

糖尿病合并局限性硬皮病一例报道

王晶 王晓晖* 王文海 韩世杰 周艳

甘肃省中医院 甘肃兰州 730050

摘要: 糖尿病硬皮病是糖尿病少见的并发症。局限性硬皮病 (localized scleroderma, LS) 是一种罕见的以局限性皮肤及皮下组织纤维化为特征的良性自限性疾病, 皮肤病变局限于肢端和/或面部, 心、肺、肾、消化道等脏器可不累及, 病程进展缓慢。成年人中 2 型糖尿病伴局限性硬皮病在国内外报道甚少, 本文报道了 1 例老年糖尿病合并局限性硬皮病患者的诊疗过程, 并通过查阅相关文献, 了解其发病特点, 为后续临床工作提供一定的参考。

关键词: 糖尿病; 局限性硬皮病; 病例报道

糖尿病硬皮病是糖尿病少见的并发症, 据文献报道 2 型糖尿病患者中有 2.5% 患者可伴有硬皮病。硬皮病是一种自身免疫性结缔组织疾病, 表现为皮肤黏膜纤维化及结缔组织进行性硬化^[1], 根据发病的范围不同, 可分为系统性和局限性硬皮病两类, 糖尿病硬皮病多为局限性。国外曾报道多例青少年的 1 型糖尿病患者合并一种自身免疫性疾病—局限性硬皮病。但是成年人中 2 型糖尿病伴发局限性硬皮病在国内外报道甚少, 现报道 1 例, 以便于增强糖尿病合并皮肤硬化的鉴别诊断。

1. 病例简介

患者, 女, 80 岁, 因“四肢水肿伴僵硬不适 2 月”于 2023 年 12 月 11 日就诊于甘肃省中医院。患者自诉既往 2 型糖尿病病史近 10 年, 血糖控制一般。入院前 4 月无明显诱因出现四肢水肿, 于当地医院住院治疗, 水肿消退好转出院。后患者自觉水肿消退后出现四肢僵硬, 以双上肢尤甚, 双手指远端关节畸形, 手指活动受限, 于我院就诊。入院症见: 患者神志清, 精神欠佳, 口干、口渴, 全身乏力, 双目干涩, 四肢局部软组织僵硬, 以双前臂尤甚, 双手多个远端指间关节畸形, 手指活动受限, 握拳困难, 局部色素沉着, 无雷诺现象, 皮温正常, 无皮疹, 无发热, 无口腔溃疡, 无恶心呕吐, 无心悸心慌, 无胸闷气短、胸痛, 无腹痛腹泻, 纳可, 眠差, 小便泡沫多, 便秘, 2-3 天/1 次。患者既往高血压病史 10 余年, 慢性肾功能不全病史 2 月, 甲状腺功能减退病史 2 月余, 否认其他慢性病史。否认肝炎、结核等传染病史。否认药物食物过敏史。10 年前行胆结石手术史, 否认其他手术史, 否认输血史、外伤史。

体格检查: 体温 36.4℃, 脉率 79 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 136/82mmHg。发育正常, 营养一般, 甲状腺未触及肿大及结节, 压痛(-), 听诊无血管杂音。双手指远端指间关节变形, 手指活动受限, 握拳困难, 无疼痛、麻木及肿胀感; 四肢肌肉僵硬, 表面光滑、干燥, 双手腕关节及肘关节活动受限, 无关节疼痛感; 双上肢局部皮肤色素沉着; 无明显雷诺现象, 皮温正常, 四肢肌肉未见明显萎缩, 肌张力减弱, 双下肢轻度肿胀, 无明显凹陷。身高 {153} cm, 体重 {60} kg, BMI {25.63} kg/m²。心、肺部、腹部、神经等其余系统查体未见明显异常。

