

当代皮肤科新课题

—内脏恶性肿瘤在皮肤上的表现—

(美) Vladimir C. Andreev 原著

高玉祥 丁明伟 合译



中华医学会安徽省分会皮肤科学会
安徽省淮北市科学技术协会

一九八三年八月

267
248

目 录

I 内脏癌的非特异性皮肤表现	1
引言	1
瘙痒性复合征	2
全身性瘙痒症	2
荨麻疹	3
湿疹	3
红斑性皮肤病	4
离心性环状红斑	4
匍行性回状红斑	4
坏死松解性游走性红斑	5
渗出性多形红斑	6
结节红斑	7
急性发热性嗜中性白细胞皮肤病 (Sweet综合征)	7
红皮病	7
类癌综合征	8
色素紊乱性皮肤病	9
全身性黑变病	10
白斑病	10
白癜风	11
Peutz—Jeghers综合征	12
角化性皮肤病	12
黑棘皮病	12
脂溢性角化病 (Leser-Trelat征)	14
角化棘皮病	14
鲍温氏病	15
乳房外帕哲忒氏病	16
获得性鱼鳞病	16
掌跖角化病	17
持久性豆状角化过度症	18
副肿瘤性肢端角化病 Bazex	18
Nazzaro副肿瘤性综合征	19
由胶原代谢和血管性疾病引起的皮肤表现	19

皮肤炎	19
硬皮病	20
红斑狼疮	21
骨膜增生厚皮症	22
慢性萎缩性肢端皮炎	22
库兴氏综合征	22
血管性疾病	22
指缺血	23
游走性血栓性静脉炎	28
Weber—Christian脂膜炎(皮下脂肪坏死)	24
由转移性钙化所致的皮肤坏死	24
水疱和大疱性皮肤病	24
疱疹样皮炎	25
大疱性类天疱疮	25
寻常性天疱疮	26
Senear—Usher综合征	27
获得性大疱性表皮松懈症	28
大疱性红色苔藓	28
获得性迟发性皮肤卟啉症	29
伴染色体不稳定性和癌的遗传性疾病	26
Bloom综合征	29
Louis—Bar综合征(毛细血管扩张共济失调症)	30
Werner综合征	30
Wiskott—Aldrich综合征	30
Chediak—Higashi综合征	31
皮肤良性肿瘤和内脏癌	31
Gardner综合征	31
Hippel—Lindau综合征	31
多发性皮脂腺腺瘤和内脏癌(Torre综合征)	31
口粘膜神经瘤—髓性甲状腺癌综合征	32
Cowden氏病	33
结节性硬化症	83
痣样基底细胞痣综合征(Gorlin—Goltz综合征)	33
单侧痣	34
多中心性网状组织细胞病	34
色素性荨麻疹	35

皮肤附件的副肿瘤性表现	35
毛发	35
甲	36
皮脂腺	36
汗腺	36
粘膜的副肿瘤性表现	36
Plummer-Vinson综合征	36
Sjogren综合征	37
在内脏癌中病毒, 真菌和细菌性感染	37
带状疱疹	37
真菌性感染	38
细菌性感染	38
II 内脏癌的皮肤转移	39
一般病理学	39
发病率	39
年龄和性别	39
部位	40
临床特征	41
扩散的方式	43
组织学	44
预后	45
治疗	46
特殊病理学	46
乳房癌的皮肤转移	46
胃癌的皮肤转移	48
肺癌的皮肤转移	49
肾上腺肿瘤的转移	50
前列腺癌的皮肤转移	51
卵巢癌的皮肤转移	52
宫颈癌和子宫癌的转移	52
睾丸肿瘤的转移	53
结肠和直肠癌的转移	53
甲状腺癌的转移	54
胸腺肿瘤的转移	54
恶性黑色素瘤的转移	54
其他恶性肿瘤的转移	55

一、内脏癌的非特异性皮肤表现

引言

早在19世纪Darier即提醒人们注意到黑棘皮病这一皮肤病经常与胃肠道癌同时发生，以后陆续有许多其它皮肤病伴随内脏癌的报导，这样就奠定了所谓“副肿瘤性皮肤症状和综合征”这门学科的基础。

副肿瘤性皮肤病在其来源，发病机理，病因，发病率，临床表现等方面变化繁多，它们最显著的特点是即使酷似某个稔知的皮肤病时，总还是有些异常和特殊。不论在临床表现，病程，抑或在治疗效果方面。一个看来平凡的皮肤病在病程中出现这些特征时，总是要怀疑有否潜在性恶性肿瘤。

大量的副肿瘤性皮肤病是属于自身攻击性疾病，即假定作为一种自身免疫的病理机制所引起的疾病（系统性红斑狼疮，皮炎，大疱性类天疱疮等）。其它一些皮肤表现例如红皮病，回状红斑，搔痒—荨麻疹—苔藓样皮炎类皮肤病，变应性血管炎，游走性栓塞性静脉炎等大概属于变应性—过敏性疾病。针对着宿主自身组织例如肌肉，细胞间物质，结缔组织或者血管内皮的自身抗原乃是或由肿瘤所产生，或肿瘤毒素刺激靶器官所产生。在癌患者的血清内曾证实具有多糖结构的肿瘤特异性抗原。这些抗原显示与肌组织起交叉反应。同样地在癌患者，曾观察到补体结合性抗体，其滴价在去除肿瘤后下降（以病人本身肿瘤的浸出物作抗原）。在同一病人，采用肿瘤浸出物作淋巴细胞转化试验呈阳性反应。

遗传性机制在副肿瘤性皮肤病的发展中可以同样地起着作用。在Hovel—Evans综合征、Bazex肢端角化病、黑棘皮病和获得性鱼鳞病中，最可能是一个遗传缺陷在恶性病的影响下获得了完整的外显率和表现度。个体的因素在匍行性回状红斑中特别明显，在该病中不同组织和器官的癌起着病因和致病的作用。

