

# 硬皮症之診斷治療新進展

陳依伶<sup>1,2</sup> 梁培英<sup>3,4</sup> 魏正宗<sup>3,4</sup> 許人文<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 澄清綜合醫院 內科部過敏免疫風濕科

<sup>2</sup> 澄清綜合醫院 內科部

<sup>3</sup> 中山醫學大學醫學院醫學研究所

<sup>4</sup> 中山醫學大學附設醫院 內科部風濕免疫過敏科

## 摘要

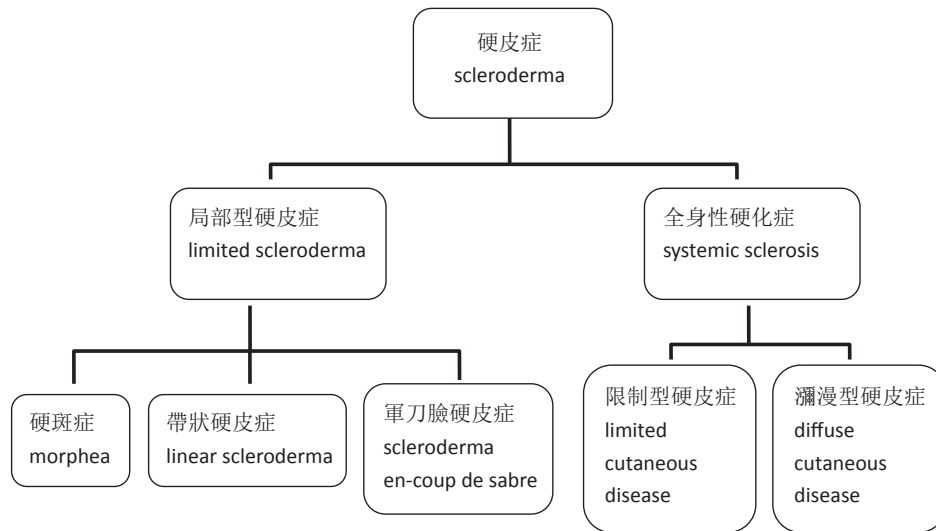
硬皮症 (scleroderma) 或稱全身性硬化症 (systemic sclerosis; SSc) 是以微血管病變為主的自體免疫疾病。免疫的失調、纖維母細胞的功能異常導致自體免疫抗體形成、血管壁異常增生、組織缺血以及細胞外基質增生沉積，持續的免疫系統活化發炎導致皮膚與內臟器官的纖維化與失能。典型的臨床表現有 CREST (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal motility dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia)，嚴重導致間質性肺疾病、肺高壓、急性腎衰竭危機。硬皮症診斷原沿用美國風濕病學會在 1980 年所制定的診斷條件，在 2013 年由美國風濕病學會與歐洲抗風濕病聯盟一同制定了新的歸類標準，新標準納入了特定甲褶血管鏡檢查特異血管表現，除了能提早確診外更提高了硬皮症診斷的專一度與敏感度。治療上除了免疫調節劑與免疫抑制劑之外，有更多證據顯示肺動脈高壓的治療對患者生存率有絕對影響。本文將介紹新制硬皮症歸類標準與甲褶血管鏡之應用，並將回顧藥物治療最新建議，以期能提高硬皮症患者早期診斷率並及早介入治療，減少併發症的產生。

**關鍵詞：**硬皮症 (scleroderma)  
全身性硬化症 (systemic sclerosis)  
雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)  
甲褶血管鏡 (nail-fold capillaroscopy)  
肺動脈高壓 (pulmonary artery hypertension)

## 前言

硬皮症 (scleroderma) 廣義的定義根據皮膚侵犯的區域區分為只限皮膚症狀不會侵犯內臟系統的局部型 (localized scleroderma) 或會侵犯內臟系統的全身性硬化症 (systemic sclerosis, SSc)。狹義的硬皮症專指全身性硬化症，又分

為限制型 (limited cutaneous, lc-SSc) 與瀰漫型 (diffused cutaneous, dc-SSc) (圖一)<sup>1</sup>，其中較多比例是限制型患者<sup>2,3</sup>，另外還有 10% 硬皮症患者有重疊症後群 (SSc-overlap syndrome)，同時合併限制型與瀰漫型特徵或合併其它結締組織疾病特徵如紅斑性狼瘡、皮肌炎等特異型，這些患者皆需要積極治療來減少內臟侵犯與失能。



資料來源：Primer on the Rheumatic Disease. 13th ed.