实验室检查: 2023 年 10 月 6 日兰州市第一人民医院: 血清自身抗体谱 IgG 检测示阴性; 甲状旁腺素 65.8pg/ml。离子+肾功能测定示: 肌酐 98μmol/L, 胱抑素 C 3.03mg/L, 肾小球滤过率估算值 51ml/min/1.7, 葡萄糖 6.66mmol/L, 尿酸 478μmol/L。24h 尿蛋白定量示: 24h 尿蛋白定量 4031mg/24h, 微量白蛋白 30.9mg/L, 尿白蛋白排泄率 83mg/24h。尿常规示: 葡萄糖 56mmo/L, 白细胞 10 个/ul。下肢动静脉彩超: 双下肢动脉多发粥样硬化性斑块形成; 双下肢深静脉未见明显异常。入院后查: 血常规有核红细胞网织红细胞: 淋巴细胞比例 16.80% ↓, 单核细胞比例 11.10% ↑, 嗜酸性粒细胞比例 13.80% ↑, 淋巴细胞绝对值 0.68 x 10⁹/l ↓, 嗜酸性粒细胞绝对值 0.56 x 10⁹/l ↑, 红细胞 2.67 x 10¹²/l ↓, 血红蛋白 77g/l ↓, 红细胞压积 24.80% ↓, 红细胞平均血红蛋白浓度 310 g/l ↓, 网织红细胞血红蛋白含量 27.20pg ↓, 低荧光强度网织红比率 82.20% ↓, 中荧光强度网织红比率 13.20% ↑, 高荧光强度网织红比率 4.60%

↑, 未成熟网织红细胞比率 17.80% ↑。生化常规 1: 血清肌酐 116μmol/l ↑, 尿酸 347μmol/l ↑, 胱抑素 C 3.33 mg/L ↑, β₂-微球蛋白 15.14 mg/l ↑, 白蛋白 30.2g/L ↓, 球蛋白比值 0.73 ↓。贫血三项: 铁蛋白 177.40 ng/ml ↑。甲状腺功能全项: 促甲状腺素 4.380 uIU/mL ↑。甲状旁腺素: 46.01 pg/mL。血沉: 90mm/h ↑。风湿三项: C-反应蛋白 23.16mg/L ↑。免疫五项: 免疫球蛋白 A 25.77 g/l ↑, 免疫球蛋白 M 0.26 g/l ↓, 免疫球蛋白 G 5.72 g/l ↓。尿常规化学分析(尿液): 尿蛋白+-异常, 白细胞+-异常, 潜血异常+-。尿肌酐(尿液): 5312 μmol/L。尿微量白蛋白(随机尿)(尿液): 随机尿微量白蛋白 70mg/L ↑。24h 尿蛋白定量示: 24h 尿蛋白定量 7.47g/24h ↑, 尿本周氏蛋白(晨尿): 阴性。

影像学检查: 颅脑 CT: 颅脑(成像, 平扫): 诊断意见: 1. 皮下动脉硬化性脑病; 2. 双侧放射冠区腔隙性梗塞灶征象; 3. 老年性脑萎缩; 4. 双侧颈内动脉虹吸部硬化; 请结合临床, 必要时 MRI 进一步检查。彩超检查(右上肢血管): 诊断意见: 右前臂屈肌腱周边积液并滑膜增厚; 右上肢动、静脉未见明显异常。彩超检查(左上肢血管): 诊断意见: 左前臂屈肌腱周边积液并滑膜增厚; 左上肢动、静脉未见明显异常。ABI 检测报告单: 正常血压; 双侧下肢动脉狭窄, 肢体远端动脉血液灌注欠充足。患者 VPT 检查测试点位于第一足趾趾腹前端(腓神经); 右脚第一足趾测试值 23.6v, 感觉减退; 左脚第一足趾测试值 18.9v, 感觉减退。

诊断及治疗: 根据患者临床表现、糖尿病史及实验室检查, 诊断为: 1、慢性肾功能衰竭合并肾性贫血; 2、2 型糖尿病伴多个并发症; 3、局限性硬皮病; 4、腔隙性脑梗塞; 5、低蛋白血症。入院后予以甘精胰岛素注射液 12u 皮下注射 每日一次、阿卡波糖片每次 50mg, 口服 每日三次控制血糖; 对皮肤间断进行红外光照射, 同时给予改善微循环、营养神经、保肾、纠正贫血、稳斑调脂等对症治疗。本例同患者交代病情后, 患者拒绝系统使用糖皮质激素、甲氨蝶呤等, 仅给予糖皮质激素制剂外用。患者四肢僵硬问题, 请风湿骨病科会诊后考虑局限性硬皮病, 建议查自身抗体及免疫五项及血管炎五项, 患者入院时自带检查结果提示自身抗体及血管炎五项未见异常, 我科查免疫五项异常, 专科建议行局部组织活检, 向患者及家属告知会诊意见, 家属表示暂不行活检, 向家属告知检查的必要性, 家属坚持暂不行, 嘱定期专科复诊, 必要时行局部组织活检。患者出院后 1 个月随访,

