

# 硬皮病的早期诊断和临床意义\*

任传路<sup>1</sup>综述, 陆 荣<sup>2</sup>审校(1. 解放军 100 医院检验科, 江苏苏州 215007; 2. 福建医科大学附属协和医院检验科, 福建福州 315007)

【关键词】 硬皮病; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.22.068

中图分类号:R593.25

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)22-2543-02

硬皮病(Scleroderma, SD), 或称系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种原因不明, 以小血管功能和结构异常, 皮肤、内脏纤维化, 免疫系统性活化和自身免疫为特征的全身性疾病, 属系统性自身免疫性疾病。SD 是一种罕见的症状, 但是首发症状与常见疾病相似, 起病缓病程长常在病程晚期被发现。因此, 诊断困难费时, 及时诊断和治疗能减少并发症的发生, 提高预后。

SD 有 2 型: 弥漫性硬皮病和局限性硬皮病, 局限型又称为 CREST, 是钙质沉积(calcinosis)、雷诺现象(Raynaud's phenomenon)、食管运动障碍(esophageal dysmobility)、指趾端硬化(sclerodactyly)和毛细血管扩张(telangiectasia)的首字母缩写。弥漫性硬皮病表现为全身大部分皮肤明显的增厚疼痛。局限性硬皮病则主要集中于脸手脚和(或)前臂和大腿末梢的皮肤增厚, 该型的主要分布与躯干和四肢末端<sup>[1]</sup>。

本病罕见, 在美国发病率大约为 250/100 万, 且每年有递增趋势<sup>[2]</sup>。由于本病罕见且临床表现多种多样, 所以诊断困难。在许多患者中, 往往都是在一年之后得到确诊, 或者等到疾病出现特征性的表现或者是在一些如手指整形、心脏和肺脏等方面出现疾病被这些专科医生发现。

本文就一些 SD 的早期症状以及进一步鉴别 SD 的方法和体格检查时发现的线索综述如下。

## 1 相关症状

基础医疗医生知道很多症状和体征都可能是 SD 的早期症状。

**1.1 雷诺现象(RP)** 许多局限型 SD 的常见早期症状表现为 RP。一般说来, RP 在女性中的发生率为 10%, 在男性中稍微少一些。其特征表现为手指紫绀或者苍白, 尤其是暴露在寒冷中或受到挤压时(多在寒冷的早晨发生)。对于特发性的 RP 多由于手指的再次温暖而充血引起的。因此, 内科医生怎么样诊断出 SD, 并与系统性红斑狼疮(SLE)和皮炎进行鉴别诊断需要一些技巧。

一个主要的鉴别点就是中期的一些症状。大多特发性的 RP 主要发生在成人, 且特征性的表现为在特别寒冷冬天的间歇性发作。相反, SD 相关的 RP 主要发生在中老年人, 表现为每天发作且持续 20 min 或以上, 此症状每年任何时候都可能发生, 且温度的轻微改变或情绪的变化也会引起发作。另外, 弥漫性硬皮病和局限性硬皮病相关的 RP 均可以出现在足、鼻或者耳上, 而特发性的 RP 则很少出现在这些部位。由于 SD 相关的 RP 患者高概率患溃疡和坏疽, 因此那些严重的缺血的患者具有潜在的系统性失调<sup>[3]</sup>。

**1.2 皮肤水肿** 早期弥漫性 SD 的许多患者表现为手指疼痛, 肿胀, 使手背部的静脉血管模糊不清。但是, 这些患者并不表现为全身水肿。通常只局限于手指和前额, 有时也出现在足部和小腿末端。典型表现为晨僵, 维持 30 min 或更长, 同时这种症状也可出现在内风湿性关节炎和其他一些形式的关节炎, 高频超声可以协助诊断<sup>[4]</sup>。

**1.3 双侧腕管综合征** 双侧腕管综合征同时伴有手指的肿胀和僵硬在 SD 患者中很多见, 且很大一部分患者都抱怨这种症状, 尤其是那些弥漫性 SD 患者中。这种症状在初级医生、神经专家及手外科医生中往往被用来作为临时诊断 SD 的一种指标, 尤其是在那些有手指肿胀症状但没有甲状腺疾病的患者中<sup>[5]</sup>。

