

度普利尤单抗治疗获得性反应性穿通性胶原病合并特应性皮炎 1 例

杨亚敏, 曹源, 门月华, 张倩, 李东明, 张春雷
北京大学第三医院皮肤科, 北京, 100191

关键词: 获得性反应性穿通性胶原病; 特应性皮炎; 度普利尤单抗

中图分类号: R758.63

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)08-0942-04

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.059

引用本文: 杨亚敏, 曹源, 门月华, 等. 度普利尤单抗治疗获得性反应性穿通性胶原病合并特应性皮炎 1 例 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (8): 942-944, 封三.

反应性穿通性胶原病是一种罕见的皮肤病, 其特征是变性胶原纤维通过表皮排出。该病具体发病机制尚不明确, 目前根据病因可分为遗传性和获得性, 遗传性相对少见, 而获得性则通常见于成年人, 常合并其他系统疾病。该病目前没有标准的治疗方案。本文报道度普利尤单抗治疗获得性反应性穿通性胶原病合并特应性皮炎 1 例, 为临床医师在治疗方面提供更多的思路。

1 病例资料 患者男, 45 岁, 因“四肢反复起丘疹伴痒 10 余年, 泛发全身伴痛痒 2 个月余”于 2022 年 1 月 14 日收入北京大学第三医院。10 余年前患者双下肢出现散在丘疹, 伴瘙痒, 后累及双上肢, 曾在外院就诊, 诊断为“湿疹”, 口服抗组胺药、外用激素药膏、激素封闭、液氮冷冻治疗, 皮疹有所好转, 但反复发作, 夏重冬轻。1 年前, 在注射疫苗后, 次日患者臀部出现鲜红斑, 其上散在脐凹状丘疹, 伴痛痒。21 d 后注射第 2 次疫苗后红斑面积较前稍扩大, 丘疹较前增多, 就诊于外院, 予复方倍他米松 7 mg 肌内注射, 每个月注射 1 次, 共注射 3 次, 其臀部皮疹消退。2 个月前, 在注射第 3 针疫苗后, 次日患者的双手掌出现小水疱, 后双上肢、躯干部出现红斑, 伴痛痒, 患者述皮疹与 1 年前相似, 就诊于外院, 予复方倍他米松 7 mg 肌内注射, 数天后皮疹消退。1 个月前双前臂屈侧、腹部出现大片鲜红斑, 其上散在分布数个丘疹, 伴痛痒, 就诊于外院, 予复方倍他米松 7 mg 肌内注射, 醋酸泼尼松片 10 mg (口服, 3 次/d), 皮损无明显好转。10 d 前再次就

诊于外院, 诊断为“中重度特应性皮炎”, 予度普利尤单抗 (Dupilumab) 600 mg 皮下注射治疗, 醋酸泼尼松片 5 mg (口服, 3 次/d), 瘙痒较前减轻, 皮疹较前稍好转。既往有 2 型糖尿病、甲状腺功能减退、高血压病、高脂血症 4 年余, 姐姐患有“湿疹”。

体格检查: 体质量指数 37.2 kg/m², 全身各系统查体未见明显异常。皮肤科检查: 双上肢、腹部大片鲜红斑基础上泛发群集分布直径 4~6 mm 圆形角化性丘疹, 中央有脐凹, 呈棕褐色, 内含黏着性角质栓, 质韧, 可见 Koebner 现象。双小腿可见散在豆粒至硬币大小暗褐色丘疹、斑块, 表面少量鳞屑, 周围暗褐色色素沉着 (图 1)。

实验室及辅助检查如下。免疫球蛋白七项: IgE 88.58 IU/mL (参考值 0~60 IU/mL), 葡萄糖 10 mmol/L (参考值 3.9~6.1 mmol/L), HbA1c 10.7% (参考值 4.0%~6.0%); 风湿三项: ASO 140 IU/mL (参考值 <125 IU/mL), 血常规、尿常规、粪常规、凝血、肝肾功、红细胞沉降率、降钙素原、术前免疫八项、肿瘤标志物、自身免疫相关抗体均正常或阴性。腹部超声提示有脂肪肝。心电图、胸部 X 线检查未见明显异常。前胸皮肤组织病理: 角化过度、角化不全, 表皮乳头瘤样增生, 可见两处表皮至真皮浅表溃疡形成, 溃疡区见嗜碱性物质及中性粒细胞、碎核浸润, 溃疡周围真皮乳头层基底膜带下方灶状纤维素样坏死, 部分真皮浅层可见嗜碱性物质沉积, 真皮浅层血管扩张充血, 血管周围轻度单一核为主的炎细胞浸润, 伴有个别中性粒细胞, 未见血栓, 真皮深部个别小血管壁可见淋巴细胞浸润 (图 2A, 图 2B)。免疫荧光未见异常免疫球蛋白沉积, 特殊染色: 弹力纤维 Verhoeff-VanGiesonV 阳性、Masson 三色阳性、纤维素染色阴性 (图 2C, 图 2D), 未见明显血管异常或血栓, 排出物中可见胶原纤维, 符