圖一：硬皮症分類。

約 120 年前，學者 Dinkler 即提出硬皮症的皮膚硬化為血管性疾病的概念，近 40 年來更多證據證實硬皮症的病理機轉主要就是全身微血管病變所導致的皮膚瀰漫性變化<sup>4</sup>、內臟纖維化、肺高壓、急性腎衰竭、心衰竭與腸胃道侵犯等臨床症狀的發生<sup>5</sup>。在致病機轉方面，硬皮症與基因遺傳、後天環境因素包含感染、毒物、藥物暴露有關。皮膚切片的病理變化也證實在上皮-真皮層交接處可見血管週圍淋巴球浸潤<sup>6</sup>、血管內皮與結締組織增生纖維化，導致微血管嚴重狹窄甚至阻塞。硬皮症患者身上也證實有較高的纖維母細胞活化因子包含轉化生長因子- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )、血小板衍生生長因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、結締組織生長因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、趨化素 (chemokines)、內皮素-1 (endothelin, ET-1)、纖維母細胞生長因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等。近期實驗證實，硬皮症患者血清中高濃度的生長分化因子-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) 會增加細胞間質素-6 (interleukin-6, IL-6) 和趨化素配體 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 的製造而與肺纖維化和肺功能降低有強烈相關<sup>7</sup>。有肢端潰瘍的硬皮症患者血清中能測到和血管新生有關的 CCN1 家族蛋白濃度則明顯降低<sup>8</sup>。硬皮症患

者如何早期治療減少併發症的產生，在經過多年時間與全球專家努力下在近幾年有突破性發展。

## 臨床表現

患者典型的皮膚表現是瀰漫性皮膚變厚變硬，在陽光曝曬處，如髮際、前胸與上背部會有皮膚色素沉積，部分皮膚會有斑點狀白斑，白斑中心會有色素沉積的毛囊，形成典型“salt and pepper”椒鹽型態<sup>9</sup>與皮下鈣化 (calcinosis)。四肢、臉部、與口腔黏膜處或腸胃道黏膜可見血管擴張 (telangetasis)，嚴重者會造成大量腸胃道出血。患者初期肢端會有明顯雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)，隨著疾病進展會出現肢端潰瘍、缺血、凹陷性斑痕，嚴重者形成壞疽及自體截肢現象 (autoamputation)。接著影響腸胃道，開始有胃食道逆流症狀，接著慢慢出現食道、胃與腸道的蠕動功能失調 (motility dysfunction) 或腔道狹窄，使得患者營養與攝食功能變差。部分患者，尤其是有 anti-centromere 抗體患者會合併原發性膽道硬化症 (primary biliary cirrhosis, PBC)。硬皮症的肺高壓 (pulmonary hypertension) 是造成硬皮症患者死亡的最大原因，其導因於兩大部分，一是硬皮症本身肺血管病變所導致之肺動脈高壓

(pulmonary artery hypertension), 其二是心臟收縮或舒張功能不良、瓣膜疾病、或充血性心衰竭所致的肺高壓。診斷年齡愈大、腎功能不佳、肺功能下降、或是有 anti-RNA polymerase III、anti-U3RNP 抗體患者肺高壓的危險性愈大, 但是 anti-centromere 抗體卻是一個保護因子, 有 anti-centromere 抗體的患者多進展成為限制型硬皮症而較少肺纖維化的產生<sup>10</sup>。肺動脈高壓臨床上為一不良預後因子, 有肺動脈高壓的硬皮症患者確診後接受治療 1、2、3 年的存活率為 93%、88%、75%<sup>11</sup>, 若沒有接受治療的患者 1、2、3 年的存活率分別為 81%、64%、52%<sup>12</sup>。文獻統計硬皮症有肺動脈高壓比沒有肺動脈高壓患者死亡率的風險比值 (relative hazard) 為 1.08 (95% CI 1.08-1.11), 每年右心室收縮壓 (right ventricular systolic pressure, RVSP) 每上升 1mmHg 死亡風險比值為 1.12 (95% CI 1.08-1.15)<sup>13</sup>。