**1.4 胃食管逆流症(GRED)** GRED 常见, 可以出现在局限性的和弥漫性的 SD 患者中, 在所有 SD 患者中占 90% 以上。GRED 早期就出现在现在的病程中, 且进展迅速。通常患者都有此症状, 但是, 也有一部分患者无症状或症状不典型, 常表现为咳嗽。新诊断的 GRED, 尤其是伴随吞咽困难和(或)伴有 SD 的其他症状时, 患有 SD 的可能性较大<sup>[6]</sup>。

**1.5 消化不良、疲劳、身体免疫力下降** 这些症状在临床医生碰到的疾病中常见, 也能说明许多问题。许多早期 SD 患者在突然情绪激动时感到疲劳, 压力大。因此运动员和一些好运动的患者可能会引起身体免疫力的下降, 从而使此症状更明显或加重。那些不经常锻炼且爬一层楼梯都要停下来休息的患者也可以看作具有潜在的消化不良。疲劳及晨僵都高度提示有潜在的炎症反应<sup>[7]</sup>。

**1.6 重度的高血压** 严重的高血压并伴有以上提到的一个或多个症状时高度提示硬皮病相关的肾损害。血压的快速升高可引起肾功能损伤、充血性心力衰竭、心率失常、心肌梗死、癫痫、中风, 一旦延误诊断或未治疗, 患者将在几个星期内死亡<sup>[8]</sup>。

## 2 实验室检查及体格检查

虽然还没有 SD 的确诊实验, 但仍然有大量的实验可帮助具有可疑症状患者判断是否需要进一步检查。症状较明显且短时间内进展迅速的患者需高度怀疑 SD, 并需要风湿病专家的进一步诊断。以下的检查简单有效:

**2.1 甲皱毛细血管镜检查** RP 早、中期显微镜下发现甲床毛细血管扩张, 此症状需特别怀疑 SD、皮炎或者其他的一些相关自身免疫性组织疾病。用少量的 K-Y 凝胶减少甲床光的折射, 然后眼镜下 10~20 倍放大观察。多个毛细血管襻膨胀和(或)毛细血管扩张以及毛细血管的萎缩都预示可能是 SD 或

\* 基金项目: 南京军区科技攻关课题(07M016)。

者肌膜炎<sup>[9]</sup>,需要相关的进一步检查。

**2.2 实验室检查** 抗核抗体(ANA)是 SD 及系统性红斑狼疮(SLE)等结缔组织性疾病的重要筛查指标。尤其是出现以下症状:手指的广泛肿胀、腕管综合症、或伴随手指僵硬苍白。95%的 SD 患者 ANA 阳性,许多患者体内存在抗拓扑异构酶抗体(anti-Scl-70)或者抗着丝点抗体(ACA),用来筛选 SD 特异但不敏感<sup>[10,11]</sup>。近来有研究表明抗多发性肌炎硬皮病抗体(抗 PM-Scl)、抗发性肌炎重叠综合征抗体(抗 KU),抗 U1-核糖体蛋白抗体(抗 U1-RNP)自身抗体、抗原纤维蛋白(antifibrillar, AFA)等也与 SD 有很强相关性<sup>[12,13]</sup>。类风湿性关节炎(RA)和 SD 患者早期都存在手指肿胀及僵硬,但 RA 较常见且可用 RF 及抗瓜氨酸环肽抗体(anti-CCP)加以鉴别。这两个指标中,anti-CCP 相对敏感特异,大约 70%的 RA 患者为阳性,因此对 RA 高度特异<sup>[14]</sup>。红细胞沉降率(ESR)和 C-反应蛋白(CRP)是炎性反应的非特异性指标,但大大超出正常上限时,可能提示 RA、SD 或者其他的结缔组织性疾病。

