



与甲状腺功能减退症相关的口腔黏膜类天疱疮：回顾性研究和病例报告一例

Oral Mucous Membrane Pemphigoid Associated with Hypothyroidism: a Retrospective Study and a Case Report

Ann Siassipour, Joseph Katz

原载 Quintessence International, 2017, 48(7): 569-573. (英文)

解雨飞 译 韩莹 审

摘要

研究目的：评估黏膜类天疱疮与甲状腺功能减退症之间的关系。**材料与方法：**该研究包括对来自同一诊所的临床和组织学确诊为黏膜类天疱疮的 40 名受试者和 35 名年龄性别匹配的没有疱性溃疡病损诊断的对照者的牙科病历分析。**结果：**与对照组的 4 名受试者 (11%) 相比，来自类天疱疮组的 13 名受试者 (32%) 患有甲状腺功能减退症 ($P=0.030$)。在有甲状腺功能减退症病史的黏膜类天疱疮患者中，83% 为女性。虽然过去的研究曾描述过甲状腺功能减退症与自身免疫性水疱性口腔疾病如扁平苔藓的关系，但是本研究是关于黏膜类天疱疮和甲状腺功能减退症之间关系的首次报道。本文中的一个病例报告描述了患有剥脱性龈炎和水疱病变的患者，并被诊断为黏膜类天疱疮和桥本氏甲状腺炎。**结论：**口腔医疗工作者应熟知黏膜类天疱疮和潜在的甲状腺功能减退症之间的关系。早期诊断甲状腺功能减退症是非常重要的，因为替代疗法可能会显著降低与此病症相关疾病的发病率。因此，口腔医疗工作者应该警惕剥脱性龈炎的表现以及其可能与甲状腺功能减退症存在关联。

关键词

甲状腺功能减退症；黏膜类天疱疮

译者单位 北京大学口腔医院

北京市海淀区中关村南大街 22 号 100081

1 引言

黏膜类天疱疮 (Mucous membrane pemphigoid, MMP) 是口腔水疱-溃疡型疾病 (Vesiculo-ulcerative, VU) 的一种。MMP 的病因尚不清楚, 并且与自身免疫反应有关。MMP 可引起上皮疱, 特别是在口腔和眼睛的黏膜中, 并且在绝经后的女性中更常见; 然而, 男性也可受到影响。在口腔中, 这种疾病会影响口腔黏膜、牙龈, 并伴有牙龈疼痛、出血和脱落 (剥脱性龈炎)。这种疾病的治疗方法包括外用类固醇和全身用药如氨苯砒和全身性皮质类固醇。抗层粘连蛋白-332 (Anti-laminin-332) 是 MMP 抗体的一种亚型, 可攻击层粘连蛋白-332, 它是一种表皮基底膜中的蛋白质。其他自身抗体也可用于 MMP 的血清学检测, 包括抗 BP180 型黏膜类天疱疮、抗层粘连蛋白-332 型黏膜类天疱疮、和联合抗 BP180/抗层粘连蛋白-332 型黏膜类天疱疮。

甲状腺功能减退症 (Hypothyroidism, HT) 是由甲状腺刺激素 (Thyroid-stimulating hormone, TSH), 游离 T3 (Free-T3, FT3) 和游离 T4 (Free-T4, FT4) 水平降低引起的。这种病症通常用左旋甲状腺素治疗。免疫测定通常用于测量甲状腺激素水平。2% 的人口患有原发性甲状腺功能减退症, 多见于老年女性。许多患有这种疾病的患者是无症状和亚临床症状, 有些存在严重的内分泌, 代谢和恶性并发症。HT 的原因很多, 包括药物和自身免疫。自身免疫性甲状腺疾病是由酪氨酸磷酸酶-22 引起的, 导致 T 细胞失活, 最终引发免疫抑制。最常见的自身免疫性甲状腺疾病是桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HaT)。目前美国一般人群的 HT 的患病率大致是 1% 至 2%, 但 65 岁及以上人口中可能有高达 10% 的人群受到影响。

尽管一些自身免疫性 VU 疾病, 例如扁平苔藓 (lichen planus, LP) 已被证明与 HT 状态有关, 但尚未有 MMP 与 HT 潜在相关性的研究报道。

本研究的目的是对诊断为口腔 MMP 的患者的

牙科病历表进行回顾性分析, 并确定该组中有 HT 病史个体的百分比。为了证明该主题的临床重要性, 本文还描述了一例患有剥脱性龈炎且最终被诊断为 MMP 和 HT 的患者的病例。口腔医生必须熟知剥脱性龈炎和 HT 相关的口腔疾病谱, 因为早期诊断对于预防 HT 发病至关重要。

