



疑似白塞病的副肿瘤天疱疮临床特征分析

马海芬, 申艳, 罗丹, 蔡剑飞, 邹峻, 管剑龙

引用本文:

马海芬, 申艳, 罗丹, 等. 疑似白塞病的副肿瘤天疱疮临床特征分析[J]. 中国临床医学, 2021, 28(4): 705–709.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201856>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

白塞病相关致病因素研究进展

Progress of environmental and psychological factors in the pathogenesis of Behet's disease

中国临床医学. 2020, 27(2): 327–330 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20181245>

盆腔侵袭性血管黏液瘤CT/MRI影像特征1例报告

CT and MRI features of pelvic aggressive angiomyxoma: case report

中国临床医学. 2018, 25(4): 686–687 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171020>

肺纤毛黏液结节性乳头状肿瘤的临床病理特征

Clinicopathologic characteristics of lung ciliated muconodular papillary tumor

中国临床医学. 2020, 27(4): 649–653 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191196>

原发性气管及主支气管恶性肿瘤的临床诊治

Clinical analysis of primary malignant tumors of the trachea and main bronchus

中国临床医学. 2017, 24(4): 591–594 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170051>

中国滇西地区白族人群甲状腺恶性肿瘤单中心临床分析

Thyroid carcinoma in Bai nationality in Western Yunnan province: single center clinical study

中国临床医学. 2017, 24(6): 985–986 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160740>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201856

疑似白塞病的副肿瘤天疱疮临床特征分析

马海芬, 申艳, 罗丹, 蔡剑飞, 邹峻, 管剑龙*

复旦大学附属华东医院风湿免疫科, 上海 200040

引用本文 马海芬, 申艳, 罗丹, 等. 疑似白塞病的副肿瘤天疱疮临床特征分析[J]. 中国临床学, 2021, 28(4): 705-709.
MA H F, SHEN Y, LUO D, et al. Clinical characteristics of paraneoplastic pemphigus suspected of Behcet disease[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(4): 705-709.

[关键词] 副肿瘤天疱疮; 白塞病; 误诊

[中图分类号] R 563.9 [文献标志码] B

Clinical characteristics of paraneoplastic pemphigus suspected of Behcet disease

MA Hai-fen, SHEN Yan, LUO Dan, CAI Jian-fei, ZOU Jun, GUAN Jian-long*

Department of Rheumatology and Immunology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

[Key Words] paraneoplastic pemphigus; Behcet disease; misdiagnosis

副肿瘤天疱疮 (paraneoplastic pemphigus, PNP) 是一种获得性大疱性疾病, 常伴随 Castleman 病、胸腺瘤、慢性淋巴细胞白血病等发生^[1]。PNP 是一种罕见的自身免疫性皮肤病, 常与肿瘤相关, 发病机制尚不清楚。PNP 表现多样, 可出现皮肤、黏膜溃烂, 口腔、生殖器常见, 亦可出现糜烂性眼结膜炎, 故较易误诊为白塞病 (Behcet disease, BD)。由于个体临床特征差异性较大, 诊断较为困难, 常需要风湿免疫科、皮肤科、肿瘤科和耳鼻喉科等联合诊断。

BD 是一种以复发性口腔溃疡为首发, 逐渐伴发外阴溃疡、结节性红斑等皮肤黏膜病变的变异性血管炎, 可能选择性发生眼炎、肠溃疡、主动脉瓣反流、静脉血栓、动脉狭窄、动脉瘤、关节炎或血细胞减少症损害。BD 由土耳其皮肤科医师 Behçet 在 1937 年首次报道^[2]。BD 诊断主要依靠临床症状, 缺乏特异性血清学指标, 容易误诊。

复旦大学附属华东医院风湿免疫科近年来收治 7 例临床表现疑似 BD 的 PNP 患者, 现将其临床特点报告如下, 以期临床鉴别诊断 PNP 提供思

路, 减少误诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料 复旦大学附属华东医院风湿免疫科 2016 年 8 月至 2020 年 6 月收治 7 例表现疑似 BD 的 PNP 患者。根据 2013 年国际 BD 诊断标准 (ICBD), 眼部损害 (2 分)、生殖器溃疡 (2 分)、口腔溃疡 (2 分)、皮肤损害 (1 分)、神经系统表现 (1 分)、血管表现 (1 分), 针刺反应阳性另加 1 分, 得分 ≥ 4 诊断为 BD^[3]。本研究经医院伦理委员会审核批准, 患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 收集并分析 7 例患者的一般人口学信息、临床表现、免疫学指标、微生物感染情况、肿瘤标志物水平、影像学表现以及病理活检结果。

