

类天疱疮样扁平苔藓一例和相关知识学习

李 龙¹ 周桂芝² 通讯作者

(1. 联勤保障部队第 970 医院威海医疗区皮肤科 山东 威海 264200)

(2. 山东省皮肤病医院病理科 山东 济南 250000)

【摘 要】患者，男，39 岁。周身紫红斑块、丘疹、痒 2.5 月，水疱 1 周。两处组织病理及直接免疫荧光检查结果符合类天疱疮样扁平苔藓。入院后给予静滴注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40mg 日 1 次、口服枸地氯雷他定片 8.8mg 日 1 次，外用糠酸莫米松乳膏日 2 次于皮疹处。注射用甲泼尼龙琥珀酸钠减量至皮疹消失后出院，院外糖皮质激素减量至停药过程中无复发。

【关键词】类天疱疮样扁平苔藓；糖皮质激素

A case of Pemphigus-like Lichen Planus and Related Knowledge Learning

Long Li¹ Guizhi Zhou² corresponding author

(1.Dermatology Department of Weihai Medical District, the 970th Hospital of the Joint Logistic Support Force, Weihai, Shandong264200)

(2. Department of Pathology, Shandong Dermatology Hospital, Jinan, Shandong250000)

[Abstract] Patient, male, 39 years old. Purple plaques, papules, itching for 2.5 months, blisters for 1 week. Both histopathological and direct immunofluorescence findings were consistent with pemphigus-like lichen planus. After admission, she was given intravenous drops of methylprednisolone sodium succinate 40mg once a day, oral citloratadine tablet 8.8mg once a day, and topical mometasone furoate cream twice a day. The dosage of methylprednisolone sodium succinate for injection was reduced until the rash had disappeared and the hospital was discharged.

[Key words] Pemphigoid-like lichen planus; Glucocorticoids

1 临床资料

患者，男，39 岁，患者因“周身紫红斑块、丘疹、痒 2.5 月，水疱 1 周”入院。2016 - 07 双下肢出现对称分布大小不等紫红斑块、丘疹，伴痒，未在意，后皮损增多、增大延及周身，于乳山市肤保站诊为“银屑病”，予以口服“银屑颗粒”、外用“维 A 酸乳膏”治疗，效果不佳，后就诊于乳山市人民医院，诊为“湿疹”，予以口服“复方甘草酸苷片、枸地氯雷他定片”、外用“丙酸氟替卡松软膏”治疗，效果不佳，2016 - 09 - 23 周身出现散在分布的大小不等的水疱，伴痒，于一周后就诊于我科，门诊以“大疱性扁平苔藓？”收入院治疗。否认高血压、糖尿病，否认心脏病、脑血管病史；无药物或食物过敏史，无化学物质暴露史。患者入院时，体温 36.5℃，脉搏 75/分，呼吸 19/分，血压 120/70 毫米 mmHg。咽部无充血、发红，扁桃体无红肿、化脓，心脏和肺部未见异常声响，肝脏和肾脏也未发现异常，淋巴结亦未发现肿大。皮肤科检查（图 1 A, B）：全身均有大小不一的紫红色丘疹，斑块呈对称分布，有些皮损表面有一层薄屑，未出现维克汉纹。部分紫红色斑块基础上见水疱，正常皮肤处亦可见水疱，水疱壁厚，液或略浑，或清，尼氏征阴性，

