

近端指间关节周围胶原沉积症2例并文献复习

陈宇¹, 姜忠², 邵世宏³, 常红¹, 邵乐平⁴, 林毅^{1*}

¹青岛大学附属医院儿科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院小儿外科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛

⁴青岛市立医院肾脏科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年5月13日; 录用日期: 2023年6月8日; 发布日期: 2023年6月15日

摘要

目的: 探讨近端指间关节周围胶原沉积症(pachydermodactyly, PDD)的临床特点, 提高对该病的认识。方法: 对2例确诊PDD患儿的临床资料进行总结分析并复习相关文献。结果: 2例患儿均表现为双手近端指间关节肿胀, 无关节痛; 查体可见受累关节侧面呈梭形膨大, 肤色、皮温正常, 无触痛; 炎症指标、免疫学检查均无异常; 影像学检查示双手近端指间关节软组织肿胀, 无关节、骨质异常改变; 皮肤组织病理学检查示复鳞上皮轻度增生伴角化过度, 间质纤维胶原组织增生, 诊断为PDD, 未治疗, 均随访3个月以上, 关节症状无进展。结论: PDD是一种少见的良性疾病, 通常无需特殊处理, 临床上需和炎症性关节炎相鉴别, 避免误诊、误治。

关键词

近端指间关节周围胶原沉积症, 胶原沉积, 儿童

Pachydermodactyly: 2 Cases Report and Literature Review

Yu Chen¹, Zhong Jiang², Shihong Shao³, Hong Chang¹, Leping Shao⁴, Yi Lin^{1*}

¹Department of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatric Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Department of Nephrology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: May 13th, 2023; accepted: Jun. 8th, 2023; published: Jun. 15th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 陈宇, 姜忠, 邵世宏, 常红, 邵乐平, 林毅. 近端指间关节周围胶原沉积症 2 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9385-9390. DOI: 10.12677/acm.2023.1361313

Abstract

Objective: To explore the clinical features of pachydermodactyly (PDD) and to improve the understanding of PDD. **Methods:** Summarize and analyze the clinical data of 2 cases of PDD and review relevant literature. **Results:** Both patients showed swelling of proximal interphalangeal joints of both hands without arthralgia. Physical examination showed fusiform enlargement of the lateral surface of the involved joint, normal skin color and temperature, no tenderness; inflammatory index and immunological examination were normal; imaging examination showed swelling of the soft tissue of the proximal interphalangeal joints of both hands, without abnormal changes of joints and bones. Histopathological examination of the skin showed mild hyperplasia of squamous epithelium with hyperkeratosis and interstitial fibrous collagen hyperplasia, which was diagnosed as PDD. No treatment was given. All patients were followed up for more than 3 months, and the joint symptoms did not progress. **Conclusion:** PDD is a rare benign disease, usually without special treatment, clinical and inflammatory arthritis should be differentiated to avoid misdiagnosis and mistreatment.

Keywords

Pachydermodactyly, Collagen Deposition, Children

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

PDD 是一种少见的手指良性胶原纤维沉积症, 多发于青少年, 男女患病比为 4:1 [1]。临床上以慢性无痛性近端指间关节(proximal interphalangeal joint, PIP)非炎症膨大为特征, 最常累及两侧示指、中指、环指。该病呈良性过程, 对关节功能无显著影响, 大多数患者无需治疗[2]。该病在临床上极易与关节炎及其他 PIP 肿胀的疾病相混淆, 造成误诊、误治[3]。现回顾性分析 2022 年~2023 年于青岛大学附属医院确诊的 2 例 PDD 患者的临床表现、影像学检查及病理表现, 结合相关文献复习, 提高对该病的认识。

2. 病例报告

例 1 患儿, 男, 12 岁, 因双手近端指间关节肿胀 4 年于 2022 年 8 月首次就诊于青岛大学附属医院。患儿 4 年前出现双手近端指间关节肿胀, 无发热, 无皮疹、关节痛, 无晨僵, 无活动受限, 未于特殊处理。2 年前晨起后自觉双手近端指间关节僵硬, 以右手关节明显, 活动 10 分钟左右可缓解, 伴有双手近端指间关节进行性肿胀, 偶有右腕关节疼痛, 可自行缓解, 余关节未见明显异常。既往史无特殊, 家族中无类似病史者。查体: 双手第 2、3、4 近端指间关节侧面呈梭形膨大(图 1(A)), 右手受累关节肿胀较重, 伸侧和两侧缘皮肤增厚, 肤色、皮温正常, 无压痛。实验室检查: 血常规、尿液分析、粪便常规、肝功、肾功、心肌酶谱、血沉、电解质未见明显异常; 免疫学指标: 血清免疫球蛋白、抗核抗体、风湿四项、补体 C3、C4、调节性淋巴细胞亚群、细胞因子均未见异常, HLA-B27/B7 阴性; 病原学指标: 巨细胞病毒抗体、EB 病毒抗体、结核、布鲁氏菌凝集实验、肝炎全套均为阴性。影像学检查: 左手、左腕关节 MR 平扫(图 1(B)): 左手小多角骨内见囊状 T2 压脂高信号影, 关节间隙未见明显变窄, 周围软组织

