

皮肤病临床诊疗 与皮肤美容整形(下)

聂 艳等◎编著

皮肤病 临床诊疗与皮肤美容整形

(下)

闫铁夫等◎编著

第十三章 疱疹性皮肤病

第十三章 疱疹性皮肤病

第一节 天疱疮

天疱疮是一组累及皮肤和黏膜的自身免疫性表皮内水疱病,各种水疱病在皮肤的定位。天疱疮具有下述共同特征:①表皮细胞间黏附丧失,表皮内水疱;②血清内有 IgG 型或 IgA 型自身抗体;③各型天疱疮均有针对正常上皮结构蛋白的特异性自身抗体;④循环自身抗体有致病性(IgA 型天疱疮尚未证实),体内试验可复制疾病的基本特征。

一、寻常型天疱疮

寻常型天疱疮是天疱疮的代表病种,多见于 40~60 岁的老人,是最常见而又较为严重的一个类型。

天疱疮的发病机制极为复杂,其为一种自身免疫性疾病,主要有沉积于棘细胞间的天疱疮抗体所致,补体、细胞因子也参与天疱疮的发病,其发病机制可简明表达。

【临床提要】

1. 皮肤损害 皮损为大小不等的浆液性松弛性水疱和大疱,常发生在外观正常皮肤上,少数发生于红斑基底上,壁薄而松弛,易破,棘细胞松解症或 Nikolsky 阳性(①压迫完整水疱顶部,水疱向前方扩大;②摩擦损害附近表皮,引起表皮剥脱)。大疱破裂后遗留表皮剥脱面,难以愈合,渗出明显,有腥臭味,瘙痒。

2. 黏膜损害 几乎均有口腔黏膜受累,糜烂,边界不清,上覆灰白色膜,完整水疱罕见。愈合缓慢,疼痛,影响进食。

3. 发病特征 好发于中年人,损害常首发于口腔,其次累及躯干上部、头和颈,以后见于间擦部位(腋窝、腹股沟)。全身各处均可发病,但以受摩擦或压迫部位(如面、胸背、腋窝、股部及骨突起处)多见且严重。

4. 组织病理 表皮基底层上部水疱和裂隙,棘突松解细胞。直接免疫荧光显示 IgG/补体 C3 沿角朊细胞呈波纹状沉积。

5. 鉴别诊断

(1)口腔损害:阿弗他口炎,多形红斑,单纯疱疹,糜烂性扁平苔藓,瘢痕性类天疱疮。

(2)皮肤损害和口腔:Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症,大疱性类天疱疮,线状 IgA 大疱性皮肤病,获得性大疱性表皮松解症。

【治疗处理】

只要存在高滴度的抗表皮抗体,疾病将不会痊愈;因此,寻常型天疱疮的治疗目的是抑制和减少自身抗体的合成。系统用糖皮质激素和/或免疫抑制剂可使大多数寻常性天疱疮患者获得持续缓解,以至于可停用所有系统治疗,但少数患者仍死于和免疫抑制疗法相关的并发症;若能辅以不良反应相对较少的免疫调节疗法,可进一步改善患者的预后,然而只有少数患者的病情可以缓解,但大多数患者需要终身治疗。

(一)治疗原则

1.早期诊断,早期治疗 应学会早期识别大疱病,使患者在发病之初就能得到治疗是十分重要的。寻常性天疱疮,最初出现的症状常是反复发作的口腔糜烂或溃疡。

2.确定好糖皮质激素首剂量,判断出控制量和维持量 按皮损面积小于全身体表面积 10%为轻症,30%左右为中症,大于 50%为重症。天疱疮的首剂量分别是 40mg、60mg 及 80mg。控制量是指将皮损完全控制所需要的剂量。

3.适时应用免疫抑制剂 常用有 MTX、硫唑嘌呤、环磷酰胺、雷公藤多苷或环孢素等。

4.个体化原则 糖皮质激素的用量应在恰好能控制病情的前提下尽可能的小。免疫抑制剂亦是如此。

5.辅助治疗 可减少不良反应,抗感染药物,同时给予鱼肝油丸及钙片,以预防骨质疏松;给予胃膜素、硫糖铝及氢氧化铝凝胶以保护胃黏膜;在服用大剂量泼尼松时并服缓释氯化钾片或梅尿酸钾。

6.长期小剂量糖皮质激素治疗 对中、重症天疱疮维持治疗一般需 2~3 年或更长,这是防止复发的关键。向患者说清楚,使其有长期接受治疗的思想准备。

(二)基本治疗

糖皮质激素是非常重要的首选药物,顽固性病例或不耐受糖皮质激素者,可选用硫唑嘌呤、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、甲氨蝶呤和金盐(疗效依次降低)。治疗应根据疾病的活动性来调节,不应受自身抗体滴度的过分影响;一般情况下,活动性病变时出现高滴度的抗体,病情缓解时则较低或检测阴性。

