

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.02.0178

病例报告

儿童线状 IgA 大疱性皮肤病 1 例

刘玉洁¹, 李冬梅², 聂振华¹

(1.天津市中医药研究院附属医院皮肤科, 天津 300120; 2.天津市黄河医院皮肤科, 天津 300110)

关键词 线状; IgA; 大疱性皮肤病

中图分类号 R751

文献标志码 B

文章编号 1006-8147(2024)02-0178-03

线状 IgA 大疱性皮肤病(linear IgA bullous dermatosis, LABD)是一种罕见的由免疫介导的以基底膜带上连续性线状 IgA 抗体沉积、表皮下水疱为特点的自身免疫性疱病,其典型临床表现为“串珠状”环形排列的水疱和大疱,水疱破溃后愈合迅速,儿童型线状 IgA 大疱性皮肤病相对少见。

1 临床资料

患者,男,6岁,因面部、躯干、四肢散在水疱及大疱3个月伴瘙痒于2022年3月在天津市中医药研究院附属医院就诊。3个月前无明显诱因于面部出现大小不等的水疱,伴瘙痒,未理会。继而躯干、四肢出现水疱,自行口服中成药(具体不详)未见明显疗效,于当地医院静点“抗生素”5d好转,停药后再次复发。既往体健,足月出生,营养状态适中,父母体健,非近亲结婚,家族中无类似患者。

体格检查:系统检查无异常,皮肤科检查:面部、躯干、四肢散在大小不等的红斑、水疱,部分水疱发生于正常皮肤上,部分水疱在红斑基础上发生,新发水疱疱壁紧张,疱液清亮,部分陈旧水疱可见破溃结痂,可见血疱,部分水疱呈环状排列,部分痂皮脱落后遗留淡红色斑,皮疹以下肢为重(图1)。

实验室检查:血常规(嗜酸性粒细胞数目 $0.5 \times$

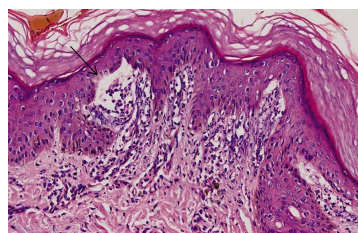


注:A:下肢散在水疱大疱;B:后背、四肢散在红斑水疱及大疱;

C:下肢环状排列的水疱

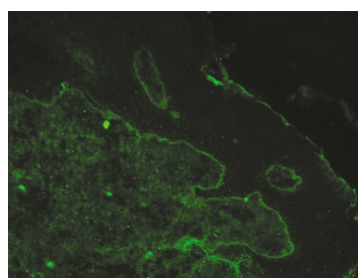
图1 躯干、四肢的红斑水疱大疱

10⁹/L)、尿常规、便常规、生化全项(肝肾功、血糖、血脂、电解质等)、免疫全项(包括抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗可溶性核抗原抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体等,其中 IgG 8.9 g/L; IgA 2.5 g/L; IgM 1.8 g/L)均未见明显异常。腹部取病理示:表皮下多发小水疱和裂隙,水疱内见较多中性粒细胞,裂隙下真皮乳头顶见中性粒细胞聚集的脓疡(图2)。直接免疫荧光示:基底膜带可见 IgA 呈线状沉积(图3)。



注:表皮下多发小水疱和裂隙,水疱内见较多中性粒细胞,裂隙下真皮乳头顶见中性粒细胞聚集的脓疡

图2 腹部病理(HE染色,40×)



注:基底膜带可见 IgA 呈线状沉积

图3 直接免疫荧光(SP法,100×)

诊断:儿童线状 IgA 大疱性皮肤病。

治疗:予以氨苯砞 1 mg/(kg·d)口服 1 周后无新发皮疹,局部湿敷及外用激素类药膏等其他对症支持治疗。

2 讨论

LABD 是一种罕见的由免疫介导的以基底膜带上连续性线状 IgA 抗体沉积、表皮下水疱为特点的自身免疫性疱病,1979年由 Chorzelski 命名,分为成人型及儿童型。其典型临床表现为“串珠状”环形