肿胀；皮肤组织病理学检查(左手指关节皮肤病损) (图 1(C)、图 1(D))：少许皮肤组织，复鳞上皮轻度增生伴角化过度，间质纤维胶原组织增生。根据该患儿的临床表现、实验室检查、影像学表现及病理结果诊断为 PDD，本病呈良性过程，未予治疗。追问病史，患儿有反复扳弹响指习惯，嘱改掉坏习惯，随访观察 6 个月，关节肿胀及僵硬无进展。

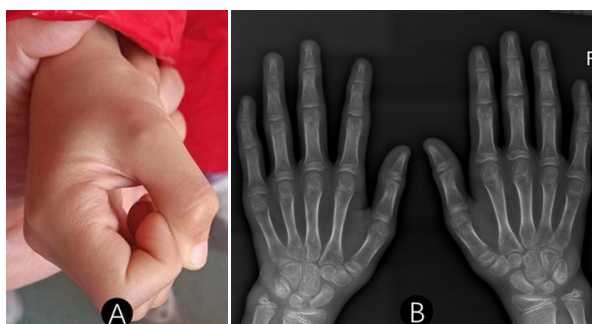


(A) 双手 2~4 PIP 周围梭形肿胀，右手较重；(B) 左侧小多角骨囊肿，2~4 PIP 周围软组织肿胀；(C) 复鳞上皮轻度增生伴角化过度(HE 染色×100)；(D) 间质纤维胶原组织增生(HE 染色×200)

Figure 1. PDD patient (case 1) 2~4 PIP swelling, left hand MRI imaging, and histopathological images of skin lesion

图 1. PDD 患者(例 1) 2~4 PIP 肿胀、左手 MRI 成像及皮损组织病理图

例 2 患儿，女，10 岁。因双手近端指间关节肿胀半年于 2023 年 3 月就诊于我院门诊。患儿半年前发现双手近端指间关节肿胀，伴双手握持稍受限，伴关节僵硬，无晨起加重，无发热，无关节痛。查体见双手第 1~5 近端指间关节侧面呈梭形膨大，伸侧和两侧缘皮肤增厚，肤色、皮温正常，无压痛，双手握持稍受限(图 2(A))。实验室检查：血常规、风湿四项、免疫学指标均未见明显异常。双手 X 线(图 2(B))示双手指间关节骨结构完整，软组织略肿胀。诊断为 PDD，未予特殊处理，随访观察中。



(A) 右手握持受限； (B) 双手 PIP 周围软组织肿胀

Figure 2. PDD patient (case 2) with limited right hand grip and dual hand X-ray film

图 2. PDD 患者(例 2)右手握持受限、双手 X 线片

3. 讨论

PDD 是 1975 年由 Verbov 正式命名的，根据临床表现，他认为该病是指节垫的一种特殊类型[4]。1985 年，Reichert 等人明确了 PDD 是独立于指节垫之外的疾病[5]，因在病理上本病无明显的棘皮层细胞增生以及真皮内结缔组织增生等表现。2005 年叶霜等人首次在国内报道该病，结合受累关节分布特点及组织病理学表现，译为“近端指间关节周围胶原沉积症”[2]。2006 年皮肤科马东来等人将其译为“厚皮指症”，并认为这是一种良性、局限性、获得性的手指纤维瘤病[6]，但在病理表现上 PDD 无明显的成纤维细胞增生而多表现为真皮层胶原纤维沉积，故该观点存在争议。综合近几年国内文献报道发现，目前国内多数

