

疤痕性类天疱疮(良性粘膜类天疱疮)

Cicatricial pemphigoid (benign mucous membrane pemphigoid)

Geza T. Terezhalmly, Wilma F. Bergfeld

原载 Quintessence Int. 1998; 29: 429 - 437. (英文)

徐岩英译 曹采方校

摘要 疤痕性类天疱疮是一种慢性皮肤粘膜疱性疾病。该病是一种异源性自身免疫性疾病,其特征是产生抗基底膜抗原的抗体。疤痕性类天疱疮的靶抗原可能为参与人类角化细胞附着于胞外基质的、位于基底膜透明板的一种蛋白质。疤痕性类天疱疮以 40 岁以上患者多见,男女比例为 1:2,无种族及地理差异。

临床表现

疤痕性类天疱疮(cicatricial pemphigoid, CP) 最常见的累及部位是口腔组织、眼及皮肤,其次为生殖器、咽、喉、鼻及食道粘膜。口腔 CP 又以附着龈的唇颊侧最常见,其次为唇、颊粘膜、腭、舌及咽部。牙龈 CP 可表现为剥脱性病损(尼氏征阳性)、发红、疼痛,有时伴有出血(图 1)。CP 在粘膜的原发病损为疱性,数小时后疱破裂,留下边缘整齐的、疼痛的糜烂面或溃疡(图 2)。这些糜烂溃疡面常继发感染而形成纤维脓性伪膜,愈合缓慢,不留疤痕。

眼部 CP 的特点为慢性眼结膜炎,有烧灼感、流泪,若继发感染则有粘液脓性分泌物。随着病情发展,病人可有视力减退、对光敏感及异物阻塞感。最后可发展为眼干燥、球结膜纤维化、角膜血管增生、角膜混浊及致盲。

皮肤的 CP 相对少见,表现为反复的面部及头皮的病损,愈后留有疤痕(图 3)。有报告认为存在两种罕见的皮肤 CP 表现,即局限型(Brunsting - Perry 型)和泛发型。而有些人认为该两型是获得性大疱表皮松解症

(epidermolysis bullosa acquisita EBA) 或大疱性类天疱疮的异型。CP 若累及喉、食道及生殖器会导致疤痕形成、严重狭窄及功能受限,严重者会导致残疾及具有生命危险。

诊断

一、临床特点

疤痕性类天疱疮(CP)、获得性大疱性表皮松解症(EBA)及线性免疫球蛋白 A 大疱性皮肤病(linear immunoglobulin bullous dermatosis LABD)在口腔、眼、皮肤、食道、喉及生殖器的临床表现难于区别(表 1)。此外,皮肤的大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid, BP)也可累及口腔粘膜,临床上与口腔 CP 表现类似。

二、组织病理

将新鲜的组织标本固定于磷酸缓冲的福尔马林固定液中,应用肉眼所见及显微镜检查进行组织病理学诊断。活体组织有手术切取及穿刺取材,均可获得带有病变边缘组织及具有代表性的组织。在光学显微镜下,CP、EBA、BP 及 LABD 的活检表现均为上皮下的裂隙,基层细胞完整,并可见淋巴细胞、浆细胞、多形核



图1 牙龈性 CP 的特征为脱鳞屑、红斑性、痛性病损;并时有出血



图2 CP 的原发性粘膜病损呈疱性,数小时内破裂、造成痛性糜烂和溃疡面



图3 与 CP 并发的皮肤病损相对少见,在面部和头皮上局部复发,经疤痕愈合

表1 几种大疱性疾病的主要临床特征

疾病	发病年龄	病损在全身及局部的受损部位
CP	成人(40岁以后)	口腔,眼,局灶皮肤损害(面部及头皮),生殖器,喉部
EBA	成人(40-50岁)	广泛皮肤损害,口腔,食道,生殖器
BP	老年人(60岁以后)	局限性或泛发性皮肤损害,口腔
LABD	成人(40岁以后)	肘,膝,臀,腰骶椎,头皮,口腔

