

【引文格式】 黄锦萍,温炬,李婷,等.银屑病样表现的移植物抗宿主病 1 例[J].皮肤性病诊疗学杂志,2022,29(3):253-256. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2022.03.012.

## · 病例研究 ·

# 银屑病样表现的移植物抗宿主病 1 例

黄锦萍<sup>1</sup>, 温炬<sup>1</sup>, 李婷<sup>1</sup>, 秦思<sup>1</sup>, 周玉婵<sup>2</sup>, 郑荣昌<sup>1</sup>

1. 广东省第二人民医院皮肤性病科,广东 广州 510317;2. 广州市番禺区第二人民医院皮肤性病科,广东 广州 511470

【摘要】 报告 1 例罕见的银屑病样表现的移植物抗宿主病。患者女,35 岁,头面部、四肢伸侧、躯干出现红色斑块,上覆银白色鳞屑。患者患急性 B 淋巴细胞白血病 1 年余,9 个月前行异基因造血干细胞移植术。Auspitz's 阳性。组织病理同时具备银屑病样和界面皮炎样改变。免疫组化 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞浸润。诊断:银屑病样移植物抗宿主病。外用 0.1% 他克莫司软膏治疗 1 周后,皮损明显消退。

【关键词】 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 银屑病; 白血病

## A case of psoriasiform graft-versus-host disease

HUANG Jinping<sup>1</sup>, WEN Ju<sup>1</sup>, LI Ting<sup>1</sup>, QIN Si<sup>1</sup>, ZHOU Yuchan<sup>2</sup>, ZHENG Rongchang<sup>1</sup>

1. Department of Dermatology, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China; 2. Department of Dermatology, Guangzhou Panyu District Second People's Hospital, Guangzhou 511470, China

Corresponding author: ZHENG Rongchang, E-mail: 43289444@qq.com

【Abstract】 A rare case of psoriasiform graft-versus-host disease is reported. The patient suffered from acute B-cell leukemia for more than 1 year. Nine months after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the patient developed red papules and plaques, with Auspitz sign positive and silver-white scales on the head, face, limb and trunk. The histopathology showed both psoriatic and interfacial dermatitis. Immunohistochemical staining demonstrated infiltration of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. Diagnosis was psoriasiform graft-versus-host disease. Lesions were improved by topical 0.1% tacrolimus ointment.

【Keywords】 hematopoietic stem cell transplantation; graft-versus-host disease; psoriasiform; leukemia

## 1 临床资料

患者女,35 岁。因“头面部、躯干、四肢皮疹 1 月余”于我科门诊就诊。2017 年 9 月,患者无明显诱因出现头晕、乏力,诊断为“急性 B 淋巴细胞白血病(Common-B-ALL)”,予 VDCLP(VDS + THP + CTX + ASP + DXM)方案联合化疗。2017

年 11 月开始予 HyperCVAD-B + IDA 方案化疗。2018 年 1 月和 5 月行 CART 细胞免疫治疗。2018 年 5 月 23 日行 TBI + Cy 预处理,同月 29 日行异基因造血干细胞移植,供者为其女儿,HLA 半相合,O 型供 O 型。移植后予 G-CSF + ATG + MTX + 晓悉预防 GVHD。2018 年 12 月复查骨髓 STR 提示为完全的供者嵌合状态,嵌合率 100%。2019 年 2 月,患者无明显诱因头面部、躯干和四肢出现红色斑块,散在分布,黄豆至硬币大小,上覆银白色鳞屑;皮损有轻度瘙痒(图 1A、1B)。患者和供

者均无银屑病病史及相关家族史。患者背部皮损病理检查:角质层角化过度、角化不全,局部中性粒细胞浸润形成 Munro 微脓肿;棘层不规则增厚,散在胶样小体;上皮角延长,局灶基底细胞液化变性;真皮浅层毛细血管扩张,周围散在淋巴细胞(图 2A ~ 2D)。免疫组化结果:CD2( + ),CD4( + ),CD8( + ),CD56( - ),TIA1( - )(图 3A ~ 3C)。结合患者病史、临床表现和病理特点,诊断为银屑病样移植植物抗宿主病。予 0.1% 他克莫司软膏外用,1 周后皮损明显消退。随访期间患者皮损反复,无明显增多趋势,出现肺炎、骨髓移植排斥(胃肠道)等相关并发症。2021 年 8 月电话随访患者失联。

