15.07%)。皮损好发于外阴部位。基本病理改变为角化过度、基底层空泡变性、真皮浅层水肿, 伴胶原均质化透明样变性, 其下方常有不同程度的淋巴细胞及组织细胞浸润。结论: 临床表现及组织病理学检查为诊断本病的依据, 可根据组织病理表现选择相应的治疗。医务人员应加强对早期硬化性苔藓的认识, 减少误诊率, 并根据疾病时期选择相应的治疗。

【关键词】硬化性苔藓; 临床; 病理; 治疗

【中图分类号】R758.6 【文献标识码】A DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2020.01.001

### Clinical and pathological analyses of 73 cases of lichen sclerosis in females

GENG Qing-na, FU Xu-hui, WU Dan-dan, REN Lei-sheng, WANG Zhe-xin

(Department of Dermatology, Kaifeng People's Hospital, Kaifeng 475000, China)

Corresponding author: WANG Zhe-xin, E-mail: gengqingna1977@163.com

【Abstract】Objective: To analyze the clinical and histopathological characteristics of lichen sclerosis in 73 female patients. Methods: The diagnosis and the treatment of lichen sclerosis were retrospectively analyzed in 73 female patients, who were treated in our department. Results: Out of 73 patients, 46.58% were over 50 years old, and 38.36% were between 14 and 50 years old. The rest (15.07%) were under 14 years old. Skin lesions often involved the vulva. The basic pathological changes included hyperkeratosis, vacuolar degeneration of basal layer, superficial dermal edema, hyaline degeneration of collagen homogenization, as well as various degree of infiltration of lymphocytes and histiocytes. Conclusions: The diagnosis of lichen sclerosis can be made according to its clinical and histopathological features. The treatment should be based on the histopathological changes. Medical professionals should be familiar with early stage of lichen sclerosis in order to reduce misdiagnosis. Appropriate treatment regimen can be chosen according to the stage of the disease.

【Keywords】lichen sclerosis; clinical; pathology; treatment

硬化性苔藓 (lichen sclerosis, LS) 是由 Hallopeau 在 1887 年首次报道的一种病因尚未明确的慢性炎症性皮肤粘膜疾病, 可发生于任何部位, 可以单独或同时发生在外生殖器和生殖器以外的皮肤, 女性多见。其特征性损害为瓷白色或淡粉色

硬化性丘疹和斑块, 晚期可形成白色萎缩斑。组织学表现为真皮浅层胶原纤维明显水肿和纯一化或均质化。本研究对我科 2013 年 1 月-2019 年 6 月经组织病理检查确诊的 73 例女性 LS 患者的临床和组织病理资料进行分析, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

73 例患者均来自我科门诊或病房,均经组织病理检查确诊为 LS。发病年龄 5~89 岁,平均( $49.42 \pm 2.37$ )岁,其中 50 岁以上者 34 例,占 46.58%;14~50 岁 28 例,占 38.36%;小于 14 岁者 11 例,占 15.07%。皮损发生部位:外阴 56 例、胸部 4 例、背部 6 例、颈部 3 例、腹部 2 例,上肢 2 例。病程 2 个月~30 年,平均( $5.42 \pm 1.53$ )年。

### 1.2 方法

收集 LS 患者的临床表现、皮损组织病理表现及治疗情况等资料进行分析总结。

## 2 结果

### 2.1 临床表现

①自觉症状:17 例生殖器以外部位患者均无明显自觉症状。56 例外阴患者中 44 例有不同程度的瘙痒,12 例同时伴有疼痛或烧灼感。

②皮损表现:生殖器外皮损多为淡红色或者瓷白色硬化性斑片或斑块(图 1A)。外阴 LS 皮损多为对称分布灰白色或者瓷白色硬化性斑片、斑块;部分伴皲裂、浸渍、水疱或血疱;甚至小阴唇完全萎缩,有时累及会阴及肛周(图 1B)。长期搔抓可出现溃疡。

