

度普利尤单抗治疗大疱性类天疱疮二例

杨晶露, 郝英利, 于子辰, 卢博, 王良民, 张士发*

东北国际医院 皮肤科, 沈阳 110623

【摘要】 大疱性类天疱疮(BP)是一种常见的自身免疫性大疱性皮肤病,其主要特征是在外观正常皮肤或红斑之上出现张力性水疱或大疱,伴有剧烈的瘙痒,老年人好发,顽固不愈。BP的传统治疗包括全身应用糖皮质激素、烟酰胺、氨苯砞、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺和霉酚酸酯等,但这些药物引起的不良反应较多,疗效一般,因此需要探索更加安全有效的治疗方案。本文报道2例应用度普利尤单抗治疗BP患者,用药后短时间内瘙痒及皮损迅速缓解,而且单独使用度普利尤单抗可以维持皮损不复发,治疗过程中未出现不良反应。度普利尤单抗治疗BP显效迅速,不良反应少见,对于常规治疗疗效不佳、有禁忌证、高龄及有合并症的患者尤其适用。

【关键词】 度普利尤单抗;大疱性类天疱疮;治疗

【中图分类号】 R979.5

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2022)11-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.11.019

Treatment of bullous pemphigoid with dupilumab: two case reports

YANG Jing-lu, HAO Ying-li, YU Zi-chen, LU Bo, WANG Liang-min, ZHANG Shi-fa*

Department of Dermatology, Northeast International Hospital, Shenyang 110623, China

【Abstract】 Bullous pemphigoid (BP) is a common autoimmune bullous skin disease characterized by the appearance of tension biliary or bullous on the appearance of normal skin or erythema accompanied by intense itching, which is prone to occur in the elderly and stubborn. Traditional treatment for BP includes systematic application of glucocorticoids, minocycline, nicotinamide, dapsone, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide and mycophenolate mofetil, etc. However, these drugs have many adverse reactions and general efficacy, so it is necessary to explore safe and effective treatment. In this paper, dupilumab was used to treat two patients with BP. The pruritus and skin lesions were relieved quickly in a short time after treatment. Dupilumab alone could maintain skin lesions without recurrence and no adverse reactions occurred during treatment. Dupilumab has a rapid effect and rare adverse reactions in the treatment of BP. Dupilumab is especially suitable for patients with poor efficacy of conventional treatment, contraindications, advanced age and comorbidities, which is worthy of promotion.

【Key words】 dupilumab; bullous pemphigoid; treatment

大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid, BP)是常见的自身免疫性大疱性皮肤病,其主要特征是在外观正常皮肤或红斑的基础上出现张力性水疱或大疱,伴有剧烈的瘙痒,老年人好发,严重影响患者的生活质量和生存率^[1]。BP传统治疗包括全身应用糖皮质激素、烟酰胺、氨苯砞、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺和霉酚酸酯。但大多数药物都有比较严重不良反应,且

疾病复发率高,因此近年来临床使用安全性更高的生物制剂靶向免疫疗法^[2]。目前国内外均有报道度普利尤单抗治疗BP,取得较好疗效^[3-4],在我国虽属于超说明书用药,但已被《自身免疫性表皮下大疱病诊疗共识(2022)》^[5]推荐为二线用药。本文报告2例应用度普利尤单抗成功治疗BP的病例,治疗过程中均未见严重不良反应。