1.作用靶位 阻断自身抗体的产生、抑制棘细胞间 IgG、补体 C3 沉积、控制病情发展,防止感染,减少并发症,改善临床症状。

2.糖皮质激素 单独使用,或加免疫抑制剂,或甲泼尼龙冲击疗法。

3.免疫抑制剂

(1)硫唑嘌呤、霉酚酸酯首选;环磷酰胺可为替代药物,甲氨蝶呤以及环孢素。

(2)可单独使用,或结合糖皮质激素或常规及冲击疗法。

4.其他系统药物治疗 烟酰胺、四环素、氨苯砞和磺胺吡啶、金制剂、肝素、雷公藤多苷、利妥昔单抗。

5.重要辅助疗法 支持疗法及系统抗感染、大剂量免疫球蛋白静脉注射、血浆置换/光置换疗法。

6.局部治疗 消炎、抗变态反应、抗感染。

(三)治疗措施

1.支持疗法 对损害广泛者应给予高蛋白饮食、维生素,注意水、电解质平衡,全身衰竭者可小量多次输血或血浆。

2.全身治疗

(1)糖皮质激素:是本病的第一线药物,单用泼尼松对约半数寻常型天疱疮患者疗效良好,亦可控制大多数落叶型天疱疮。 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分次口服;若1周后皮损未获控制,需增加剂量 $1/3\sim 1/2$,直至皮损停止发展,无新疱出现,则继续用该药量2~3周后逐渐减量,减量速度不可太快,根据病情可每隔10~20天减量1次,每次以减前量的 $1/6\sim 1/10$ 为宜。减量应逐渐减少,间隔时间应逐渐延长。减至每日泼尼松30mg左右时,可采用每日或隔日晨1次服法。此后减量更应慎重,否则易引起复发。维持量一般为 $5\sim 15\text{mg}/\text{d}$,多数患者需用维持量数年,少数最后可达到停止用药。

一般来说寻常型、增殖型天疱疮用量较大,可达每日 $100\sim 150\text{mg}$,落叶型、红斑型、疱疹样型天疱疮用量较小,一般每日为 $60\sim 80\text{mg}$ 。

1)皮损局限:当皮损相对局限时,应给予口服足量的糖皮质激素控制水疱发生,通常初次治疗给予 $40\sim 60\text{mg}/\text{d}$ 泼尼松即可。在少数病例,皮损非常局限时,给予局部或皮损内注射糖皮质激素治疗也有效。

2)皮损泛发:对泛发性寻常型天疱疮患者,需要每日口服大剂量激素(一般需要每日 $100\sim 200\text{mg}$ 泼尼松),严重或口服有困难者,可静脉滴注相应量氢化可的松或地塞米松。3~5天后仍有新的水疱发生,应立即增加原剂量的 $1/3\sim 1/2$ 。

3)冲击疗法:天疱疮抗体滴度每4周检测1次。少数天疱疮患者血清中含有高滴度自身抗体,对大剂量糖皮质激素治疗无反应。可用冲击疗法,如用甲泼尼龙每日1g静脉滴注,输注时间在2~3小时以上,连用3~5天后,改服泼尼松 $40\text{mg}/\text{d}$ 。

4)药物治疗持续时间:需持续到临床症状被控制和血清天疱疮抗体消失。对处于缓解期但仍在接受治疗的患者,直接免疫荧光检查有预测病情活动的价值,免疫荧光染色阳性者比阴性者更有可能复发。

(2)免疫抑制剂:与糖皮质激素联合应用,可提高疗效,减少激素用量。重症病例宜先用糖皮质激素控制病情后再加免疫抑制剂,亦可单用于病情较轻的病例及糖皮质激素治疗抵抗或糖皮质激素减药过程中的病例。免疫抑制剂常在应用一个月后出现疗效。出现效果后,一般先减糖皮质激素,以后减免疫抑制剂。

1)硫唑嘌呤:广泛用于控制耐糖皮质激素的天疱疮,毒性低于环磷酰胺,疗效亦稍差。 $2\sim 3\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分次口服,联用小量泼尼松($5\sim 15\text{mg}$,隔日口服1次)。 $2.5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,对于病情轻或早期病例,单独使用也有效。

2)霉酚酸酯:剂量 $2.0\text{g}/\text{d}$,分两次给药,起效慢,在用药2~3个月方能发挥明显的疗效。

3)环磷酰胺(CTX):对增殖的浆细胞有优先毒性作用,可有效减少自身抗体合成,常用于激素治疗无效者。 $1\sim 2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分次口服,亦可间歇性静脉注射。对顽固性难治的天疱疮可用CTX冲击。

4) 苯丁酸氮芥: 环磷酰胺治疗时发生膀胱毒性, 可用此药代替之, 4~8mg/d。

5) 甲氨蝶呤: 不能应用烷化剂或硫唑嘌呤者可试用甲氨蝶呤, 疗效较差, 7.5~15mg/周。

6) 环孢素: 与糖皮质激素合用可取得较好的效果, 已成功治疗一些寻常型天疱疮病例。5~8mg/(kg·d), 分2次口服, 病情控制后减为2~3mg/(kg·d), 可连续用药1~2年。

(3) 金制剂: 一般用硫代苹果酸金钠, 每周肌内注射1次, 首次10mg, 第2次25mg, 此后每周50mg, 直至病情控制后改为每2~4周肌内注射50mg。一般在总剂量达到300mg以上时才出现疗效。因疗效不一, 且对肾及肺超敏反应, 目前已少用。

(4) 血浆置换法: 可清除血浆中天疱疮抗体, 减轻棘层松解和缓解病情。本法用于天疱疮的疗效不一, 单独应用可使循环自身抗体短期内减少伴病情改善; 血浆置换法仅为一种辅助手段。