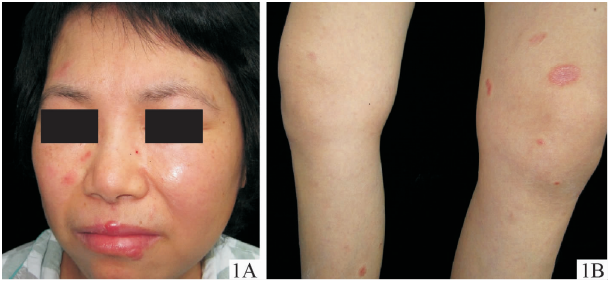


图 1 患者临床图片:面部(1A)和下肢伸侧(1B)散在黄豆至硬币大小类圆形红色斑块,上覆银白色鳞屑  
Figure 1 Clinical pictures: scattered in soybean to coin size round patches, covered with silver-white scales on the face(1A) and lower limb extensors(1B).

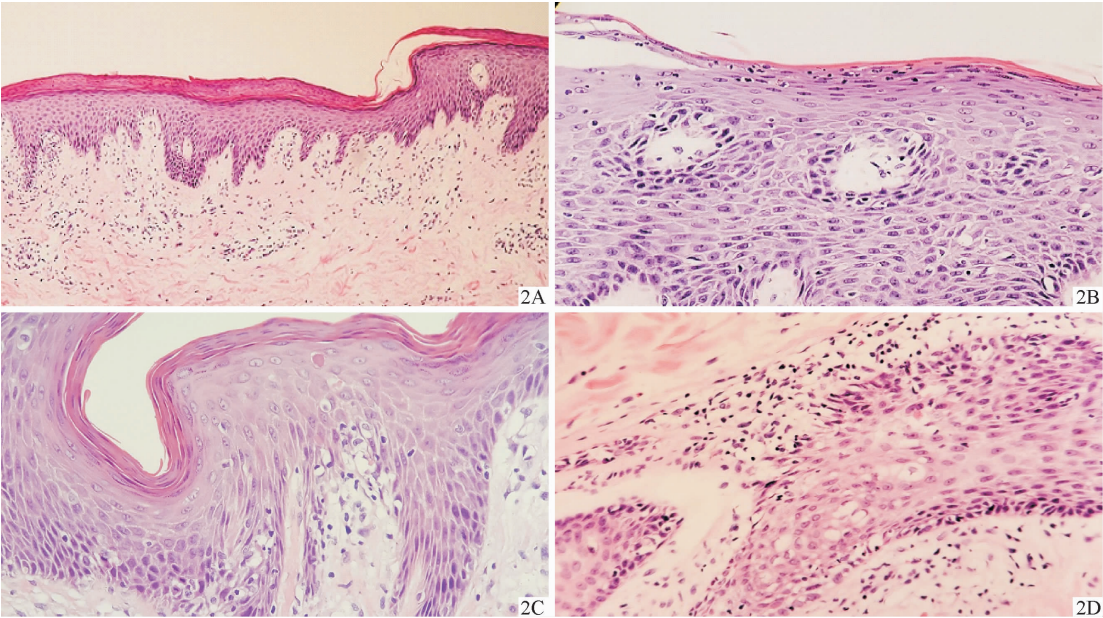


图 2 背部皮损组织病理 2A:角质层角化过度、角化不全,棘层不规则增厚,上皮脚延长;真皮浅层血管周围淋巴细胞浸润;2B:表皮可见 Munro 微脓肿;2C:棘层不规则增厚,见个别胶样小体形成,局灶基底细胞液化变性;2D:毛囊可见基底细胞液化变性(HE,2A:100 × ;2B、2C、2D:400 × )  
Figure 2 Histopathology. 2A:Hyperkeratosis, parakeratosis, acanthosis, and rete ridge elongation. Perivascular infiltration of lymphocytes in the superficial dermis;2B:Munro's microabscess in the epidermis;2C: Acanthosis, colloidal bodies, and focal liquefaction degeneration of basal cells;2D: Liquefaction degeneration of basal cells in hair follicles ( HE staining, 2A:100 × ;2B,2C,2D:400 × ).

