

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202625242

· 病案报道 ·

误诊为口腔鳞状细胞癌的寻常型天疱疮 1 例

陶琦, 张晓伟, 王天生, 谭国林, 张雅辰, 陈玉

(中南大学湘雅三医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 长沙 410100)

中图分类号: R739.91

寻常型天疱疮(pemphigus vulgaris, PV)是一种以口腔黏膜损害为突出表现的自身免疫性大疱性疾病。约 70% 患者以口腔溃疡为首发症状, 其中半数早期仅表现为孤立性口腔损害^[1], 临床极易误诊为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。研究显示, PV 误诊率高达 30%~50%, 平均确诊延迟 6~10 个月^[2], 导致患者常接受不必要的手术治疗。本文报道 1 例误诊为颊癌并行根治术的 PV 病例, 其价值在于: ① 本文创新性地将临床表现、病理特征和抗体检测系统整合为标准化鉴别流程; ② 证实多学科协作可缩短确诊时间(本例术后 5d 纠正诊断)。该案例旨在强调对顽固性口腔溃疡应拓宽鉴别诊断思路, 尽早完善免疫学检测。

1 临床资料

患者, 男, 61 岁, 因右侧口腔内颊部异物感 2 个月而就诊。患者诉 2 个月前无明显诱因感右侧口腔内颊部异物感, 伴有轻微疼痛, 期间予以消炎药口服治疗后无明显好转, 到当地医院就诊行局部活检, 病理检查示: (右颊) 送检黏膜显慢性化脓性炎症, 溃疡形成, 局灶鳞状细胞松解, 显中-重度异型性, OSCC 不能排除。为求进一步诊治, 患者以右侧颊部肿物来我院门诊就诊。既往体健, 有高血压病史 7 年, 自行口服依那普利片 1 片, 每天 1 次; 有糖尿病病史 8 年, 自行口服二甲双胍 1 片, 每天 2 次; 西格列汀 100 mg, 每天 1 次; 否认肝炎、结核等传染病史, 于 25 年前因胆囊结石行胆囊切除术, 现痊愈; 无外伤史, 无输血史, 无药物及食物过敏史。家族中父亲和姐姐双下肢、足部皮肤曾出现过水疱样皮疹。

口腔专科检查见右侧口腔黏膜淡红色溃疡样新

生物, 约 3 cm×3 cm, 呈活检术后改变, 触之不易出血(图 1)。头面部、口腔、四肢皮肤未见明显异常。入院后行外院病理切片会诊, 结果回报: (右颊肿物) 送检黏膜组织 3 块, 其中 1 块鳞状上皮增生, 棘层细胞肥厚松解, 上皮脚下延, 区域鳞状上皮有中度非典型性增生, 伴有感染, 高分化鳞癌变待排除; 另 2 块为多量坏死及肉芽组织形成, 多量慢性炎症细胞浸润, 可见菌落, 请结合临床, 必要时再检确诊。排除手术禁忌证后, 遂行右侧颊部肿块扩大根治+带蒂颌下皮瓣修复+面神经解剖+右侧颈部淋巴结清扫+腮腺导管结扎。