2 结果

2.1 病例 1 患者男性, 18 岁, 口腔、外阴溃疡及眼炎 2 个月余, 外院考虑 BD 可能, 给予沙利度胺、激素等治疗, 效果欠佳, 症状持续并加重, 口腔溃疡反复发作, 部分融合成片状 (图 1A)。2016 年 8 月至

[收稿日期] 2020-08-20 [接受日期] 2020-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81871276), 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC12017129)。National Natural Science Foundation of China (81871276) and Supported by Clinical Science Innovation Program of Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC12017129)。

[作者简介] 马海芬, 硕士, 主治医师。E-mail: 11211280005@fudan.edu.cn

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-62483180-571610。E-mail: jianlong_guan@126.com

我科住院,肺CT提示左后纵隔上一约60 mm×50 mm大小的肿块,增强后明显强化,考虑良性肿瘤或肿瘤样病变。转至胸外科,全麻下行胸腔镜外科手术(VATS)切除纵隔肿物,术后病理:纵隔送检标本为一结状物,5.5 cm×4 cm×3 cm,镜下见高度增生的淋巴组织(Castleman病);免疫组化:T细胞CD3(+),CD5(+),B细胞CD20(+),CD79a(+);滤泡树突网CD23(+),CD38(少量+),TDT(-),CD1a(-),CK(-),上皮膜抗原(EMA,-),P63(-),Ki-67(个别散在-),多发性骨髓瘤基因1(MUM1),(个别+),免疫球蛋白重链(IGH)、免疫球蛋白Kappa(IGK)、免疫球蛋白轻链(IGL)基因未检测到克隆性重排。术后予激素、硫唑嘌呤治疗,症状改善。

2.2 病例2 患者女性,35岁,口腔溃疡伴外阴溃疡半年余,外院考虑BD,予激素治疗后症状短期缓解后复发、加重,口腔破溃呈不规则状,累及唇红(图1B)。2017年1月至本科住院,考虑PNP可能,完善检查。上腹部CT检查发现肝脏与胰头间隙软组织肿块,至本院普通外科行腹腔镜下后腹膜肿物切除术,术后病理:镜下及免疫酶标结果示胰周Castleman病,血管中心型。胃切端、十二指肠切端、胆总管切端均未累及,胃小弯侧淋巴结3枚、胃大弯侧淋巴结4枚、胰周淋巴结1枚呈反应性增生。免疫组化:淋巴滤泡CD20(+),CD79a(+),CD10(±);滤泡区间CD3(+),CD38(+),CD138(+),Ki-67(+,5%);树突状细胞CD21(+),CDC23(+);血管CD34(+);上皮CK(+).术后至血液科行CHOP(环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+强的松)方案化疗,症状好转。

2.3 病例3 患者男性,43岁,右肾透明细胞癌根治术后13 d出现口腔溃疡伴外阴溃疡,持续不愈于2017年11月入院。患者口腔弥漫溃疡伴血痂和糜烂,累及唇、舌、双颊,张口受限(图1C)。阴茎、阴囊弥漫性溃疡、糜烂。皮肤多形性红斑,多处皮疹破溃,行皮肤活检,病理示鳞状上皮增生、局部组织坏死、溃疡形成,真皮浅层急慢性炎细胞浸润。予激素、环孢素、丙种球蛋白治疗后症状好转。

2.4 病例4 患者男性,71岁,反复口腔溃疡伴外阴溃疡2个月余,双下肢皮肤破溃10余天。(于2018年1月入院,查体示:口腔溃疡累及唇、舌,呈不规则片状,部分伴血痂形成;阴囊部弥漫性溃疡;双下肢多发皮肤破溃,融合成片,局部有渗出(图1D)。肺CT示左肺上叶团块,穿刺活检明确为腺癌浸润。予甲泼尼龙及雷公藤治疗后皮肤、黏膜症状好转。