*通信作者:张士发,博士,主任医师,研究方向:银屑病、结缔组织病及皮肤肿瘤免疫学。E-mail:zhangshifa_1963@126.com

1 病例介绍

1.1 病例1

患者,女性,77岁,以“周身红斑丘疹及丘疱疹伴瘙痒7个月”主诉就诊。7个月前患者无明显诱因双足踝部起红斑丘疹,伴剧烈瘙痒,未系统治疗。继而皮疹泛发周身,瘙痒剧烈,部分出现少量大疱,严重影响生活及睡眠,2021年11月30日收入东北国际医院治疗。身体检查:颈部、躯干、四肢可见较多红斑、斑丘疹及少数丘疱疹,双上肢、前胸部、腹部可见数个张力性大疱,最大可达1.0 cm×0.8 cm,疱液呈黄色透明,瘙痒视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)6分。实验室检查:抗BP180抗体70.29 U/mL(<9 U/mL为阴性,≥9 U/mL为阳性),类天疱疮特异性抗体(bullous pemphigoid antigen, BPAG)(BP230)<5.0 U/mL(<9 U/mL为阴性,≥9 U/mL为阳性),抗桥粒芯糖蛋白(desmoglein, DSG)1、DSG3抗体阴性。取水疱做病理组织学检查,光镜下可见角层网篮状,表皮突缩小、变平,多处表皮下方裂隙或基底层空泡变性。真皮乳头层内可见大量淋巴细胞、组织细胞、嗜酸性粒细胞片状浸润,真皮中层部分小血管周围同样有较多的炎症细胞浸润。既往史:高血压病史20余年。临床诊断:BP。

患者入院后肌肉注射1支复方倍他米松注射液(规格:1 mL),口服烟酰胺片,每次300 mg,每日3次,氨本矾每次25 mg,每日2次。用药4 d后,新发水疱40~60个,瘙痒剧烈, VAS评分为10分,提示病情呈进展趋势。征得患者同意,签署知情同意后,给予度普利尤单抗首剂600 mg,皮下注射。24 h后新发红斑、水疱数量明显减少,瘙痒明显减轻, VAS评分为7分。此后每2周注射度普利尤单抗300 mg。第2次注射度普利尤单抗后皮疹反复,每日新发水疱7~8个,但瘙痒加重, VAS评分为10分。联合静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠每次40 mL,每日1次,环磷酰胺每次0.6 g,每周1次;口服吗替麦考酚酯每次0.5 g,每日3次。3 d后未见新发水疱, VAS评分为7分。第3次治疗后皮疹明显好转,遂将皮质类固醇逐渐减量至停药, VAS评分为3分,停用环磷酰胺。治疗过程中未见明显不良反应,随访至今,原有皮损均消退,

VAS评分为0分,仍未见新发皮损。

1.2 病例2

患者,男性,81岁,以“周身红斑、水疱伴瘙痒、疼痛5个月”主诉就诊。5个月前患者无明显诱因于前胸部出现大片红斑、水疱伴瘙痒及疼痛,皮疹不断出现,就诊于多家医院,给予口服抗组胺药、中药等治疗无明显好转。红斑皮损逐渐蔓延至周身,水疱增多、破溃伴疼痛,于2021年11月5日收入东北国际医院治疗。身体检查:头面部、躯干、四肢可见密集大片红斑、张力性水疱和大疱,大小0.3~5 cm,疱液澄清,疱壁较厚,部分水疱破溃后可见糜烂面伴渗出,触痛明显,尼氏征阴性, VAS评分为8分。实验室检查:抗BP180抗体164.7 U/mL,类天疱疮特异性抗体BPAG(BP230)<2.0 U/mL,抗DSG1、DSG3抗体测定阴性。血常规基本正常。尿常规葡萄糖(+). C反应蛋白84.71 mg/L,葡萄糖7.59 mmol/L,总蛋白49.73 g/L,白蛋白27.40 g/L。临床诊断:BP、糖尿病。既往史:海鲜类食物过敏数年,近1年有血压增高及糖尿病史,未系统治疗及监测。

患者入院后口服盐酸米诺环素胶囊每次100 mg,每日2次,烟酰胺片每次300 mg,每日3次,甲泼尼龙片每次8 mg,每日3次。治疗3 d后,瘙痒未见明显缓解,仍有新发水疱。考虑患者皮疹泛发,传统治疗效果不佳,且年龄偏大,有并发症。征得患者及亲属同意并签署知情同意后,给予度普利尤单抗首剂600 mg,皮下注射。治疗后患者皮损及瘙痒均明显减轻, VAS评分为5分。第2周再次注射300 mg,1周后,患者皮疹明显好转, VAS评分为2分,皮质类固醇逐渐减量至停药。随访至今,原有皮损均消退, VAS评分为0分,无新发皮损。治疗过程中未见明显不良反应。