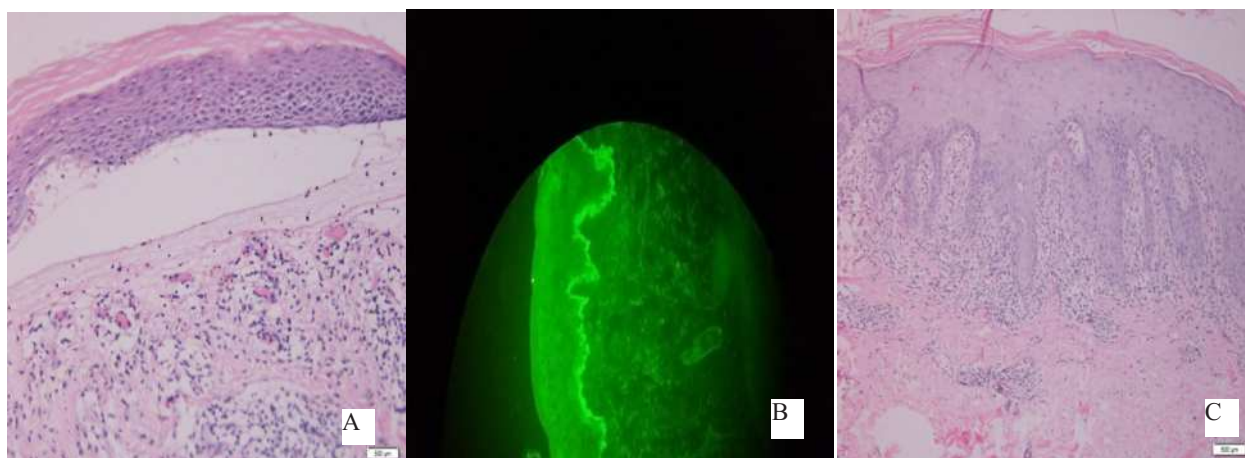
水疱约有黄豆至花生大，双手足掌覆明显厚屑，口唇黏膜无损害。实验室检查：血常规、尿常规、大便常规及肝肾功、血糖、血脂均正常。免疫血指标：ANA 抗 SM 抗体，抗 SSA 抗体，抗 Ro-52 抗体，抗 SSB 抗体，抗 Scl-70 抗体，抗 Jo-1 抗体，抗着丝点蛋白 B 抗体，抗双链 DNA 抗体，抗核小体抗体，抗组蛋白抗体，抗核糖体 P 蛋白抗体，抗核糖体 P 蛋白抗体，Nrna/Sm 均为阴性。

血清中 IgG, IgM, IgA 抗体阳性。血样中 C4+ 阳性，C3+ 阳性。腹部超声，心电图，胸部 X 线片检查结果无异常。皮损组织常规病理检查结果如下：（1）紫红色扁平丘疹常规病理检查结果如下：紫红色扁平丘疹常规病理特征：表皮显著的角化过度，棘层肥厚，表皮突下延，基底细胞灶状液化变性，真皮乳头层水肿，毛细血管扩张、充血，真皮浅层带状淋巴细胞、少量嗜酸性粒细胞浸润（图 2 A）。（2）常见的水疱部位组织学改变为：皮肤表面出现水疱，水疱中有少量的纤维蛋白样物质，嗜酸性粒细胞，淋巴细胞，以及淋巴细胞，皮肤表面有显著的浮肿，在这些浮肿之间大量的淋巴细胞，有少量的嗜酸性粒细胞浸润，并有一些嗜酸粒细胞移动到皮肤与皮肤的接触面（图 2 B）。



A: 下肢散在紫红色扁平丘疹、斑块 B: 下肢部分紫红色扁平斑块基础上出现水疱

图 1 A、B 类天疱疮样扁平苔藓患者下肢皮损表现



A (紫色扁平丘疹): 表皮明显角化过度, 棘层肥厚, 表皮突下延, 基底细胞层灶性界面改变, 真皮乳头层明显水肿, 毛细血管扩张、充血, 真皮浅层带状淋巴细胞、血管周围少量嗜酸性粒细胞浸润 (HE 染色 $\times 100$); B (水疱): 表皮下水疱形成, 疱内可见少许纤维蛋白样物质、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞, 真皮浅层明显水肿, 其间可见较多的淋巴细胞及少许嗜酸性粒细胞浸润, 部分嗜酸性粒细胞移入表皮和真表皮交界处 (HE 染色 $\times 200$); C (红斑处皮肤直接免疫荧光): 基底膜带 C3 强阳性沉积。

图 2 A、B、C 类天疱疮样扁平苔藓患者皮损常规病理、直接免疫荧光病理

(3) 红斑部位直接免疫染色: IgG, IgA, IgM 在红斑部位的基底膜区均为阴性沉积, 而在 C3 部位的基底膜区有一条强烈的线性沉积 (见图 2 C)。