存在着另一组副肿瘤性皮肤综合征，其遗传性疾病伴随着染色体不稳定性和癌，这些综合征包括Bloom综合征，Louis—Bar综合征等。它们均有大为增高的癌发病率以及染色体组的不稳定性，表现为归因于染色体分裂的染色体断裂增加。相当一大部份的非特异性皮肤表现是由于肿瘤或肿瘤所在的器官不正当地产生了激素或类激素物质所引起的。Herzberg胎毛性和终末性毛发过多症是这类皮肤病的一个典型代表。

最后，有着一组皮肤病，其中同一因素既是癌又是皮肤表现的原因，一个典型例子是砒中毒，它可引起内部癌，Bowen癌，角化过度症和脂溢性角化病。

有时候，肿瘤的组织学和位置在某些程度上决定着皮疹的形态，例如黑棘皮病几乎无例外地伴发胃肠道癌，而Bazex肢端角化病则见于上呼吸道肿瘤等等。

与大量癌患者作为对比，副肿瘤性皮肤表现还是相对地少见。甚至象匍行性回状红斑，Bazex肢端角化病，Wilkinson坏死松解性游走性红斑这样一些严格肿瘤特异性皮肤病均极罕见。对此曾提出几种解释：（1）必须几个致病因素的密切相互作用才能使一种副肿瘤性综合征得以发生。（2）由于副肿瘤性皮疹很象普通的皮肤病，所以很少被识别为癌依赖性皮肤病。（3）内部癌有时仅在死亡后才得以发现。

肿瘤诊断方法的改进以及更长时间存活期望有助于更好地了解副肿瘤性皮肤表现。曾描述了一些新的副肿瘤性皮肤综合征。质疑的问题已经如此众多成为难以全面涉及，许多国际性会议和讨论会曾将此问题列为主要论题。副肿瘤性皮肤反应的研究已大大地丰富了关于肿瘤—宿主之间关系的知识。同时在无症状型恶性肿瘤中的副肿瘤性皮肤病，假使能被识别的话，就给病人在肿瘤尚能治愈的阶段一个手术或治疗的机会。

我们怎样才能决定一种皮肤病是肿瘤依赖性以及二者的相联并非偶然巧合呢？唯一无法驳倒的证据是除了外科手术或放射疗法去除肿瘤而无其它任何治疗的情况下，皮肤病消失，而在肿瘤复发或肿瘤转移蔓延以后，皮肤病再现。但是未必完全可能对所有的病人都应用这些标准；许多内部癌证明无法手术或无法治愈，另些病人在手术后没有复发或转移，等等。因而曾假定了一些先决条件，归纳如下：（1）在肿瘤和皮肤病之间有着一种合理的时间关系，即皮肤病与肿瘤同时或前后不久开始呈现。（2）皮肤病和肿瘤平行发展。（3）从理论上来说，皮肤病可由肿瘤生长面引起的免疫性，变应性，中毒性或内分泌紊乱所致。（4）有着一种业已证实的遗传关系，例如由单基因引起的角化过度和食道的上皮化生。（5）有着一种已确立的统计学关系，例如在肿瘤特异性皮肤病（黑棘皮病，匍行性回状红斑，Bazex肢端角化病等）的情况内。

虽然曾作了许多尝试，但至今尚没有一个为人们普遍接受的基于发病机理的可用分类法。在本书中我们采用了一种简单的基于形态学的分类法，当然它并不能涉及到全部副肿瘤性表现，虽则如此，不能仅凭此理由而拚弃它，下面我们将分别讨论以下几组皮肤病：（1）搔痒性复合征（搔痒症，荨麻疹，湿疹类及有关皮肤病），（2）红斑性皮肤病，（3）色素紊乱性皮肤病，（4）角化性皮肤病，（5）由胶原代谢和血管性疾病引起的皮肤表现，（6）水疱一大疱性皮肤病，（7）遗传性疾病，伴同染色体不稳定性和癌，（8）皮肤良性肿瘤，伴同内脏癌，（9）皮肤附件的副肿瘤性表现，（10）粘膜上的副肿瘤性表现，（11）在内脏癌中病毒，真菌和细菌性感染。

搔痒性复合征

全身性搔痒症

早在上个世纪人们已认识到内部癌可以引起全身性搔痒症，Darier曾强调指出50岁以上者以往从未主诉搔痒而突然出现搔痒性复合征时，强烈地提示内脏癌，因

而必须检查有无隐匿性恶性病。从那时起,曾多次集中注意力于搔痒症。但是在内脏癌内搔痒的性质变化极大,通常中等度搔痒多于严重的搔痒,并且搔痒程度随时变化,当严重时可有烧灼感。Wickham曾描写他的一位病人为重症痒疹。好发部位是胫前,大腿内侧,上胸、肩和上肢伸侧,在少数情况下可为全身性。搔痒可以改变部位或者局限于一个部位上。曾报导在宫颈癌的病人出现外阴搔痒,在直肠或乙状结肠癌的病人出现肛门搔痒。最具特征性的是伴脑肿瘤的鼻孔搔痒。作者曾观察到在77例脑肿瘤中,6例有鼻孔搔痒。这是一种剧烈和持久的搔痒,迫使病人几小时内不断搔抓。这种特殊性质的搔痒从不见于其它恶性病,也不见于中枢神经系统的非恶性病,因而可视为晚期脑肿瘤的特定症状。

在搔痒的严重性,持久性和恶性肿瘤的部位之间没有相互关系。不同强度的搔痒曾见于伴发肺、胰腺、宫颈、鼻咽部、乳房、胃、结肠、前列腺癌、骨肉瘤、脑肿瘤等。搔痒的强度和范围并不与肿瘤的大小有关。搔痒可以是无法手术的癌的症状,也可以是早期症状,出现于任何其它症状以前,它是一种预后不良的症状。