### 2.2 皮损组织病理表现

所有患者均在我院进行组织病理检查,所有病理改变均出现角化过度、基底层空泡变性,真皮浅层胶原纤维水肿伴均一化改变,其下方存在不同程度淋巴细胞及组织细胞呈带状浸润(图 2A、2B)。早期真皮乳头层水肿,后期真皮乳头硬化,胶原纤维均质化。而且病程越

早,炎症细胞浸润带越靠近表皮。

73 例患者病理类型如下:表皮完全呈萎缩的病例 44 例(60.27%),部分区域萎缩及部分区域增生的混合性病例 20 例(27.40%),伴基底细胞排列紊乱、核大深染及不典型增生者 9 例(12.33%);表皮下裂隙或水疱形成 16 例(21.92%);毛细血管扩张 57 例(78.08%);伴嗜酸性粒细胞增多 8 例(10.96%)。

### 2.3 外院误诊情况

共有 19 例(26.03%)误诊,其中误诊为白癜风 6 例,粘膜白斑 6 例,慢性皮炎 5 例,硬皮病 1 例,萎缩性扁平苔藓 1 例。经我院病理活检均确



图 1 硬化性苔藓患者临床图片 1A:1 例皮损发生于背部患者表现为白色、淡红色硬化性斑片、斑块,伴毛细血管扩张。部分皮损中央凹陷伴毛囊口扩大;1B:1 例皮损发生于生殖器患者表现为大小阴唇、阴蒂后联合对称分布淡红色、苍白色硬化性斑片,表面萎缩,其上可见剥蚀面 图 2 皮损组织病理:角化过度,表皮轻度萎缩,基底层液化变性,真皮乳头层胶原纤维均质化变性,其下血管增生,淋巴细胞呈带状浸润(HE,2A:40×;2B:100×)

Fig.1 Clinical pictures of patients with lichen sclerosus. 1A: A case of skin lesions on the back showed white, reddish sclerosing plaques, with telangiectasia. The central depression of some lesions was accompanied with patulous follicular orifice; 1B: A case of skin lesions on the genital area showed symmetrical distribution of pale red, sclerosing patches on the labia, clitoris and posterior to the clitoris, with atrophic surface and erosion. Fig. 2 Hyperkeratosis, epidermal atrophy, superficial dermal edema, hyaline degeneration of collagen homogenization and various degree infiltration of lymphocytes and histocytes (HE staining, 2A:40×; 2B:100×).

诊为硬化性苔藓。

## 2.4 治疗及结果

73例患者均选择局部治疗。68例主要外用糖皮质激素制剂,同时交替序贯外用0.1%他克莫司软膏;5例7岁以下儿童仅外用0.1%他克莫司软膏。64例局部治疗8周,疗效显著,有效率达87.67%。9例患者临床表现皮损硬化明显,组织病理提示为病程后期,按上述治疗8周临床症状改善不明显,遂同时局部注射薄芝糖肽针联合积雪苷软膏外用,12周后临床症状明显改善。治疗结束后随访半年,73例患者中3例失访,余皮损无复发。其中9例组织病理表现为不典型增生者,延长随访时间,至今未并发鳞状细胞癌。

## 3 讨论

LS可发生于任何年龄,但总体有两个峰值,青春期前和围绝经、绝经期。文献报道前者占总体发病人群的7%~15%<sup>[1]</sup>。另一研究亦显示,9%患者为青春期前女性,49%为50岁以上女性,42%发生于生育年龄<sup>[2]</sup>,由此提示性激素在LS的发病中有一定作用。内源性雄激素水平增加改变体内激素环境,可出现LS自发性消退,表明雄激素代谢异常可能是本病的发病因素之一<sup>[3]</sup>。这也解释了LS多发生于青春期前和绝经期后,以及另外一些月经初潮前发病的患儿,到青春期疾病自然缓解的现象。本组资料中,小于14岁者占15.07%;50岁以上者占46.58%,与上述研究结果相似。