患者血压很高伴有以上症状时,要怀疑 SD 相关的肾损伤,表现为肌酐的升高及微量蛋白的阳性<sup>[15]</sup>。患者需及时到风湿科或神经科,以免耽误治疗肾损害的时机。

**2.3 食管 X 线检查(食管测压术)** 食管测压术诊断食管蠕动障碍高度敏感。可以用来排除 SD、肌膜炎相关的 GRED、特发的 GRED。食管钡餐可检查消化不良,还可检出食管的狭窄或扩张,简单易行可被患者接受,可以作为早期 SD 相关 GRED 的一项筛查实验<sup>[16]</sup>。

**2.4 肺功能检查** 大部分早期 SD 患者肺部或疾病表现为间质性肺病,部分患者疾病晚期会发生肺部高压。许多弥漫性的 SD 患者可能首发运动耐力减退,同时伴有(或不伴有)呼吸困难,肺功能检测可加以检出<sup>[17]</sup>。肺活量或者肺弥散功能(DLCO)比预测值低则需要立即进行肺功能检查,若患者还出现其他一些症状,则需进行血清学检测及风湿相关检查。

**2.5 体格检查** 体格检查诊断 SD 非常重要。SD 早期症状各异,但可发现对患者影响较大的指 SD、RP 及肺底部的 velcro 音等。弥漫性 SD 患者严重的炎性反应突出且易发现,可听见肌腱间摩擦声音。这些都可以通过大关节处伸肌的触诊或听诊查出。患者一旦这些体格检查阳性或其他一些检查可疑则需到风湿科进一步排查 SD<sup>[18]</sup>。

### 3 总 结

建议医生在诊断时要考虑到该病。医生要清楚 SD 的早期症状和检查,对患者及早做出诊断并及时治疗。

### 参 考 文 献

[1] Adnan ZA. Diagnosis and treatment of scleroderma[J]. Acta Med Indones, 2008, 40(2): 109-112.

[2] Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States[J]. Part I. Arthritis Rheum, 2008, 58(1): 15-25.

[3] Lambova SN, Kuzmanova SI. Raynaud's phenomenon in common rheumatic diseases[J]. Folia Med (Plovdiv), 2006, 48(3-4): 22-8.

[4] Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M, et al. High-frequency

ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(1): 84-87.

[5] Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma[J]. Curr Opin Rheumatol, 2010, 22(2): 205-212.

[6] Carlo-Stella N, Belloli L, Barbera R, et al. Gastroesophageal reflux and lung disease in systemic sclerosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(12): 1167-1168.

[7] Di Ciaula A, Covelli M, Berardino M, et al. Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic scleroderma[J]. BMC Gastroenterol, 2008, 27(8): 7-10.

[8] Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma[J]. Autoimmun Rev, 2007, 6(8): 520-552.

[9] Cutolo M, Matucci Cerinic M. Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2007, 25(5): 663-665.

[10] 韩建华, 李永哲. 系统性硬皮病自身抗体谱的研究进展国际检验医学杂志[J]. 2006, 27(8): 688-690.

[11] Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis[J]. Clin Rheumatol, 2008, 27(1): 77-83.

[12] Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis[J]. Joint Bone Spine, 2006, 73(5): 490-4.

[13] Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases[J]. Lupus, 2008, 17(8): 727-32.

[14] Villalta D, Morozzi G, Tampoia M, et al. Antibodies to fibrillar, PM-Scl and RNA polymerase III detected by ELISA assays in patients with systemic sclerosis[J]. Clin Chim Acta. 2010 May 2; 411(9-10): 710-3.

[15] Santiago M, Baron M, Miyachi K, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis[J]. Biomark Med, 2010 Feb; 4(1): 133-147.

[16] Ysebrant de Lendonck L, Ocmant A, et al. Predictive markers for development of severe organ involvement in patients with systemic sclerosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2005 Jun; 1051: 455-464.

[17] Calderaro DC, de Carvalho MA, Moretzsohn LD. Esophageal manometry in 28 systemic sclerosis Brazilian patients: findings and correlations[J]. Dis Esophagus, 2009; 22(8): 700-704.

[18] Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality[J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(10): 1212-1216.