在发现潜在癌以前搔痒可存在数月或几年令人推测若干癌可长期逗留在局部。

正象Cormia所强调那样,伴癌的搔痒仅很少或者完全不受局部或全身性不同止痒药治疗的影响。唯一有效的疗法是去除或阻碍潜在性癌。如果以后出现复发或转移蔓延,照例在先前受累部位恢复搔痒。搔痒的复发可以构成癌再活化和进展的唯一证据,以及照此乃是一个重要的先兆症状。

通常皮肤上没有可见的损害,当搔痒严重时,可有抓痕,结痂的丘疹,湿疹,豆状丘疹和色素沉着,久病时可有苔藓样变。

照例如果搔痒广泛和慢性,特别是缺乏任何其它皮肤病时,很可能有着潜在的恶性病。

荨麻疹

Urbach曾观察到患内脏癌的病人有顽固性荨麻疹,并且仅在去除肿瘤后才得以改善。可是荨麻疹在诊断价值上是那样地非特异性,以致通常很难说荨麻疹和癌的伴发并非巧合。荨麻疹曾见于伴同胃、肺、卵巢、乳房癌,特别是水泡状胎块的病例。

湿疹

在许多患肺、胃、前列腺癌的病人曾见到湿疹和湿疹样损害。斑块常为急性渗出和痂性。最常受累的部位是前臂和小腿的伸侧,但可见于任何部位上。湿疹和癌二者的伴发并非总是清楚的,有时不顾肿瘤的情况如何,湿疹在适当治疗后消失,从而令人推测巧合多于因果关系。

至今尚不能决定在癌肿中促搔痒性代谢物的性质,但是看来搔痒似乎是由肿瘤细胞和肿瘤细胞碎屑的抗原作用所致。另一假说是搔痒乃由于一种自身免疫反应所引起,在身体他处细胞溶解产物释放或者激活实际地引起搔痒的一些物质。

脑肿瘤患者鼻孔搔痒显然地属于另一种发病机制,它仅见于晚期脑肿瘤,侵入到第四脑室的低部和丘脑下部。搔痒可能是由于搔痒中枢去抑制的结果,而在正常情况

下搔痒中枢是受抑制的。

红斑性皮肤病

红斑性皮肤病及皮疹是相当常见的副肿瘤性表现，它们变化极多，其中某些例如多形红斑和结节红斑是非特异性的，没有诊断意义，反之另些例如匍行性回状红斑和坏死松解性游走性红斑肯定伴发肿瘤，约100%。

离心性环状红斑

很少伴内脏癌，迄今报导不超出10例，内1例伴来自表皮囊肿的皮肤癌，1例伴支气管的类癌瘤。临床上皮疹为离心性进行性环状红斑，导致环状和多环状形态。边缘具疤痕疙瘩样硬度，外侧较陡向正常皮肤倾斜，内侧向内逐渐低斜。中央色淡，轻微脱屑和色素沉着。皮疹可在恶性肿瘤的其它症状之前，同时或以后出现。组织学显示真皮上部和中部的血管周围致密的淋巴细胞浸润，也可有少数较大的单一核细胞和嗜酸性白细胞。在某些细胞中。组织学显示变应性血管炎，推测为一种抗原抗体反应。Shelley指出图状红斑，当与内部癌同时出现时。可能反映对肿瘤自身敏感所引起的一种皮肤变化。

匍行性回状红斑

Gammel于1952年报告了一例特殊类型的图状红斑，他命名为“匍行性回状红斑”，伴同乳房癌。以后有许多新的病例报告。所有患者的皮肤病均伴同内部恶性病。在几乎所有既知的病例中，临床表现千篇一律，与Gammel描述者或多或少类似。皮疹侵犯整个躯干、四肢、颈、为红色到棕红色豆状丘疹以及钱币状，或较大的环状，回状或匍行状损害。与红斑紧密相联者为一条精细的色素沉着带以及一个不连续的颈圈状脱屑。较小的环被较大的环所围绕，形成一种非常奇特的临床表现，曾比喻为以小石投进水池后形成的旋涡，木板上波浪纹或“英国花边”。边缘坚实，以惊人的速度变化。鳞屑局限于仅在活动进展的边缘上，呈细薄糠秕样，但也可见到较大的薄片。在某些患者，皮疹与玫瑰糠疹相似，在少数情况下，本病伴有搔痒，掌跖角化过度等。

组织学检查显示在真皮上部和中部许多扩张的毛细血管，血管内皮细胞肿胀，向管腔凸出。血管周围的浸润是主要由淋巴细胞和嗜酸性白细胞所组成，以及一些活性成纤维细胞在一个稍微水肿的区域内。在个别患者，有着显著的嗜酸性白细胞增多，表皮呈中等度棘层肥厚和角化过度，部份地在毛囊。形成角质栓。

伴发匍行性回状红斑的肿瘤有不同的组织学结构和位置。曾见到乳房和胃的腺癌、肺燕麦细胞癌，脑肿瘤、肉瘤、多发性骨髓瘤等。Thivolet等发现到1970年为止已报导的匍行性回状红斑19例中，7例有肺癌，6例女性生殖系癌。

在多数病人皮肤病与肿瘤的症状几乎同时出现。在少数情况皮疹出现在肿瘤症状以前，或者成为转移扩散的一个标志。

Curch、Gammel、Sneddon以及Skolnik和Mainman曾报导在外科切除恶性肿瘤以后，皮疹退行直到完全消失。

曾有报告匍行性回状红斑伴同其它副肿瘤性表现者,Leavell等的病人在疾病初时有荨麻疹和典型的离心性环状红斑,以后为水疱及大疱,最后为典型的匍行性回状红斑。Saikia等报告一例图状红斑合并大疱性类天疱疮。Touraine等曾报告在同一病人出现匍行性回状红斑和全身性鱼鳞病。