2.5 病例5 患者女性,75岁,反复口腔溃疡、皮肤疱疹4个月,双侧腹股沟、外阴部、肛周皮肤、黏膜反复破溃,腋下多发水疱样皮疹(图1E)。2020年3月入院;B超检查发现左侧乳腺18 mm×9 mm低回声,形态欠规则;外周静脉注射SonoVue 4 mL,肿块于20 s后开始灌注;与周边组织相比,低回声区呈同步灌注,于40 s达灌注峰值,早期呈高增强,晚期呈低增强。灌注方式为从边缘向中心灌注,可见穿支血管。予以沙利度胺、甲泼尼龙及雷公藤治疗后,皮肤、黏膜表现好转。

2.6 病例6 患者男性,78岁,反复口唇部糜烂、包皮破溃化脓2个月余,2020年6月入院后发现肛周多发皮疹,大片状、边缘不规则,反复发作,部分呈治疗后愈合状态(图1F)。行阴茎部分切除术,术后病理诊断为阴茎角化性鳞状细胞癌,浸润至海绵体。肿瘤细胞Ki-67(+,8%),p53(部分+).肿瘤切除后口腔、外阴溃疡短期好转后复发,经沙利度胺、环孢素治疗后症状得到控制。

2.7 病例7 患者男性,69岁,反复口腔溃疡4个月余,出现阴囊部破溃1次,持续不愈。入院前1个月出现咽部疼痛、进食后不适。2020年7月入我院后经胃镜发现距门齿30~35 cm处菜花样肿物,行胸腔镜下食管癌根治术。术后病理:食管中-低分化鳞状细胞癌(4.5 cm×4 cm×0.8 cm),伴坏死,浸润外膜纤维脂肪组织,未见明显神经管累及。免疫组化:p63(+),p53(-),p40(+),CK(+),表皮生长因子受体(EGFR,+),程序性细胞死亡因子(PD,-),PD-L1(+,<1%),Ki-67(+,70%)。肿瘤切除术后仍有口腔、外阴溃烂,经沙利度胺、雷公藤治疗后症状好转。



图1 患者皮肤黏膜表现

A~C:病例1~3,口腔破溃、糜烂,呈片状,形态不规则,部分融合,与正常黏膜无明显分界线,可累及唇红;D:病例4,左下肢皮疹,部分破溃,形态不规则;E:病例5,左侧腋下皮疹,有水疱形成;F:肛周皮疹,大片状,边缘不规则,部分愈合

3 讨论

本文报告7例患者中男性5例、女性2例,其中5例患者发病年龄大于40岁。7例患者均出现口腔及外阴部溃疡、糜烂,自身抗体阴性,HIV、梅毒、肝炎、结核等感染指标均为阴性。6例患者症状出现于肿瘤切除前,1例患者症状出现于肿瘤切除后。Castleman病2例,肾透明细胞癌、肺腺癌、乳腺癌、阴茎癌和食管癌各1例。

3.1 PNP临床表现 1990年Anhalt首次报道了PNP^[1]。PNP是一种与肿瘤相关的自身免疫性大疱性皮肤病,可危及生命,临床表现多样,患病率尚不确定。PNP相关肿瘤包括肺癌、胃癌和结肠癌等,其中以B细胞淋巴瘤和血液系统肿瘤最常见^[4-5]。国外报道伴发PNP较多的肿瘤依次为非霍奇金淋巴瘤(47%)、慢性淋巴细胞白血病(27%)、Castleman病(10%)和胸腺瘤(10%)^[6]。而在我国则主要以Castleman病为主,约占77%,PNP伴发的肿瘤多位于腹膜后,包括肠系膜区、肾上腺区、大血管旁、胰腺旁,其次为纵隔及颈部、锁骨上及腋下等处的浅表淋巴结^[7]。另外有研究^[8]显示,有超过92.8%的PNP患者还会影响到呼吸上皮,引起呼吸困难,是PNP患者死亡的主要原因之一。通常情况下,肿瘤发生于PNP前^[1,9]。但是,约30%的患者先出现PNP临床特征,之后才发现隐匿性肿瘤^[10]。

当患者口腔、皮肤损害对标准免疫抑制治疗效果不佳时,应考虑进行隐性肿瘤筛查^[9]。

2001年Nguyen等^[11]提出了副肿瘤性自身免疫性多器官综合征的概念,突出了PNP的系统性。PNP常累及多器官,且累及组织产生的抗体或亚群不同^[12]。PNP患者的死亡率高达90%,早期诊断较为困难^[13]。