硬皮症嚴重且致命的腎臟侵犯稱為硬皮症腎危機 (scleroderma renal crisis, SRC), 導致突發性惡性高血壓與急性腎衰竭, 在台灣統計發生率約佔所有硬皮症患者 2.5%<sup>14</sup>, 雖然發生率不高, 但卻是預後最差與進程最快的硬皮症併發症。國外在硬皮症患者病理解剖中發現 60-80% 患者有不同程度腎臟血管的侵犯<sup>15</sup>。若患者有以下危險因子者要特別注意 SRC 的發生, 包含患者是 anti-Scl-70 抗體陽性合併皮膚硬化快速進展的瀰漫型硬皮症患者、發病時間低於 4 年、血中 anti-RNA polymerase III 抗體陽性、新發生貧血或心臟功能惡化、曾經使用過大量類固醇或環孢靈素 (cyclosporine) 等, 都和 SRC 的發生相關<sup>1</sup>。硬皮症也會直接侵犯心臟組織造成傳導不良、心律不整、心肌損傷與心包膜炎。所有確診硬皮症患者建議都要做心臟功能評估, 早期心臟組織侵犯在心臟超音波檢查下會見到心臟舒張期 (diastolic phase) 及收縮期 (systolic phase) 功能異常, 但是左心室射血率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 卻可能是正常的, 可評估患者等容收縮期加速度 (isovolumetric acceleration), 若有下降要考慮心肌組織受侵犯的可能<sup>16</sup>。歐洲抗風濕病聯盟硬皮症研究試驗 (The European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and

Research, EUSTAR) 小組在 10 年間共蒐集 174 個研究中心 7655 位硬皮症患者所創建一大型資料庫的世代研究中分析顯現, 硬皮症患者中 96.3% 會出現雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon, RP), 93.4% 患者血清表現抗核抗體 (anti-nuclear antibody, ANA), 90.9% 患者甲褶血管會顯現特殊硬皮症型態, 進一步看血清抗核抗體中可偵測到 36.8% 患者血清中有 anti-Scl-70 抗體, 32.3% 患者有 anti-centromere 抗體, 7.7% 患者有 anti-U1-RNP 抗體, 2.4% 患者有 anti-RNAP III 抗體。臨床上有 46.2% 硬皮症患者會合併有憂鬱症狀, 影響治療與預後甚巨, 建議也要納入常規的評估<sup>17</sup>。

## 歸類標準

1980 年美國風濕病學會診斷標準的主要標準 (major criteria) 為掌指關節 (metacarpalphalangeal joint, MCP) 或蹠趾關節 (metatarsalphalangeal joint, MTP) 往身軀近端有皮膚變硬、增厚; 次要標準 (minor criteria) 有三: 一為皮膚變硬變厚, 侷限在手指 (sclerodactyly), 二為指尖有凹陷疤痕或組織喪失, 三為兩肺下部纖維化。只要一個主要標準或兩個次要標準符合, 即可診斷硬皮症<sup>18</sup>。缺點是對早期硬皮症的診斷與限制型硬皮症的診斷敏感度較低。比較 1980 年美國風濕病學會診斷標準敏感度為 88.3%, 2013 年美國風濕病學會與歐洲抗風濕病聯盟共制歸類標準敏感度高達 98.3%<sup>2</sup>。兩者專一度皆為 98%。

2013 年美國風濕病學會與歐洲抗風濕病聯盟共同制定新的歸類標準 (表一), 共有 8 主項, 若患者符合主項與次項的分數加總大於等於 9 分者可確診為硬皮症。

- (一) 雙手掌至軀幹皮膚變硬增厚, 符合條件 9 分。臨床上會使用 modified Rodnan Skin Score (mRSS) 來做皮膚侵犯的評估與臨床治療的依據。
- (二) 手指皮膚增厚, 符合兩次項共 6 分。分為兩個次項: 手指腫脹 (puffy fingers), 瀰漫性非凹陷性水腫 (non-pitting edema) 2 分; 在掌指關節 (MCP) 至遠端指節關節 (DIP) 之間形成硬指症 (sclerodactyly) 4 分。

表一：2013 ACR/EULAR 硬皮症 (Systemic sclerosis; SSc) 歸類標準

項 目	分 項	權 重 / 分 數
1. 雙手掌指關節 (MCP) 往身軀近端有皮膚變硬、增厚	--	9
2. 手指皮膚增厚	手指腫脹 (puffy hand)	2
	硬指症 ( 侷限 MCP-PIP 間 )	4
3. 指尖病灶	指尖潰瘍	2
	指尖凹陷性疤痕 (pitting scar)	3
4. 血管擴張 (Telangiectasia)	--	2
5. 甲褶血管鏡異常	--	2
6. 肺動脈高壓及 / 或間質肺症 ( 最高 2 分 )	肺動脈高壓	2
	間質性肺病	2
7. 雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)	--	3
8. 硬皮症相關免疫抗體 ( 最高 3 分 )	Anti-centromere	3
	Anti-topoisomerase I (Scl-70)	3
	Anti-RNA polymerase III	3

(From Frank van den Hoogen et.al. ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2013)