收稿日期: 2022-12-21

基金项目: 北大医学交叉研究种子基金 (BMU2021MX021)

作者简介: 杨亚敏, 女, 在读博士, 住院医师。研究方向: 真菌感染、特应性皮炎。Email: 840328963@qq.com

通信作者: 门月华, 女, 博士, 副主任医师。Email: menyuehua@126.com

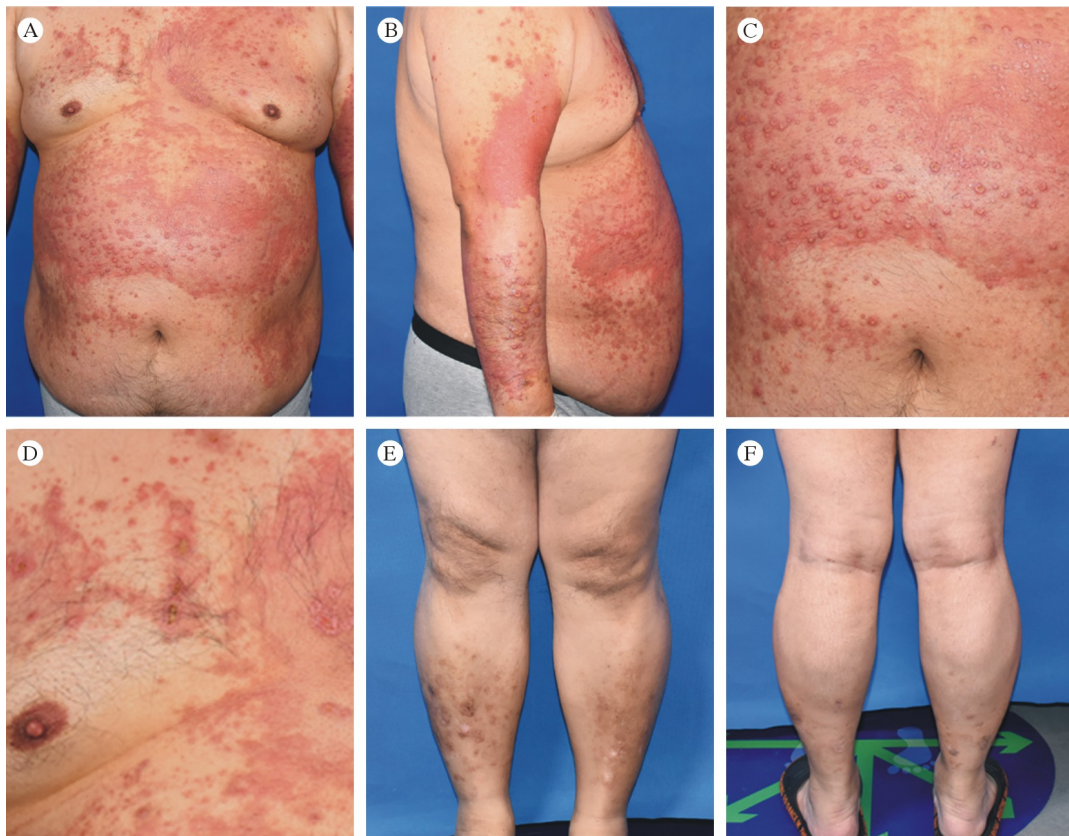


图 1 患者入院时皮疹表现 A、B、C: 腹部、上肢鲜红斑基础上泛发分布中央有脐凹的圆形角化性丘疹, 内含黏着性角质栓; D: 前胸 Koebner 现象阳性; E、F: 双小腿散在豆粒至硬币大小暗褐色丘疹、斑块