疤痕性类天疱疮(cicatricial pemphigoid, CP)

获得性大疱表皮松解症(epidermolysis bullosa acquisita EBA)

大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid, BP)

线性 IgA 大疱性皮肤病(linear immunoglobulin A bullous dermatosis LABD)

白细胞混合的炎症细胞浸润,有散在浸润的嗜酸性白细胞(图4)。电镜下,CP、BP及LABD的裂隙发生在透明板,而EBA的裂隙一般位于基底膜的致密板下方。

三、直接免疫荧光

对皮肤粘膜的病变及周围组织可进行IgG、IgM、IgA、补体C3及纤维蛋白的直接免疫荧光检查。组织标本切除后,必须放在湿的盐水纱布或滤纸上,立即用冰块低温转送至病理室。不同的大疱性疾病对特异抗原的抗基底膜抗体表现不同,可用于鉴别不同的疾病(表2)。几乎所有的口腔粘膜CP均表现为IgG、C3在基底膜区的线性沉积(图5)。有时约25%~50%的病例有IgA与IgG共同沉积;某些情况下,仅有IgA沉积。在光镜下,CP和BP的直接免疫荧光的表现极其

相同。但是,在直接免疫电镜下,CP的免疫沉积物位于透明板及致密板之间;而BP的免疫沉积物则仅位于透明板。如果仅有IgG为主要免疫沉积物,可排除LABD。而EBA的特征为在致密板的下面的线形IgG及C3沉积。

四、间接免疫荧光

间接免疫荧光检查是通过提取病人血清,测定其对实验组织,如猴的食道有无抗体。BP病人中约70%~80%在血清中存在抗基底膜区抗原的自身抗体。参见表2。而CP病人血清中很少存在抗基底膜自身抗体,除非在实验中用氯化钠分离的皮肤可使实验结果放大而呈阳性。这种抗基底膜抗体主要位于盐分离的皮肤的表皮侧,较少位于真皮侧或两侧均有。CP病人的



图4 光镜下,CP病损活检标本显示:完整的基底细胞层在表皮下裂开,并呈混合性炎性浸润

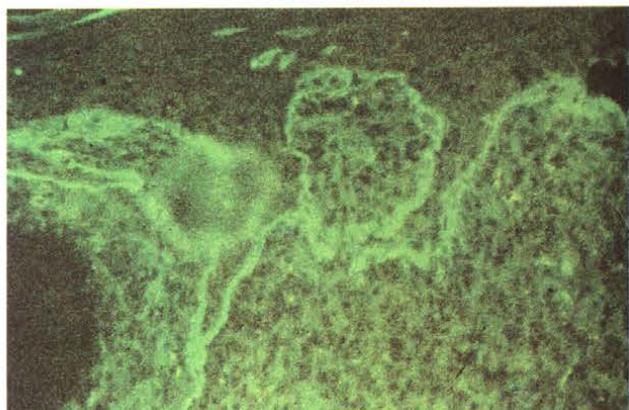


图5 在几乎所有CP病例中,口腔粘膜的直接免疫荧光反应显示:IgG和C3沿基底膜区呈线性沉着

表2 几种大疱性疾病的免疫学特征

疾病	直接免疫荧光	间接免疫荧光
CP	线状 IgG、C3, 偶见 IgA 在致密板及透明板之间沉积	底膜 IgG 或 IgA 抗体少见
EBA	线状 IgG 及 C3 在致密板下, 罕见在透明板沉积	抗基底膜 IgG 或 IgA 抗体常见
BP	线状 IgG 和/或 C3 在透明板沉积	底膜 IgG 或 IgA 抗体常见
LABD	IgA 在透明板线形沉积	抗基底膜 IgA 抗体主要在儿童型