(三) 指尖潰瘍或疤痕，符合兩次項共 5 分。分為兩次項：有指尖非創傷性潰瘍 2 分；指間有缺血性非創傷性凹陷疤痕 3 分。

(四) 血管擴張 (telangiectasia)，符合條件 2 分。在雙手、唇部、口腔內表皮血管擴張。

(五) 甲 褶 血 管 鏡 (nail-fold capillaroscopy) 異常，符合條件 2 分。甲褶血管鏡檢查出現典型硬皮症型態血管，表現為甲褶處微血管擴張、血管缺失或微血管旁出血。

(六) 肺動脈高壓及 / 或間質肺症，符合兩次項任一條件 2 分，最高 2 分。兩次項其一為肺動脈高壓，須由右心導管確認；第二為間質性肺疾病，須由高解像電腦斷層 (high-resolution computed tomography, HRCT) 或明顯胸腔 X 光攝影雙下肺野浸潤排除其他病因來確診。

(七) 雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)，符合條件 3 分。患者或醫師觀察到至少二相雷諾氏現象 (2-phase color change，手指白變紫)。

(八) 硬皮症相關免疫抗體包含 anti-centromere、anti-topoisomerase I (Scl-70)、anti-RNA

polymerase III，每項抗體各 3 分，最高 3 分。

臨床上若年長患者確診為硬皮症，血清中 anti-RNA polymerase III Ab 陽性的話，要特別注意惡性腫瘤的可能性<sup>19,20</sup>。此外，大約 10% 的硬皮症患者血清中還可檢測到除了硬皮症專一抗體外的其他免疫抗體，如 anti-U1 RNP、anti-Pm-Scl、anti-Ro、anti-La、anti-Jo 1、anti-Ka，這些患者稱為硬皮症重疊症後群 (SSc-overlap syndrome)，這些患者的疾病進程與預後跟瀰漫型與限制型硬皮症患者都不同，這些族群患者大部分比較年輕，容易有嚴重肌肉骨骼系統侵犯，而心肺部侵犯則介於瀰漫型硬皮症與局限型硬皮症之間，較不會有指間潰瘍出現<sup>5</sup>。

### 甲褶血管鏡

甲褶內的微血管是體內唯一平行於皮膚的微血管系統，能反應體內血管系統的狀況，藉由甲褶血管鏡或皮膚鏡將此處血管放大，能觀察到微血管的數量、型態及病理變化。近年在風濕免疫科與皮膚科領域中使用顯示其重要性，是分辨原發性與次發性雷諾氏症候群

的重要工具，對自體免疫結締組織疾病包含硬皮症、皮膚炎、等的診斷更有特殊的意義。它是非侵入性的檢查，在門診或病房都能快速操作，提供更迅速確實的資訊，對於疾病的診斷、預後、進程、療效評估皆有幫助。

一、操作方法

患者需先在溫度 25 °C 的安靜室內安坐 15-20 分鐘後再開始檢查，以避免溫度、運動或情緒等因素影響血管檢查結果。通常會檢查患者雙手的第二至第五手指端甲褶處，檢查前可在甲褶處滴上鏡油，再以甲褶血管鏡來觀察血管型態。拇指與腳趾甲甲褶因角質層較厚且彎曲幅度較大，顯像度不佳且操作不易，所以通常予以排除。其中檢查特異度最高且成像最佳的部位是第四指的甲褶處。每隻手指建議在放大約 200X 狀態下操作四個視野，八隻手指，共 32 個視野。一般檢查時間約為 40 分鐘。

二、甲褶血管正常表現 (圖二)

正常的甲褶微血管為髮夾狀 (hairpin-like)、平行排列的環狀血管，平均長度為 200-300 μm，密度為 7-17 條 /mm，動脈端管徑 8-10 μm，靜脈端管徑 10-14 μm<sup>21</sup>。

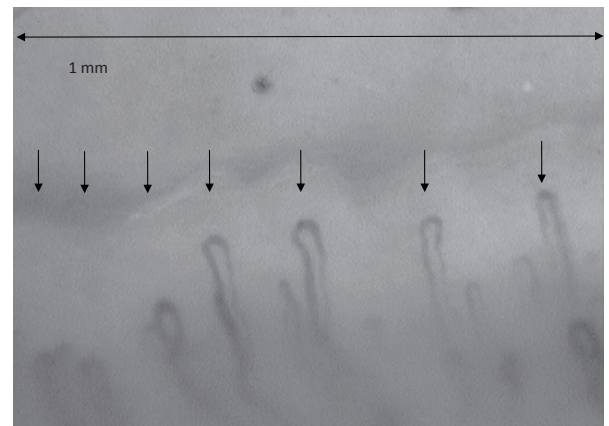
三、甲褶血管的病理型態 (圖三)