作者简介 刘玉洁(1984-),女,主治医师,硕士,研究方向:皮肤病与性病学;E-mail:272387999@qq.com。

排列的水疱和大疱,水疱破溃后愈合迅速,不形成瘢痕,遗留色沉,呈慢性病程,周期性发作,能自行缓解。儿童型 LABD 相对少见,也曾被称为儿童良性慢性大疱性皮肤病,在儿童慢性非遗传性大疱性皮肤病中为最常见的疾病,儿童型在临床表现、治疗预后等方面与成人 LABD 均存在明显不同。一般认为儿童型呈良性经过,一般 2~3 年可自行缓解。好发于学龄前儿童。LABD 发病机制不明,部分文献报道,该病的发生可能与 HLA B8、DR3、DQ2、HLA Cw7 等基因有关^[1]。有研究认为,机体可以产生针对基底膜带位置相对分子质量为 97 000、120 000、18 000 的蛋白或Ⅶ型胶原等抗原的抗体,从而导致皮肤免疫损害^[2]。LABD 的自身抗原主要位于透明层和致密层,根据 IgA 抗体针对的自身抗原所在的位置不同,分为透明层型和致密层型,透明层型 LABD 的主要抗原是 97 kD(LAD-97)抗原和 120 kD(LAD-1)抗原,而致密层型 LABD 的主要抗原是 255 kD 真皮抗原和 290 kD(Ⅶ胶原)抗原^[3-4]。常见的靶抗原 BP180、LAD-1、LAD97、BP230 和 LAD285 等^[5],其中 BP80 抗原可能在发病中起了重要作用。有人认为 BP180 分子的分解片段 97 kD 刺激机体在皮肤基底膜带产生 IgA 抗体,引起抗原抗体反应,从而引起皮肤损害^[6]。大疱性类天疱疮的抗原为 BP180,因此部分学者认为本病为大疱性类天疱疮的特殊类型。部分患者发病前无明显诱因,称之为特发性 LABD,部分患者发病前有明显诱因,药物(青霉素、万古霉素、双氯芬酸钠等)、感染、自身免疫功能紊乱、创伤、紫外线、炎症性肠病、恶性肿瘤(淋巴增生性疾病)都可能诱发病^[7-8]。本病要与疱疹样皮炎及大疱性类天疱疮和获得性大疱性表皮松解症等其他表皮下疱病相鉴别。大疱性类天疱疮多见于 60 岁以上老年人,儿童相对较少,疱疹样皮炎多见于 25~55 岁中年人,也可见儿童,获得性大疱性表皮松解症多见于成年人,儿童及老年人也可发病,而 LABD 在儿童患者中的发病率要远远高于以上 3 种疾病。大疱性类天疱疮典型皮疹为紧张性大疱,呈半球形,疱液清亮,水疱破裂后糜烂面不扩大,较快愈合。组织病理改变为表皮基底膜带(BMZ)IgG 及 C3 沉积而不是 IgA,循环抗 BMZ 抗体为 IgG,而不是 IgA。疱疹样皮炎皮损呈对称性多形性皮疹,可见红斑、丘疹、风团、水疱、血疱,但以水疱为主,水疱可成群聚集或排列成环形、匍形、地图形,伴有剧烈瘙痒。常有谷胶敏感性肠病,DF 检查为颗粒状的 IgA 沉积于真皮乳头层,HLA-B8,HLA-DR3 和 HLA-DQw2 阳性率较高。获得性大疱性表皮松解症无明

显瘙痒症状,好发于易受外伤处,在无炎症的皮肤上出现水疱大疱,愈后可见瘢痕、粟丘疹,DF 为基底膜带线状 IgG 沉积,大部分有补体 C3 沉积。LABD 诊断的主要依据是 BMZ 线状沉积的 IgA。血液检查可以发现血清中存在 IgA 抗表皮基底膜带抗体。另外盐裂皮肤、免疫电镜检查有助于抗原定位^[9]。本病例发病前无明显诱因,临床表现为串珠状环状排列的水疱,环状损害中心可见结痂,损害愈合后无瘢痕,伴有瘙痒,因条件有限未做基因检测,结合理化检查及组织病理可诊断为儿童型线状 IgA 大疱性皮肤病。

治疗方面,因本病是一种能自行缓解的疾病,因此治疗上多采用保守疗法,首选药物为氨苯砒^[10],儿童对此药多较敏感,可用剂量 0.5~1 mg/(kg·d),1~2 周后病情改善,逐步减量维持治疗。本药可引起罕见严重的氨苯砒综合征,常见于服用氨苯砒 3~6 周时出现^[11],表现为高热、皮损、溶血性贫血,黄疸和肝酶升高等。对于治疗过程中突然出现的不明原因高热、表浅淋巴结肿大、肝大、皮损加重等要考虑到此种情况。对氨苯砒治疗效果不佳或难以购买者,可使用小剂量糖皮质激素,但因其不良反应大,目前多用在应用氨苯砒或其他药物疗效不佳的患者,采取小剂量糖皮质激素与主要药物同时服用。与糖皮质激素相比,氨苯砒相对安全性好,起效快,被认为是治疗 LABD 的首选药物。有使用秋水仙碱、柳氮磺吡啶、麦考酚酯、四环素、烟酰胺、甲氨蝶呤、环孢素、红霉素、雷公藤、大剂量静脉注射用人免疫球蛋白等药物治疗 LABD 的报道。由于 LABD 发病率低,目前没有严格的随机双盲对照研究来评价 LABD 的治疗方案和药物疗效,尚有待进一步证实。

本患者予以盐酸西替利嗪口服,糠酸莫米松乳膏外用 2 周,嘱自行购买氨苯砒[0.5 mg/(kg·d)]口服,后失访。

本病发病率相对较低,遇到水疱性疾病时应考虑到本病的可能性,积极行病理及免疫荧光明确诊断,根据患者个体差异选择适当治疗方案,因本病大部分患者都能自动缓解,平均病程 3~6 年,因此治疗上避免过度,对儿童患者注意糖皮质激素的不良反应。

参考文献:

- [1] FORTUNA G, MARINKOVICH M P. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis[J]. Clin Dermatol, 2012, 30(1): 38-50.
- [2] TSUCHISAKA A, OHARA K, ISHI N, et al. Type VII collagen is the major autoantigen for sublamina densa-type linear IgA bullous dermatosis[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(2): 626-629.