LS的病因尚不清楚。除性激素因素外,国外文献统计,12%~30%的LS患者合并甲状腺疾病、糖尿病、炎症性肠病、白癜风、银屑病、斑秃和硬斑病等免疫相关性疾病,提醒自身免疫性机制在LS的发病中占据重要地位<sup>[4-5]</sup>。本组资料未进行伴发疾病的统计,提醒我们以后对LS患者应进行免疫相关疾病的筛查。此外,资料显示,遗传、螺旋体或病毒感染、局部刺激及外伤<sup>[6]</sup>、药物和食物等因素都被认为与本病发病有关<sup>[7]</sup>。

本组患者生殖器外皮损多为淡红色或者瓷白色硬化性斑片或斑块,患者均无明显自觉症状。女性外阴LS皮损多为对称分布的瓷白色或者灰白色硬化性斑片、斑块,可伴皲裂、浸渍,个别出

血。部分患者小阴唇、阴蒂完全萎缩,硬化。瘙痒是本病最常见症状<sup>[8]</sup>。本组患者44例外阴LS(占外阴发病人数78.57%)均有不同程度的瘙痒,推测与患者穿内衣摩擦、分泌物刺激或雌激素异常有关。

所有部位LS的组织病理学改变基本相同。特征性的组织学改变为早期真皮乳头层水肿,下方可见淋巴细胞及组织细胞苔藓样浸润。后期真皮乳头硬化,胶原纤维均质化。早期基底细胞液化变性明显,后期改变不明显,部分由于早期界面炎症反应剧烈,可形成表皮下裂隙或表皮下疱,临床表现为水疱或者血疱。但不同皮损表皮改变不尽相同。本组患者中,表皮完全萎缩的病变44例(60.27%),部分区域萎缩、部分区域增生的混合性病例20例(27.40%)。9例(12.33%)出现不同程度的不典型增生,增生的表皮下方常有一明显的锯齿状下缘所谓的鳞状上皮化生,增生的细胞排列紊乱,核大深染。Innocenzi等<sup>[9]</sup>认为,当病理改变为表皮增厚时,提示这些患者可能存在治疗抵抗的情况,或存在发展成鳞状细胞癌的风险。黄凯凯等<sup>[10]</sup>证实表皮下层细胞异型性、表皮肥厚、表皮突延长、角化不良等与LS恶性转化相关。另外研究显示生殖器LS具有潜在癌变风险,主要癌变类型为鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC),其中女性外阴LS癌变率约3.5%~5%,生殖器外LS无恶性转化倾向<sup>[11-12]</sup>。故对伴有不典型增生的患者应长期随访并积极治疗。本组研究中9例不典型增生患者至今未并发鳞状细胞癌。

LS中血管的改变是引起组织营养不良的直接原因。LS早期多表现为毛细血管扩张,这被视作一种代偿表现。随着病情进展,小动脉壁增厚,管腔狭窄致使组织缺血、缺氧,最终表皮因缺乏营养供应而萎缩,真皮乳头胶原纤维溶解、变性、形成均质化改变。本组具有该表现的患者占78.08%。最近的研究发现,糖蛋白的自身抗体、细胞基质蛋白1,对组织病理学血管炎和血管壁增厚也起到一定的作用<sup>[13]</sup>。虽然其发病机制尚不明确,推测其可能导致局部组织缺氧和缺血,进而导致细胞和血管的损伤,特别是在发病早期,血管损伤相对明显。

LS 需与其他色素脱失、硬化性、萎缩性疾病鉴别。外阴 LS 更易误诊为白癜风及扁平苔藓;生殖器外 LS 易误诊为硬皮病、扁平苔藓。本组病例误诊 19 例,占 26.03%。提醒临床医师在患者就诊时应细心观察皮疹特点并结合组织病理检查,提高诊断率,尽早治疗,减少外阴鳞状细胞癌等并发症发生。