(5) 静脉滴注免疫球蛋白: 每日0.4g/kg, 静脉滴注, 连用3~5天。

(6) 肝素: 能抑制T、B淋巴细胞的玫瑰花环形成, 减轻抗体对靶细胞的毒性, 并抑制T、B淋巴细胞之间的协作。有作者报道34例天疱疮患者, 13例单用肝素, 9例大部分愈合, 3例无新发皮疹; 21例联合应用肝素和糖皮质激素, 全部愈合, 而激素用量减少或不变。

(7) 抗生素: 广泛的水疱形成且正接受大剂量糖皮质激素和免疫抑制剂的患者, 发生继发性感染的危险性较大, 必须尽早治疗。

(8) 其他: 雷公藤多苷每天40~60mg, 抑制B细胞产生抗体, 与糖皮质激素联合应用, 可减少前者的用量; 氨苯砞(50~100mg/d)、磺胺吡啶(2~3g/d)、烟酰胺、四环素、左旋咪唑(0.1~0.2g/d, 联用泼尼松)及体外光化学疗法亦有一定疗效。

3. 局部治疗

(1) 加强护理, 注意清洁卫生, 减少创面继发感染, 并防止褥疮发生。

(2) 皮损局限、有渗出者, 可用0.1%雷佛奴尔外涂或湿敷, 无渗液可用0.1%新霉素软膏, 无感染者可用糖皮质激素霜。

(3) 皮损广泛、结痂、渗液多者, 可用1:10000高锰酸钾溶液或0.1%新洁尔灭清洗创面。大疱可抽去疱液, 但疱壁不应剪除, 疱壁可起保护作用; 以凡士林纱布包扎, 亦可视病情使用扑粉或抗生素软膏; 广泛、面积大者可采用烧伤病房的暴露疗法。

(4) 口腔糜烂, 用糖皮质激素含漱或糖皮质激素加氨甲苯酸含漱, 亦可用多贝液或1%过氧化氢溶液漱口, 外用1%甲紫液或碘甘油; 疼痛严重者, 进食前外涂3%苯唑卡因硼酸甘油溶液或1%达克罗宁液或1%普鲁卡因溶液含漱。

(四) 治疗评价

1. 糖皮质激素 仍是目前治疗天疱疮的最有效的药物, 此类药的运用大大降低了天疱疮的死亡率。

2. 免疫抑制剂 曾有报道单用免疫抑制剂成功地治疗了早期稳定的寻常天疱疮。然而, 一般为了早期控制病情最好是免疫抑制剂结合糖皮质激素治疗。在寻常型天疱疮疾病初期或急性期单独应用免疫抑制剂效果差, 多与糖皮质激素联合应用。对于不适合用糖皮质激素的患者也可联用两种不同作用机制的免疫抑制剂, 如环孢素与环磷酰胺联用, 合并可发挥强效免疫抑制作用, 且较安全。

3. 氨苯砜和磺胺吡啶配合糖皮质激素、免疫抑制剂使用。主要用于轻型者。

4. 静脉滴注免疫球蛋白 IVIg 治疗天疱疮的机制可能与以下因素有关 ①免疫球蛋白中的抗独特型抗体具有特异的抗原结合功能,从而有效地中和致病抗体;②使网状内皮系统清除自身抗体的过程加快;③与特异性 B 细胞受体结合,使受体功能下调,抗体合成减少。在已报告 IVIg 治疗的天疱疮患者,其抗体滴度均大幅度下降。

6 例天疱疮患者先前经过常规治疗,未见疗效,使用大剂量:IVIg0.4g(kg·d),连续治疗 5 天后改用环磷酰胺(100~150mgd)维持治疗。在 IVIg 治疗后第 1 周内没有新发皮损,2 周内所有患者的 80% 原发皮损消退,其中 1 例患者原发皮损全部消退。第 3 周,糖皮质激素剂量平均减了 41%,其临床疗效远远高于免疫抑制剂或糖皮质激素治疗的患者,结果表明 IVIg 能有效快速控制活动期天疱疮患者的病情。

5. 利妥昔单抗 利妥昔单抗是一种抗 CD20 的单克隆抗体,靶向作用于 B 细胞,可能对使用了标准免疫抑制疗法无效的顽固型寻常型天疱疮患者有很好的疗效。

(五)预后

1. 死亡率 在糖皮质激素应用于临床以前,PV 的死亡率为 70%~100%;糖皮质激素的系统应用大大改善了 PV 的预后,使死亡率降至 25%~45%;在联合其他疗法之后,死亡率不足 10%。早期诊断、及时给予充足的治疗可使死亡率进一步降至 5%。

2. 死亡相关因素 然而少数患者的死亡与长期系统使用大剂量糖皮质激素和传统免疫抑制剂的并发症有关,感染是导致死亡的最常见原因。患者多死于发病初的几年内,活过 5 年后的 PV 患者预后较好。衰弱、电解质及蛋白质丧失、摄食减少和脓毒血症是死亡的原因;目前的死亡率为 5%,免疫抑制治疗的并发症亦是重要的死因。