血糖控制尚可, 经窄谱紫外线、红外红光照射 10 次, 诉双手腕关节及肘关节活动受限减轻。

2. 讨论

硬皮病是一种与自身免疫相关的结缔组织疾病, 主要表现为皮肤黏膜纤维化及结缔组织进行性硬化^[1], 根据其不同发病范围, 分为系统性和局限性硬皮病两类, 后者在临床中较为常见。局限性硬皮病(localized scleroderma, LS) 是一种罕见的良性自限性疾病, 以局限性皮肤及皮下组织纤维化为特征, 临床可见皮肤病变局限于肢端和/或颜面部, 通常不会累及心、肺、肾、消化道等脏器, 病程进展迁延^[2]。临床发病率较低, 有报道研究其发病率约为 3/10 万^[3], 多见于中年女性^[1]。临床表现为皮肤干硬、色素沉积、出现红斑及血管扩张等多种症状, 部分患者可能伴有瘙痒、刺痛等不适感^[4]。目前认为该病的发生机制主要涉及自身免疫调节紊乱、胶原纤维合成异常及血管病变等^[5]。该病的治疗主要针对免疫、胶原和血管的异常, 以免疫调节、减少纤维化和改善血液循环为基础, 常用药物包括糖皮质激素、秋水仙碱、中药等, 临床可配合光疗、理疗(如推拿、按摩)及外用药物(如积雪苷霜乳膏、0.03% 或 0.1% 他克莫司乳膏等)^[6]。

糖尿病的发生发展的与免疫损害密不可分。既往普遍认为 1 型糖尿病的发生和免疫密切相关, 但是越来越多研究证明免疫功能紊乱也存在于 2 型糖尿病中。多种脏器损害与免疫复合物的沉积有关, 国外曾报道多例青少年的 1 型糖尿病患者合并一种自身免疫性疾病—局限性硬皮病, 但是成年人中 2 型糖尿病伴发局限性硬皮病在国内外报道甚少, 本例除四肢局部软组织僵硬, 双手指间关节畸形, 活动受限改变以外, 无系统性硬化的其他相关改变, 如雷诺现象、毛细血管扩张、内脏损害, 有关自身抗体检测均阴性。

糖尿病合并局限性硬皮病皮肤病理改变表现为真皮增厚、真皮下层结缔组织增生及附属器减少。其形成机理为慢性升高的血糖与蛋白质的游离氨基残端反应形成复合物, 然后其结构重排形成更稳定的产物, 称为高级糖基化产物, 这就是蛋白质的非酶促糖基化。这些反应导致胶原纤维僵硬, 并可以解释在皮肤的胶原纤维改变引起皮肤硬皮病样改变。有报道认为在有皮肤硬皮病样改变的患者, 其后发生微血管并发症的机会高于那些没有皮肤改变的患者。本例患者已有肾损害及周围神经病变。此种皮肤改变尚无特殊治疗, 以积极控制血糖为主, 本例即以严格控制血糖遏制病情进

展。如有条件,可辅以改善微循环及调节胶原代谢药如秋水仙碱治疗,也可试用中药治疗。

参考文献:

- [1] 贾坤,李会英,李丽等.高频超声联合剪切波弹性成像对局限性硬皮病的诊断价值[J].生物医学工程与临床,2021,25(04):454-458.
- [2] Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, et al. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Nov;87(5):937-954.
- [3] Distler O, Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma—current concepts and novel targets for therapy. *Semin Immunopathol.* 2016 Jan;38(1):87-95.
- [4] 李晨,李晓云,蔡寅霄等.益白方湿敷联合长波紫外线治疗局限性硬皮病的疗效及对皮肤硬度的影响[J].河北中医,2022,44(05):784-788.
- [5] Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Feb;64(2):217-28; quiz 229-30.
- [6] 樊雪,朱晨雨,毛笑非等.局限性硬皮病 522 例临床分析[J].临床皮肤科杂志,2016,45(01):5-10.

作者简介:

王晶,女,汉族,甘肃省兰州市人,硕士学历,单位:甘肃省中医院;职称:住院医师;研究方向:中西医结合防治内分泌及代谢疾病

通讯作者:王晓晖

基金项目:国家中医优势专科建设项目(甘卫中医函[2023]63号)