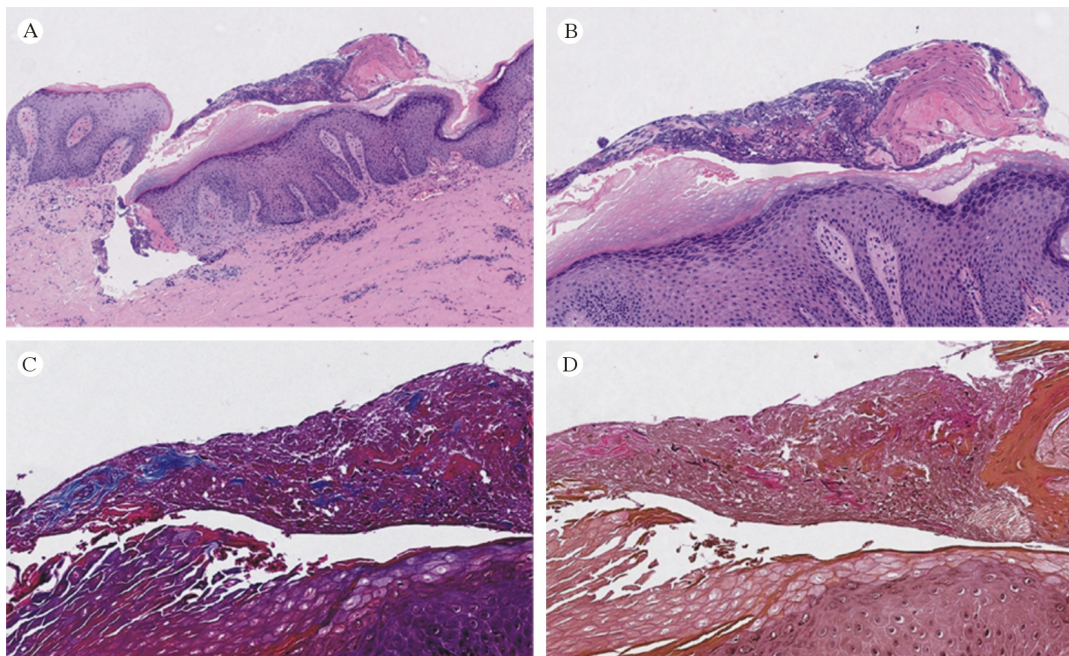


图 2 病理检查图片 A: 表皮至真皮浅层溃疡形成 (HE, 40×); B: 溃疡区见嗜碱性物质及中性粒细胞、碎核浸润 (HE, 200×); C: Masson 三色染色阳性, 排出物中可见胶原纤维 (400×); D: 弹力纤维染色阳性 (400×)

合反应性穿通性胶原病。

诊断及治疗经过: 入院后诊断考虑为“获得性反应性穿通性胶原病 (acquired reactive perforating collagenosis, ARPC), 特应性皮炎”。入院后继续

度普利尤单抗皮下注射 300 mg(1 次/2 周), 口服甲泼尼龙 12 mg(1 次/d), 治疗 1 周后瘙痒明显缓解, 脐凹样丘疹基本变平, 红斑大部分消退 (图 3), 1 周后患者停止口服激素, 继续度普利尤单抗 300 mg



图3 治疗1周后皮疹大部分消退

(1次/2周)维持治疗2个月,皮疹逐渐减轻,未再复发。

2 讨论 反应性穿通性胶原病是一种罕见的皮肤病,其典型特征是经表皮排出变性胶原纤维。目前推测病因可分为遗传性和获得性。获得性常见于成年人,常伴严重瘙痒,与多种系统性疾病有关^[1],在糖尿病和终末期肾病患者中尤为常见。其病变可发生在身体任何部位,好发于躯干和四肢,尤其是下肢,常伴有瘙痒,偶伴疼痛。好发年龄为40~50岁,无性别差异^[2]。

ARPC重要的发病机制是真皮的变性胶原经表皮排出,但具体病因和具体发病机制至今仍不清楚,小血管供血不足和炎症细胞浸润可能引发了真皮乳头胶原的坏死,由瘙痒和搔抓引起的浅表微创伤可以作为触发因素引起皮损的产生,即Koebner现象^[3]。在获得性穿孔性皮肤病病变的表皮凹陷周围发现转化生长因子3的过度表达,该因子在伤口愈合和结缔组织重塑中发挥作用。还发现获得性穿孔性皮肤病组织中的基质金属蛋白酶增加,表明这些因素可能有助于调节表皮止血和改变细胞外基质蛋白重塑^[4-5]。晚期糖基化终产物受体是一种多配体跨膜受体,在炎症反应中起着重要作用,其在皮肤病变处的过表达可能参与了ARPC的发病机制^[6]。目前也有报道使用免疫抑制剂^[7]、免疫调节剂^[8]、抗病毒药物^[9]、分子靶向抗肿瘤药物^[10]后出现获得性穿孔性毛囊炎或ARPC的病例。