术中见右侧口腔颊部表面黏膜粗糙, 表面可见灰白色伪膜, 边界欠清, 触之易出血。术后病理结果(图 2)报告: ①(快速右侧颊部肿物、慢速右侧颊部肿物) 鳞状上皮增生活跃, 伴有显著棘层细胞松解及变性, 区域鳞状上皮核大、有非典型性, 小灶上皮脚下延, 背景多量淋巴细胞及其他慢性炎症细胞浸润, 待进一步多取材及后期完善部分检查, 进一步除外伴有明显棘层松解病变如天疱疮等, 后再考虑是否为鳞状上皮相关肿瘤性病变。②(上切缘) 鳞状上皮增生, 伴有轻度非典型性, 有棘层细胞松解。③(下切缘、前切缘、后切缘、上切缘 2、下切缘 2、前切缘 2、后切缘 2) 未见肿瘤。④(右侧颈部淋巴结及右颌下腺) 检材淋巴结 7 枚, 呈反应性增生, 附少许颌下腺组织。术后患者皮瓣恢复可, 术后第 5 天, 患者无明显诱因出现右侧胸壁下部、后背、耳后部大小不一黄色皮疹, 其中背部皮疹破溃糜烂(图 3)。右侧胸壁下部水疱 CT 图像示表皮内水疱形成, 其内可见细胞结构, 真表皮分界欠清。局麻下行右侧胸壁下部皮肤活检, 结果示(图 4): (右侧胸壁) 送检皮肤组织, 棘层松解, 略有非典型性, 局灶表皮内水

基金项目: 湖南省长沙市自然科学基金项目(Kq2403059)。

第一作者简介: 陶琦, 女, 在读硕士研究生, 住院医师。

通信作者简介: 陈玉, 女, 博士, 副主任医师。

疱形成,真皮乳头突入疱腔内,真皮浅层小血管周围较多淋巴细胞及少许浆细胞浸润,形态学上呈棘层松解性皮病改变。直接免疫荧光(direct immunofluorescence, DIF)结果: IgA(-), IgG(棘细胞 $\pm$), IgM(-), C1q(-), C3(棘细胞 $\pm$)。酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)示: 抗桥粒芯糖蛋白 1 抗体 IgG(+), 抗桥粒芯糖蛋白 3 抗体 IgG(+)。结合临床特点考虑为 PV。遂完善天疱疮系统治疗前检查, 按 PV 治疗, 口服甲泼尼龙 24 mg, 每天 1 次; 局部破溃处外用复方黄柏液涂剂后, 外喷表皮生长因子, 外涂莫匹罗星软膏每天 2 次; 水疱处外用卤米松三氯生软膏每天 2 次; 口腔用 500 mL 生理盐水+10 mg 地塞米松+10 mL 利多卡因漱口。根据病情变化, 随时调整治疗方案。治疗 4 周后局部病变明显好转(图 5), 目前随访进行中。

2 讨论

天疱疮是一组由表皮细胞松解引起的自身免疫性慢性大疱性皮肤病。天疱疮的主要发病机制为: 自身反应性 B 细胞产生自身抗体, 血清中自身抗体与表皮和/或黏膜上皮细胞表面的抗原结合, 引起表皮和/或黏膜上皮内棘层细胞松解、细胞间黏附功能丧失和水疱形成, 进而导致天疱疮^[3-4]。天疱疮常分为 4 型, 即寻常型、增殖型、落叶型、红斑型, 其中

以寻常型最常见, 且为最严重类型, 多累及中年人, 儿童罕见, 好发于口腔、胸、背、头部, 严重者可泛发全身, 口腔黏膜受累几乎出现于所有患者, 多为首发表现, 个别甚至仅有口腔损害。典型皮损为外观正常皮肤发生水疱或大疱, 或在红斑基础上出现大疱, 疱壁薄, 尼氏征阳性, 易破溃形成痛性糜烂面, 渗液较多, 可结痂, 若继发感染则伴有臭味。除重点关注皮肤损害外, 还需关注黏膜损害以及疼痛、瘙痒、视物模糊、视力下降、发音困难、食欲不振、吞咽困难、排尿困难、性交障碍、体重下降等^[5-6]。

