

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.009

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.009

32例小汗腺汗孔瘤的临床病理特征

刘军¹, 汪五清², 袁春艳¹, 陈永其¹, 浦文兰¹, 洪亮¹, 谢蕴¹

(上海市闵行区中心医院 1. 病理科; 2. 皮肤科, 上海 201199)

[摘要] **目的:** 探讨小汗腺汗孔瘤(eccrine poroma, EP)的临床病理特征、诊断与鉴别诊断。**方法:** 对32例EP进行临床特点和病理形态学观察, 对3例EP行免疫组织化学染色, 并行文献复习。**结果:** EP临床表现为单个肉色或有颜色的丘疹、斑块或结节, 表面光滑或疣状, 好发于四肢($n=20$)、躯干($n=6$)和头面部($n=4$)皮肤, 中老年男女多见(平均年龄57.2岁, 男女比为7:9), 临床容易误诊为脂溢性角化病、肉芽肿、色素痣、疣、黑色素瘤。EP镜下常表现为境界清楚的从表皮基底延伸到真皮层的肿瘤, 由增殖的立方形或汗孔样细胞组成, 伴有单一形态的卵圆形细胞核、高血管化间质、导管分化、偶尔形成囊肿, 明显小灶坏死、核分裂或透明细胞变。免疫组织化学示EP肿瘤细胞p63, CK14, CK5/6阳性, EMA, CK7局灶区域弱阳性, Ki-67增殖指数3%~5%; 肿瘤内导管结构CK19, CEA阳性, CK7, EMA弱阳性, 散在分布于表皮肿瘤巢的树突状黑色素样细胞S100阳性。**结论:** EP的发病率低并缺乏典型性临床表现, 临床误诊率高, 诊断主要依靠组织病理学, 免疫组织化学可辅助鉴别诊断。虽然本病为良性肿瘤, 手术切除可以治愈, 但少数长期存在的汗孔瘤有可能恶变, 因而可疑病例需长期随访。

[关键词] 小汗腺汗孔瘤; 临床病理特征; 免疫组织化学染色; 诊断; 鉴别诊断

Clinicopathologic characteristics of 32 cases of eccrine poroma

LIU Jun¹, WANG Wuqing², YUAN Chunyan¹, CHEN Yongqi¹, PU Wenlan¹, HONG Liang¹, XIE Yun¹

(1. Department of Pathology; 2. Department of Dermatology, Shanghai Minhang District Central Hospital, Shanghai 201199, China)

Abstract **Objective:** To explore the clinical and pathological features, diagnosis and differential diagnosis of eccrine poroma (EP). **Methods:** Clinical characteristics and pathological morphology were analyzed in 32 cases of EP, with immunohistochemical staining (3 cases), and review of the relevant literature. **Results:** EPs clinically presented as solitary flesh-colored or pigmented papule, plaque, or nodule with a smooth or verrucous surface, appeared most commonly on the extremities or limbs, followed by the trunk, head or face of middle-aged to elderly men and women. It was easily misdiagnosed as seborrheic keratosis, granuloma, pigment nevus, verruca, melanoma, etc. EPs histologically were well-circumscribed tumor composed of proliferative cuboidal or poroid cells with

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-31

通信作者 (Corresponding author): 刘军, Email: liuj2918@163.com

基金项目 (Foundation item): 上海闵行区科学技术委员会项目 (2014MHZ047)。This work was supported by Shanghai Minhang District Science and Technology Commission Project (2014MHZ047), China.

monomorphous ovoid nuclei, a highly vascularized stroma, ductal differentiation, occasionally cyst formation, visible focal necrosis, mitotic activity and clear cell change. It commonly extended from the basal epidermis into the dermal layer. Immunohistochemical staining showed p63, CK14 and CK5/6 were positive, EMA and CK7 focally and weakly positive, Ki-67 positive rate was about 3%–5% for the tumor cells, while CK19 and CEA was positive, CK7 and EMA weakly positive for tumor ductal structure, and S100 was positive for dendritic melanocytes scattered within intraepidermal tumor nests. **Conclusion:** Given the rarity of these neoplasms and lack of typical presentations, eccrine poroma is easily misdiagnosed as similar cutaneous lesions and correct diagnosis relies mainly on histopathology observation, as well as immunohistochemical staining is auxiliary in the differential diagnosis. Although the tumor is benign and can be cured by surgical excision, a few persistent poroma may turn malignant, so suspicious cases need long-term follow-up.

Keywords eccrine poroma; clinicopathological features; immunohistochemical staining; diagnosis; differential diagnosis

小汗腺汗孔瘤(eccrine poroma, EP)是一种向终末汗腺导管分化的良性皮肤附属器肿瘤, 传统上被视为小汗腺性肿瘤, 但也有些病例被认为起源于顶泌汗腺。汗孔分化肿瘤极为少见, 通常表现为手掌和足底的红斑或肉色结节, 这些特征与许多皮肤病变重叠, 而且恶性EP也可有类似表现, 因此有必要确切了解汗孔瘤的诊断特征。国内外EP相关文献报道很少, 国内大样本病例报道仅数篇, 且国外也多为个案报道。本文收集32例EP, 结合临床资料及相关文献, 探讨其临床病理特征、诊断、鉴别诊断及预后。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2010年9月至2018年12月上海市闵行区中心医院病理科确诊的32例EP患者的临床资料进行分析, 并对相应手术标本进行病理学检测。

1.2 方法

所有标本经4%中性甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μm厚切片, HE染色后在光镜下观察。免疫组织化学采用EnVision两步法。所用抗体CK14, CK5/6, p63, CK19, CK7, CEA, EMA, P53, Ki-67等均购自上海长岛试剂有限公司。染色设阳性及阴性对照, 操作步骤按说明书进行。