2 材料及方法

2.1 受试者选择

在获得机构审查委员会批准后, 我们回顾性分析了 40 名就诊于口腔医学诊所的临床和组织学 (苏木素-伊红 [HE] 和免疫荧光) 诊断为 MMP 的受试者牙科病历 (AXIUM)。收集包括年龄和性别在内的人口学信息, 以及身体状况和用药史, 例如自身免疫疾病, 糖尿病和癌症的临床信息。对照组选取同一诊所的 35 名年龄和性别匹配且没有口腔 VU 病史的受试者。

2.2 统计分析

通过单因素分析比较病例组 (MMP) 和对照组之间 HT 的比例, 使用卡方检验比较组间的分类参数, 使用 t 检验以比较连续变量。当 P 值 <0.05 时, 说明效果有差异。使用 SPSS 15.0 (IBM) 进行统计分析。

3 结果

年龄和性别分布见表 1。研究中总共包括 76 名受试者, 68% 是女性。MMP 组的大部分是女性 (73%); 平均年龄为 71 岁, 中位数为 70.5 岁。对照组中 62% 为女性; 平均年龄为 70.1 岁, 中位年龄为 70.8 岁。

HT 分布状态显示于表 2 中。在 MMP 组内, 13 名受试者 (32%) 具有 HT 病史, 而对照组中仅有 4 名 (11%)。在研究组和对照组之间没有发现存在其他自身免疫疾病、关节炎、糖尿病或癌症等差异。

表 1 研究对象的人口学特征

	年龄 (岁)	女性	男性	总和 (个)
MMP	71	30 (73%)	11 (27%)	41
对照组	70.1	22 (62%)	13 (37%)	35
总和		52 (68%)	24 (32%)	76

表 2 HT 在 MMP 组及对照组中的分布

	MMP	对照组	总数
存在 HT	13 (32%)	4 (11%)	17
不存在 HT	28 (70%)	31 (89%)	59
总数	41	35	76

4 病例报告

一名 76 岁的男子主诉口腔内有疼痛性溃疡于口腔黏膜门诊就诊。除青霉素过敏和高血压外，他的病史无其他异常，目前服用氯沙坦控制血压。患者口腔以外的检查是正常的。口内检查可见黏膜及牙龈溃疡剥脱明显，口腔卫生差，有牙结石（图 1）。在右上第一前磨牙，右下第一前磨牙及其上腭附近

的牙龈存在溃疡和剥脱（图 2 和图 3）。

从患者左侧软腭切取病损组织进行活检。HE 染色可以观察到显著的上皮基底膜区裂隙及散在的淋巴细胞。免疫荧光检测显示免疫球蛋白 G (IgG；图 4) 的中等强度荧光（2 度，总标度为 4 度），C3 的低强度荧光（+1 度，总标度为 4 度）以及纤维蛋白原，IgM 和 IgA 无荧光反应。组织病理学和直接免疫荧光检测支持 MMP 的诊断。