3. 病程 典型自发缓解很难发生,但治疗后缓解及复发常见,大部分患者需要终身治疗。

二、增殖型天疱疮

增殖型天疱疮为寻常型天疱疮的变异型,认为该型的临床特征与患者的抵抗力有关。是寻常型天疱疮的少见变型,患者较寻常型天疱疮轻。

【临床提要】

1. 基本损害 早期皮损类似寻常型天疱疮,松弛的大疱变成糜烂,很快形成肉芽,呈疣状或乳头瘤样增生。也有口腔黏膜损害,但出现较迟,疼痛明显。

2. 发病特征 其发病年龄比寻常型天疱疮早,与患者对疾病的抵抗力增加有关。好发于腋窝、股、臀沟、乳房下、脐、肛周、生殖器等部位。

3. 临床分型 可分为轻型和重型。①轻型:亦名 Hal-lopeau 型,原发损害为小脓疱,水疱不明显,临床表现类似于增殖性皮炎,病情较轻,经过缓慢,预后良好;②重型:亦名 Neumann 型,原发性损害为水疱,剥脱面以疣状增生愈合,早期可出现小脓疱。

4. 组织病理 同寻常型,前者乳头瘤样增殖明显,表皮内嗜酸粒细胞性脓疡。

5. 鉴别诊断 增殖型天疱疮必须同蕈样碘疹、梅毒湿疣、腹股沟肉芽肿、尖锐湿疣、真菌性与阿米巴性肉芽肿相鉴别。

【治疗处理】**(一) 治疗原则及基本治疗**

参见寻常型天疱疮。对各型天疱疮的治疗目标即通过免疫系统减少自身抗体的合成。只有小部分药物可以有效减少自身抗体合成,这些药物中最有效的是环磷酰胺。

(二) 治疗措施

参照寻常型天疱疮,一般说来,寻常型、增殖型天疱疮糖皮质激素用量较大,每日可达 100~150mg。Sawai 等用米诺环素 100mg/d 和烟酰胺 1.5g/d 治疗 1 例患者 10 个月,病情未复发。

(三) 专家推荐治疗步骤

参照寻常型天疱疮。

(四) 治疗评价及预后

增殖型天疱疮是寻常型天疱疮的变型,或轻型。该型患者抵抗力强、病程更为缓慢,预后较好。

三、落叶型天疱疮

落叶型天疱疮是天疱疮的异型,病情相对较轻,特征是松弛的大疱和局限或广泛的剥脱。

【临床提要】

1. 基本损害 损害为松弛的水疱、大疱,常发生于红斑基底上,少数源于外观正常皮肤, Nikolsky 征阳性。由于水疱表浅,极易破裂,因而水疱少见,仅留表浅糜烂、结痂,类似剥脱性皮炎。

2. 发病特征 好发于中年人,口腔黏膜受累罕见,也不严重。自觉疼痛和灼热感,

3. 组织病理 落叶型和红斑型天疱疮,表皮颗粒层裂隙或水疱,并见棘突细胞松解现象。

4. 鉴别诊断 落叶型天疱疮及其变型鉴别诊断:需与本病鉴别的疾病包括寻常型天疱疮、脓疱病、葡萄球菌皮肤烫伤样综合征、脓疱型银屑病、角层下脓疱性皮肤病和脂溢性皮炎,临床和组织病理特征可鉴别。

【治疗处理】**(一) 治疗原则**

参照寻常型天疱疮该项。

(二) 基本治疗

1. 作用靶位 阻断自身抗体产生、抑制棘细胞间 IgG、补体 C3 的沉积、控制病情发展,防止感染,减少并发症,改善临床症状

2. 系统治疗

(1) 糖皮质激素单用;

(2) 糖皮质激素+抗代谢药如硫唑嘌呤或霉酚酸酯;

(3) 糖皮质激素+环磷酰胺;

- (4)糖皮质激素+环磷酰胺+短期血浆置换疗法；
 (5)其他药物：四环素、烟酰胺、甲氨蝶呤、氨基砒及金制剂。
 6.局部治疗 抗变态反应、抗炎、抗感染。

(三)治疗措施

1.参照寻常型天疱疮的治疗 本病与寻常型天疱疮相似,但是认为很少需要强有力的治疗,以防止长期口服糖皮质激素常见的不良反应发生。

2.糖皮质激素 单独应用口服糖皮质激素治疗即可控制大多数病例的病情,很少需要免疫抑制剂治疗。泼尼松,1mg/(kg·d),病情控制后在6个月内缓慢减量,隔日口服的方案常有效。外用或皮损内注射糖皮质激素对部分病例有一定的疗效。在某些病例可使用皮质激素局部疗法,其可以减少泼尼松口服剂量,

3.羟氯喹 糖皮质激素治疗无效者,可选用寻常型天疱疮的治疗药物,联用抗疟药(如羟氯喹,200mg/次,每日2次)的效果可能更佳。

4.氨基砒 可单独用于治疗轻病例或与糖皮质激素联用,以减少口服激素的用量。

(四)专家推荐治疗步骤

参照寻常型天疱疮。

(五)治疗评价

Chaffins 等报道用烟酰胺 1.5g/d 和四环素 2.0g/d 治疗了 5 个病例,其中 4 例获得疗效。然而 Alopsy 等报道 2 例患者治疗失败。Hymes 等报道了 3 例以羟氯喹 200mg,每日 2 次,作为辅助治疗产生了疗效。严重的病例可采用免疫抑制剂治疗,如硫唑嘌呤、霉酚酸酯或环磷酰胺。

(六)预后

落叶型天疱疮日光和(或)热暴露可使病情加重,有时可自行缓解。本病的死亡率极低,可能系皮损表浅及黏膜不受累之故;大多数患者的病情较轻。与寻常型天疱疮相比,落叶型、增殖型、红斑型有良性病程,死亡率较低,而寻常型有较高的死亡率。