1.3 结果判定

诊断参考LeBoit皮肤肿瘤病理学和遗传学^[1]、阿克曼外科病理学^[2]和皮肤病理学与临床的联系^[3]标准: 肿瘤主要由增生一致的立方形基底样细胞或汗孔样细胞构成, 境界清楚, 从表皮

基底延伸到真皮层; 形成表皮内汗孔、有护膜的真皮上部导管或胞质空腔结构; 免疫组织化学阳性判断标准为p53, p63和Ki-67定位于肿瘤细胞核; CEA和EMA定位于细胞膜/质; CK14, CK5/6, CK19, CK7定位于细胞质。

2 结果

2.1 临床特点

32例EP患者占上海市闵行区中心医院8年间外科及皮肤科外检标本汗腺肿瘤的27.1%(32/118), 男女比为7:9, 发病年龄22~83(平均57.2)岁; 发生部位依次为下肢14例(右大腿、左大腿各3例, 右足跟、左足背、左足底各2例, 右腘窝、右小腿各1例), 上肢6例(左上臂2例, 左前臂、左腕、右手掌、左小指各1例), 躯干6例(胸壁、腹壁各2例, 右肩、左乳各1例), 头皮5例, 阴囊1例。病史1个月~30年(平均10.5年), 多表现为皮肤半球性丘疹、结节或斑块, 直径约1 cm, 有些病变因血管丰富且易于损伤而继发出血、感染。某些病变因伴显著的色素沉积而呈黄褐色、灰褐色, 甚至黑褐色。大多数无明显症状, 部分可伴有疼痛、瘙痒、渗出改变。临床均误诊为脂溢性角化病、肉芽肿、色素痣、疣、黑色素瘤或皮肤皮下肿物等, 均通过门诊或住院局部麻醉下手术予以切除治疗, 并经病理学检查确诊为EP, 术后电话或门诊随访无复发病例。

2.2 肉眼观

32例EP肿瘤最大径0.3~3.5(平均1.2) cm。表面呈灰褐色、灰黑色或暗红色(分别为22例、6例、

4例), 外形表现为孤立的隆起型结节或斑块、半球型丘疹或类圆形肉芽肿样结节(分别为24例、5例、3例), 界限清楚, 其中伴表面粗颗粒状9例、局灶溃疡渗出4例、突起带蒂4例、菜花分叶状1例、角质硬化1例, 切面灰白、灰褐色, 质中或质软。

2.3 镜下观

肿瘤由增生一致的较小非色素性立方基底样细胞构成, 与相邻表皮间界限清楚。肿瘤局限于表皮内(单纯性汗腺棘皮瘤)者(图1)5例, 另有2例(汗管棘皮瘤)肿瘤局限于表皮内, 呈集落

性生长及棘皮病样外观(图2)。肿瘤局限于真皮内(真皮导管瘤)者1例; 表皮真皮同时受累的典型汗孔瘤24例, 表现为肿瘤细胞替代部分表皮并呈宽柱状向真皮延伸; 肿瘤细胞巢索内多伴有灶状导管分化、囊肿形成或胞质内空腔, 分化的导管或囊肿腔内壁衬覆一层护膜样细胞及嗜伊红色胞质护膜; 肿瘤周边细胞核排列不呈栅栏状, 细胞间可有细胞间桥, 肿瘤细胞核小而规则, 胞质中等, 部分细胞富于糖原而呈透明细胞变(图3), 可见小灶坏死和核分裂象, 部分病例可见黑色素沉积, 周围纤维间质富于血管(表1)。

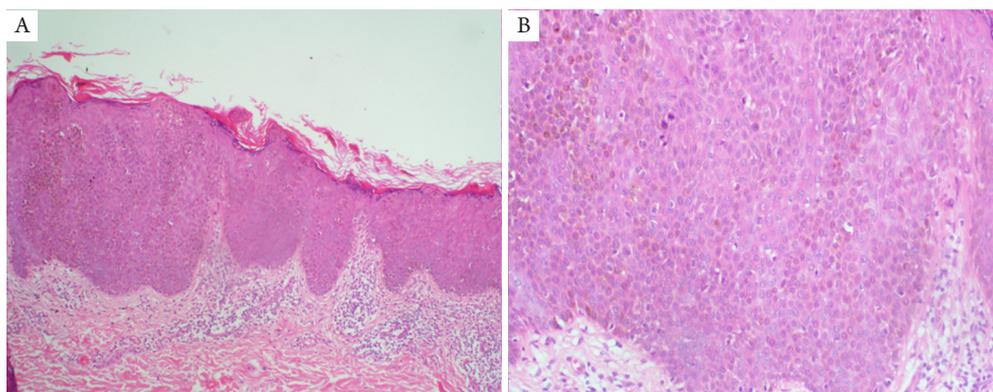


图1 单纯性汗腺棘皮瘤的组织病理学特征: 立方基底样细胞巢及棘皮病样表皮病变, 并伴有树突状黑色素细胞散在分布于表皮内肿瘤细胞巢(HE; A: $\times 100$, B: $\times 200$)

Figure 1 Histopathologic features of hidroacanthoma simplex: nests of cuboidal basaloid cells and an acanthotic epidermis, with dendritic melanocytes scattered within intraepidermal tumor nests (HE; A: $\times 100$, B: $\times 200$)