该病的组织病理为表皮内水疱, 血清中和表皮细胞间存在 IgG 型的抗桥粒芯糖蛋白抗体, 又称天疱疮抗体。天疱疮的发病机制主要是患者自身抗体与抗原结合。其中抗桥粒芯糖蛋白 1 抗体和抗桥粒芯糖蛋白 3 抗体检测具有较高的灵敏性和特异性, 可用于天疱疮的辅助诊断, 对疾病病情的监测和疗效的观察以及指导治疗方案具有重要意义^[7]。Raha 等^[8]的回顾性分析中也发现 ELISA、组织病理学和 DIF 具有较高的敏感性和特异性。通过 ELISA 测量抗桥粒芯糖蛋白 1 抗体和抗桥粒芯糖蛋白 3 抗体水平, 可作为活检中早期发现 PV 伴或不伴皮肤受累的一线诊断性检测。该患者为黏膜主导型, 表现为口腔黏膜、耳后、乳房下、背部单个水疱、糜烂。对于天疱疮患者, 临床医师对早期黏膜水疱、糜烂的识别有助于该病的早期诊断。此外, 寻常天疱疮的诊断项目还应当包括 DIF、间接免疫荧光法

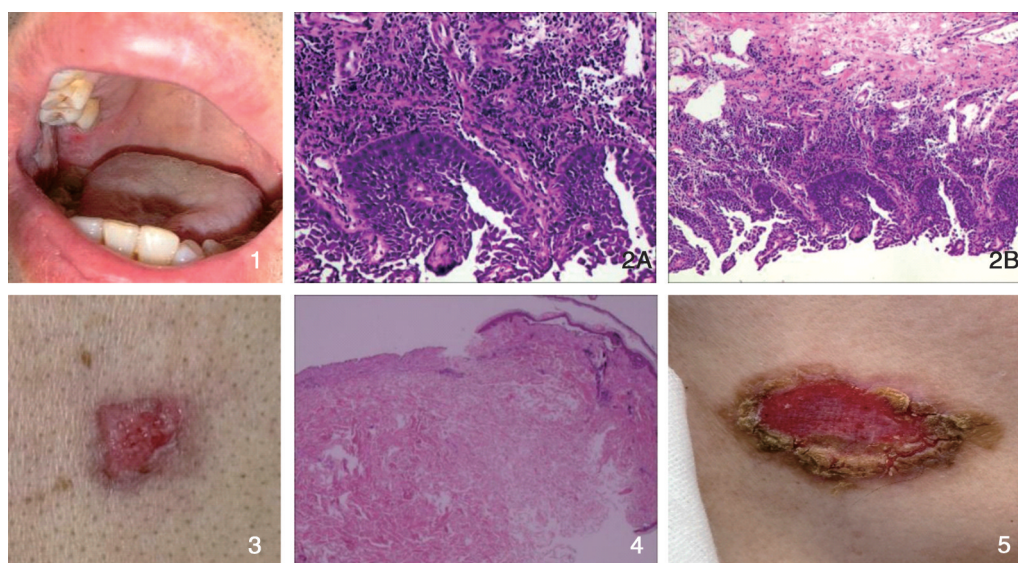


图 1 右侧口腔黏膜, 呈术后改变, 皮瓣呈粉红色, 右侧磨牙后区可见溃疡 图 2 右侧颊部肿物病理图像 2A: HE $\times 40$; 2B: HE $\times 10$ 图 3 颈背部糜烂面有渗出 图 4 右侧胸壁下部皮肤病检病理图像 (HE $\times 10$) 图 5 治疗 4 周后右侧胸壁下部糜烂面明显变干, 可见棕褐色痂皮

(indirect immunofluorescence, IIF)。参考中国天疱疮诊疗指南^[9],其诊断标准为:临床表现和皮肤组织病理符合且满足免疫学检查项目中的至少1条,即可诊断PV或落叶型天疱疮;若组织病理表现不典型,但临床表现和DIF符合且满足IIF和ELISA中至少1条,也可诊断。综上所述,对于久治不愈的口腔黏膜病变(溃疡、水疱、渗出等皮损),应当警惕PV的可能,早期完善ELISA、组织病理学及DIF检查。