3.2 PNP发病机制 天疱疮是一种罕见的以自身抗体产生为特征的自身免疫性大疱性疾病。自身抗体结合到靶抗原上引起角质形成细胞和上皮细胞之间水疱形成,导致棘层松解^[14-15]。PNP是天疱疮的一种亚型,PNP常发生在45~70岁人群中,无显著性别差异^[12]。其发病机制可能涉及体液免疫和细胞免疫的激活,导致针对肿瘤细胞表面和上皮抗原的自身抗体增加,因此主要通过皮肤活检和直接免疫荧光显示上皮基底膜上IgG沉积诊断^[16]。日本报道的1例70岁男性PNP患者以口唇、口腔黏膜破溃,胸腹部皮疹为主要表现,活检特征符合PNP,受累角质形成细胞的质膜上有IgG和IGM沉积^[17]。PNP也会发生在儿童和青少年,西班牙报道了1例年仅7岁的患者^[18]。PNP更常伴发于Castleman病及血液系统恶性疾病^[8]。有报道提出PNP与DRB1等位基因和HLA-CW等位基因有关^[19]。虽然PNP的发病机制尚不明确,但自身抗体和细胞介导的自身免疫在其中起关键作用已得

到证实^[11-12]。少数病例与昆虫叮咬相关,通过激活 IL-4 和 IL-5 活性使嗜酸性粒细胞增加^[20]。肿瘤细胞过度分泌细胞因子可能是 PNP 产生自身抗体的机制,尤其恶性血液病患者体内通常会释放细胞因子,血清 IL-6 水平在 PNP 患者中也升高^[21-22]。

3.3 PNP 与 BD 鉴别诊断 PNP 患者的口腔黏膜损害表现为糜烂或溃疡,严重者可累及整个口腔,口腔损害较 BD 患者范围广、表浅。BD 患者口腔溃疡多为圆形或卵圆形,直径 2~15 mm,周边红肿,中心凹陷、发白;BD 外阴溃疡亦为类似表现,很少出现大片状、弥漫性糜烂及溃疡。PNP 眼部损害多为眼角、眼结膜或球结膜充血及溃烂,部分患者可能有瘢痕性睑结膜炎^[23];而 BD 眼部损害为葡萄膜炎,以后葡萄膜炎或全葡萄膜炎为主,是一种反复发作的、难治性的致盲性眼病。BD 是一种慢性血管炎,大部分患者呈现发作-缓解的长期过程。既往有文献^[24]显示, BD 最长病程可达 40 年,平均(7.69±7.39)年。而 PNP 起病急、病程短,未治疗情况下无发作-缓解规律。

BD 缺乏特异性血清学指标,病因不明,可能与遗传、感染等有关系^[25],主要依靠临床症状诊断。故在诊断 BD 前,应先排除感染、系统性红斑狼疮、恶性肿瘤等。部分 PNP 患者表现符合 BD 诊断标准,易被误诊为 BD,首诊误诊率可高达 90%^[26]。本文中 7 例患者均为急性起病,均出现皮肤、黏膜损害,且溃疡表浅、范围大、形态不规则、累及唇红。完善检查后明确为 PNP,手术切除肿瘤后予以激素、免疫抑制剂等治疗,症状明显好转。

综上所述,目前该病尚无确切的治疗手段,早期手术切除肿瘤是治疗的关键。大剂量激素联合丙种球蛋白仍是重要的治疗手段之一,可联合硫唑嘌呤、环孢素、甲氨蝶呤等^[27]。PNP 多以皮肤、黏膜损害为首表现,常累及口腔、外生殖器,易误诊为 BD,但较 BD 进展快、预后差。因此,对于起病急、不典型溃疡、常规治疗效果欠佳类似 BD 皮肤表现的患者,需考虑 PNP 可能,早期诊断,以进行相应治疗,降低误诊率,改善预后。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] ANHALT G J, KIM S C, STANLEY J R, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia[J]. *N Engl J Med*, 1990,

323(25): 1729-1735.