在同一病人身上出现二种副肿瘤性综合征是一种少见和迷人的事情。最常见皮肤表现伴同内分泌(几种激素的不适宜分泌)或神经性(周围神经病和小脑萎缩)付肿瘤。这些结合证实了恶性病在许多皮肤、神经、内分泌疾病的发生上的重要性。

伴恶性肿瘤的图状红斑(离心性环状红斑,匍行性回状红斑等)并非肿瘤细胞侵入皮肤的结果。组织学显示一种抗原抗体反应的迹象。类似变应性血管炎。Shelley Grace, Dao以及Gurtis等曾证实对伴同皮肤上血管反应的内部肿瘤的自身抗体的产生。1名病人的皮肤试验对肿瘤浸出物呈阳性反应,以及肿瘤细胞实在地结合在环状损害内。基于上述证据,可以接受图状红斑的发生是属自身免疫机制的假说。

坏死松解性游走性红斑

1967年Church和Crane描述了见于一名61岁妇女糖尿病患者的罕见皮疹,14周后尸检时发现胰腺体岛细胞癌伴广泛性转移。作者等提到在1942年Becker等曾描写过一个相似的病例。McGavran等曾报告一名42岁女性糖尿病患者,过去曾发现胰腺尾部癌,经手术切除。患者有持久性皮疹,累及手足、会阴,但未能作出特异性诊断。在1971年Wilkinson曾介绍一名55岁轻型糖尿病妇女,有着与Church和Crane病例相类似的皮疹,因而推测可以诊断为胰腺恶性肿瘤。剖腹时果然见到肿瘤,死亡后显示胰腺头癌伴低腰椎部许多转移。对于这个伴有假性大疱形成的缓解的慢性环状皮肤病,Wilkinson建议命名为“坏死松解性游走性红斑”,这一病名已受到普遍接受,Sweet于1974年诊断了一例,该患者接受了手术,外表上治愈。本书作者曾观察到一名患者具有典型的皮肤损害,正象Church和Crane、Wilkinson和Sweet所报告的那样皮疹。在前腹壁上有一个手术后疤痕,患者诉说几年前曾接受过手术,但不知道为什么接受手术。进行了剖腹术,发现胰腺 α 细胞癌的复发。几位作者曾确立胰腺岛细胞瘤是高血糖素分泌性的。

正象Sweet所强调那样,看来这个象浅部烫伤具水疱形成倾向的奇特的皮肤病,特别累及腹股沟,会阴、四肢、伴血浆高血糖素量升高,是一个真真独立性疾病,可以从临床上和组织学检查来鉴定的,并且特异性地伴发胰腺癌。所有已报导的病例全是女性。

临床表现是由一些丘疹和不同期的水疱所组成,每一个皮损具向外扩展的倾向形成一个环状或回状损害。皮损侵犯躯干、腹股沟、会阴、臂、腿。随着疾病的进展,皮疹侵犯新的部位,相互融合形成浅部烫伤的浅部坏死片。Sweet曾观察到腿部的皮损以及呈带状交叉在每一足背上。好象与拖鞋上部相接触所引起的那样。在多数病例,皮肤显示一种融合的渗出性红斑,以及腹股沟和臀裂的渗出性擦烂,延伸到耻骨上部。大腿、躯干、上臂显示图状和环状红斑,在边缘上有表浅浆液性疱。

Wilkinson发现上述基本模式可能在摩擦、潮湿、和重力的影响下三方面发生变化。最特征性一种变化是环状损害，中央皮肤正常，边缘潮红，隆起，有几个毫米厚度。这种模式最常见于大腿及生殖器旁区。在第二种变异，于斑块在取得向周围扩散的时间以前，在斑块的中央出现表浅性表皮分离，形成痂，然后原位分离。在受压和摩擦部位上可发生表浅的大疱。在第三种变异，皮疹呈更奇异的形状，一个损害迅速与另一个损害迭合或相接。

在个别患者，舌部疼痛、光滑、有光泽、朱红色。照例，皮疹伴有轻度糖尿病，血色正常性贫血和体重迅速下降。在Sweet的病人，去除胰腺肿瘤导致皮肤病的完全消失。

在病理组织学方面，本病的特征性变化局限于表皮内，早期有中等度棘层肥厚和细胞间水肿，以后小水疱形成，很薄的疱顶由外表看来形成不良的角蛋白所组成。也曾观察到表皮浅层的表皮内水疱，没有棘层松解。颗粒层消失，在早先存在的角层下有一薄角化不全层。坏死松解的最初征状出现于表皮生发层的上部。在真皮上部，可见轻度多形的炎症性浸润伴同血管扩张。

在所有已报导的病例，本病均伴同 α 胰岛细胞肿瘤，例外者仅一例。

胰腺癌很少记载伴发皮疹，至今有三种类型的副肿瘤性皮肤病，特异性地伴同胰腺肿瘤：在外分泌性胰腺实质的腺泡细胞癌内的Wefer—Christian脂膜炎，在 α 岛细胞癌内的坏死松解性游走性红斑，以及移行性血栓性静脉炎。在涉及到坏死松解性游走性红斑的范围内， α 细胞癌（或者它对胰腺部份可能有的某些继发性破坏作用）能够诱发一种特异性和外表看来纯粹表皮变化的机制尚不清楚。本书作者在一名患者身上确立了对高血糖素的皮肤过敏性，但是斑试所产生的皮肤荧光在临床上和组织学上完全不同于坏死松解性游走性红斑。

Thivolet等见到坏死松解性游走性红斑在一名慢性胰腺炎患者。这个观察说明本综合征并非一定是纯粹的副肿瘤性表现。这些作者认为高血糖素过多是皮肤变化的原因。

Wilkinson强调当本病出现于有糖尿及光滑舌的中年患者时，进行剖腹探查肯定是无非议的。这样就给患有特别无症状型恶性病的病人于早期进行根治手术的机会。

渗出性多形红斑

在内脏癌患者很少出现多形红斑。发病急，出现播散性丘疹，丘疱疹，大疱或多形性皮疹，主要侵犯面及四肢。常有典型的虹膜状损害，但是皮疹可以极不典型，造成很大的诊断困难直到发现恶性肿瘤。