(下转第 184 页)

- scription activity: HIF1A driven response in normoxia and in hypoxia[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1):37.
- [18] DEOGHARKAR A, SINGH S V, BHARAMBE H S, et al. Downregulation of ARID1B, a tumor suppressor in the WNT subgroup medulloblastoma, activates multiple oncogenic signaling pathways[J]. Hum Mol Genet, 2021, 30(18):1721-1733.
- [19] ACHIHA T, KIJIMA N, KODAMA Y, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule expression correlates with the WNT subgroup in medulloblastoma and is involved in regulating tumor cell proliferation and invasion[J]. PLoS One, 2020, 15(12):e243272.
- [20] WIJAYA J, VO B T, LIU J, et al. An ABC transporter drives medulloblastoma pathogenesis by regulating sonic hedgehog signaling[J]. Cancer Res, 2020, 80(7):1524-1537.
- [21] WANG J, SUI Y, LI Q, et al. Effective inhibition of MYC-amplified group 3 medulloblastoma by FACT-targeted curaxin drug CBL-0137[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12):1029.
- [22] NANTAVITHYA C, PAULINO A C, LIAO K, et al. Development of second primary tumors and outcomes in medulloblastoma by treatment modality: a surveillance, epidemiology, and end results analysis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(8):e28373.
- [23] WASZAK S M, NORTHCOTT P A, BUCHHALTER I, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(6):785-798.
- [24] SURUN A, VARLET P, BRUGIERES L, et al. Medulloblastomas associated with an APC germline pathogenic variant share the good prognosis of CTNNB1-mutated medulloblastomas[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(1):128-138.
- [25] LUQUE R, BENAVIDES M, DEL B S, et al. SEOM clinical guideline for management of adult medulloblastoma (2020)[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(5):940-947.
- [26] 杨平, 刘亮华, 邹兵, 等. 基于 SEER 数据库分析儿童髓母细胞瘤的预后影响因素及列线图预测模型的构建[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(8):725-732.
- [27] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 儿童髓母细胞瘤多学科诊疗专家共识 (CCCG-MB-2017)[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(4):169-174.
- [28] HAQUE W, VERMA V, BRIAN B E, et al. Prognostic role of chemotherapy, radiotherapy dose, and extent of surgical resection in adult medulloblastoma[J]. J Clin Neurosci, 2020, 76:154-160.
- [29] COLTIN H, SUNDARESAN L, SMITH K S, et al. Subgroup and subtype-specific outcomes in adult medulloblastoma[J]. Acta Neuropathol, 2021, 142(5):859-871.
- [30] HILL R M, RICHARDSON S, SCHWALBE E C, et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4(12):865-874.

(2023-10-19 收稿)

(上接第 179 页)

- [3] MARINKOVICH M P, TAYLOR T B, KEENE D R, et al. LAD-1, the linear IgA bullous dermatitis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells[J]. J Invest Dermatol, 1996, 106(4):734-738.
- [4] ZAMBRUNO G, MANCA V, KANITAKIS J, et al. Linear IgA bullous dermatitis with autoantibodies to a 290 kD antigen of anchoring fibrils[J]. J Am Acad Dermatol, 1994, 31(5Pt2):884-888.
- [5] 贾雪松, 钟文英. 儿童线状 IgA 大疱性皮肤病[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(8):519-520.
- [6] 邱云, 迪丽努尔·阿布都热依木, 梁俊琴, 等. 新疆地区儿童线状 IgA 大疱性皮肤病 8 例临床分析[J]. 实用皮肤病学杂志, 2021, 14(4):217-220.
- [7] LAMMER J, HEIN R, ROENNEBERG S, et al. Drug-induced linear IgA bullous dermatitis: a case report and review of the literature[J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99(6):508-515.
- [8] TIGER J B, RUSH J T, BARTON D T, et al. Urticarial linear IgA bullous dermatitis (LABD) as a presenting sign of chronic lymphocytic leukemia (CLL)[J]. JAAD Case Rep, 2015, 1(6):412-414.
- [9] 苏俊, 冯素英, 林麟. 线状 9 大疱性皮肤病的研究进展[J]. 国际皮肤性病杂志, 2006, 32(3):162-164.
- [10] 陈喜雪, 梁建平, 朱学骏. 线状 IgA 大疱性皮肤病 8 例分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(2):56-57.
- [11] 许庆芳, 黄怀球, 朱国兴, 等. 氨苯砜综合征 8 例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 200, 35(9):560-562.

(2023-03-13 收稿)