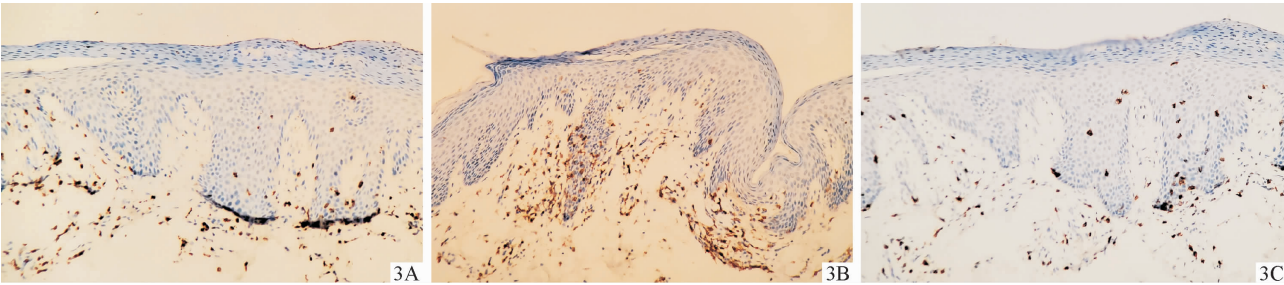


图 3 免疫组化(200 × ) 3A:CD2( + );3B:CD4( + );3C:CD8( + )

Figure 3 Immunohistochemistry (200 × ). 3A:CD2( + );3B:CD4( + );3C:CD8( + ).

## 2 讨论

移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 是移植物抗宿主反应引起的全身性疾病, 主要累及皮肤、口腔、胃肠道、肝脏、肺等多个器官, 常见于异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplant, allo-HSCT) 的患者<sup>[1-2]</sup>。病理表现为卫星细胞坏死及基底细胞灶性空泡和液化变性, 毛囊可见与表皮相似的变化。按照发病时间、临床症状和组织病理特点, GVHD 分为急性移植物抗宿主病 (acute graft-versus-host disease, aGVHD) 和慢性移植物抗宿主病 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD)<sup>[3]</sup>。aGVHD 通常出现在移植后 100 d 内, 皮肤损害及病理表现为轻到重度类似药物性皮炎改变, 包括麻疹样药物性皮炎、Stevens-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死 (toxin epidermal necrolysis, TEN)。cGVHD 通常发生在移植 100 d 后, 皮肤损害主要表现为苔藓样、硬皮病样改变, 晚期可有表皮萎缩、真皮增厚, 毛囊、汗腺萎缩。重叠综合征、湿疹样、剥脱性皮炎样、多形红斑样、银屑病样 cGVHD 比较罕见<sup>[3]</sup>。

结合临床症状及病理检查, aGVHD 需与 TEN、剥脱性皮炎、药疹、病毒疹、细菌感染等鉴别; cGVHD 应与扁平苔藓、硬皮病、皮肤异色症、银屑病、银屑病样药疹等鉴别<sup>[4]</sup>。

目前全球已报道的银屑病样 GVHD 共 11 例, 加上本例共 12 例。在 12 例患者中, 6 例供者为 HLA 相合的亲属<sup>[5-9]</sup>。5 例供者为 HLA 相合但无血缘关系的志愿者<sup>[1,10-13]</sup>。1 例供者为其母亲<sup>[14]</sup>, 但 HLA 不相合。2 例在移植后 100 d 内发病<sup>[13-14]</sup>, 10 例在移植 100 d 后发病<sup>[1,5-12]</sup>。大部分患者临床表现有红色丘疹、斑块, 覆盖鳞屑, 均无指 (趾) 甲损害, 与寻常银屑病相似; 个别患者表现为滴状银屑病和脓疱型银屑病<sup>[13-14]</sup>。1 例下肢皮损沿 Blaschko's 线分布<sup>[1]</sup>; 9 例病理表现为银屑病样合并界面皮炎样改变, 2 例仅有界面皮炎样改变, 1 例未做病理; 5 例可见淋巴细胞卫星样坏死, 2 例可见附属器上皮空泡变性<sup>[10]</sup>, 这些改变都是 GVHD 的特异性改变。所有患者均无典型的苔藓样或硬皮病样病理改变。提示应结合临床表现和病理改变来诊断银屑病样 GVHD, 同时需要与其他以界面皮炎组织反应为表现的皮