- 血管擴大 (megacapillaries)：比正常血管管腔擴張三倍以上，定義為 > 50 μm。
- 血管彎曲 (tortuous capillaries)：動靜脈端交互旋轉兩圈以上。
- 血管分歧 (ramifications)：血管呈現灌木叢狀，為血管新生之表現。
- 出血現象 (hemorrhage)：有血管外紅血球聚集或血鐵質沉積現象。
- 血管延長 (elongation)：管徑長度延長 50% 或 > 350 μm。
- 血管缺失 (capillary loss)：局部血管密度降低或全面性缺失。

四、特異性硬皮症血管型態 (Cutolo et al.)<sup>22</sup>(表二)

區分為 early pattern：單一、偶發之擴大血管、單一血管出血現象，血管分布正常沒有血管缺失現象。active pattern：多處可現血管擴張、出血、血管旁水腫現象，可見血管新生現象。late pattern：血管分布減少、多處血管缺失、減少，形成疤痕或纖維化。

甲褶鏡與皮膚鏡評估一樣有效，皮膚鏡視野較大、放大倍率較少 (10X-40X)，與甲褶血管鏡 (放大倍率 40X-300X) 比較起來，對於出血與灌木叢病灶偵測敏感度同樣高，但對擴張血管的評估較差，優點是檢查時間較短，可以隨身攜帶<sup>23</sup>。建議在一般門診對雷諾氏症候群患者可先以皮膚鏡初檢，初檢異常者再安排甲褶血管鏡檢查。目前也有多種皮膚鏡設備能和智慧手機或數位相機結合，提高解析度與放大倍率 (圖四)。