四、红斑型天疱疮

红斑型天疱疮是落叶型天疱疮的变型,是局限性落叶型天疱疮或落叶型天疱疮的早期病变。本型具有与红斑狼疮共存的临床表现及免疫荧光和血清学证据。

【临床提要】

1.基本损害 为散在红斑,其上有松弛性水疱,Ni-kolsky 征阳性,可形成糜烂、结痂和鳞屑。面部出现蝶形分布的鳞屑性红斑,酷似红斑狼疮,或似脂溢性皮炎。口腔黏膜较少受累,偶可发展成泛发性落叶型天疱疮。

2.发病特征 红斑型天疱疮占天疱疮的 7.7%,发病在 18~84 岁,平均 54 岁。儿童也有发生。损害主要发生于曝光部位,如头皮、面和躯干上部等皮脂溢出部位,口腔黏膜和上肢、下肢较少受累,偶可发展成泛发性落叶型天疱疮。损害主要发生于头皮、面和躯干上部等皮脂溢出部位。

3. 红斑型天疱疮与红斑狼疮共存 红斑型天疱疮具有某些与红斑狼疮重叠的临床表现及免疫荧光检查和血清学检查结果,目前一般认为其代表了落叶型天疱疮与红斑狼疮的共存。

4. 组织病理 落叶型和红斑型天疱疮,表皮颗粒层裂隙或水疱,并见棘突细胞松解现象。免疫荧光染色显示 IgG 抗体和补体位于细胞间和基底膜带两处,这就增加了本病和红斑狼疮之间的联系。30% 的患者有低滴度抗核抗体。

5. 鉴别诊断 需与本病鉴别的疾病包括寻常型天疱疮、脓疱病、葡萄球菌皮肤烫伤样综合征、脓疱型银屑病、角层下脓疱性皮肤病和脂溢性皮炎,临床和组织病理特征可鉴别。

【治疗处理】

(一) 治疗原则

参照寻常型天疱疮该项。红斑型天疱疮可能与红斑狼疮共存,应相应诊治。

(二) 基本治疗

1. 局部治疗

仅局部浅表损害,可局部外用或皮损内注射糖皮质激素。

2. 系统治疗 糖皮质激素,羟氯喹。

(三) 治疗措施

可参照寻常型天疱疮的治疗。必须使用泼尼松,其剂量通常要远小于落叶型天疱疮。局部使用糖皮质激素和遮光剂在局限性红斑型天疱疮患者可取得良好效果。严重病例可能需要使用免疫抑制剂。

(四) 专家推荐治疗步骤

参照寻常型天疱疮。

(五) 治疗评价

对红斑型天疱疮和疱疹样天疱疮,由于病情较轻,故激素用量应较其他型为小。对最轻的病人,如损害仅局限于齿龈,或对红斑型天疱疮非常浅表的损害,或为局限型天疱疮时,可单独局部应用强效激素制剂。

(六) 预后

红斑型天疱疮的死亡率极低,大多数患者的病情较轻。

五、新生儿寻常型天疱疮

自应用免疫荧光研究以来,文献报道了 9 例新生儿天疱疮及 3 例死产儿天疱疮。

新生儿寻常型天疱疮发生机制有:①胎盘传递。新生儿和死产儿天疱疮的出现,进一步提示天疱疮抗体经胎盘传递的可能性。新生儿发生天疱疮,可能就是 IgG 经胎盘传递的结果。②与孕妇关系。寻常型天疱疮孕妇,当抗体滴度超过胎盘的饱和度后,抗体就会进入胎儿血液循环,引起胎儿发病。一般发生寻常性天疱疮的抗体滴度为 1:20,而落叶性天疱疮为 1:40 或更高。

【临床提要】

1. 皮肤损害 出现松弛性水疱,在外界因素的作用下极易破裂,形成表皮剥脱、糜烂,然后

结痂。

2. 发病特征 除皮肤外,病变也可以累及其他器官,如口腔、食管、尿道、膀胱和眼;尿道黏膜的疼痛导致排尿困难。皮损可以泛发或局限。Nikolskys 征阳性。

3. 实验室检测 曾报道 1 例母亲处于增殖性天疱疮消退期,其新生儿发病天疱疮。另 1 例母亲怀孕前患病,妊娠期间皮损消退,分娩后 1 个月复发,母亲的天疱疮抗体 IIF 最大滴度 1:80;所生新生儿皮损位于下颌、颈部、腋下和足部,其 DIF 显示 IgG 和补体 C3 沉积,IIF 最大滴度 1:80。还有 1 例新生儿天疱疮,其母亲怀孕前 2 年口腔和鼻黏膜有皮损,用小剂量泼尼松(5mg/d)治疗,妊娠期间及分娩后皮损完全消退,而所生新生儿皮损位于躯干、四肢,IIF 最大滴度 1:20。妊娠期间检测患病孕妇羊水中天疱疮抗体,可能是观察胎儿发病情况的可行性方法。