图 1 患者位于牙尖交错位时口内最大间隙。由于疼痛性水疱及炎症刺激的牙龈，患者口腔卫生状况较差。炎症、红斑性剥脱性龈炎。牙齿周边有牙石和软垢



图 2 患者软腭上的水疱，对应左上颌第一磨牙腭侧。软硬腭交界处有红斑。硬腭上有红斑和溃疡



图 3 患者右下颌第二前磨牙颊侧牙龈处水疱破裂，剥脱

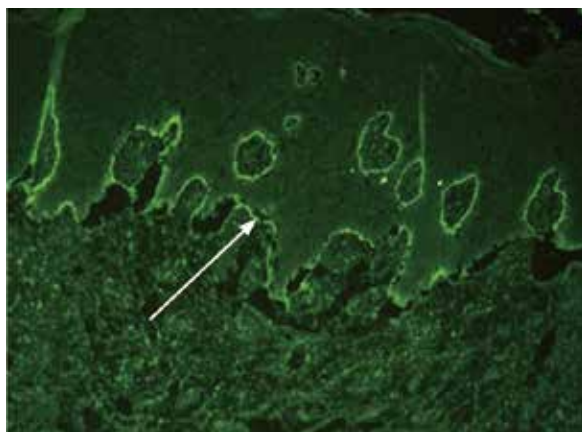


图 4 免疫荧光可见上皮下裂隙，基底膜处可见抗 IgG (箭头) 抗体荧光阳性

给予患者地塞米松 0.5mg/5mL 药剂,并指导患者恢复口腔卫生。向皮肤科医生和眼科医生转诊,以检查皮肤或眼黏膜的潜在受累情况。该患者还被转诊进行全血细胞计数检查(CBC)和甲状腺功能检测。他在这个阶段的血液检查 TSH 16.48mU/L 显著升高(正常范围 0.4 到 4.5mU/L),游离 T4 降低,为 0.7ng/dL(正常范围 0.8 到 1.8ng/dL)。检查发现他属于甲状腺功能减退状态,并且进一步研究显示他的过氧化物酶抗体升高,为 211IU/mL(正常范围 < 9IU/mL),这证实了该患者患有自身免疫性甲状腺炎或 HaT。目前,患者正接受甲状腺疾病相关药物治疗。他的口腔状况得到了显著改善,同时,眼科医生,皮肤科医生和内分泌医生也对其进行随诊监测。

5 讨论

这项回顾性研究发现,大多数 MMP 受试者是 70 岁以上的女性,这与以往报道中 VU 患者中女性居多的结论是一致的,主要是因为自身免疫机制在此状况中的作用相关。研究组中,大多数 HT 病史阳性的 MMP 受试者是女性(83%);对照组中,HT 阳性的女性也占到 23%。虽然 HT 可以由自身免疫引起,如在 HaT 的情况下,但在该回顾性研究中,具有自身免疫性 HaT 的 MMP 受试者的百分比无法被证实。目前的数据表明,大约 32% 的 MMP 组具有 HT 的阳性病史,显著高于对照组的 11%,并且 10% 的老年人群具有 HT。对照组中 HT 的比例增加可能是由于匹配原因导致对照受试者女性和年龄较大者居多。

本研究是首个报告 MMP 与 HT 高度相关的研究。这一结果可能表明两种病症具有共同的自身免疫途径。

MMP 是一种自身免疫性和炎症性疾病,可出现在身体的黏膜部位,包括眼睛,口腔,咽喉和生殖器。最近研究创建了一个指数,皮肤科医生主要使用该指数来衡量疾病的严重程度。由于 MMP 中潜在的自身免疫情况,其与其他自身免疫疾病可能存在潜在关联。

在检索 MMP 与 HT 相关的相关文献时,我们

仅找到了一例同时患有大疱性类天疱疮和 HT 的患者。另一项研究提示了剥脱性龈炎与可能导致甲状腺功能障碍的抗体比例升高可能存在关联。

与普通人群相比,寻常型天疱疮患者同时患有自身免疫性甲状腺疾病的比例更高。虽然以往并没有任何文献报道 MMP 和 HT 之间的关联,但报道了许多扁平苔藓伴随甲状腺疾病的病例,表明扁平苔藓和甲状腺疾病中往往存在自身免疫反应。扁平苔藓可以通过 Toll 样受体引发免疫不耐受并抑制 T 细胞作用,而自身免疫性甲状腺疾病是由酪氨酸磷酸酶-22 引起的,酪氨酸磷酸酶-22 同样也会导致 T 细胞失活,导致免疫抑制。在患有类天疱疮和自身免疫性疾病银屑病的个体中,还发现了另一种关联。剥脱性龈炎是指牙龈上皮脱落,是 65% MMP 的唯一表现,但也发生在扁平苔藓和寻常型天疱疮中。

在本文报道的病例中,这名 76 岁男子患有两种自身免疫性疾病,即 MMP 和 HT。他的临床表现是口腔多发水疱,这是 MMP 的典型特征。患者的年龄与以往报道相符;虽然以往报道主要指出高龄绝经后女性是 MMP 的高发人群,但男性也会发病。

这项回顾性研究的重要性在于显示了 MMP 和 HT 之间的强关联。因此,对于 MMP 患者,除了请皮肤科医生和眼科医生对皮肤和眼部病变的进行密切随访外,还应建议患者筛查甲状腺功能障碍,随后于内分泌科医生处定期复查。HT 的早期诊断非常重要,因为早期开始替代疗法可以预防由此病引起的远期损害,例如代谢性和内分泌疾患以及恶性肿瘤的发生。

6 结论

与其他 VU 口腔疾病一样,MMP 可能与 HT 的状态有关。口腔医生必须熟知与剥脱性龈炎相关的病症,例如扁平苔藓,MMP 和寻常型天疱疮,以及它们与 HT 的潜在关联。在确定这种口腔疾病一旦确诊,应该建议患者进行甲状腺疾患筛查,然后转诊给内分泌专家,以减少 HT 疾患相关的远期损害。