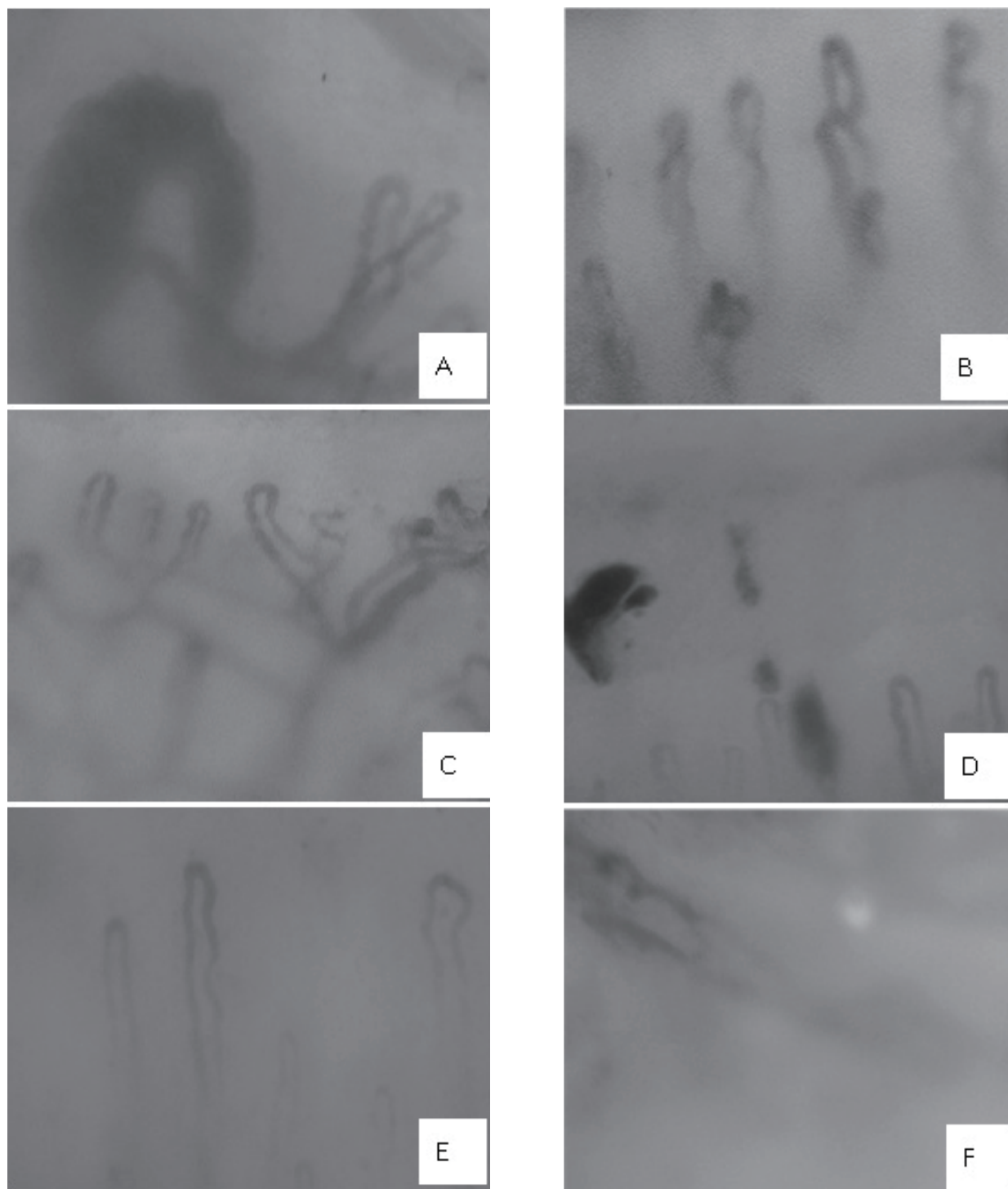


圖二：正常甲褶微血管。  
血管呈現髮夾狀平行排列，一行密度每 mm 約有 7-10 根血管，可見到 2-3 列血管。(放大率 x320；ZAK MC-880 微循環觀察儀)

表二：甲褶血管鏡硬皮症血管表現分型

型態	表現
早期型態	單一、偶發之擴大血管、單一血管出血現象，血管分布正常沒有血管缺失現象
活動期型態	多處可現血管擴張、出血、血管旁水腫現象，可見血管新生現象
晚期型態	明顯血管新生、形成灌木叢或分歧狀血管及 / 或血管分布減少、多處血管缺失、減少，形成疤痕或纖維化

(From Cutolo M. 2011)



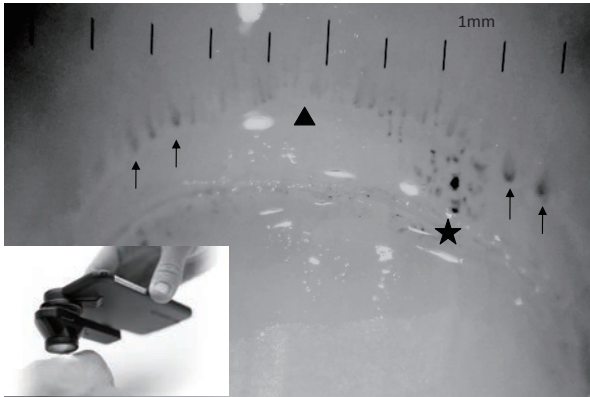
圖三：甲褶血管的病理型態。

- |                           |                                |                          |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| A. 血管擴大 (megacapillaries) | B. 血管彎曲 (tortuous capillaries) | C. 血管分歧 (ramifications)  |
| D. 出血現象 (hemorrhage)      | E. 血管延長 (elongation)           | F. 血管缺失 (capillary loss) |
- (放大倍率 x300；Zak MC-880 微循環觀察儀)

## 治療

硬皮症治療準則大致根據歐洲抗風濕病聯

盟硬皮症研究試驗 (The European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research, EUSTAR) 小組在 2004-2011 年間共蒐集 174 個



圖四：硬皮症患者皮膚鏡呈像。

皮膚鏡與智慧手持裝置結合，硬皮症患者甲褶血管攝影呈像。與正常血管（三角形記號處）比較可見明顯多處擴張的血管（箭頭處）與出血處（星號處）。（放大倍率 x10, DermLite DL3）

研究中心 7655 位硬皮症患者所創建一大型資料庫的世代研究中分析所得，建議如下<sup>24</sup>：

皮膚的侵犯建議使用 methotrexate 可改善皮膚狀態（建議 A）。硬皮症血管病變導致的雷諾氏症候群及肢端潰瘍第一線的治療是 dihydropyridine-type 的鈣離子阻斷劑，如口服的 nifedipine；若是非常嚴重症狀或有活性潰瘍可選擇靜脈注射的前列腺素類藥物 (prostaoids, 如 iloprost)，兩種藥物皆可降低症狀的頻率及嚴重度，更可促進傷口癒合。內皮素受器拮抗劑 bosentan 對傷口癒合沒有幫助但是可以預防肢端潰瘍的形成（建議 A）。硬皮症肺動脈高壓建議以血管擴張劑治療。目前包含內皮素受器拮抗劑 (endothelin-1 antagonist) bosentan、雙磷酸酯酶第五型抑制劑 (phosphodiesterase type 5 inhibitor) sildenafil (20mg, Revatio) 皆能有效增進患者日常生活行動力、降低嚴重度、穩定血行動力學狀態。若有生命危急狀態肺動脈高壓或嚴重肢端缺血狀態，持續的靜脈注射 epoprostenol 則是有效治療（建議 A/B）。目前在台灣 Revatio 有取得健保給付，治療原發性肺動脈高壓或結締組織病變導致之肺動脈高壓暨運動能力差 (WHO 功能分類 III 及 IV) 患者，不需事前審查、單一藥物治療，其於藥物皆須事前審查。針對肺動脈高壓患者是否需要使用抗凝血劑尚有爭議。美國心臟病協會 (American Heart Association, AHA) 與美國胸