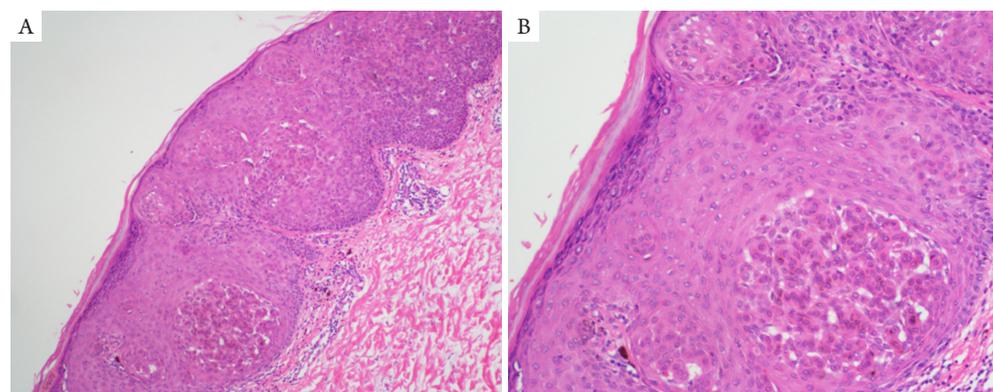


图2 汗管棘皮瘤的组织病理学特征: 表皮内界限清楚的立方基底样细胞巢, 伴有棘皮病样表皮病变及过度角化(HE; A: $\times 100$, B: $\times 200$)

Figure 2 Histopathologic features of syringoacanthoma: the sharply demarcated intraepidermal nests of cuboidal basaloid cells, with acanthotic and hyperkeratotic epidermis (HE; A: $\times 100$, B: $\times 200$)

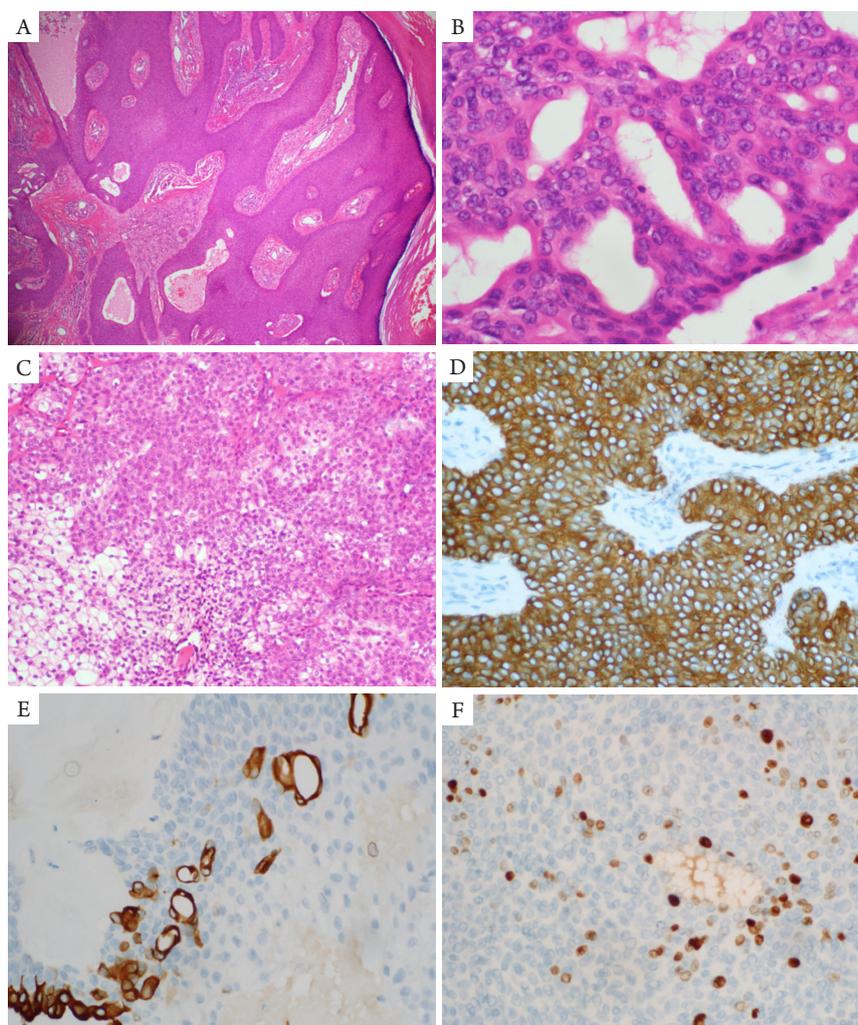


图3 典型汗孔瘤的组织学和免疫组织化学特点

Figure 3 Histopathologic and immunohistochemical characteristics of a classic poroma

汗孔瘤为实性、局灶伴有囊腔的肿瘤，与表皮相连并延伸至真皮层(A: HE, $\times 40$), 由嗜碱性汗孔样细胞和嗜酸性护膜细胞形成的导管或囊腔结构组成(B: HE, $\times 600$), 伴有不规则分布的透明细胞改变(C: HE, $\times 200$), 肿瘤细胞CK5/6染色阳性(D: EnVision, $\times 400$), 局灶导管分化的护膜细胞CK19染色阳性(E: EnVision, $\times 400$), 肿瘤细胞的Ki-67增殖指数约5%(F: EnVision, $\times 400$)

Poromas are solid and focally cystic tumours connected with epidermis and extended into the dermis (A: HE, $\times 40$), composed of basophilic (poroid) cells and ductal or cystic structures lined with eosinophilic cuticle (B: HE, $\times 600$), with clear cytoplasm change in an uneven distribution (C: HE, $\times 200$). The tumor cells stained positive for CK5/6 (D: EnVision, $\times 400$), focal ductal differentiation (cuticular) cells positive for CK19 (E: EnVision, $\times 400$), and Ki-67 positive rate was about 5% for the tumor cells (F, EnVision, $\times 400$).