间接免疫电镜显示,其自身抗体也位于透明板与致密板之间,与基底细胞的胞浆膜截然分开。

五、多科会诊

由于需要尽早应用免疫抑制药物,特别是有眼、喉和生殖器病损的病人,因此对CP的早期确诊十分重要。应强调对病人进行多学科会诊。

眼科:对所有CP病人必需常规进行眼科检查,因为疤痕性结膜炎早期无症状。眼部CP的病人还可发生青光眼,且老年人患白内障多。在应用皮质激素治疗CP时对白内障可有不良影响。

皮肤科:虽然CP是粘膜的原发疾病,皮肤病损少见,但一些其它疾病如EBA、LABD及BP均可存在口腔病变,容易与CP相混淆。因此,只要病人有皮肤病损,就应该请皮肤病专家会诊检查。

耳鼻喉科:如果病人有声音嘶哑、吞咽疼痛及咯血症状,则应将病人转诊至耳鼻喉科进行咽、会厌及声带检查。呼吸道严重狭窄的病人,还需作气管造口手术,以保证呼吸道通畅。

消化病科:咽下困难的CP患者说明可能存在食道狭窄,应请消化科做内窥镜检查 and/或活检。

妇科:CP患者的阴道病损可能造成阴道狭窄,需进行阴道扩张手术或粘连松解术。

治疗

一、治疗目的

CP的治疗目的为减轻疼痛等症状,缓解病情,减少疤痕形成及喉、食道、生殖器的病变及狭窄,减缓眼球的退行性变化(表3)。

二、支持使用药物治疗的证据

如果疾病早期不用免疫药物治疗可导致疤痕形成和狭窄,往往需要进行外科手术(扩张术、粘连松解术及

表3 疤痕性类天疱疮的治疗措施

表现	治疗
轻度口腔粘膜病变	0.05% 氟新诺龙(fluocinonide)胶外用, 每日4-5次
口腔粘膜的中度病变和/或有剥脱性龈炎	0.05% 氟新诺龙(fluocinonide)胶外用, 每日4-5次; 氨苯砒(dapsone)口服, 每日75-150mg
口腔、咽、喉、眼、食道及生殖器的严重病变	氨苯砒(dapsone)口服, 每日75-150mg, 泼尼松1mg/kg/日, 硫唑嘌呤2mg/kg/日或环磷酰胺2mg/kg/日

气管造口术),还可能致盲。研究表明,虽然在治疗过程中,尤其是严重病例,仍可能有病情发展,但经过治疗的病人比未经过药物治疗的病人病情发展的可能性要小。

三、开始治疗的时机

在CP的诊断确立,并请有关科室(眼科、皮肤科、耳鼻喉科、消化科及妇科)会诊后,就应及时进行免疫药物治疗。

四、药物选择

1. 一线药物:适用于轻度CP的治疗。一般采用高效皮质激素凝胶局部多次外用(附表1、2、3)。0.05%的氟新诺龙局部外用,饭后、睡前应用,每日4-5次,可有效的减轻病损及症状,从而避免使用更强的药物。如果病人对这些药物仍不见效,才可使用最高效的皮质激素,即0.05%的Clobetasol。

2. 二线药物:适用于中度CP,特别是有剥脱性龈炎的患者。可外用高效的皮质激素胶,并结合应用氨苯砒治疗(附表1、2、3)。多数患者在应用氨苯砒75mg至150mg后,2至12周见效。在治疗中,摄取无麸质(谷蛋白)饮食可以减少氨苯砒的用量,并可减少IgA及

C3在组织中的沉积。对顽固病例,治疗需延长至6个月,再用下述三线药物。

3. 三线药物:当用上述局部激素及氨苯砒治疗无效,且合并有眼、咽、食道、喉及生殖器受累时,应全身使用皮质激素(附表1、2、3)。一般在使用氨苯砒的基础上,加服泼尼松每日每公斤体重1mg(清晨一次顿服)。如果3-7天后仍不见效,可每日再加0.25mg/Kg泼尼松,直到开始见效、或发生并发症、或剂量已达2.0mg-2.5mg/kg。一旦病损得到控制,应逐渐减量。在减量过程中,有些病人病损继续好转,可隔日给药,逐渐停药。有些病人,在减量过程中,需用硫唑嘌呤、环磷酰胺辅助减药。最终目的是隔日激素治疗或停止激素治疗而能控制病情。