ARPC临床表现通常起初表现为暗红色丘疹,瘙痒明显,后丘疹中央逐渐有脐凹,脐凹中央含有黏着性角栓,粘连紧密,不易剥脱,质地坚硬如皮革状,部分皮损互相融合。皮疹此起彼

伏,愈合后留有色素减退区或瘢痕,Koebner征可阳性。ARPC的诊断需依据患者的病史、临床表现和组织病理检查。ARPC诊断标准(Faver等^[11]的标准):18岁后发病,皮损为脐凹状的角化性丘疹或结节,中央见黏着性角栓,不易脱落,病理检查示坏死的嗜碱性胶原组织消除呈杯状表皮凹陷。在大多数情况下,ARPC临床诊断是由特征性的组织病理学支持或证实的,有时可能需要重复活检。组织学特征因疾病的分期而不同:在早期阶段,退化的胶原纤维在真皮乳头中累积,表皮增生;在更成熟的病变中,表皮形成杯状凹陷,其上覆盖嗜碱性角蛋白栓,其由炎症细胞、角蛋白碎片和变性胶原纤维组成。使用VanGieson或Masson三色染色胶原纤维,可观察到杯状基底部变性胶原纤维沿垂直方向经表皮排出^[12-13]。

ARPC的目前无特效及标准的治疗方法,大多为治疗成功的个案报道,治疗的目标是缓解瘙痒和控制潜在的疾病^[14-15]。联合使用两种或两种以上的药品治疗可能有助于改善皮肤症状^[16]。最近发现IL-4和IL-13直接作用于瘙痒神经元以促进瘙痒,并且发现在小鼠和人类感觉神经元中IL-4Rα(IL-4受体和IL-13受体的一部分)表达并具有功能活性^[17]。度普利尤单抗是一种针对IL-4Rα的全人源单克隆抗体,已被批准用于治疗中度至重度特异性皮炎^[18],并且还被证明对结节性痒疹、痒疹性苔藓结节、扁平苔藓和其他痒疹性疾病(如慢性不明原因痒疹症、尿毒症性痒疹症和恶性肿瘤相关性痒疹症)有效^[17]。本例患者此次发作前期用激素治疗效果欠佳,用度普利尤单抗治疗后瘙痒明显减轻,止痒后皮疹消退。文献中曾报道2例老年特应性皮炎合并获得性反应性穿通性胶原病患者应用度普利尤单抗后瘙痒减轻,皮疹取得缓解^[19]。因此我们推测度普利尤单抗可以作为治疗ARPC合并特应性皮炎的一种替代选择。

作者贡献 杨亚敏:撰写初稿,总体构思;曹源:调查研究;门月华:审读修订,资金获取;张倩:资源提供;李东明、张春雷:监督指导。

参考文献

- 1 刘引引,孙泽军,霍亚兰,等.获得性反应性穿通性胶原病研究进展[J].中国医师杂志,2021,23(12):1914-1917.
- 2 Metterle L, Magro CM, Zang JB. Giant variant of acquired perforating dermatosis in a renal dialysis patient [J]. *JAAD Case Rep*, 2017, 3(1): 42-44.
- 3 Wagner G, Sachse MM. Acquired reactive perforating dermatosis [J]. *J Ger Soc Dermatol*, 2013, 11(8): 723-730.
- 4 Kawakami T, Soma Y, Mizoguchi M, et al. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor-beta3