本病尚无特效疗法。主要对症处理,缓解症状;阻止皮肤发生解剖学改变,降低其发展为鳞状细胞癌的风险。局部外用糖皮质激素被认为是该病的一线治疗方法,治疗无效或有糖皮质激素禁忌症者,可选用钙调神经磷酸酶抑制剂,局部光疗也对本病有效<sup>[14]</sup>。蔡艳桃等<sup>[15]</sup>研究显示 5-氨基酮戊酸光动力治疗硬化性苔藓安全、有效,可作为治疗硬化性苔藓的新方法。本研究提示,本病治疗方案应根据其组织病理及临床表现选择。病理改变处于疾病早期时,可积极给予外用糖皮质激素治疗或者钙调神经磷酸酶抑制剂,必要时联合光动力治疗。病理改变若为疾病后期,应用糖皮质激素效果差,可局部注射薄芝糖肽针,促进免疫细胞合成及细胞增殖,降低胶原蛋白含量,抑制胶原纤维增生、硬化<sup>[16]</sup>,必要时也可联合光动力治疗。病理改变表皮出现不典型增生时,可首先考虑光动力治疗并密切随访;如有癌变,需手术治疗。

#### [参考文献]

- [1] LEE A, BRADFORD J, FISCHER G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study of 507 women[J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(10):1061-1067.
- [2] MONSÁLVIZ V, RIVERA R, VANACLOCHA F. Lichen sclerosis [J]. Actas Dermosifiliogr, 2010, 101(1):31-38.
- [3] CLIFTON M M, GARNER I B, KOHLER S, et al. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosis: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis [J]. J Am Acad Dermatol, 1999, 41(1):43-46.
- [4] KREUTER A, KRYVOSHEYEVA Y, TERRAS S, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients[J]. Acta Derm Venereol, 2013, 93(2):238-241.
- [5] PÉREZ-LÓPEZ F R, VIEIRA-BAPTISTA P. Lichen sclerosis in women: a review[J]. Climacteric, 2017, 20(4):339-347.
- [6] WOLF B, HORN L C, HÖCKEL M. Anogenital lichen sclerosis: change of tissue position as pathogenetic factor [J]. Gynecol Oncol Rep, 2017, 20:73-74.
- [7] BORCHI A, CORAZZA M, MINGHETTI S, et al. Avocado and soybean extracts as active principles in the treatment of mild-to-moderate vulvar lichen sclerosis: results of efficacy and tolerability[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(6):1225-1230.
- [8] SAUNDERS N A, HAEFNER H K. Vulvar lichen sclerosis in the elderly: pathophysiology and treatment update [J]. Drugs Aging, 2009, 26(10):803-812.
- [9] INNOCENZI D, NASCA M R, SKROZA N, et al. Penile lichen sclerosis: correlation between histopathologic features and risk of cancer[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2006, 14(4):225-229.
- [10] 黄凯凯,毛任翔,薛怡雯,等.生殖器硬化性苔藓发生恶性转化的临床病理分析[J].中国皮肤性病杂志, 2019, 33(4):414-419.
- [11] LEWIS F M, TATNALL F M, VELANGI S S, et al. British association of dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis 2018[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(4):839-853.
- [12] 李玉湘,傅强,张秀春,等.外阴硬化萎缩性苔藓合并鳞状细胞癌 2 例[J].中国皮肤性病杂志, 2012, 26(12):1151,1158.
- [13] VÁZQUEZ M G, NAVARRA R, MARTIN-URDA M T, et al. Lichen sclerosis et atrophicus with cutaneous distribution simulating lichen planus[J]. Case Rep Dermatol, 2010, 2(1):55-59.
- [14] FISTAROL S K, LTIN P H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update[J]. Am J Clin Dermatol, 2013, 14(1):27-47.
- [15] 蔡艳桃,秦艳,唐妍,等.5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗外阴硬化性苔藓的疗效分析[J].皮肤性病诊疗学杂志, 2014, 21(6):450-454.
- [16] 陈冬冬,屠文震,杨芸.薄芝糖肽针治疗系统性硬皮病的疗效分析及其对免疫功能的影响[J].中国中西医结合皮肤性病杂志, 2010, 9(6):355-357.

[收稿日期] 2019-08-23

[修回日期] 2019-12-03