2 诊疗经过

入院后嘱其清淡饮食, 予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠, 静滴, 40mg/日 + 枸地氯雷他定片, 口服, 8.8mg/晚 + 糠酸莫米松软膏, 外用, 2/日, 治疗 8 天后病情明显好转, 水疱基本萎缩、干燥, 红斑块、丘疹充血明显减轻、变薄, 色紫褐, 减注射用甲泼尼龙琥珀酸钠量 1/4, 至 30mg/日, 并继续余治疗不变,

病情稳步好转, 15 天后皮损全部消退, 减至现激素量的 2/3, 即注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 20mg/日, 等量换算成曲安西龙片, 20mg/日, 同时加维 D 钙咀嚼片, 300mg/晚对抗激素抑制骨钙形成副作用, 嘱其高钾饮食, 并嘱其视。

胃肠道情况决定是否加用抑酸、护胃治疗, 停用其他药物后出院, 后门诊复诊指导曲安西龙片用量、用法, 至激素停药过程中病情无复发。

3 讨论

1892 年, Kaposi 首先报道了一例典型的扁平苔

藓伴广泛大疱，命名为“类天疱疮样红苔藓”^[1]，它被视为是扁平苔藓的一种类型。也有一些学者认为，它是扁平苔藓和大疱性类天疱疮的并发，或者是大疱性扁平苔藓。

类天疱疮样扁平苔藓表现为一种急性的、广泛的、类似于扁平苔藓的肿块，继发于被侵犯与没有被侵犯的红斑处，其表面呈明显的、透明的、带血的、不均匀的、尼氏征象呈阳性的、呈高密度的球状肿块。皮损多见于肢体，也可遍及整个身体，在苔类疾病的基础上或在苔类疾病的周围，也有报告指出只有粘膜受到累及。这种病也会影响到指甲，造成指甲的萎缩，变薄，纵向凸起，或者是断裂。在组织病理学上，丘疹斑周围的组织病理学变化表现出了典型的扁平苔藓的特征，而在水泡周围的皮肤上只有一个水泡，且在水泡的上部没有任何的扁平苔藓。在病变周边的组织中，发现在病变部位有 IgG、C3 等的表达。结果表明，在病人的血液巾存在着抗基质层的单克隆抗体，这些单克隆抗体沉淀于玻璃片上。LPP 的确诊需要根据患者的临床症状、组织病理学和免疫学等方面进行。全身或局部用皮质类固醇、氨苯砜、硫唑嘌呤、阿维 A 等药物对 LPP 有良好的效果。已有报道表明，糖皮质激素和维甲酸联用具有良好的治疗效果。

同时这种疾病要和 BP、BLP、副肿瘤型天疱疮、大疱性表皮松懈症、大疱性红斑狼疮、疱疹样皮炎等疾病相区别。黄疸好发于老年患者，疱壁厚，张力强，不易破裂，没有明显的病灶和病理变化。副瘤性天疱疮的症状比较严重，并有明显的粘膜损伤。BLP 主要表现为皮肤表面的一层类似于苔藓的皮肤表面，同时伴有手指（趾甲）的脱落和疤痕状的秃头，并且没有针对基底膜的自身抗体。LPP 可通过其临床表现，病理组织学及免疫学检测而与其他疾病相区别。目前，LPP 的一线用药是糖皮质激素。LPP 患者的预后良好，脓泡的复发少。对全身使用有禁忌症状的病人，单纯使用阿维 A 酸会对 LPP 产生影响，而且应当给予足够的关注。

本病发病多与肿瘤、纹身、病毒、窄谱中波紫外线、药物有关联性，药物中尤以血管紧张素转化酶抑制剂类药物为主，亦不排除接触化工原料后诱发。本病目前发病机制尚未明确，但水疱多发生于扁平苔藓样皮疹之后，有的学者认为“表位扩散现象”能解释发病机理，即扁平苔藓皮损中苔藓样界面皮炎引起 T