曾见多形红斑伴同胃，乳房，肺，舌癌和肉瘤。Davis和Pack的一例，在外科手术切除肿瘤以后。皮疹接着很快消失。多形红斑通常出现在癌的晚期。但亦有报告恶性肿瘤一直未被发现直到死后的病例。

在副肿瘤性多形红斑的发生中可能涉及几种发病机制。在一些病人，皮疹与每一

疗程的 X 射线治疗同时发生。这样提示可能系肿瘤分解作用。在某些病例, 肿瘤看来未必是皮疹的主要原因。支原体属或链球菌感染(特别在肺中癌)以及药物过敏是重要因素。

Ernst—Fuchs 综合征和 Bekcet 综合征伴发肿瘤是不可靠的和基于不充分的证据上的。Proppe、Lemmke、Schreck、Frukwald 及其它作者曾有一些病例报告, 但是看来这些病例更象有重迭的病毒或支原体属感染。

结节红斑

看来内部器官的肿瘤应列入在与结节红斑发生有关的疾病的名单中。结节红斑伴发内部癌时, 对治疗不奏效并且复发。主要见于女性生殖器癌。Cormia Domonkos 在晚期转移癌内曾有报告。在一名病人经外科手术切除癌成功以后, 皮肤病完全消失。

看来可能在癌患者形成抗肿瘤的体液性抗体, 这些体液性抗体形成免疫复合物, 后者沉积在皮肤血管周围。这大概是在恶性病中结节红斑的发病机制。

急性发热性嗜中性白细胞皮肤病 (Sweet 综合症)

急性发热性嗜中性白细胞皮肤病的四个主要特征包括发热, 四肢, 面颈部隆起的疼痛的红色斑块, 多形核白细胞增多, 以及由成熟的多形核白细胞组成的致密的真皮部浸润。

一半以上的病例是在呼吸道感染后 1—3 周内发病, 皮损对系统性皮质类固醇奏效。但对抗菌素无效。

在个别患者发现恶性肿瘤, Shapiro 等报告一例伴睾丸胚胎细胞癌, Matta 等所报告的 5 例中 2 例有急性白血病, Greer 等提及的 3 例中 2 例发现转移性腺癌。目前尚不能对本病与恶性肿瘤伴联关系作出评价。鉴于在转移性疾病存在时皮损消退, Greer 等认为二者可能是巧合。

红皮病

红皮病在内脏癌中要比在淋巴网状细胞肿瘤中远为少见, 曾报导它伴发肺, 食道, 宫颈, 乳房, 前列腺, 甲状腺癌或腹部肿瘤。

曾描写过几种临床类型, 在一组病人, 红皮病开始时为单个或多个搔痒性斑片, 逐渐播散扩大直至大部分皮肤受累。在另些病人, 开始为皮肤弥漫性全身性潮红, 增厚, 很象蕈样肉芽肿或何杰金氏病中的剥脱性皮炎。在某些病人, 主要是脱屑, 达到如此的程度给人第一个印象是银屑病性红皮病。Levin 和 Wertsching 观察到一名纵隔肿瘤的患者出现毛发红糠疹型红皮病。Marshall 的一名病人患胃癌, 红皮病象 Sezary 综合征, 在周围血中有非典型单核细胞(畸形细胞)。伴有症状可包括脱发, 搔痒, 色素沉着过度, 掌跖角化过度。

红皮病主要见于肿瘤晚期及转移, 它的出现预示死亡来临。但是在少数病人, 剥脱性皮炎出现在肺癌的全部症状以前。

类癌瘤综合症

红斑或潮红以及毛细血管扩张是类癌瘤综合症的特征。

类癌瘤是少见肿瘤,来自分泌性细胞,后者正常地见于肠和支气管的粘膜下层内。组织学方面,这些细胞和肿瘤可藉对银盐(嗜银性)和铬盐(嗜铬性)的亲合力而加辨认。类癌瘤及其转移产生内分泌活性物质,特别是5羟色胺(血清素),它释放到血流内产生了类癌瘤综合症。

类癌瘤的最重要原发部位是阑尾和回肠,但亦曾见于胃,大肠,胰腺,卵巢和支气管。大多数类癌瘤是缓慢生长的损害,保持良性,偶为剖腹术或死亡后检查所发现。但是约2%的类癌瘤将迟早变为恶性,转移,并且产生一个所谓恶性或功能性类癌瘤的临床综合症的特征。

在本综合症内四个重要器管或系统最常受累:肺,心,胃肠道,皮肤。这里我们仅述及皮肤症状。

类癌瘤中皮肤表现可以是最初的征状,主要是属于以下四种类型之一:(1)阵发性血管舒张性紊乱(潮红),(2)毛细血管扩张和持续性红斑,(3)硬皮病样变化,(4)色素沉着过度 and 糙皮病样综合症。

最常见的症状是皮肤潮红,它是短暂的,局限于面,颈,躯干的邻近部位和上肢,偶而巩膜也可受累,变红。皮肤潮红可播散扩大到整个皮肤表面。每次发作时,面及上胸部皮肤发热,僵硬,肿胀。可有不同程度的发绀,在鲜红或紫红色弥漫性潮红的区域内呈青紫点。当发作消退时,红斑具斑片的特征。褪色向周围扩展,留下一个回状和匍行性皮损,令人想起荨麻疹的一种形态。新的潮红可以偶而跟着发生或者每天多次发生。在一名支气管类癌肿的病人,皮疹属离心性环状红斑型。