肤病变相鉴别<sup>[15]</sup>。

银屑病样 GVHD 需要与银屑病、银屑病样药疹进行鉴别。病史上, 银屑病样药疹患者常使用免疫抑制剂如肿瘤坏死因子  $\alpha$  免疫抑制剂后发病; 而银屑病样 GVHD 在 allo-HSCT 后发病。三者临床表现相似, 都有丘疹、斑块, 上覆银白色鳞屑。不同之处是银屑病可有指甲点状凹陷、甲裂等临床表现, 另外二者缺乏。组织病理表现上, 三者均有银屑病样病理改变。银屑病样药疹病理改变主要表现为大量嗜酸性粒细胞浸润<sup>[16]</sup>, 常伴海绵样改变; 银屑病样 GVHD 病理为表皮及附属器上皮细胞空泡性改变。因此, 仔细询问患者病史, 仔细检查患者皮损特点, 结合病理检查可准确鉴别诊断。

GVHD 的确切发病机制仍未明确, 可能与 Th1 细胞介导的靶组织凋亡有关。cGVHD 发病可能与胸腺损伤和中枢耐受缺失、供体 T 细胞和受体 B 细胞功能障碍、自身抗体产生等有关。Th1 和 Th2 细胞均参与了 cGVHD 的病理过程, 其中 CD4<sup>+</sup> T 细胞是 cGVHD 发病的主要细胞<sup>[17]</sup>。另外, 研究发现 Th2/Th17 细胞因子也参与 cGVHD 发病<sup>[18]</sup>。本病例病变皮损行免疫组化检测, 发现 CD2、CD4、CD8 均阳性表达, CD56、TIA-1 阴性表达。这表明浸润的淋巴细胞主要是 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 提示 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞参与该病的发病。银屑病样 GVHD 皮损中 CD3 阳性, CD20 可疑阳性<sup>[7]</sup>。CD3、CD8<sup>+</sup> 阳性, CD7 阴性<sup>[1]</sup>。本例患者表现兼具银屑病样改变和移植物抗宿主病改变, 提示本病与银屑病有着相似的发病机制。银屑病和银屑病样 GVHD 炎症浸润组织中可检测到细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-17<sup>[11]</sup>, 表明 Th1、Th17 细胞参与二者的发病过程。由上可见, T 细胞在银屑病样 GVHD 发病中有着重要的作用。而 T 细胞在银屑病发病中有着同样重要的作用, 两者相似的发病机制, 为两者相似的临床和病理表现提供了合理的解释。

GVHD 的一线治疗药物主要是糖皮质激素及钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNI), 其治疗有效率为 50%。长期应用糖皮质激素可出现感染、骨质疏松甚至糖皮质激素抵抗等不良反应<sup>[19]</sup>。目前已出现多种新的治疗药物和方法, 吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、免疫球蛋白、间充质

干细胞、体外光分离置换疗法(extracorporeal photopheresis,ECP)、环孢素(cyclosporine,CsA)等在临床上取得一定的疗效。泼尼松联合免疫抑制剂治疗皮损常有满意疗效。体外光置换疗法疗效好且副作用少,成为cGVHD研究的热点。由上可见,GVHD治疗方法多种多样,临床上可根据患者情况选择合理有效的治疗方法。

本例患者有allo-HSCT病史,发病时间为allo-HSCT术后9个月。发病时头面部、四肢伸侧、躯干散在红色斑块,上覆银白色鳞屑,Auspitz's阳性。病理检查示银屑病样增生和Munro微脓肿,同时表皮内局灶见个别胶样小体形成,局灶基底细胞和毛囊上皮细胞可见空泡变性。综合上述特点,可明确诊断为银屑病样cGVHD。外用0.1%他克莫司软膏后皮损消退,可见银屑病样GVHD单用钙调磷酸酶抑制剂治疗有效。