2.4 免疫组织化学

在32例EP中, 3例行免疫组织化学检查, 结果显示: 肿瘤细胞CK14, CK5/6, p63染色均阳性, EMA, CK7染色部分区域弱阳性, Ki-67增殖指数3%~5%, Bcl2阴性, 肿瘤巢索内灶状导管分化及囊肿的腔侧及管壁护膜样细胞CK19, CEA染色阳性, CK7, EMA弱阳性, 散在分布的树突状黑色素样细胞S100染色阳性、

HMB45染色阳性或阴性(图3D~3F); HE染色切片中正常真皮组织小汗腺的导管上皮细胞比腺体分泌细胞染色深(前者胞质偏嗜碱性, 后者胞质嗜酸性), 小汗腺分泌部分腺上皮CK19, CK7, GCDPF-15染色强阳性, EMA, CEA染色弱阳性, 细胞间小管EMA染色强阳性, CK14, CK5/6, p63染色腺上皮阴性而周围肌上皮阳性; 真皮导管部分腺腔侧及管壁内层护

膜细胞CK19, CK14阳性, CK7局灶弱阳性, EMA, CEA弱阳性, CK5/6, p63阴性, 管壁外层细胞CK14, CK5/6, p63阳性, EMA弱阳性表达, CK19, CK7, CEA均阴性; 顶端汗管

内层护膜细胞CK19, CK14, CEA阳性, EMA弱阳性, CK7, CK5/6, p63阴性, 管周汗孔样细胞CK14, CK5/6, p63阳性, EMA弱阳性, CK19, CK7, CEA均阴性(表2)。

表1 32例EP的主要临床病理特征

Table 1 Main clinicopathologic characteristics of the 32 patients with eccrine poroma

临床特征	汗孔瘤(n=24)	单纯性汗腺棘皮瘤(n=5)	汗管棘皮瘤(n=2)	真皮导管瘤(n=1)
性别比(男:女)	0.714 (10:14)	1.5 (3:2)	0:2	1:0
年龄/岁	54.5 (22.0~82.0)	65.2 (54.0~82.0)	61.5 (60.0~63.0)	83
病变部位/[例(%)]				
下肢	10 (42.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
上肢	5 (21.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
躯干	5 (21.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
头颈部	4 (16.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
发病时间/年	7.51 (0.08~30.00)	3.80 (1.00~8.00)	1.63 (0.25~3.00)	30
病变大小/[例(%)]				
≥1 cm	18 (75.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
<1 cm	6 (25.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
外形/[例(%)]				
隆起型结节或斑块	18 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
半球型丘疹	3 (12.5)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
类圆肉芽肿样结节	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
颜色/[例(%)]				
灰褐色	16 (66.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
灰黑色	4 (17.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
暗红色	4 (17.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肿瘤组织分布/[例(%)]				
表皮及真皮	24 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表皮	0 (0.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
真皮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
基底细胞样立方细胞巢/[例(%)]	24 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
导管分化/[例(%)]	18 (75.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
囊性腔隙/[例(%)]	15 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
细胞透明变/[例(%)]	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
富于血管的疏松黏液样间质/[例(%)]	10 (41.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黑色素/[例(%)]	7 (29.2)	3 (60.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
核分裂象易见/[例(%)]	1 (4.2)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小灶坏死/[例(%)]	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表2 顶端汗管、真皮内导管、小汗腺及EP的免疫组织化学染色结果

Table 2 Immunohistochemical findings in the acrosyringium, intradermal duct, eccrine sweat glands and eccrine poromas

标志物	顶端汗管		真皮内导管		小汗腺		EP	
	管腔细胞	管周细胞	管腔细胞	基底层细胞	腺腔细胞	肌上皮细胞	巢索	导管及囊腔管壁细胞
CK14	+	+	+	+	-	+	+	+
CK5/6	-	+	-	+	-	+	+	+
p63	-	+	-	+	-	+	+	+
CK19	+	-	+	-	+	-	-	+
CK7	-	-	-	-	+	-	局灶+	弱+
CEA	+	-	弱+	-	弱+	-	-	+
EMA	弱+	弱+	弱+	弱+	+	-	局灶+	弱+
p53	-	-	-	-	-	-	-	-
Ki-67	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	3%~5%	3%~5%

3 讨论

小汗腺起源于胚胎表皮, 最初小汗腺规则分布于表皮基底的弯曲处, 第14~15周原始小汗腺的顶部抵达真皮深层并形成蟠管结构, 同时小汗腺上皮向上生长进入表皮, 第17~18周原始小汗腺形成管腔。小汗腺的导管和分泌部均衬覆2层细胞, 分泌部的2层细胞继续分化, 腺腔侧细胞分化为高柱状分泌细胞, 基底层细胞分化为分泌细胞或肌上皮细胞。妊娠第4个月手掌和足底最早形成小汗腺, 第5个月腋窝形成小汗腺, 其余皮肤的小汗腺最后形成。小汗腺位于真皮内, 或真皮与皮下组织交界处, 偶尔位于皮下组织。小汗腺分泌部呈蟠曲成团的管状结构, 含有3种细胞: 明细胞、暗细胞及肌上皮细胞。明细胞位于肌上皮和基底膜之上, 相邻明细胞的腔面细胞膜内折, 形成细胞间小管; 暗细胞位于腺腔边缘, 含有涎黏蛋白和高浓度蛋白质; 肌上皮细胞围绕在分泌管周围, 外周又由基底膜围绕。小汗腺排泄部分3段: 紧邻分泌单位的卷曲导管、真皮内直行导管及表皮内螺旋导管(顶端汗管), 开口于皮肤表面。卷曲导管和真皮内直行导管为狭窄的小管, 管腔裂隙状, 管壁衬双层立方细胞, 腺腔面细胞产生1层靠近腺腔面细胞膜的嗜酸性张力丝(护膜), 故又称护膜细胞, 外层细胞单行排列, 管壁无肌上皮细胞; 顶端汗管呈独特的对称螺旋状结构, 由单层腔面细胞和2~3层同心性排列的外层细胞构成, 管腔较真皮导管变大, 腔面细胞在表皮下2/3