细胞向免疫系统暴露隐藏的免疫表位，引发 B 细胞介导的自身免疫应答^[2]，从而诱发自身抗体形成，进而导致表皮下水疱形成。诸多学者同样认为，这很有可能是因为在扁平苔藓皮损中，淋巴细胞浸润，造成了基底细胞及角质形成细胞损伤，引发了自身抗体形成，最终才会产生表皮积水泡^[3]。本病多见于成年人，皮损可发生于全身任何部位，以四肢最为显著，伴痒，可累及口腔及生殖器黏膜，表现为紫红色扁平丘疹及张力性水疱，水疱可发生于紫红色扁平丘疹上，亦可发生于正常皮肤，水疱透明，疱壁紧张，尼氏征阴性。丘疹处皮肤病理表现为扁平苔藓的典型病理表变化，即表皮明显角化过度，颗粒层楔形增厚，棘层明显肥厚，基底细胞层明显液化变性，可呈鸡爪样外观，真皮浅层致密淋巴细胞带状浸润。水疱处皮肤病理表现为大疱性类天疱疮的典型病理表变化，即表皮下水疱形成，疱内可见纤维蛋白样物质、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞，皮肤表面有大量的红血球和少量的嗜酸粒细胞，并有一些迁移到真皮与真皮的结合部。直接的组织学检查显示，在皮肤的基底表面有大量的 IgG 和 C3 抗体。患者的血液及盐酸裂解的人类皮肤的真皮层均有明显的阳性反应，但均发生在皮肤的近端。经间接免疫后，可检测到对其产生的自体抗体。用电子显微镜观察疱周及疱底有 C3、IgG 沉积，水疱裂隙位于基底膜的透明板内，类天疱疮样扁平苔藓患者循环自身抗体可与大疱性类天疱疮的 180KD 抗原和 200KD 抗原相结合。亦有文献报道无水疱类天疱疮样扁平苔藓，或者仅局限于黏膜的类天疱疮样扁平苔藓^[4]。切除该患者扁平丘疹处皮肤的常规病理：皮肤角质层角化程度显著，部分角化程度较高，有少量角化程度不高，部分出现胶结，棘层显著肥大，皮肤突起向下延伸，基底细胞呈局灶性改变，皮肤乳头层肿胀，毛细血管扩张充血，皮肤表层有苔藓般的稠密淋巴球，血管周边有不同数目的嗜酸粒细胞。对已被摘除的水泡部位的皮肤进行了常规的组织学检查，发现在水泡中有大量的纤维蛋白样物质，嗜酸性粒细胞，淋巴细胞，以及淋巴细胞。红斑处皮肤的直接免疫荧光病理表现：表真皮基底膜带 IgG（—）、IgA（—）、IgM（—）、C3 呈强阳性线状沉积。根据患者临床病史、皮肤表现、血液学检查结果、扁平丘疹及水疱处皮肤常规病理、水疱处皮肤直接免疫荧光病理，考虑类天疱疮样扁平苔藓的诊断成立。该病从皮肤临床表现上与大疱性扁