综上所述,银屑病样GVHD是一种少见的慢性皮肤GVHD病变,临床上具有银屑病样皮损,组织病理表现为空泡型界面皮炎和(或)银屑病样改变,附属器上皮空泡样变或液化变性,这些特点对诊断具有重要意义,早期诊断和及时治疗可明显改善皮损。由于目前报告的病例数少,银屑病样GVHD的临床表现、病理特点 and 治疗方法仍欠明确,需要更多的病例进一步统计和分析,与移植后银屑病的关系也需进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] MILAM P B, VASU S V, GRU A A, et al. Psoriasiform graft-versus-host disease distributed along Blaschko's lines [J]. J Cutan Pathol, 2017, 44(10):882-886.
- [2] HASHIMOTO D. Graft-versus-host disease: new insights into disease pathogenesis[J]. Rinsho Ketsueki, 2020, 61(8):959-964.
- [3] HILL G R, BETTS B C, TKACHEV V, et al. Current concepts and advances in graft-versus-host disease immunology[J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39:19-49.
- [4] MOHAMED F A, THANGAVELU G, RHEE S Y, et al. Recent metabolic advances for preventing and treating acute and chronic graft versus host disease[J]. Front Immunol, 2021, 12:757836.
- [5] JANG S, KIM I S, YOUN S W. Chronic graft-versus-host disease mimicking psoriasis in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Ann Dermatol, 2016, 28(1):90-93.
- [6] SIRINOGLU DEMIRIZ I, TEK Gunduz E, TETIK A, et al. Steroid refractory psoriasiform cutaneous graft versus host disease successfully treated by extracorporeal photopheresis: a case report [J]. Transfus Apher Sci, 2013, 48(1):109-111.
- [7] 吴华锋,孙青苗,张建中. 表现为银屑病样皮损的慢性移植物抗宿主病一例[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(6):437.
- [8] 彭英雄,潘然,陈周,等. 银屑病样表现的移植物抗宿主病1例[J]. 中国皮肤性病杂志, 2012, 26(5):424-425, 429.
- [9] 施圆圆,杨栋林,冯四洲,等. 银屑病样皮肤慢性移植物抗宿主病的诊治及文献复习[J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(2):110-115.
- [10] VERNALI S, GEORGE E V, SANTIAGO T G, et al. Psoriasiform graft-versus-host disease: report and brief review of the literature[J]. Am J Dermatopathol, 2018, 40(7):511-514.
- [11] CHASSET F, LE BUANE C H, DE FONTBRUNE F S, et al. Evidence of Th1, Th17 and Tc17 cells in psoriasiform chronic graft-versus-host disease[J]. Exp Dermatol 2016, 25(1):64-65.
- [12] KAWAKAMI Y, OYAMA N, NAKAMURA K, et al. Psoriasiform eruption associated with graft-versus-host disease[J]. Acta Derm Venereologica, 2007, 87(5):436-438.
- [13] TAGUCHI S, KAWACHI Y, FUJISAWA Y, et al. psoriasiform eruption associated with graft-versus-host disease [J]. Cutis, 2013, 92(3):151-153.
- [14] MATSUSHITA T, HASEGAWA M, SHIRASAKI F, et al. A case of acute cutaneous graft-versus-host disease mimicking psoriasis vulgaris [J]. Dermatology, 2008, 216(1):64-67.
- [15] CHAKRAVERTY R, TESHIMA T. Graft-versus-host disease: a disorder of tissue regeneration and repair [J]. Blood, 2021, 138(18):1657-1665.
- [16] LAGA A C, VLEUGELS R A, QURESHI A A, et al. Histopathologic spectrum of psoriasiform skin reactions associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy. a study of 16 biopsies [J]. Am J Dermatopathol, 2010, 32(6):568-573.
- [17] HASHIMOTO D. Graft-versus-host disease: new insights into disease pathogenesis [J]. Rinsho Ketsueki, 2020, 61(8):959-964.
- [18] WHANGBO J S, ANTIN J H, KORETH J. The role of regulatory T cells in graft-versus-host disease management [J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(2):141-154.
- [19] OZAWA Y. Treatment of graft-versus-host disease [J]. Rinsho Ketsueki, 2020, 61(9):1395-1401.

[收稿日期] 2021-09-18

[修回日期] 2021-11-29



全文下载



微信公众号