Kierland等研究了皮肤潮红的组织学特征,他们观察到静脉和毛细血管的扩张和充血,有时管壁增厚,包括小动脉在内,水肿和慢性炎症。

皮肤潮红发作可持续长达30分钟,然后犹如起病那样突然地消失。发作可由某些食物,香料,酒精,药物和情绪激动而促发Ruhrmann和Feigel曾观察到面部红肿持续几个小时之久,初时皮疹被认为是丹毒,以后被认为是血管性水肿。

在长期发作之后,皮肤变化可变为持久性并产生面部毛细血管扩张。患者犹如患红细胞增多症呈多血性,但血象正常。Rosenbaum等将类癌瘤中面部持久性改变特征化为特发性毛细血管扩张症。看来由Scholte描写的“毛细血管扩张性血管瘤”,Postma描写的“扩散性扁平血管瘤”都是类癌瘤的持久性后遗症。

为了完整起见,这里也将描述一下类癌瘤中其它的皮肤变化。

Asboe-Hansen和Zarafonitis等曾观察到功能性类癌瘤综合症伴发硬皮病。硬皮病局限于小腿。表皮干燥,光滑,发亮和萎缩,而真皮发硬。皮肤与筋膜紧密粘连。皮肤呈淡黄色或淡红色。硬皮病样变化在其它部位未被发现。

在晚期类癌瘤中全身性下水肿可能是由于右侧心衰,低蛋白血症,肾损害所引起的。但是在某些程度上,它也可能由于肿瘤的内分泌功能所引起,以及5羟色胺在

真皮纤维化和硬化中可能起着病理性作用。

个别患者发生一种糙皮病样皮炎。Peterkin和Mac Millan曾观察到皮肤与口腔粘膜糙皮病样变化,以及与扁平苔藓无法区别,稍微象重金属或阿的平产生的药疹的一种皮疹。

Gastello和Lynch的病人开始时皮肤的变化为手背及大腿的上内侧烧灼性红色皮疹。以后在上述部位发展为对称性,分界清楚的,脱屑性色素沉着性损害。在某些部位,损害内表皮脱屑,留下红色剥露的基底。四周部位潮红,有散在的脓疱以及糜烂性口角炎。采用烟酰胺导致糙皮病样皮炎迅速痊愈。

糙皮病样皮炎和类癌瘤的病发生联系已完全确立。在类癌瘤综合征内,功能性肿瘤细胞通过将色氨酸代谢转向5羟色胺和偏离烟酸从而间接地抑制内生性烟酸生成。在类癌瘤综合征内常有的厌食和腹泻,通过降低食入和吸附量,减少了外生性烟酸的可用性。内生性和外生性烟酸的可用性减少偶而导致糙皮病发生的组织烟酸水平低下。

伴发类癌瘤综合征的其它皮肤表现为前额和头皮的皱折状厚皮症,唇和口粘膜发绀,趾甲白色带等。

外科手术切除类癌瘤通常导致皮肤症状逐渐消失。

照例,类癌瘤的早期皮肤症状被认为是荨麻疹,更年期功能紊乱,情绪激动等。果然,功能性内癌瘤是一种少见的肿瘤,但应该记住在反复的皮肤潮红,持久性毛细血管扩张和糙皮样皮炎中它是一个可能的潜在原因。

复盖着恶性肿瘤的毛细血管扩张症极为罕见,Primack报告很具论证性的一例:

一名37岁的男性注意到胸壁右侧有一个7 X 7厘米的肿块,进行了部分活检,显示间变癌。进一步的检查未发现原发癌的来源。活检后不久,在肿瘤切除的部位上发生红斑,逐渐成为不断增大的毛细血管扩张性,但停留集中于肿瘤去除的部位上。皮肤活检显示毛细血管扩张,没有肿瘤浸润的证据。

毛细血管扩张性反映的缘故尚不知道。Folkman等描写一种肿瘤血管生成因子,他们强调这种因子增加血管生成进入肿瘤。在Primack的病人,肿瘤部分切除后,出现毛细血管扩张。Primack认为在血供应断裂后,肿瘤血管生成因子的增加能够引起局部血管反应。

色素紊乱性皮肤病

色素性变化很少作为原发性副肿瘤性表现而出现,通常它们是继发性的一持续性搔痒,大疱性皮肤病中病损后色素沉着—或者它们是一种副肿瘤性综合征的一个部分,例如在类癌瘤综合征内糙皮病样色素沉着,获得性鱼鳞病内色素沉着过度,皮炎,黑棘皮病等。

原发性色素紊乱性皮肤病主要地见于伴发垂体或脑肿瘤,恶性黑色素瘤以及在Peutz—Jeghers综合征内。

在Cushing综合征患者出现弥漫性色素沉着对垂体癌具高度的指示意义,特别如果伴同蝶鞍增宽时。

在脑肿瘤中曾观察到几种类型的色素沉着。最常见的色素沉着过度是属于黄褐斑型。它局限于面部皮肤，在少数病人乳晕及生殖器部位也受累，为前额和颊部对称性灰褐色斑片。伴脑肿瘤的黄褐斑型色素沉着并不少见，Andreev和Petkov在77名病人中见到5例。

另一类型的色素沉着是所谓“褐色线”。首先报告者为Andersen和Wernoe，Haxthausen见于脑肿瘤和中枢神经系统其它疾病的患者。以后另些作者也有发现，为淡褐色带，约一厘米宽，局限于前额，有时呈弧状或环状，叫做前额褐色环。

脑肿瘤患者面部色素沉着过度照例伴同脂溢性皮炎，特别在鼻唇沟处。

伴脑肿瘤的色素性紊乱对各种治疗均极难奏效，甚至在切除肿瘤成功以后皮损也很少完全消退。

有几种假说或多或少属推测性的试图解释脑肿瘤中的色素沉着过度：刺激细胞外间隙中酪氨酸中间物质转化为黑色素，刺激酪氨酸酶的活性，当垂体或丘脑受累时MSH（促黑素细胞激素）生成紊乱，累及中脑及植物中心的精密局限部位等等。