平苔藓相同,但大疱性扁平苔藓的水疱性损害在组织病理上具有扁平苔藓的表现,而非大疱性类天疱疮的病理表现,其水疱是由于基底细胞层剧烈的液化变性形成,且免疫荧光为阴性,与本患者不符,故可予以排除。该病从组织病理上应与大疱性类天疱疮相鉴别,两者水疱处组织病理可一致,但大疱性类天疱疮多发生于老年人,且无扁平苔藓样皮损,故根据临床表现可予以排除。该病从直接免疫荧光病理上应将这两种疾病与大疱性红斑狼疮、大疱性类天疱疮进行区别,因为这三种疾病的免疫荧光都可表现为基底膜阳性抗体的线状沉积。但是,大疱性红斑狼疮的水疱是因为基底细胞液化变性而导致的,在真皮上层,特别是乳头顶,有嗜中性粒细胞及核尘,在真皮浅层血管可以看到炎细胞渗入,可有白细胞碎裂性血管炎的变化^[5]。根据“大疱性红斑狼疮均出现在SLE患者^[5]”的理论,可出现相关异常,但该患者免疫学指标均正常,亦无相关系统不适,故可予以排除。而大疱性类天疱疮直接免疫荧光病理虽可相同,但是临床不应出现扁平苔藓样损害,故可排除。该病从化工原料接触史上应与职业性药物疹,尤其是苔藓样药物疹相鉴别,但苔藓样药物疹病理表现无棘层增厚,且有坏死角质形成细胞,直接免疫荧光阴性,与本病不符,可予以排除。该病从临床水疱表现上应与副肿瘤性天疱疮鉴别,该患者为青年患者,其无黏膜损害,尼氏征阴性,入院后查体未发现肿瘤,且常规病理亦未发现棘层内有坏死角质形成细胞,直接免疫荧光非为棘细胞间网状阳性沉积,故可排除副肿瘤性天疱疮。该病从临床水疱表现上亦应与线状IgA性皮病鉴别,后者皮损早期可表现为风团样、环状、多环状、靶样损害,充分发展期形成水疱,直接免疫荧光为基底膜带IgA阳性线状沉积,与本病不符,可予以排除。该患者自述工作过程中感明显瘙痒,脱离工作环境后瘙痒可明显缓解,且工友也有类似情况,分析其接触化工原料可能与该病的发生有关。本病可采用皮质类固醇激素、维甲酸类药物、免疫抑制剂硫唑嘌呤、灰黄霉素、四环素、烟酰胺等进行治疗^[6-10],多采用糖皮质激素进行治疗,部分专家学者考虑到糖皮质激素不良反应,认为系统性应用糖皮质激素治疗不是最佳选择,个人认为糖皮

质激素的系统性应用与否应根据患者的实际情况决定,如患者皮肤损害严重,且年龄轻,基础病无或少,可系统性应用糖皮质激素以期快速控制病情进展。而对病情轻、皮损少的情况,可局部外用糖皮质激素。若对于有糖皮质激素有禁忌症的患者,可以选择维甲酸类药物或免疫抑制剂,也可根据中医辨证施治。目前生物制剂推广非常普遍,也有治疗类天疱疮样扁平苔藓成功的报道,其中包括替雷利珠单抗、替拉珠单抗。虽该病现无诊疗指南,所以更应根据实际情况采取个性化治疗方案。

参考文献:

- [1]Kaposi M.Lichen rubber pemphigoides.Arch J Dermatol Syph'1892'24:343-346.
- [2]Hübner F,Langan EA,Recke A,Recke A.Lichen planus pemphigoides:from lichenoid inflammation to autoantibody-mediated blistering[J].Front Immunol,2019,10:1389.
- [3]李峰,马东来,陈金波,等.类天疱疮样扁平苔藓[J].临床皮肤科杂志,2008,37(2):67-68.
- [4]Zaraa I,Mahfoudh A,Sellami MK,et al.Lichen planus pemphigoides: from new cases and a review of the literature[J].Int J Dermatol,2013,52:406 - 412.
- [5]朱学骏,涂平.皮肤病的组织病理诊断[M],北京:北京医科大学出版社,2001,11:80.
- [6]Prost C,Tesserand F, Laroche L,et al.Lichen planus pemphigoides: an immuno - electron microscopic study.Br J Dermatol,1985,113(1):31-36.
- [7]Oomen C,Temmerman L, Kint A. Lichen planus pemphigoides. Clin Exp Dermatol,1986,11(1):92-96.
- [8]Lang PG Jr,Maize JC. Coexisting Lichen planus and bullous pemphigoid or lichen planus pemphigoides? J Am Acad c,1983,9(1):133-140.
- [9]Davis AI,Bhogal BS,Whitehead P,et al. Lichen planus pemphigoides: its relationship to bullous pemphigoid,Br J Dermatol,1991,125(3):263-71.
- [10]Fivenson DP,Kimbrough TL.Lichen planus pemphigoides:combination therapy with tetracycline and nicotinamide.J Am Acad Dermatol,1997,36(4):638-640.