学者认为 PDD 是一种良性的手指胶原纤维沉积症。

以“近端指间关节周围胶原沉积症、厚皮指症”为关键词检索中国知网、维普、万方等中文数据库,检索时间从 2005 年至今,检索到相关中文文献 45 篇,其中确诊的有完整临床资料的 PDD 患者 78 例。命名为近端指间关节周围胶原沉积症的 58 例,命名为厚皮指症的 20 例。78 例 PDD 患者均排除幼年特发性关节炎、类风湿性关节炎、等风湿性疾病以及指节垫、Thiemann's 病等其他伴有关节肿胀的疾病,总结 78 例 PDD 患者的性别构成比、平均年龄、平均发病年龄、平均病程、所累积关节情况、相关实验室检查、影像学检查、组织病理学检查及治疗预后情况,根据 SPSS26.0 统计软件分析数据。

收集的 78 例患者男女比为 5.5:1,略高于文献报道的 4:1。78 例 PDD 患者的平均年龄 18.22 岁,平均发病年龄 16.30 岁,平均病程 22.13 月。19 例患者有反复微创伤史,多为习惯性的扳手指、弹响指动作。最常累及的第 2、3、4 PIP 分别约占 25.93%、26.56%、26.76%,第 1、5 PIP 分别约占 9.13%、11.62%,与文献报道相近。78 例患者中有 7 例出现单关节症状,有 1 例累及掌指关节,2 例累及跖趾关节,未见关节外系统受累表现。其中 17 例曾被误诊,误治,16 例误诊为类风湿性关节炎,治疗效果不明显,1 例先后被误诊为大骨节病、类风湿性关节炎。仅 1 例患者用了弹性绷带治疗,效果不详,余均未特殊治疗,有明显手指关节反复微创伤史者,嘱减少此类活动,随访过程中未见病情进展,亦未见明显消退。

PDD 发病原因及机制尚不明确,反复微创伤、激素水平失调、遗传等可能是相关的因素,其中反复微创伤被认为是最主要的因素[7]。Iraci 等人认为与受累关节周围皮肤反复的机械刺激有关,当停止这种机械刺激后,软组织肿胀可自行逐渐消退[8]。在某些强迫症患者中发现患有 PDD,猜测可能是因为某些刻板动作,造成对皮肤的反复微创伤,导致胶原纤维在真皮层沉积,而使其逐渐增厚[9]。亦有学者认为可能与青春期的激素水平有关,并且早有研究发现雄激素可在体外促进成纤维细胞增殖和胶原合成[10],该观点与本病男性多发的特点相符。并非所有反复微创伤病史的青少年都患有 PDD,因此可以推测可能有遗传背景的患者更易患。PDD 大多为散发病例,少有家系报道,国外有 3 篇 PDD 阳性家族史的报道[11][12][13],2008 年叶霜等人首次报道了 1 个中国的 PDD 家系,并对该家系进行了全基因组扫描,初步提示了可能与 PDD 相关的基因位点[14],由于家系数目较少且技术有限,需要进一步研究易感基因是否参与胶原代谢的调控。更有本病与遗传性疾病(结节性硬化)和先天性结缔组织病相伴发的报道,结合病理表现以及参与胶原代谢的易感基因,三者之间是否存在某种联系,有待进一步研究。由于本病的家族发病率并不高,结合本病的性别、年龄等因素,推测遗传在本病中起一定作用,但非主要作用。本文的两例患儿家族中均无类似疾病者,男性患者有反复扳弹响指习惯,很可能与该病有关,女性患者手指肿胀原因暂不明确。

结合国内外文献总结分析,PDD 的典型临床表现为慢性无痛性近端指间关节梭形膨大,呈对称分布,大多数累及 PIP 的 2~4 关节,拇指和小指较少累及,也有远端指间关节、掌指关节、跖趾关节等受累的临床报道[15][16][17]。肿胀区域为关节的侧面,较少累及关节的伸面、掌侧面,多伴有受累关节的两侧及背侧皮肤增厚,该病变发生隐匿,持续存在,多无自觉症状,偶可有轻微不适,有患者因关节周围软组织肿胀,导致握持功能稍受限[18],尚未发现关节外系统受累表现。实验室检查炎性指标、免疫学指标、病原学均无异常。X 线平片示受累关节局部软组织肿胀,未见关节间隙狭窄和骨质破坏。MRI 特征表现是近端指间关节囊外软组织肿胀,诸骨形态正常,无骨质和关节间隙异常改变,肌腱未见异常[19]。本病的组织病理学检查是非特异的,以真皮层大量胶原纤维沉积为突出表现,可伴有角化过度、汗腺包绕,偶见血管和成纤维细胞轻度增生,胶原蛋白间可有少量黏蛋白沉积,无炎性细胞浸润或可见少量的血管周围淋巴细胞浸润[20][21]。目前,国内外尚无统一的诊断标准,主要依靠 PDD 特征性的临床表现。本文两例患者在临床表现、查体、实验室检查、影像学及其中男性患者的组织病理学检查上均与文献报道相符,诊断 PDD 明确。