- [2] SAKANE T, TAKENO M, SUZUKI N, et al. Behçet's disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(17): 1284-1291.
- [3] International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28(3): 338-347.
- [4] KELLY S, SCHIFTER M, FULCHER D A, et al. Paraneoplastic pemphigus: two cases of intra-abdominal malignancy presenting solely as treatment refractory oral ulceration[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(3): 300-304.
- [5] KERSHENOVICH R, HODAK E, MIMOUNI D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 477-481.
- [6] PAOLINO G, DIDONA D, MAGLIULO G, et al. Paraneoplastic Pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12).
- [7] 杨 筱, 张 波, 贺菲菲, 等. 副肿瘤性天疱疮原发肿瘤的临床病理及超声表现[J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(6): 437-440. YANG X, ZHANG B, HE F F, et al. Clinical and sonographic features of the underlying tumors of paraneoplastic pemphigus[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2014, 22(6): 437-440.
- [8] CERVINI A B, TOSI V, KIM S H, et al. Paraneoplastic pemphigus or paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Report of 2 cases in children and a review of the literature [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2010, 101(10): 879-886.
- [9] VASSILEVA S, DRENOVSKA K, MANUELYAN K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases[J]. *Clin Dermatol*, 2014, 32(3): 364-375.
- [10] CZERNIK A, CAMILLERI M, PITTELKOW M R, et al. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after[J]. *Int J Dermatol*, 2011, 50(8): 905-914.
- [11] NGUYEN V T, NDOYE A, HALL L L, et al. Programmed cell death of keratinocytes culminates in apoptotic secretion of a humectant upon secretagogue action of acetylcholine[J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 6): 1189-1204.
- [12] SEHGAL V N, SRIVASTAVA G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome [J]. *Int J Dermatol*, 2009, 48(2): 162-169.
- [13] SINHA A A. Paraneoplastic Pemphigus: autoimmune-cancer nexus in the skin[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2015, 15(10): 1215-1223.
- [14] MUSTAFA M B, PORTER S R, SMOLLER B R, et al. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(10): 930-951.
- [15] HOFMANN S C, JURATLI H A, EMING R. Bullous autoimmune dermatoses[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018, 16

- (11); 1339-1358.
- [16] MCLARNEY R M, VALDES-RODRIGUEZ R H, ISAZA-GONZALEZ G, et al. Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis: An underdiagnosed entity? [J]. *JAAD Case Rep*, 2018, 4(1): 67-71.
- [17] ODANI K, ITOH A, YANAGITA S, et al. Paraneoplastic Pemphigus involving the respiratory and gastrointestinal mucosae[J]. *Case Rep Pathol*, 2020, 2020: 7350759.
- [18] MIMOUNI D, ANHALT G J, LAZAROVA Z, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents[J]. *Br J Dermatol*, 2002, 147(4): 725-732.
- [19] LIU Q, BU D F, LI D, et al. Genotyping of HLA-I and HLA-II alleles in Chinese patients with paraneoplastic pemphigus[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(3): 587-591.
- [20] KIM J E, KIM S C. Insect Bite-like reaction with bullous lesions mimicking bullous pemphigoid in a patient with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Ann Dermatol*, 2018, 30(4): 468-472.
- [21] NOUSARI H C, KIMYAI-ASADI A, ANHALT G J. Elevated serum levels of interleukin-6 in paraneoplastic pemphigus[J]. *J Invest Dermatol*, 1999, 112(3): 396-398.
- [22] KOKUBU H, NISHIKAWA J, KATO T, et al. Paraneoplastic Pemphigus Mimicking Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Follicular Lymphoma: possible pathological role of CD8 T cells[J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(14): v204.
- [23] REICH K, BRINCK U, LETSCHERT M, et al. Graft-versus-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus [J]. *Br J Dermatol*, 1999, 141(4): 739-746.
- [24] 申 艳, 罗 丹, 鲍华芳, 等. 白塞病 375 例临床特点及其不同性别的临床异质性研究[J]. *内科理论与实践*, 2016, 11(6): 366-370. SHEN Y, LUO D, BAO H F, et al. Behcet's disease in 375 patients: clinical characteristics and gender differences [J]. *Journal of Internal Medicine Concepts & Practice*, 2016, 11(6): 366-370.
- [25] 陈瑜佳, 管剑龙. 白塞病相关致病因素研究进展[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(2): 327-330. CHEN Y J, GUAN J L. Progress of environmental and psychological factors in the pathogenesis of Behcet's disease [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2020, 27(2): 327-330.
- [26] MARUTA C W, MIYAMOTO D, AOKI V, et al. Paraneoplastic pemphigus: a clinical, laboratorial, and therapeutic overview[J]. *An Bras Dermatol*, 2019, 94(4): 388-398.
- [27] BECH R, BAUMGARTNER-NIELSEN J, PETERSLUND N A, et al. Alemtuzumab is effective against severe chronic lymphocytic leukaemia-associated paraneoplastic pemphigus [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(2): 469-472.

[本文编辑] 姬静芳