腔醫學會 (American College of Chest Physicians, ACCP) 提出肺動脈高壓患者使用抗凝血劑能提高存活率的建議（建議 B），但是這是針對不明原因肺高壓患者 (idiopathic PAH) 而非結締組織疾病相關肺動脈高壓 (CTD-PAH) 患者<sup>25</sup>。近期一些觀察型研究的整合分析結論與專家建議提到針對硬皮症患者使用抗凝血劑有助於死亡率的降低<sup>29</sup>，但也有臨床試驗因為使用 warfarin 而使硬皮症患者死亡率提升而遭終止試驗的例子。硬皮症患者因為腸胃運動遲緩與腸胃道菌叢過度增生問題，影響抗凝血劑吸收，使用上較難調整劑量，患者也會因為皮膚增厚與血管狹窄硬化問題增加監測的難度，這些特殊狀況皆會導致出血機會增加<sup>27</sup>。目前澳洲針對硬皮症患者肺動脈高壓使用新型凝血酵素 Xa 抑制劑 ApiXaban (SPHInX) 治療之多中心、隨機、雙盲對照實驗正進行中，預計將於 2019 年發表，屆時可提供更精確的結論<sup>28</sup>。嚴重的間質性肺病可使用 cyclophosphamide 治療（建議 A），針對傳統免疫抑制藥物治療反應不佳病人可使用 anti-CD20 Rituximab，治療 6-12 個月後追蹤肺功能 FVC 上升 6.7%、DLCO 不再下降<sup>29</sup>，或是使用黴酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 6 個月後 FVC 可進步 4%<sup>30</sup>。若是患者有 renal crisis 可考慮 ACEI 的使用（建議 C），類固醇的使用則可能惡化 renal crisis 的狀態，需要小心監測血壓與腎功能的變化（建議 C）。腸胃道症狀建議可以使用 PPI 來預防胃食道逆流、食道潰瘍與食道狹窄等症狀（建議 B），也可使用促進腸胃蠕動藥物來改善 motility disturbance（建議 C）。針對死亡率高但沒有不可恢復的內臟損傷硬皮症患者，對傳統治療無效者造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 治療也有成功的案例<sup>31</sup>。手指血管根部注射 (adipose tissue derived stromal vascular fraction, SVF)，可改善患者肢端 RP、疼痛、腫脹與活動度<sup>32</sup>。

## 結 論

臨床上硬皮症患者的症狀表現可能是多系統性、非特異性的，也會到各科求診，若是醫師注意到患者同時有“ANA、RP、Puffy hand”

三項紅旗警訊 (red flag) 的話應轉介至風濕免疫科進一步檢查。研究顯示，同時有三項 red flag 患者血清檢驗到硬皮症特殊抗體或甲襞血管鏡檢發現特異硬皮症型態而符合 2013 硬皮症新歸類標準的比例高達 90%<sup>33</sup>。近年有更多非侵入性、客觀的檢查被使用來評估硬皮症患者皮膚的病變狀況，做為疾病嚴重度與治療反應的評估。例如用超音波以 10-30 MHz 探頭來評估硬皮症患者皮膚手指頭至前臂區域、胸骨柄等病變區域，做為治療評估依據<sup>34</sup>，或用剪力波彈性超音波攝影 (shear wave elastography) 來評估皮膚的彈性<sup>35</sup>。眼科使用於視網膜底部結構分析的光學同調斷層掃描 (optical coherence tomography, OCT) 也可用來評估皮膚硬化情形，其敏感度與 mRSS 相當，也可提供更客觀的評估<sup>36</sup>。還有雷射都普勒血流影像儀 (laser Doppler image, LDI) 用來評估病灶血流狀態，做為治療依據<sup>37</sup>。這些評估工具因為正常人皮膚變異度太大，並不適用來診斷，較適合做為患者追蹤治療評估的依據。硬皮症相關的診斷、治療與評估技術近年有許多突破性的發展，藉由這些新技術能提升疾病的診斷率與病人的照護率，提早介入治療以減少患者罹病所造成的多器官多系統的失能。