全身性黑变病

伴同转移性恶性黑色素瘤的全身性黑变病（黑皮病）并非罕见，已知经充分研究者约15例。

在恶性黑色素瘤中弥漫性黑变病的特征是一种奇异的深灰色或灰褐色。典型的金属色泽主要见于面部。在身体上半部色素沉着过度更为严重。黑变病继续不断地增加直到病人死亡，从色素沉着开始到死亡约5个月。

组织象具特征性：表皮显示弥漫性色素沉着过度，在基底细胞内尤显著。甚至在角质层内可见到色素。在基底层内有深褐色圆形致密体，推测是在角朊细胞或黑素细胞的胞浆内。在真皮内，特别是在上部，见到无数着色深，梭形和星状细胞。可见细胞外散在的色素。

Silverberg等曾以电子显微镜研究了本病，他们在巨噬细胞及内皮细胞内见到色素颗粒。这些颗粒有时聚集到一个中心致密块。这些结构非常象溶酶体。色素没有正常黑色素的超微结构象，没有黑素粒前体的格子样结构。

导致全身性黑变病的详细情况尚不清楚。皮肤标本用光学和电子显微镜检查证实整个表皮和真皮内黑色素增加，但不能显示肿瘤细胞。依照Kint等的看法，最可能的解释是肿瘤细胞过度生成黑素原。这些产物进入循环，能容易地通过内皮壁并为巨噬细胞所吞噬。在黑尿内发现黑色素前体支持了这种机制。虽有循环性酪氨酸酶的报告，作者等认为黑素样色素的形成主要是经过另一步骤而发生，鉴于色素并没有正常地形成的黑素的组织化学特征。

白斑病

尽管关于在恶性黑色素瘤内全身性黑皮病已发表了大量资料，相反的过程即白斑病的发生则明显地受到忽视。

关于白斑病仅见少数报告，无论在脱色损害的临床表现，还是在可能的发病机制

方面,分歧很大。在大多数情况下临床表现为Sutton离心性后天性白斑。

Balabanov 和 Andreev, Burdick 和 Hawk, Friederich, kaschner, Roth, Matsuzawa等 Miura和Nakajima以及Perrot等病例中皮肤变化曾被描写为白癜风。

在某些病人,脱色损害的发生明显地与原发性肿瘤或皮肤转移有联系。在Summer和Foraker, Everson 以及Das Gupta等的病例中,脱色损害是在恶性肿瘤自发地消退后出现的,而在Shapiro和kopf的患者则在肿瘤发生前出现。在另些情况,脱色斑是在某种治疗,例如放射治疗,外科手术,化学治疗或疫苗治疗以后才出现的。

在以原发性肿瘤或皮肤转移的部位为一方,以脱色损害的部位为另一方,二者之间不能确立关系。

Balabanov 和 Andreev 曾对一名患者的白癜风皮肤作了广泛的组织化学的研究。在未经染色的冰冻切片上表皮内未能查到色素。载色素的噬黑素细胞,孤立或成群地,散见于真皮内。它们为酪氨酸酶及多巴阴性,但浸染法可将黑素染出。在Mishima染色片上表皮内不能发现黑素颗粒,用多巴及放射活性多巴反应证实完全缺乏黑素细胞。

与白癜风相反,在白癜风的脱色斑内表皮黑素细胞还是存在的,虽然它们不能产生黑素,而在Balabanov 和 Andreev 的病人,在白斑区缺乏黑素细胞和树枝状细胞。

白癜风

伴恶性黑色素瘤的脱色斑与白癜风相比显示若干不同的地方,在脱色斑和正常皮肤内,见到酪氨酸酶活性的4条带(A、B、C、D),而在白癜风内仅出见A、B带。超微结构所见在二者的脱色斑内是一样的,但是在伴恶性黑色素瘤的脱色斑中,在正常皮肤内同样地存在着黑素细胞异常。

曾企图解释在恶性黑色素瘤中脱色性损害的发生机制。Karcher 和 Roth 认为X线照射带动了一系列可能引起白癜风的神经内分泌紊乱。根据Roth的看法,黑色素瘤细胞的破坏伴同大量黑色素释放到血液中,并在血液中产生黑色素抗体,这样带动了抗原抗体反应,导致白癜风的突然发作。现日益证明继于妊娠,不适当外科手术或疫苗疗法后黑色素瘤的自发性消退是由于经免疫机制途径黑色素瘤细胞的破坏所致。可以假设,正象许多实验所证明那样,成黑素细胞象黑色素瘤细胞一样,有着对自身抗体同样的易感性。至少在脱色斑伴同转移消退的病例中,可能二种现象即黑色素瘤转移的自发性消退和白癜风的发生,均是黑色素瘤细胞和黑色素细胞自身免疫性破坏的结果。

在恶性黑色素瘤内除了脱色斑和白癜风样脱色斑外,曾有报导伴内脏癌的真性白癜风约20例。在多数病人,乃是胃肠道腺癌,但也曾见到其它肿瘤,例如胆囊,乳房,子宫和皮肤癌。有4例的潜在性恶性肿瘤是脑肿瘤。

相当高比例的白癜风病人有着抗胃壁细胞和抗甲状腺球蛋白的血清抗体，某些病人有着抗黑素细胞抗体。这些发现助长某些研究者推测在肿瘤和白癜风之间可能有着以自身免疫为基础的联系。

值得一提的是在Lassus等11例中8例是在40岁以后白癜风才变为明显的，而在20岁以前者仅有2例，虽则白癜风照例是年轻人的疾病。此外，在一所老年医院内患白癜风的老年病人发生肿瘤者5倍多于无白癜风的老年病人，在个别病例中，恶性肿瘤与白癜风出现之间存在着密切的时间关系。基于上述证据，令人推测白癜风与内部癌的伴发并非仅仅巧合。