五、辅助治疗

为防止口腔CP病损的继发感染,应保持良好的口腔卫生及用抗菌漱口液含漱(如0.12%的氯己啶)。

总结

口腔医生在疤痕性类天疱疮的识别和诊断中起着重要作用。组织病理学检查和免疫荧光检查是该病早期及精确诊断的基础。如果怀疑EBA或LABD,则需进行电镜检查以鉴别诊断。

口腔医生在CP的诊断确立后,并非是治疗病人的协调者。口腔医生不仅应当熟悉免疫类药物的用法,以减少发病及减轻症状;还应参与监测病人对治疗的反应,发现治疗中存在的问题及副作用,及时向主要负责治疗的医师报告处理。

附表1、2、3见下页。

附表1 疤痕性类天疱疮的用药指南: 氟新诺龙(Fluocinonide)

氟新诺龙是一种高效局部用的皮质激素,具有抗炎及收缩血管的作用。局部使用皮质激素的抗炎机理尚不清楚。但是,已经证明其收缩血管作用与疗效成正相关。药物局部应用的吸收量取决于载体、粘膜完整性以及是否使用封闭性敷料。用溶液较霜剂和凝胶剂的吸收显著升高。药物吸收后,与蛋白有一定程度的结合,在肝内代谢,肾脏排泄。孕妇的危险度三级。

1. 适应证:轻度 CP 为首选药,对中度口腔 CP 患者可作为氨苯砜的辅药。
2. 禁忌证:既往有应用该药的不良反应史;感染(病毒、细菌、真菌),若有感染,应用相应的抗菌药物;骨质疏松症、精神病、糖尿病、青光眼患者应使用最低剂量。
3. 药物的相互作用:尚不清楚
4. 用法(剂量和途径):局部用于病损处一薄层,每日 4-5 次。剂型为 0.05% 凝胶,每只 15g、30g、60g、120g 包装。
5. 疗效及毒性监测:观察病人的症状、体征缓解或愈合情况;其毒性为有些病人局部用药后被吸收,进入血液较多所致的各种激素应用的副作用。应尽量减少用药次数或更换药。
6. 疗程:继续治疗直至病情明显改善,然后逐渐减少用药次数。
7. 停止治疗:逐渐减量,观察疾病有无加重。
8. 对病人作医嘱:及时报告有关副作用。避免药物接触眼。如果接触眼睛,及时用大量水冲洗。在任何科看病时,均应告诉医生,自己正在使用氟新诺龙。

附表2 疤痕性类天疱疮的用药指南: 氨苯砜(Dapsone)

氨苯砜是一种砜类抗菌药,是对氨基苯甲酸的竞争性拮抗剂,影响叶酸合成中对氨基苯甲酸的正常利用。氨苯砜尚可抑制中性白细胞的趋化功能,减少白细胞在皮下的聚集,直接减轻炎症反应。氨苯砜口服吸收好,在组织中广泛分布,在肝脏代谢,肾脏排泄,对妊娠的危险度为三级。

1. 适应证:中度口腔 CP 病人为首选,与高效激素药膏合并应用。
2. 禁忌证:
 - (1)有使用氨苯砜后产生不良反应的历史,如超敏反应(氨苯砜综合征)特征为发烧、皮炎、嗜酸细胞增多;5% - 10% 病人对磺胺有交叉过敏。
 - (2)严重贫血患者。使用氨苯砜不仅使原有的贫血加重,而且使血红蛋白异常的疾病,如红细胞 G6PD 缺乏症患者的溶血加重。
3. 药物相互作用:有许多潜在相互作用的药物
4. 用法(途径及剂量):口服,进食或饮奶时服药。25mg 和 100mg 两种剂型。按个体病情给药。开始时每日给 50mg,逐渐加量直到完全控制病情,然后减量至最小维持量。一般控制病情需每日 300mg。维持量一般为每日 50 - 100mg。用不含谷蛋白的饮食可减少氨苯砜用量。
5. 疗效及毒性监测:观察病人的症状、体征缓解情况。