- expression in acquired reactive perforating collagenosis [J]. *Br J Dermatol*, 2001, 144 (1): 197-199.
- 5 Gambichler T, Birkner L, Stücker M, et al. Up-regulation of transforming growth factor-beta3 and extracellular matrix proteins in acquired reactive perforating collagenosis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60 (3): 463-469.
- 6 Akoglu G, Sungu, Karaismailoglu E, et al. Expression of the receptor for advanced glycation end products in acquired reactive perforating collagenosis [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017, 83 (4): 432-435.
- 7 Grillo E, Vano-Galván S, Moreno C, et al. Perforating dermatosis in a patient receiving azathioprine [J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58 (2): 158.
- 8 Keeley JM, Pavlidakey P, Sami N. Perforating disorder secondary to leflunomide and review of the literature of medications associated with perforating disorder [J]. *Dermatol Online J*, 2018, 24 (5): 13030/qt6167g2vr.
- 9 Pernet C, Pageaux GP, Guillot B, et al. Telaprevir-induced acquired perforating dermatosis [J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150 (12): 1371-1372.
- 10 Piqué-Duran E, Eguía P, García-Vázquez O. Acquired perforating dermatosis associated with natalizumab [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68 (6): e185-e187.
- 11 Faver IR, Daoud MS, Su WP. Acquired reactive perforating collagenosis. Report of six cases and review of the literature [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 30 (4): 575-580.
- 12 Ormerod E, Atwan A, Intzedy L, et al. Dermoscopy features of acquired reactive perforating collagenosis: a case series [J]. *Dermatol Pract Concept*, 2018, 8 (4): 303-305.
- 13 Hasbún C, Sandoval M, González-Bombardiere S. Case for diagnosis. Hyperpigmented and excoriated papules and nodules in a diabetic patient [J]. *An Bras Dermatol*, 2020, 95 (6): 757-759.
- 14 Pai VV, Naveen KN, Athanikar SB, et al. Familial reactive perforating collagenosis: a report of two cases [J]. *Indian J Dermatol*, 2014, 59 (3): 287-289.
- 15 Kim SW, Kim MS, Lee JH, et al. A clinicopathologic study of thirty cases of acquired perforating dermatosis in Korea [J]. *Ann Dermatol*, 2014, 26 (2): 162-171.
- 16 Zhang XY, Yang Y, Shao SY. Acquired reactive perforating collagenosis: a case report and review of the literature [J]. *Medicine*, 2020, 99 (22): e20391.
- 17 Erickson S, Heul AV, Kim BS. New and emerging treatments for inflammatory itch [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021, 126 (1): 13-20.
- 18 Chun PIF, Lehman H. Current and future monoclonal antibodies in the treatment of atopic dermatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59 (2): 208-219.
- 19 Yang Y, Chen S, Zhang ZY. Dupilumab may be an alternative option in the treatment of acquired reactive perforating collagenosis combined with AD [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10 (3): e574.

(责任编辑: 施晓亚)

(上接第 941 页)

- 20 Shimojima K, Okamoto N, Ohmura K, et al. Infantile spasms related to a 5q31.2-Q31.3 microdeletion including PURA [J]. *Hum Genome Var*, 2018, 5: 18007.
- 21 Mayorga L, Gamboni B, Mampel A, et al. A frame-shift deletion in the PURA gene associates with a new clinical finding: Hypoglycorrhachia. Is GLUT1 a new PURA target? [J]. *Mol Genet Metab*, 2018, 123 (3): 331-336.
- 22 Lee BH, Reijnders MRF, Abubakare O, et al. Expanding the neurodevelopmental phenotype of PURA syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2018, 176 (1): 56-67.
- 23 Okamoto N, Nakao H, Niihori T, et al. Patient with a novel purine-rich element binding protein A mutation [J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2017, 57 (6): 201-204.
- 24 Rezkalla J, von Wald T, Hansen KA. Premature thelarche and the PURA syndrome [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129 (6): 1037-1039.
- 25 Bonaglia MC, Zanotta N, Giorda R, et al. Long-term follow-up of a patient with 5q31.3 microdeletion syndrome and the smallest de novo 5q31.2q31.3 deletion involving PURA [J]. *Mol Cytogenet*, 2015, 8: 89.
- 26 Tanaka AJ, Bai RK, Cho MT, et al. De novo mutations in PURA are associated with hypotonia and developmental delay [J]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2015, 1 (1): a000356.
- 27 Hunt D, Leventer RJ, Simons C, et al. Whole exome sequencing in family trios reveals de novo mutations in PURA as a cause of severe neurodevelopmental delay and learning disability [J]. *J Med Genet*, 2014, 51 (12): 806-813.
- 28 李亚楠, 陈净, 舒剑波, 等. PURA综合征1例并文献复习 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (4): 417-418.
- 29 江静波, 伍洋子. PURA综合征一例 [J]. *中华围产医学杂志*, 2020 (5): 345-347.
- 30 Molitor L, Bacher S, Burczyk S, et al. The molecular function of PURA and its implications in neurological diseases [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 638217.
- 31 Khalili K, del Valle L, Muralidharan V, et al. Puralpha is essential for postnatal brain development and developmentally coupled cellular proliferation as revealed by genetic inactivation in the mouse [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23 (19): 6857-6875.
- 32 Barbe MF, Krueger JJ, Loomis R, et al. Memory deficits, gait ataxia and neuronal loss in the hippocampus and cerebellum in mice that are heterozygous for Pur-alpha [J]. *Neuroscience*, 2016, 337: 177-190.

(责任编辑: 施晓亚)