部分保留护膜, 表皮近1/2水平胞质始出现透明角质颗粒, 在颗粒层水平已完全角化, 导管开口即汗孔处护膜消失代以角质环, 而管壁外层细胞又称汗孔细胞, 胞体大小较为一致, 胞质少, 可含黑色素, 胞核小而深染, 略呈圆或卵圆形, 细胞之间可见黑色素细胞, 其外围细胞变扁平, 细胞胞界明显, 可见细胞间桥。

EP是向终末汗腺导管分化的良性附属器肿瘤, 约占汗腺肿瘤的10%, 在所有原发性皮肤病变中的比例不足0.1%, 相对罕见, 加之类似表现皮肤病变较多而缺乏明显特征, 临床误诊的概率极高。EP病灶常位于肢端, 但身体任何部位皮肤均可发生, 多见于中老年人, 无性别及种族差异。本文32例EP占同期上海市闵行区中心医院皮肤汗腺肿瘤的27.1%, 比国内外文献[4-6]报道的10%~16%高, 可能与我们将几种少见亚型纳入诊断有关; 发病部位依次为四肢、躯干、头面部, 平均年龄57.2岁, 男女比为7:9, 与上述文献报道基本一致; 这些病例术前临床均误诊为脂溢性角化病、肉芽肿、色素痣、疣、黑色素瘤或皮肤皮下肿物等类似皮肤疾病, 术后通过病理学检查才明确EP的诊断。

EP病因及发病机制尚不清楚。研究^[7-8]发现: 肿瘤化疗后出现汗孔瘤或急性早幼粒细胞白血病化疗和骨髓干细胞移植后数年出现多灶性EP的爆发, 认为化疗药或其代谢产物可能积聚在汗腺和汗管中引起细胞损伤及修复、再生过程, 并可能通过cyclin D1, Rb, p53突变触发肿瘤转化。

Bosic等^[9]采用高通量下一代基因测序技术研究6例汗孔瘤和6例汗孔癌的50个肿瘤相关基因突变,发现汗孔瘤仅有少数几个基因突变但不包括TP53,而大多数汗孔癌存在紫外线介导的TP53突变并显示其肿瘤异质性,还发现部分汗孔癌存在肿瘤抑制基因(RB1, APC, CDKN2A, PTEN)和PI3K-AKT/MAPK信号通路相关基因(ABL1, PDGFRA, PIK3CA, HRAS, RET)的突变。还有研究^[10-14]发现:病灶部位陈旧创伤、疤痕、放射暴露相关的炎症和组织再生可能促进肿瘤发生,遗传倾向、多汗症、光化学损伤、放射性治疗、人乳头状瘤病毒感染、妊娠等因素也与肿瘤发生、发展密切相关。本组除1例患者30年前曾有患处皮肤外伤史外,未发现其他明显致病因素。

本文对3例EP行免疫标记发现CK14, CK5/6, p63在肿瘤细胞均有表达,同时在正常汗腺分泌上皮无表达,而在顶端汗管和真皮内导管上皮的外层细胞亦均有表达,结合EP细胞与上述小汗腺导管外层汗孔样上皮细胞形态相近,提示肿瘤可能起源于导管外层汗孔细胞。虽然汗腺分泌上皮周围的肌上皮也表达上述抗原,但因与EP细胞的形态有显著差异,其作为肿瘤来源的可能很小。肿瘤部分区域有EMA, CK7弱表达,同时汗腺导管外层细胞亦弱阳性表达,支持上述肿瘤细胞起源的观点。EP细胞巢索内灶状导管及囊肿的管腔及囊腔壁护膜样细胞及空腔细胞均有CK19, CEA表达, CK7, EMA弱表达,而小汗腺导管的内层护膜细胞亦有同样表达,这些组织结构和免疫特征提示EP内可能残存不成熟的汗管样分化,同时这些也能够作为重要组织病理学特点及免疫性标记而提示汗孔瘤诊断。本文也发现汗腺导管内层护膜细胞强阳性表达CK14,而该抗原在EP细胞亦强阳性表达,提示导管内层护膜细胞亦有可能作为EP的部分来源细胞,而最近亦有学者^[15]报道了2例主要由护膜细胞构成的汗孔瘤,这也印证了上述推断。笔者还发现汗腺分泌上皮细胞强阳性表达GCDFP-15,而该抗原一般表达于顶泌汗腺(大汗腺)及涎腺等组织的浆液性细胞,这或许提示外泌汗腺(小汗腺)与顶泌汗腺(大汗腺)有共同细胞起源的可能。而此前已有学者^[16]报道了人类腋窝存在所谓“顶外泌汗腺”:既有大汗腺样扩张的分泌部,又保留小汗腺分泌细胞间小管并有暗细胞,导管开口于表皮而不是毛囊。此外,部分EP病例肿瘤组织内存在S100和/或HMB45阳性的树突状黑色素样细胞,这可能与部分EP肿瘤组织内出现显著黑色素沉积有关^[17-18]。