PV的治疗过程可分为初始治疗和维持治疗两个阶段,在我国天疱疮治疗中糖皮质激素仍为一线治疗用药^[5]。国际专家小组建议糖皮质激素的初始使用剂量为0.5~1.5 mg/(kg·d)。除此之外,可根据患者天疱疮面积指数评分对激素的使用量进一步细分。遵循个体化原则,根据患者的具体病情调整糖皮质激素的减量方案。使用激素期间,应定期监测相关的不良反应,并采取相应的预防和处理措施。对于中度和重度天疱疮患者,建议应用激素联合利妥昔单抗或免疫抑制剂治疗。吗替麦考酚酯(每次1 g,2次/d)为一线选择,但长期应用所产生的副作用仍然不容忽视,治疗前应完善感染、免疫相关检查,排除禁忌证。利妥昔单抗被列为中-重度天疱疮的二线治疗药物^[10],但利妥昔单抗治疗PV的有效剂量、疗程、不良反应以及新型的抗CD20单抗等生物制剂的应用仍在探索中。

口腔PV应与OSCC进行鉴别:①两者在临床表现上存在重要区别。口腔PV通常起病较急且进展较快,而OSCC多表现为隐匿起病和缓慢进展,且有较高的颈淋巴结转移倾向,尤其在临床早期容易发生隐匿性颈淋巴结转移^[1,11]。在病变部位方面,PV可累及口腔黏膜任何区域(尤其好发于颊黏膜和软腭),OSCC则好发于舌缘、口底及牙龈等高风险部位^[12]。皮损形态的鉴别至关重要,PV初期表现为松弛性水疱(破溃后形成不规则糜烂面伴残存疱壁),OSCC典型表现为边缘隆起、基底硬结的溃疡或外生型肿物^[2]。在皮损数量上,PV常呈多发性损害(约78%的病例≥3处病损),OSCC则多为单发病灶(92%)^[1,12]。特征性体征方面,PV患者尼氏征阳性率高达92%(轻擦正常黏膜即可诱发剥脱),而OSCC患者均为阴性^[9]。疼痛程度也存在明显差异:PV因黏膜糜烂导致显著疼痛(影响进食者占81%),OSCC早期仅34%出现疼痛,晚期因神经浸润才明显加剧^[2]。全身表现上,口腔PV可合并皮肤水疱(62%病例)及发热等系统症状,OSCC则

常见张口受限(41%)和舌运动障碍(29%)等局部浸润表现^[12]。病程转归方面,PV未经治疗呈进行性加重但对糖皮质激素反应良好(有效率89%),OSCC需手术切除且预后与TNM分期密切相关^[1]。其他关键鉴别点包括:PV有家族聚集倾向(12%阳性家族史),OSCC主要与烟草/酒精暴露相关(68%)^[9];PV无转移特性,OSCC可发生区域淋巴结转移(T2期以上转移率≥30%)^[12];PV需长期免疫抑制治疗(5年复发率56%),OSCC根治术后5年复发率<15%^[1-2]。②两者在病理学特征上存在本质差异。PV表现为整个上皮层的棘层松解,形成特征性的“墓碑样”基底细胞,而OSCC仅在癌巢周围出现非特异性松解^[13]。松解部位方面,PV主要发生在棘层中下部,OSCC则多见于癌巢与间质交界处^[12]。PV形成典型的表皮内水疱,但细胞异型性不明显(核浆比正常);OSCC无真正水疱,但细胞异型性显著(核分裂象多见,可见病理性核分裂)^[9]。PV基底膜完整(PAS染色阴性),无浸润性生长;OSCC基底膜破坏(PAS阳性),呈浸润性生长伴纤维组织增生^[2]。③免疫学检测具有确诊价值。DIF检测PV患者棘细胞间可见IgG和C3的网状沉积(阳性率>95%),OSCC均为阴性^[9]。ELISA检测显示PV患者抗桥粒芯糖蛋白1/3抗体阳性,而OSCC患者抗体水平均<5 U/mL^[8]。免疫印迹法可在PV中检测到130 kD(抗桥粒芯糖蛋白3抗体)和160 kD(抗桥粒芯糖蛋白1抗体)条带,OSCC无此特异性条带^[13]。其他免疫特征如PV可能合并抗甲状腺抗体等自身抗体(阳性率约30%),且补体激活产物(如C3d)水平升高,而OSCC缺乏这些改变^[9]。