2 讨论

研究表明,在BP的发病机制中,2型炎症反应起到核心作用^[6]。白细胞介素4(interleukin 4, IL-4)和白细胞介素13(interleukin 13, IL-13)是2型炎症反应中的关键细胞因子。度普利尤单抗是一种重组全人源单克隆抗体,具与人IL-4受体α结合的特异性,抑制IL-4和IL-13的作用,可以作为大疱性疾病的理

论药物靶点。Klepper等^[3]使用度普利尤单抗成功治疗1例纳武单抗诱发的BP。另有报道认为度普利尤单抗在控制疾病进展和加速糖皮质激素逐渐减量方面有优势^[5]。杨璐等^[4]应用度普利尤单抗联合糖皮质激素治疗1例难治性BP,使患者病情得到快速控制,同时使糖皮质激素得以快速减量,这是国内首例使用度普利尤单抗治疗BP的文献报道。《自身免疫性表皮下大疱病诊疗共识(2022)》^[5]也推荐度普利尤单抗作为二线药物治疗BP。

国内外已有25例应用度普利尤单抗成功治疗BP的个案报道,均有良好疗效,且未见明显不良反应^[3,7]。本文2例患者年龄均较大,基础疾病较多,皮疹泛发且严重,大剂量应用糖皮质激素风险较大。联合应用度普利尤单抗后患者皮损均迅速得到控制,瘙痒迅速缓解,皮质类固醇得以快速减量直至停药,避免了皮质类固醇的不良反应,而且继续使用病情进一步好转。度普利尤单抗的不良反应主要为眼部疾病、皮肤及皮下组织类疾病、感染及传染性疾病,发生率较低,一般不影响后续使用^[8]。本文2例均未见不良反应。

综上所述,BP患者接受度普利尤单抗治疗后,显效快速、疗效好,包括迅速改善皮损和瘙痒,但病例数较少,需要进一步收集类似病例,验证度普利尤单抗

治疗BP的有效性和安全性。

【参考文献】

- [1] Wang Y, Mao X, Wang Y, et al. Relapse of bullous pemphigoid: an update on this stubborn clinical problem [J]. Ann Med, 2018, 50(3): 234-239.
- [2] Khalid SN, Khan ZA, Ali MH, et al. A blistering new era for bullous pemphigoid: a scoping review of current therapies, ongoing clinical trials, and future directions [J]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 70: 102799.
- [3] Klepper EM, Robinson HN. Dupilumab for the treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid: a case report and review of the literature [J/OL]. Dermatol Online J, 2021, 27(9). Doi: 10.5070/D327955136.
- [4] 杨璐, 曾跃平, 晋红中. 度普利尤单抗联合糖皮质激素治疗大疱性类天疱疮: 国内首报并文献复习 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(1): 47-52.
- [5] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国医师协会皮肤科医师分会. 自身免疫性表皮下大疱病诊疗共识(2022) [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(1): 1-11.
- [6] Russo R, Cozzani E, Gasparini G, et al. Targeting interleukin 4 receptor alpha: a new approach to the treatment of cutaneous autoimmune bullous diseases? [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(1): e13190.
- [7] Zhang Y, Xu Q, Chen L. Efficacy and safety of dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid [J]. Front Immunol, 2021, 12: 738907.
- [8] 郭志坚, 郑轶, 迟立杰. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的度普利尤单抗不良事件信号挖掘及分析 [J]. 第二军医大学学报, 2021, 42(7): 770-777.

收稿日期: 2022-03-31

本文编辑: 李君肇