EP有相对特异的组织病理学特征,结合相应临床表现、免疫组织化学染色及必要时行皮肤镜检查可以对其做出明确诊断。首先根据肿瘤组织的分布EP分为几种亚型:位于表皮内的单纯性汗腺棘皮瘤,位于真皮内的真皮导管瘤,表皮和真皮皆有累及的典型EP,以及罕见的汗管棘皮瘤。典型汗孔瘤表现为孤立、无蒂、肤色到红色结节,直径可达3 cm以上,通常无症状,外伤后易于出血。该型肿瘤起源于真皮上部小汗腺导管和末端汗管的外层汗孔细胞,肿瘤细胞替代表皮并呈宽柱状向真皮延伸,增生一致的小立方形汗孔样细胞与周围鳞状上皮截然不同、界限清楚,细胞核小而规则,胞质中等量,在糖原丰富的肿瘤中可形成透明细胞,常见灶状导管分化,偶尔形成囊肿,肿瘤周边细胞核排列不呈栅栏状,小灶状坏死以及分裂象可以见到,周围纤维间质富于血管^[14]。单纯性汗腺棘皮瘤比较少见,皮损表现为角化性红斑或棕色斑块,好发于老年人,起源于末端汗管的周围汗孔细胞,表现为在不规则棘层肥厚的表皮内分散的界限清楚的肿瘤细胞团块,这些细胞呈立方形、卵圆形或梭形的汗孔细胞样,肿瘤内可见导管形成和/或胞质内空腔,真皮内无异常改变^[19]。真皮导管瘤非常少见,表现为边界不清、肉色或红色坚实结节或丘疹,通常无症状,女性及老年人好发,起源于真皮上部汗腺导管壁外层细胞,表现为真皮中下部大的分叶状肿瘤,肿瘤细胞呈小的形态单一的立方形细胞,可见管腔分化、胞质内空腔或大的囊腔,小叶周边细胞更扁平、细胞核栅栏状排列不明显,表皮无异常改变。汗管棘皮瘤罕见,表现为集落性(克隆性)汗孔上皮增生,形成棘皮病样外观并伴表面显著角化^[20-22]。以上几个亚型大部分可以明确区分,但因为其细胞起源相似,有时在一个特殊皮损中可以看到两个或多个亚型重叠共存现象。有学者提出皮肤镜有助于EP的诊断,EP在皮肤镜下的特征主要包括血管周围白色交错区、黄色无结构区、乳红色小球和不清晰的血管以及末端钝圆的分支血管等^[23]。

EP主要应与以下疾病相鉴别:1)脂溢性角化病。好发于面、颈、手臂等阳光暴露部位,病灶为略微隆起的棕褐色或黑色斑丘疹,表面较光滑,有的似邮票状贴于皮肤表面。镜下常有过度角化,伴角质囊肿形成,病变基底部界限更清楚,无导管结构;其中,菌落型脂溢性角化病与汗孔瘤的汗管棘皮瘤型和单纯性汗腺棘皮瘤型更难于区别,三者均表现为Jadassohn表皮内上皮瘤

(肿瘤细胞巢位于表皮内, 并被正常角质形成细胞包绕)特征, 前者圆形肿瘤细胞巢由大小不等的基底细胞和鳞状细胞形成巢状或鳞状窝。2)基底细胞癌。好发于中老年人头面部, 病灶多为中心溃疡凹陷边缘隆起的斑块或结节, 镜下瘤细胞团边缘的瘤细胞排列呈栅栏状, 中心细胞类似基底细胞, 胞核多形性, 胞质少, 细胞内糖原很少或没有, 细胞间桥不明显, 间质常出现癌巢周间隙, EMA和CEA染色呈阴性。3)小汗腺汗腺瘤。多见于中老年头皮、躯干及肢体近端, 手足少见, 常为肉色或红棕色皮肤结节, 镜下肿瘤多位于真皮内呈结节状, 境界清楚, 有时与表皮相连, 肿瘤由3种细胞构成: 透明或浅染细胞, 胞质透明, 富含糖原, 核小, 胞膜清晰, 若肿瘤主要由这种细胞构成, 则称为透明细胞汗腺瘤; 鳞状细胞样细胞, 多角形, 核位于细胞中央, 胞质嗜酸性, 常形成漩涡状结构; 立方形或柱状黏液细胞, 细胞较大, 胞质嗜碱性颗粒状, 可形成小管或囊腔结构。几种不同细胞间常有移行。本文1例肿瘤局灶区域出现明显透明细胞改变, 但其他特征不符合汗腺瘤。4)毛母细胞瘤。发生于有毛皮肤, 头颈部常见, 儿童多见, 呈孤立或多发性小丘疹或结节, 镜下肿瘤细胞团位于真皮或皮下, 呈分叶状排列, 境界清楚, 肿瘤细胞为强嗜碱性基底细胞样, 常见由2层或2层以上的细胞构成的上皮条索及周围特化的乳头状间质小体, 肿瘤细胞团内可见大量黑色素细胞。5)小汗腺汗孔癌。为罕见的与EP对应的恶性肿瘤, 部分病例由汗孔瘤、单纯性汗腺棘皮瘤恶变而来, 亦有与汗孔瘤同时发生的报道^[24]。主要见于老年人, 临床呈疣状、结节状溃疡性斑块。肿瘤组织表现为胞质浅染的上皮细胞在表皮和真皮内形成巢索状结构, 肿瘤结节常为圆形, 界限清楚, 由多角形细胞构成, 可见细胞多形性、核形不规则、核仁显著、核分裂象多或出现异常核分裂象, 表皮内可见单个或巢状肿瘤细胞派杰样浸润, 部分病例可见真皮深部淋巴管癌栓, p16, p53染色常呈强阳性表达, CEA多阳性, Ki-67增殖指数高^[25-27]。6)汗管瘤。多见于女性颈部和面部, 呈多发性黄色丘疹结节, 镜下由簇状小导管构成, 导管衬覆两层上皮细胞, 有时呈逗点状。