毒性包括血液系统改变,若病人血红蛋白低于 10g/dl,粒性白细胞减少(小于 2000/mm³),应在头 3 个月内每 2 周作血像检查,第二、三个月时每月作一次血像检查,此后可每 3 至 6 个月检查一次。若发生白细胞过低,应立即住院治疗。

有些病人用药后发生皮疹及荨麻疹,严重者需停药。

胃肠道反应。

神经系统反应有周围神经病变,需停药。

超敏反应。

肝毒性。
6. 疗程:可无限期继续治疗。
7. 停止治疗:可以突然停药。
8. 对病人作医嘱:该药可导致有些病人贫血。如果有过度疲劳感、头晕或气短应尽早通知医生。在任何科就诊时均应告知医师你正在服用氨苯砜。

附表3 疤痕性类天疱疮的用药指南:泼尼松(Prednisone)

泼尼松是一种皮质激素,通过抑制中性白细胞的趋化作用、减少毛细血管的通透性而起到抗炎作用;可降低淋巴细胞活性而抑制免疫功能;抑制肾上腺功能。吸收后与蛋白高度结合,在肝脏很快代谢为泼尼松龙,经过进一步生物转化在肾脏清除,对妊娠的危险度二级。

1. 适应证:重度 CP 病人,用局部激素及氨苯砜无效的患者;伴发严重生殖器、咽、食道、眼及喉的病损的患者。
2. 禁忌症:使用泼尼松后产生不良反应者;感染(病毒、真菌或结核),非到不得已时不宜用激素;正在用疫苗;骨质疏松、精神病、糖尿病、青光眼患者应使用最小剂量。
3. 药物相互作用:有许多潜在相互作用的药物
4. 用法(途径及剂量):口服,进食或饮奶时服药。开始时每日每公斤体重 1mg,用 1-2 周,观察反应;如果无效,则应每日加量 0.25mg/kg,直至治疗产生效果,或有并发症发生,或总量已达到 2.0-2.5mg/kg 则不再加量。
5. 疗效及毒性监测:观察病人的症状、体征缓解情况。

毒性(早期):水电解质紊乱(使原有的心脏病、高血压加重,需监测生命体征)。

高糖血症(应检测血糖水平及相关症状)。

易发生感染(应尽量使用小量激素,观察感染指征,有力地控制感染)。

急性精神病(有精神异常的病人每日用量大于 40mg 可产生)。

消化道溃疡。

毒性(晚期):

桔兴综合征:如满月脸、水牛背、多毛症、肥胖。

下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制:若连续治疗大于 3 周可发生该轴的抑制。激素应尽早逐渐减量。

骨质疏松及骨坏死:监测病人的关节症状,并应给与病人适当钙制剂(每日 1.0g)。

白内障:如果病人用泼尼松每日 15mg 以上,长达一年以上则需每年作眼科检查。

6. 疗程:治疗有明显改善后才可开始逐渐减量。
7. 停止治疗:均应逐渐减量至停药。缓慢减量,仔细观察症状体征有无加重;可每周减 5mg,直至每日 10mg。以后每周减 2.5mg,直至治疗结束或达最低维持量,如果减药过程中有症状,则应再增加药量,然后减缓减量速度,可每周减 1mg。
8. 对病人作医嘱:应告知病人绝不能突然停药。保证家中有足够的药物。如果忘记某次服药,应尽快补服。若发生骨关节疼痛症状、黑便、视觉异常以及其它异常症状,尽早通知医生。在任何科就诊时均应告知医师你正在服用泼尼松。