【治疗处理】

(一)治疗原则

1. 早期诊断 医生应警惕新生儿天疱疮,应仔细询问其母的水疱病史。要早期诊断,避免延误治疗。

2. 糖皮质激素 最有效是治疗新生儿寻常型天疱疮最有效的药物。应依据患者的个体因素,选择适当的治疗方案。

3. 自限性疾病 新生儿天疱疮是自限性疾病,治疗与不治疗可在 2~3 周痊愈。然而治疗可改善其预后。

(二)基本治疗

1. 糖皮质激素首选 常规或冲击疗法。

2. 辅助治疗 酌情慎用硫唑嘌呤。

3. 特殊治疗 血浆置换、静脉注射丙种免疫球蛋白。

4. 局部治疗 糖皮质激素。

(三)治疗措施

1. 糖皮质激素 建议初始剂量在 2~3mg(kg·d),2 周内逐渐减量至 0.5~0.8mg(kg·d),并根据病情确定隔日疗法的时间表。

2. 硫唑嘌呤 推荐起始量为 2mg/(kg·d),分两次服用,维持量为 1mg/(kg·d)。

3. 血浆置换和丙种免疫球蛋白静脉注射 用于两滴度抗体的进展期患儿。

4. 局部治疗 用糖皮质激素或皮损内注射。对仅有少量轻微、或顽固皮损可选用,局部治疗尚需注意皮损表面清洁,防止继发感染。

(四)治疗评价

由于本病有自限性,一般治疗可试行局部糖皮质激素、防止感染为主。必要时系统使用糖皮质激素,一般不使用免疫抑制剂。

(五)预后

新生儿天疱疮预后良好,皮损在有或没有局部治疗时,2~3 周痊愈。免疫荧光检测也能证实新生儿天疱疮在临床上的迅速痊愈。新生儿寻常性天疱疮抗体滴度在出生后短期内转阴。胎儿的存活率可能受母亲疾病的严重程度和(或)母亲治疗的影响。

对所有患天疱疮的孕妇、曾患天疱疮的无症状孕妇、单卵同胞妊娠者,均应在妊娠期间监测天疱疮抗体的滴度。

六、疱疹样天疱疮

疱疹样天疱疮是一种较为少见的一种自身免疫性水疱病。

【临床提要】

1.基本损害 为绿豆大或更大的水疱,疱壁较紧张,类似疱疹性皮炎。糜烂面较小,损害排列成环状。

2.发病特征 好发于中老年人,男女发病率相等,皮损分布于胸、背及腹部及四肢近端。病程慢性,预后较好。

3.组织病理 疱疹样天疱疮棘层松解发生在棘细胞层中部,疱内有嗜酸或中性粒细胞浸润。

【治疗处理】

(一)治疗原则

参照寻常型天疱疮,疱疹样天疱疮病情较轻,故激素用量应较他型为小。

(二)基本治疗

1.作用靶位 阻断血清内 IgG 型自身抗体的产生,阻断抗原抗体反应,抑制表皮细胞间 IgG 沉积。

2.方法选择 氨苯砞、雷公藤、糖皮质激素。

(三)治疗措施

轻症患者选用氨苯砞(100mg/d)或雷公藤多苷(40~60mg/d)口服,疗效不佳者联用泼尼松(20~30mg/d)。

(四)治疗评价及预后

本型疱疹样天疱疮预后良好,病程慢性,反复发作。多数病例能用药物长期控制,少数转变成寻常型或落叶型天疱疮。

七、药物诱发性天疱疮

药物诱发性天疱疮,通常表现为落叶型天疱疮的不同型,也可少见于寻常型天疱疮。致敏的药物有:巯基类药物(占81%),如青霉胺、卡托普利等;含二硫键药物,如吡硫醇硫代金钠;抗生素类:特别是青霉素及其衍生物,利福平等;吡唑酮衍生物;氨基比林等。

与大多数药疹不同,DIP至少在用药后数月内可不发生。最早期表现为非特异性麻疹样疹或荨麻疹,随后发生天疱疮样皮损。临床上最常见的是落叶型天疱疮(包括红斑型天疱疮)样损害;而寻常型天疱疮样、疱疹样天疱疮样损害少见。

【治疗处理】

(一)治疗原则

参照寻常型天疱疮该项。

(二)基本治疗

停用可疑药物,应用糖皮质激素。

(三)治疗措施

停用致病药物,予以中等剂量的糖皮质激素治疗,直至皮损消退。临床症状一般在数周内减轻,糖皮质激素在数月内逐渐减量至停用。

(四)治疗评价及预后

大多数病例在停用致病药物后,皮损自行消退或改善。

八、副肿瘤性天疱疮

副肿瘤性天疱疮,某些天疱疮与肿瘤并发患者有一定特殊性,一般为恶性肿瘤,患者多为淋巴内皮细胞肿瘤,如非 Hodgkin 淋巴瘤(42%)、胸腺肿瘤(6%)、慢性淋巴细胞性白血病(29%),以及甲状腺肿瘤。在这些患者中可以看到各种各样良性和恶性肿瘤相伴。

肿瘤可启动针对自身的免疫反应:体液免疫和细胞免疫共同介导的自身免疫性疾病,肿瘤可能异常表达上皮蛋白质,抗肿瘤免疫反应不仅攻击这些蛋白质,而且可与上皮的正常构造蛋白发生交叉反应; α -干扰素治疗恶性肿瘤可诱导本病,提示肿瘤细胞与免疫系统之间可能存在较为复杂的相互作用。副肿瘤性天疱疮发病机制。

【临床提要】

1. 口炎 顽固性口炎是最恒定的临床特征,一般为首发症状;表现为整个口咽表面的糜烂和溃疡伴唇红缘受累,持续存在,难以治疗。

2. 皮肤损害 皮损形态变异极大,且随疾病阶段而发生变化,可表现为糜烂、水疱、红斑和丘疹鳞屑性损害。肢体上的水疱有时为紧张性,类似于大疱性类天疱疮或多形红斑;躯干上的损害常为弓形,类似于线状 IgA 皮病。