Miura等^[28]研究发现: 37个在皮肤中特异表达的同源盒转录因子中, 同源盒转录因子EN1(homeobox transcriptional factor engrailed homeobox 1, EN1)在正常的小汗腺中表达, 而在

表皮角质形成细胞中不表达, 在顶泌汗腺、皮脂腺或毛囊中亦不表达; 对111例皮肤上皮性肿瘤行免疫组织化学检测发现小汗腺分化肿瘤包括所有9例汗孔瘤、7例螺旋腺瘤和6例汗管瘤均呈核阳性染色, 皮脂腺和毛囊肿瘤免疫阴性, 而在脂溢性角化病和鳞状细胞癌等表皮肿瘤中局灶阳性。因此在汗腺组织特异性表达的EN1或许有助于汗腺肿瘤包括汗孔瘤的组织病理学诊断。Takayama等^[29]发现: 富含亮氨酸的小分子蛋白聚糖家族(small leucine-rich proteoglycans, SLRPs)成员之一的Lumican在单纯性汗腺棘皮瘤、汗孔瘤、集落型脂溢性角化病及棘皮病型脂溢性角化病中阳性表达率分别为78.6%(22/28), 92.9%(26/28), 16.7%(4/24), 3.2%(1/31), 提示Lumican可作为鉴别汗孔瘤和脂溢性角化病的潜在标志物。Kurokawa等^[30]对1例单纯性汗腺棘皮瘤行免疫染色, 结果显示: 肿瘤细胞巢CK17, CK14阳性, 而CK1, CK8/18, CK10, CK18及CK19均阴性。Liu等^[31]对4例单纯性汗腺棘皮瘤进行研究, 结果显示: 肿瘤细胞CK14强阳性, 34 β E12阳性至强阳性, AE1/AE3及CK5阳性, MNF116弱阳性, CK1局灶阳性、CK10局灶弱阳性至阳性, 而CK7, CK16, CK17及CEA均阴性。Battistella等^[32]研究显示: 汗孔肿瘤(汗孔瘤15例、单纯性汗腺棘皮瘤9例、真皮导管瘤11例)肿瘤细胞CK5及CK14均阳性, CK1及CK10局灶阳性, CK77阴性。Shah等^[17]研究显示: 肿瘤细胞胞质表达细胞角蛋白CK5, CK14及癌胚抗原, 而上皮膜抗原(EMA)在肿瘤细胞膜和胞质均表达。本组对3例EP行免疫标记发现CK14, CK5/6, p63在肿瘤细胞均有表达, 肿瘤部分区域有EMA, CK7弱表达; EP细胞巢索内灶状导管及囊肿的管腔及囊腔壁衬膜样细胞及空腔细胞均有CK19, CEA表达, CK7, EMA弱表达。基于上述研究结果, 笔者认为CK14, CK5/6, p63, 34 β E12, CK17可作为EP的主要标志物, CK19, CEA, EMA可作为显示肿瘤内导管、腺腔分化的次要标志物。

综上所述, EP相对罕见, 临床表现复杂多样, 与其他皮肤肿瘤或瘤样病变鉴别困难, 组织病理学检查是主要的确诊手段, 必要时可选择免疫组织化学辅助诊断或鉴别诊断。本病为良性肿瘤, 手术切除即可治愈, 本组32例经手术切除治疗效果良好, 随访未见复发病例。少数长期存在的汗孔瘤有可能恶变, 因此, EP明确诊断后应尽早彻底切除, 可疑病例还需长期随访。