Peutz—Jeghers综合症

在Peutz-Jeghers综合征内所见的色素沉着具有重大实际的诊断意义。本综合征的特征是以下三个症状：腔周和粘膜着色斑，胃肠道息肉和常染色体显性遗传。胃肠道息肉按其本身而言并非恶性肿瘤，但很多发生恶性变曾确立在所有的Peutz-Jeghers综合征病例中，20%发生内脏癌。

第一次描写本综合征者为Hutchinson，他报告一对孪生有着口粘膜雀斑和肠息肉，他强调肠息肉可能癌变。Peutz于1921年他报告他的首例，Jouraine和Coube^r于1945年追溯文献中约20例，Jeghers等于1949年复习了全部报导过的病例，使本综合征有了明确的模式。

在Peutz-Jeghers综合征内的色素沉着是黑素斑。为圆形，卵圆形或不规则形斑，分布在口周，和/或在口粘膜，牙龈，口唇和硬腭上。呈褐色或蓝黑色的色素沉着。皮损也可见于前额，眼睑，指趾，掌跖。

与色素沉着斑发生的同时，肠息肉的征状变为明显，腹痛和呕吐一再发作。也可出现黑粪和贫血。但常常粘膜和面部色素沉着过度保持着肠息肉或小肠癌的唯一表现，肠变化仅在X线检查时才得以发现。这样，Peutz-Jeghers综合征的特征性色素沉着的出现可有助于揭露胃肠道癌在尚能接受手术的阶段。

角化性皮肤病

黑棘皮病

黑棘皮病是副肿瘤性综合征的一个典型例子。它与内部癌伴发是早已确立并无可疑。

现知有4种类型的黑棘皮病，由一个不规则显性基因决定的良性型，伴同其它综合征的良性型，假性黑棘皮病，出现较晚并经常伴恶性肿瘤的恶性黑棘皮病。

恶性黑棘皮病是一种少见病，迄今报导者不超出300例。根据本书作者的实验，在10,000名癌患者中，仅1例。

开始时为皮肤对称性色素沉着过度，受累部位复有小的乳头瘤样生长物。最常受累部位是腋窝，乳房下，颈，乳头，脐，肛门生殖器部，腹股沟及其它皱襞部。随着疾病的进展，皮纹增厚更进一步变为明显，皮肤表面呈乳头状和角化过度。这些变化

可伴同它处色素沉着过度以及掌跖角化过度，皮肤附件也可受累，甲变脆易碎变色，毛发脱落。约一半患者的粘膜受累，损害为色素性乳头瘤样具鹅绒样结构。Ducuing和Degos观察到硬腭上颗粒状色素性疣状赘生物。其它临床表现包括唇和皮肤粘膜接合处疣状赘生物和角化过度，舌乳头肥大伴角化过度，正中舌炎，粘膜白斑样损害等等。作为一项非常少见的事情，恶性黑棘皮病可仅侵犯粘膜。

许多研究者曾对黑棘皮病的组织学作了广泛的研究。最突出的变化位在表皮内，棘层肥厚，透明层消失，颗粒层变薄以及显著的角化过度伴角质包涵囊。有明显的乳头状瘤。在表皮各层和真皮内可见到黑素颗粒。恶性黑棘皮病的组织学是非特异性的，它与良性型黑棘皮病的组织学是相同的。

恶性黑棘皮病恒定性伴恶性肿瘤。曾报导个别成人黑棘皮病不伴癌，但在尸检时发现了无症状的肿瘤。

有人认为见于年轻人的黑棘皮病经常属良性型，但是有个别病案报告证明甚至儿童的黑棘皮病也可伴恶性病。Grupper等报导一名8岁女孩伴卵巢畸胎瘤，Pinol-Aguade等报告2名儿童伴Wilms肿瘤，Garrot列举2名儿童伴成骨肉瘤。

在大多数患者伴同的肿瘤是胃肠道腺癌。非上皮性肿瘤少见，仅见于2—3%的病人，包括结肠肉瘤，绒毛膜上皮癌，肝肿瘤，淋巴网状细胞肿瘤，隆突性皮肤纤维肉瘤，骨原性肉瘤，卵巢肿瘤，成神经细胞瘤，等等。

许多作者曾强调腹部腺癌的特殊发病率，Curth在91%的病人确立腹部腺癌（胃及胃外），而Fladung和Heite报告88%。胸部腺癌则远为少见，Curth报告8.2%而Fladung和Heite为9.6%。最近注意到胸部癌的案例有增多。

如上所述，伴同黑棘皮病者最常见的组织学类型是腺癌，其它组织学结构的癌也曾见到，虽则罕见：鳞状细胞癌，甲状腺癌，卵巢乳头状癌和肺燕麦形细胞癌。

伴黑棘皮病的肿瘤的一个特征是恶性程度增高，它们较早发生转移，与同样部位和组织学类型的癌但无黑棘皮病者相比存活时间较短，Curth发现伴黑棘皮病的癌患者的平均存活时间为11.9月。Fladung和Heite证实虽经治疗，在9个月后存活者仅50%，18个月仅25%，2年后仅10%。

尽管伴黑棘皮病的肿瘤很快进展和高度恶性，皮肤病可出现在其它症状以前长达5年。Curth指出17%黑棘皮病诊断在癌之前，61%黑棘皮病与癌同时发现，22%黑棘皮病在癌发现后才出现。Hermann在21.25%，Fladung和Heite在31%的患者中发现黑棘皮病是内部癌的最初症状。在外科手术切除恶性肿瘤以后，曾见到黑棘皮病好转甚至完全消失，虽则极罕见。可是这种好转仅是暂时性的。照例皮损出现复发和恶化，标志着肿瘤的复发或转移性播散。尽我所知，仅一例黑棘皮病手术就生命而言是成功的。

虽则大量的研究工作，黑棘皮病的病因和发病机制仍然完全不明。没有发现生