本例患者初期误诊原因有:①患者临床表现及病理结果高度可疑为棘层松解型高分化鳞癌,病理检查中棘层松解并提示非典型增生,患者术后第5天才出现皮肤多处溃烂,皮肤损害出现时间滞后。②初期未详细询问家族史,患者对疾病认知不够,住院期间经多次追问才告知其家族中父亲、姐姐有类似皮肤病史。③该患者为口腔黏膜单发损害,早期缺乏PV典型表现及特异性改变,易被误诊为口腔癌,应尽早识别,避免误诊误治。

通过该病例,我们总结出以下经验与教训:①对久治不愈的口腔黏膜溃疡应拓宽鉴别诊断思路。②以口腔黏膜损害为首表现的PV易与口腔癌混淆。临床医师应提高对该病的认识,当遇到以下情况时应考虑PV可能:①口腔黏膜损害久治不愈;

②病理检查发现棘层松解;③患者同时出现皮肤水疱或糜烂;④早期完善 DIF、IIF 和 ELISA 检测是避免误诊的关键。多学科协作和全面评估有助于提高诊断准确性;⑤详细询问病史和家族史对诊断有重要提示作用。

参考文献:

- [1] Kasperkiewicz M, Schmidt E. Pemphigus vulgaris with exclusive mucocutaneous involvement: diagnostic challenges and clinical characteristics[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 84(3): 735-741.
- [2] 李雪, 张华, 王丽, 等. 口腔黏膜 PV21 例误诊分析[J]. 中华口腔医学杂志, 2023, 58(4): 245-249.
- [3] 中国医师协会皮肤科医师分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会. 天疱疮患者健康教育共识(2023)[J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(5): 401-407.
- [4] Yamagami J. B-cell targeted therapy of pemphigus[J]. J Dermatol, 2023, 50(2): 124-131.
- [5] Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(3): 575-585. e1.
- [6] Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus[J]. J Dermatol, 2014, 41(6): 471-486.
- [7] 史德莹. 血清抗 Dsg1 抗体及抗 Dsg3 抗体在天疱疮诊断中的应用[J]. 临床医学工程, 2021, 28(9): 1263-1264.
- [8] Raha S, Desai RS, Bansal SP, et al. Efficacy of anti-desmoglein 1 and anti-desmoglein 3 levels by enzyme-linked immunosorbent assay compared to biopsy of chronic oral ulcerative diseases with positive Nikolsky's sign to diagnose oral pemphigus vulgaris with or without skin involvement: a retrospective institutional observational pilot study[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2023, 136(3): 353-359.
- [9] 中国医师协会皮肤科医师分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国医疗保健国际交流促进会皮肤科分会, 等. 中国天疱疮诊疗指南(2024 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57(10): 873-886.
- [10] 陈琰, 张佩莲. PV 的治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2025, 41(3): 234-238.
- [11] 张欣, 黄东海. 隐匿性颈淋巴结转移——头颈鳞癌研究中一个值得关注的问题[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(4): 267-270.
- [12] Sirohi D, Bansal S, Verma K, et al. Pemphigus mimicry in oral squamous cell carcinoma: a clinicopathological analysis of 45 cases[J]. Oral Dis, 2023, 29(2): 512-518.
- [13] Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(7): e23-e28.

(收稿日期: 2025-05-20)

本文引用格式: 陶琦, 张晓伟, 王天生, 等. 误诊为口腔鳞状细胞癌的寻常型天疱疮 1 例[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026, 32(3): 101-104. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202625242