参考文献

- LeBoit PE, Burg G, Weeden D, Sarasin A. 皮肤肿瘤病理学和遗传学[M]. 廖松林, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 154-166.
LeBoit PE, Burg G, Weeden D, et al. Pathology and genetics of skin tumours[M]. Translated by LIAO Songlin. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 154-166.
- Rosai J. 阿克曼外科病理学[M]. 回允中译. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 140-145.
Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology[M]. Translated by HUI Yunzhong. Beijing: Peking University Medical Press, 2006: 140-145.
- Mckee PH, Calonje E, Granter SR. 皮肤病理学: 与临床的联系[M]. 朱学骏, 孙建方, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 1617-1627.
Mckee PH, Calonje E, Granter SR. Pathology of the skin, with clinical correlations[M]. Translated by ZHU Xuejun, SUN Jianfang. Beijing: Peking University Medical Press, 2006: 1617-1627.
- Pyllyer K, De Wolf-Peeters C, Marien K. The histology of eccrine poromas: a study of 14 cases[J]. *Dermatologica*, 1983, 167(5): 243-249.
- 姚华宁, 柳剑英, 苏静, 等. 汗孔肿瘤45例的临床病理分析[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(3): 179-183.
YAO Huaning, LIU Jianying, SU Jing, et al. Tumors with poroid features: a clinicopathologic analysis of 45 cases[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2015, 44(3): 179-183.
- 李英凤, 李小强, 郁敏, 等. 汗孔肿瘤25例临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(3): 170-173.
LI Yingfeng, LI Xiaoqiang, YU Min, et al. Tumors with poroid features: a clinicopathologic analysis of 25 cases[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2017, 24(3): 170-173.
- Valdebran MA, Hong C, Cha J. Multiple eruptive eccrine poromas associated with chemotherapy and autologous bone marrow transplantation[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2018, 9(4): 259-261.
- Fujii K, Aochi S, Takeshima C, et al. Eccrine poromatosis associated with polychemotherapy[J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92: 687-690.
- Bosic M, Kirchner M, Brasanac D, et al. Targeted molecular profiling reveals genetic heterogeneity of poromas and porocarcinomas[J]. *Pathology*, 2018, 50(3): 327-332.
- Kang MC, Kim SA, Lee KS, et al. A case of an unusual eccrine poroma on the left forearm area[J]. *Ann Dermatol*, 2011, 23(2): 250-253.
- Harvell JD, Kerschmann RL, LeBoit PE. Eccrine or apocrine poroma? Six poromas with divergent adnexal differentiation[J]. *Am J Dermatopathol*, 1996, 18(1): 1-9.
- 花志祥, 施健, 缪旭. 8例汗孔瘤临床及病理分析[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(3): 153-155.
- HUA Zhixiang, SHI Jian, MIAO Xu. Clinical and pathological analysis of eight cases with poroma[J]. *China Journal of Leprosy and Skin Diseases*, 2017, 33(3): 153-155.
- Moon J, Lee JS, Park HS, et al. Eccrine poroma with rapid growth during pregnancy: a case report and review of the literature[J]. *Ann Dermatol*, 2018, 30(2): 222-225.
- Sawaya JL, Khachemoune A. Poroma: a review of eccrine, apocrine, and malignant forms[J]. *Int J Dermatol*, 2014, 53: 1053-1061.
- Alegria-Landa V, Kutzner H, Requena L. Cuticular poroma: a poroma mostly composed of cuticular cells (cuticuloma)[J]. *Am J Dermatopathol*, 2018, 40(7): e104-e106.
- Sato K, Leidal R, Sato F. Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae[J]. *Am J Physiol*, 1987, 252: R166-R180.
- Shah AK, Shah AN, Patil SB. Eccrine poroma: Insights of its occurrence and differentials in the maxillofacial region[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2018, 22(3): 415-417.
- Ishida M, Kojima F, Hotta M, et al. Pigmented hidroacanthoma simplex: a diagnostic pitfall[J]. *World J Dermatol*, 2012, 1(2): 10-12.
- Furlan KC, Kakizaki P, Chartuni JCN, et al. Hidroacanthoma simplex: dermoscopy and cryosurgery treatment[J]. *An Bras Dermatol*, 2017, 92(2): 253-255.
- Rahbari H. Syringoacanthoma. Acanthotic lesion of the acrosyringium[J]. *Arch Dermatol*, 1984, 120(6): 751-756.
- Cribier B, Halna JM, Grosshans E. Mutilating syringoacanthoma[J]. *Dermatology*, 1994, 188(2): 145-147.
- Myskow MW, Gawkrödger DJ, O'Doherty CS, et al. Syringoacanthoma: an acrosyringial tumour[J]. *Dermatologica*, 1990, 181(1): 62-64.
- Marchetti MA, Marino ML, Virmani P, et al. Dermoscopic features and patterns of poromas: a multicentre observational case-control study conducted by the International Dermoscopy Society[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(8): 1263-1271.
- Abarzúa Á, Álvarez-Véliz S, Moll-Manzur C. Concomitant poroma and porocarcinoma[J]. *An Bras Dermatol*, 2017, 92(4): 550-552.
- Gu LH, Ichiki Y, Kitajima Y. Aberrant expression of p16 and RB protein in eccrine porocarcinoma[J]. *J Cutan Pathol*, 2002, 29: 473-479.
- Akalin T, Sen S, Yüçetürk A, et al. P53 protein expression in eccrine poroma and porocarcinoma[J]. *Am J Dermatopathol*, 2001, 23: 402-406.
- Suzaki R, Shioda T, Konohana I, et al. Dermoscopic features of eccrine porocarcinoma arising from hidroacanthoma simplex[J]. *Dermatol Res Pract*, 2010, 2010: 192371.
- Miura K, Akashi T, Ando N, et al. Homeobox transcriptional factor engrailed homeobox 1 is expressed specifically in normal and neoplastic sweat gland cells[J]. *Histopathology*, 2018, 72: 1199-1208.
- Takayama R, Ansai S, Ishiwata T, et al. Expression of lumican in

- hidroacanthoma simplex and clonal-type seborrheic keratosis as a potent differential diagnostic marker[J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36: 655-660.
30. Kurokawa I, Nishijima S, Kusumoto K, et al. A case report of hidroacanthoma simplex with an immunohistochemical study of cytokeratins[J]. *Int J Dermatol*, 2005, 44: 775-776.
31. Liu HN, Chang YT, Chen CC. Differentiation of hidroacanthoma simplex from clonal seborrheic keratosis--an immunohistochemical study[J]. *Am J Dermatopathol*, 2004, 26: 188-193.
32. Battistella M, Langbein L, Peltre B, et al. From hidroacanthoma simplex to poroid hidradenoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of poroid neoplasms and reappraisal of their histogenesis[J]. *Am J Dermatopathol*, 2010, 32: 459-468.

本文引用: 刘军, 汪五清, 袁春艳, 陈永其, 浦文兰, 洪亮, 谢蕴. 32例小汗腺汗孔瘤的临床病理特征[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2156-2165. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.009

Cite this article as: LIU Jun, WANG Wuqing, YUAN Chunyan, CHEN Yongqi, PU Wenlan, HONG Liang, XIE Yun. Clinicopathologic characteristics of 32 cases of eccrine poroma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(10): 2156-2165. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.10.009