PDD 较为少见, 由于其近端指间关节周围肿胀与关节炎的手指关节肿胀的外观相似, 临床上极易误诊为关节炎, 如幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、类风湿性关节炎等风湿疾病, 同时亦需与其他手指肿胀的疾病仔细鉴别, 如指节垫、Thiemann's 病等[22]。由于 PDD 多累及双侧 2、3、4 近端指间关节, 因此此处仅与多关节型 JIA 鉴别。多关节型 JIA 起病隐匿, 受累关节 ≥ 5 个, 呈对称性或非对称性分布, 常累及掌指关节、跖趾关节、近端指间关节和趾间关节等小关节, 颈椎及颞颌关节易受累, 受累关节多有关节疼痛、肿胀、晨僵等表现, 还可伴有关节外表现, 如低热、虹膜睫状体炎等。实验室检查上, 多关节型 JIA 患者可出现白细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、血沉中重度升高, 自身抗体、抗环瓜氨酸多肽抗体、类风湿因子可为阳性。影像学检查上, X 线显示关节附近软组织肿胀, 关节腔增宽或变窄甚至消失, 关节面骨质破坏等表现, 需及时治疗, 防止关节功能破坏。指节垫是一种良性纤维增生性疾病, 好发于 15~30 岁, 病因不明, 散在发生或呈常染色体显性遗传, 多发于近端指间关节和掌指关节伸侧, 表现为表面光滑或粗糙的结节或斑块, 与周围皮肤分界清楚, 进展缓慢。组织病理学表现为表皮明显角化过度, 棘层肥厚, 真皮内结缔组织增生[23]。Thiemann's 病是一种侵犯骨髓的慢性疾病, 病初的典型表现是双手近端指间关节慢性进行性肿胀, 多左右对称, 无关节痛、皮肤颜色改变, 无关节功能受限, 这与 PDD 十分相似, 但不同的是 PDD 肿胀区域为关节的侧面, 较少累及伸面、掌侧面, 而 Thiemann's 病关节四周都肿胀。晚期有些患者可发展为骨髓无菌性坏死, 手指关节变形, 但一般不影响关节活动。实验室检查大多无明显异常, X 线显示受累关节软组织肿胀, 晚期可有骨髓坏死相关表现[24]。

PDD 呈良性过程, 病情进展缓慢, 且对关节功能无显著影响, 大多数患者无需治疗。对于有长期手指操作史导致关节微创伤的患者, 建议尽量减少这种操作, 同时可以使用防护手套或绷带, 以防止机械刺激。强迫症患者需及时进行心理辅导或药物控制, 以减少重复的微创伤。有报道显示病灶内注射糖皮质激素有一定疗效[7], 这可能与糖皮质激素的抗炎作用以及抑制细胞增殖和胶原合成有关, 但也有报道称这种方法效果不明显。对于严重畸形者, 可手术切除增生组织, 但是否会有疾病反复、是否有显著瘢痕修复影响关节功能等情况不明。近几年一项研究表明, 有意矫正外形的 PDD 患者可选择指间关节侧方减容的手术方式, 该术式术后瘢痕不明显且对关节功能无不良影响[25]。大多数患者常无明显自觉症状, 一般不影响日常生活, 无需特殊治疗。

PDD 多发于青少年, 以近端指间关节无痛性梭形膨大为特征性表现, 因此临床上极易与风湿性疾病, 如幼年特发性关节炎等混淆, 需仔细鉴别。该病是一种少见的良性手指胶原沉积症, 进展缓慢, 通常无自觉症状, 并且相关的医学文献多为病例报告及少见的系统综述, 目前还没有相关的病例对照、队列等研究, 很可能是临床医师认识不足的原因之一。该病呈良性过程, 大多无需治疗, 临床医师应加强对本病的正确认识, 尽早消除诱因, 避免过度的检查, 避免患者及其家长的焦虑, 更重要的是避免不必要的治疗。