3. 苔藓样损害 极为常见,包括浸润性红色丘疹和斑块,可为原发性皮损或在既往出现水疱的慢性损害上发展而成;慢性病变可以苔藓样损害为主。

4. 组织病理 口腔黏膜上皮显示基层上方棘层松解,完整的皮肤水疱亦有相同的表现。苔藓样损害表现为真皮乳头内致密的带状淋巴细胞浸润,上皮内偶有个别细胞坏死及少数淋巴细胞浸润。直接免疫荧光显示 IgG、补体成分沉积在棘细胞间和基底膜带中。

【治疗处理】

(一)治疗原则

参照寻常型天疱疮该项。

(二)基本治疗

1. 作用靶位 阻断抗肿瘤的免疫反应,减轻其造成的皮肤黏膜损害,肿瘤可能的异常表达上皮蛋白质,抗肿瘤免疫反应不仅攻击这些蛋白质,而且可与上皮的正常结构蛋白发生交叉反应,肿瘤是自身免疫反应的启动因子,因而应消除这种因子,首先切除肿瘤。

2. 手术治疗 切除肿瘤。

3. 方法选择 糖皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素、氨苯砜。

4. 一线药物

- (1) 泼尼松: 0.5~1.0mg/kg 或甲泼尼龙, 每日静脉滴注×3 日, 或每周 1000mg iv×2 周;
- (2) 利妥昔单抗: 每周 455mg/m²×4w;
- (3) 达珠单抗: 每周 2mg iv×4w, 后隔周一次。

5. 二线药物

- (1) 环孢霉素: 5mg/(kg·d);
- (2) 环磷酰胺: 2.5mg/(kg·d);
- (3) 霉酚酸酯: 1500mgpo, bid;
- (4) 吗乙基;
- (5) 高剂量静推: 2g/kg iv, 每 3~4 周重复一次;
- (6) 免疫球蛋白;
- (7) 血浆置换法: 隔日治疗一次。

(三) 治疗措施

1. 伴良性肿瘤 伴有良性肿瘤的患者应行手术治疗, 肿瘤切除后一年内病变明显改善或完全消退。

2. 伴恶性肿瘤 伴有恶性肿瘤的患者尚无有效的治疗方法, 口服泼尼松[1mg/(kg·d)] 仅使症状部分改善; 皮损见效较快, 但口炎一般用任何治疗均无效。环磷酰胺[1~2mg/(kg·d)]、硫唑嘌呤[1~3mg/(kg·d)]、环孢素[4~6mg/(kg·d)]、氨苯砜、金盐和血浆置换法均已试用, 但并无可靠的疗效, 其中仅环孢素对少数慢性淋巴细胞性白血病患者有一定的疗效。

(四) 治疗评价及预后

1. 良性肿瘤 副肿瘤性天疱疮的改善与恶性肿瘤的治疗之间亦无明显相关。然而, 伴有良性肿瘤的本病患者在手术切除肿瘤后, 病变明显改善或完全消退。

2. 恶性肿瘤 伴有恶性肿瘤者预后不良, Anah(1996) 观察了 33 例患者, 其中 30 例死于败血症、胃肠道出血、多器官功能衰竭和肺功能衰竭。

九、IgA 天疱疮

本病亦名 IgA 落叶型天疱疮, 是一种罕见的瘙痒性水疱脓疱性疾病, 以鳞状细胞间 IgA 沉积和表皮内中性粒细胞浸润为特征。1987 年靳培英首次报告国内病例。仅有 IgA 免疫复合物沉积于表皮棘细胞之间。我国 2000 年国内骆肖群、翁孟武亦报道 1 例。

【临床提要】

1. 基本损害 类似于落叶型天疱疮或角层下脓疱性皮炎, 红斑基底上发生松弛的水疱、脓疱或大疱, 常呈环状或疱疹样排列, 伴有明显瘙痒, Nikolsky 征阴性。少数病人可有口腔水疱、糜烂、溃疡。

2. 发病特征 主要发生于中老年人, 儿童少见。皮损好发于皱折部位, 如腋窝、乳房下、阴股部、四肢近端。单个皮损可 2~3 周自愈, 它处又出现新的皮损。一般无全身症状, 也可有轻到中度发热。

3. 临床分型 一般可分为两种类型:角层下脓疱性皮肤病样型和表皮内脓疱疹型。

4. 组织病理 其有两种类型的组织病理特征:①充盈中性粒细胞和稀少棘层松解细胞的角层下脓疱;②充盈中性粒细胞和偶见嗜酸粒细胞的表皮内脓疱,棘层松解罕见或缺乏。直接免疫荧光显示 IgA 沉积在鳞状细胞间,一般无补体或其他免疫球蛋白,少数病例伴有 IgG 沉积。

5. 鉴别诊断 主要临床鉴别诊断有:角层下脓疱性皮肤病、疱疹样皮炎、落叶型天疱疮、IgG 疱疹样天疱疮、线状 IgA 大疱性皮肤病。

【治疗处理】

(一) 治疗原则

单独应用糖皮质激素治疗 IgA 天疱疮,常常不能控制病情,IgA 天疱疮的首选药物是砒类药物如氨苯砒。

(二) 基本治疗

1. 作用靶位 阻断 IgA 抗体产生及其免疫反应,抑制棘细胞间 IgA 的沉积,及中性粒细胞浸润,减轻炎症损害,促进疮面愈合。

2. 首选药物 氨苯砒,24~48 小时见效。

3. 替代疗法 磺胺吡啶+泼尼松或 PUVA+阿维 A 酯。

4. 其他联合治疗 单用中等剂量泼尼松或秋水仙碱。

5. 血浆去除疗法。

(三) 治疗措施

可选用下述药物:

1. 氨苯砒 首选药物,50~150mg/d,分次口服。多数患者能够控制。

2. 替代治疗 如果患者不能耐受氨苯砒,替代疗法有磺胺吡啶合并泼尼松或 PUVA 的光化学疗法合并阿维 A 酯治疗。

3. 氨苯砒联合治疗 氨苯砒+小量糖皮质激素治疗,或氨苯砒(50~100mg/d)和阿维 A 酯(20~30mg/d)联合用药疗效较好。

4. 泼尼松 30~40mg/d,清晨顿服。单独治疗亦有疗效。

5. 阿维 A 酯(银屑灵) 1~2mg/(kg·d),分次口服。

6. 物理治疗和(或)阿维 A 酯 单独使用 PUVA 或 PUA 合并阿维 A 酯治疗 3 例 IgA 天疱疮有效。

7. 秋水仙碱 有报告治疗 1 例 IgA 天疱疮也有效。

(四) 治疗评价

1. 氨苯砒 Wallach 报告应用氨苯砒治疗 23 例 IgA 天疱疮(氨苯砒 100mg/d),其中 16 例有效。

2. 维 A 酸类 Wallach 报告阿维 A 酯治疗 4 例 IgA 天疱疮有效。部分病人是氨苯砒(50~100mg/d)和阿维 A 酯(20~30mg/d)联合用药疗效较好。近来 Gruss 等人报道异维 A 酸已成功治疗 1 例 SPD 型 IgA 天疱疮:异维 A 酸 20mg/d,4 天后皮疹明显改善,3 周内消退,随访 6 月,未见不良反应,皮疹未复发。

3.糖皮质激素 Wallach 报告的 23 例 IgA 天疱疮中,5 例单独全身应用中等剂量糖皮质激素 $[0.5\sim 1.0\text{mg}(\text{kg}\cdot\text{d})]$,2 例患者联合应用免疫抑制剂获得了很好的效果。

4.美满霉素+雷公藤 国人骆肖群、翁孟武用美满霉素结合雷公藤治疗,2 周内皮疹消退,考虑是否与美满霉素抑制中性粒细胞和嗜酸粒细胞的趋化性有关。

(五)预后

IgA 天疱疮临床症状较轻,呈良性经过,病变可自行消退。病程缓慢,3 个月~22 年。作为表浅水疱性疾病,经适当治疗后疗效好,通常愈后不留瘢痕。其原因是 IgA 天疱疮患者血清中 IgA 自身抗体滴度较低,不能通过经典途径激活补体。但停止治疗或减少药物剂量后,皮损复发。IgA 天疱疮也合并其他疾病,如合并 IgA 单克隆丙种球蛋白病,1 例患 B 细胞淋巴瘤和 2 例患骨髓瘤,在那些合并恶性 IgA 丙种球蛋白的患者中,其预后与恶性肿瘤有关。

十、大疱性类天疱疮

大疱性类天疱疮(BP)是一种自身免疫性表皮下水疱性皮肤病,紧张性大疱、基底膜带 IgG 和补体 C3 沉积以及抗基底膜带抗体是其特征,常见于老年人。儿童罕见。少数患者在紫外线或 PUVA 治疗后发病或加重。

【临床提要】

1.基本损害 为正常皮肤上或红斑基底上发生紧张性大疱或水疱,呈半球形,直径数厘米,最大可达 7cm,少数患者主要为小水疱,泡液清亮,可为出血性。

2.发病特征 好发于下腹部、大腿前内侧、前臂屈侧、腹股沟和腋窝等处,伴瘙痒。Nrkolsky 阴性。水疱破裂后形成糜烂,但愈合迅速,不向周围扩展。10%~35% 出现口腔黏膜受累,尤其颊黏膜,有完整的水疱,不向周围扩展。

3.临床变型 ①局限性大疱性类天疱疮;②汗疱疹样类天疱疮;③小疱性类天疱疮;④增殖性类天疱疮;⑤结节性类天疱疮;⑥红皮病性大疱性类天疱疮。

4.组织病理 表皮下大疱,早期嗜酸粒细胞浸润,DIF 示表皮基底膜带 IgG 或补体 C3 线状荧光。可检出 IgG 类抗 BMZ 抗体。

5.鉴别 本病需与寻常型天疱疮、疱疹样皮炎及大疱性多形红斑鉴别。

【治疗处理】

(一)治疗原则

参见天疱疮治疗原则。应认真对病情进行评估,不能只根据抗体滴度来判定类天疱疮病情的轻重,而主要依据临床,来进行合理的治疗,早期用药、小心的选择和审慎地使用药物、并密切观察其副作用、当病情控制后及时减量或停药。

(二)基本治疗

1.作用靶位 阻止循环抗体的形成,抑制 IgG、补体 C3 及其在基底膜带透明板的沉积,减少循环抗体激活的中性及嗜酸粒细胞释放炎症介质,抑制真皮表皮交界处分离和表皮下水疱形成,从而减轻临床症状。

2.局限性 高效糖皮质激素制剂外用或皮损内注射、他克莫司。