参考文献

- [1] Vázquez Fernández, R., Maneiro Fernández, J.R., Cervantes Pérez, E.C., *et al.* (2021) Pachydermodactyly: A Systematic Review. *Irish Journal of Medical Science*, **190**, 1005-1014. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02378-1>
- [2] 叶霜, 鲍春德, 董宇启, 等. 近端指间关节周围胶原沉积症 6 例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(1): 37-38.
- [3] Aljohani, R. (2022) Unilateral Pachydermodactyly Misdiagnosed as Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case Report. *Medicine*, **101**, e28663. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028663>
- [4] Verbov, J. (1975) Letter: Pachydermodactyly: A Variant of the True Knuckle Pad. *Archives of Dermatology*, **111**, 524. <https://doi.org/10.1001/archderm.1975.01630160114017>
- [5] Reichert, C.M., Costa, J., Barsky, S.H., *et al.* (1985) Pachydermodactyly. *Clinical Orthopaedics and Related Research*,

- 194, 252-257. <https://doi.org/10.1097/00003086-198504000-00039>
- [6] 马东来, 乔菊, 方凯. 厚皮指症[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(8): 487-488.
- [7] Dallos, T., Oppl, B., Kovács, L., *et al.* (2014) Pachydermodactyly: A Review. *Current Rheumatology Reports*, **16**, Article No. 442. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0442-7>
- [8] Iraci, S., Bianchi, L., Innocenzi, D., *et al.* (1993) Pachydermodactyly: A Case of an Unusual Type of Reactive Digital Fibromatosis. *Archives of Dermatology*, **129**, 247-248. <https://doi.org/10.1001/archderm.1993.01680230137026>
- [9] Beltraminelli, H. and Itin, P. (2009) Pachydermodactyly—Just a Sign of Emotional Distress. *European Journal of Dermatology: EJD*, **19**, 5-13. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0543>
- [10] Ohno, H., Kowatari, Y., Owaki, M., *et al.* (2012) Effects of Androgens on Cultured Cells Derived from Canine Anterior Cruciate Ligament. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, **89**, 35-38. <https://doi.org/10.2535/ofaj.89.35>
- [11] Saka, B., Mezdegi, A., Ozturk, A., *et al.* (2005) Two Siblings with Distal Pachydermodactyly. *Clinical and Experimental Dermatology*, **30**, 707-709. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01856.x>
- [12] Russo, F., Rodriguez-Pichardo, A. and Camacho, F. (1994) Familial Pachydermodactyly. *Acta Dermato-Venereologica*, **74**, 386-387.
- [13] Bardazzi, F., Neri, I., Raone, B., *et al.* (1998) Pachydermodactyly: Seven New Cases. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, **125**, 247-250.
- [14] 叶霜, 陆晓晔, 杜蕙, 等. 一个近端指间关节周围胶原沉积症家系的全基因组扫描及散发病例的随访研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(2): 92-94.
- [15] 王小雪, 郭在培, 包钰婷, 等. 厚皮指症一例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2018, 34(3): 134+145.
- [16] 陈祥芳, 林晶, 黄春妹, 等. 近端指间关节周围胶原沉积症 2 例[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(4): 35-36+43.
- [17] 陈声利, 韩世新, 孙建方. 厚皮指症一例[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2007, 33(6): 328-329.
- [18] 党林, 杨海龙, 栗玉珍. 厚皮指症 1 例[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2010, 9(6): 389.
- [19] 崔向军, 余成新, 陆蓬, 等. 近端指间关节周围胶原沉积症核磁共振成像特征分析[J]. 临床荟萃, 2006, 21(21): 1587+1597.
- [20] 叶杨, 杨南萍. 近端指间关节周围胶原沉积症[J]. 医学综述, 2013, 19(5): 810-812.
- [21] Liu, W. and Ma, D.L. (2020) Pachydermodactyly. *Mayo Clinic Proceedings*, **95**, 2280-2281. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.013>
- [22] Chen, C.K., Shyur, S.D., Chu, S.H., *et al.* (2015) Pachydermodactyly: Three New Cases in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, **48**, 340-344. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.09.002>
- [23] Chandler, Z., Seamon, K., Ramsubeik, K., *et al.* (2022) A Case of Knuckle Pad Syndrome in a Middle-Aged Man. *Clinical Case Reports*, **10**, e6740. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6740>
- [24] 陈丽华. 以两手近端指间关节肿胀为特征的 Thiemann's 病[C]//中华医学会风湿病学分会. 第十届全国风湿病学学术会议论文集. 太原: 中华风湿病学杂志社, 2005: 2
- [25] 周晟博, 王晓莉, 戴心怡, 等. 厚皮指症的手术治疗[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 16(2): 123-125+133.