## 參考文獻

1. Mayer MD, Systemic sclerosis. In: Klippel JH. Primer on the Rheumatic Disease. 13<sup>th</sup> ed. USA: Springer Science Business Media; 2008; 343-50.
2. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, et al. 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis Outperform the 1980 Criteria: Data From the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res* 2015; 67: 582-7.
3. Sujau I, NG CT, Sthaneshwar P, et al. Clinical and autoantibody profile in systemic sclerosis: baseline characteristics from a West Malaysian cohort. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 459-65.
4. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1953-62.
5. Moizadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 730-7.
6. Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, et al. Histological features of localized scleroderma 'en coup de sabre': a study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1805-10.
7. Lambrecht S, Smith V, De Wilde K, et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Lung Involvement in Systemic Sclerosis, Is Involved in Fibrosis Development but Is not Indispensable for Fibrosis Development. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 418-27.
8. Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, et al. A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. *Exp Dermatol* 2015; 24: 127-32.
9. Petit A, Dadzie OE. Multisystemic diseases and ethnicity: a focus on lupus erythematosus, systemic sclerosis, sarcoidosis and Behçet disease. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1-10.
10. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1625-35.
11. Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and Predictors of Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Outcomes From the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 489-95.
12. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2412-23.
13. Shah AA, Chung SE, Wigley FM, Wise RA, Hummers LK. Changes in estimated right ventricular systolic pressure predict mortality and pulmonary hypertension in a cohort of scleroderma patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1136-40.
14. Chen CH, Chen YH, Lan JL, Chen DY. Scleroderma renal crisis: a rare complication of systemic sclerosis with poor prognosis - experience in a medical center in central Taiwan. *J Rheumatol R.O.C.* 2007; 21: 59-64.
15. Mittal T, Rathi M. Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 834-44.
16. Gereade DM, Turhan S, Hural R, et al. Evaluation of Global Function of the Heart in Scleroderma Patients. *Echocardiography* 2015; 32: 912-9.
17. Tendeschini E, Pingani L, Simoni E, et al. Correlation of articular involvement, skin disfigurement and unemployment with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis: a hospital sample. *Int J Rheum Dis* 2014; 17: 186-94.
18. 劉烈邦。硬皮症及相關之病症。周昌德、羅淑芬。風濕病學。二版。台北市：合記。2011；265-75。
19. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of Autoantibody Status and Clinical Features Associated With Cancer Risk and Cancer-Associated Scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1053-61.
20. Stojan G, Illei PB, Yung RC, Gelber AC. Raynaud's Phenomenon, Inflammatory Arthritis, and Weight Loss: Pay Attention to the Man Behind the Curtain. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 1263-8.
21. Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 731-6.
22. Cutolo M. Capillaroscopy in systemic sclerosis. In: Cutolo M eds, Atlas of capillaroscopy in rheumatic disease, First ed.



- Milano: Elsevier. 2011; 109-12.
23. Mazzotti NG, Bredemeier M, Brenol CV, Xavier RM, Cestari TF. Assessment of nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 135-41.
  24. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewe R, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 629-34.
  25. Nikpour M, Stevens W, Proudman SM, et al. Should patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension be anticoagulated? *Intern Med J* 2013; 43: 599-603.
  26. Caldeira D, Loureiro MJ, Costa J, Pinto FJ, Ferreira JJ. Oral anticoagulation for pulmonary hypertension: systemic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014; 30: 879-87.
  27. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1967-78.
  28. Thakkar V, Nikpour M, Stevens WM, Proudman SM. Prospects for improving outcomes in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2015; 43: 248-54.
  29. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2013; 19: 353-9.
  30. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133: 455-60.
  31. Cipriani P, Ruscitti P, Giacomelli R. Stem cell therapies for systemic sclerosis. *Br J Haematol* 2015; 168: 328-37.
  32. Granel B, Daumas A, Jouve E, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2175-82.
  33. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2087-93.
  34. Ch'ng SS, Roddy J, Keen HI. A systematic review of ultrasonography as an outcome measure of skin involvement in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis* 2013; 16: 264-72.
  35. Santiago TL, Coutinho M, Salvador MJ, Del Galdo F, Redmond A, Da Silva J. Shear-wave elastography: A new imaging method for evaluating scleroderma skin. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 669.
  36. Abignano G, Bissell LA, Mritton J, et al. Longitudinal assessment of scleroderma skin by optical coherence tomography: preliminary validation of sensitivity to change over-time. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 705-6.
  37. Shaw LJ, Shipley J, Newell EL, Harris N, Clinch JG, Lovell CR. Scanning laser Doppler imaging may predict disease progression of localized scleroderma in children and young adults. *Br J Dermatol* 2013; 169: 152-5.

# Advances in Diagnosis and Management of Scleroderma

Yi-Ling Chen<sup>1,2</sup>, Pui-Ying Leong<sup>3,4</sup>, James Cheng-Chung Wei<sup>3,4</sup>, and Jen-Wen Hsu<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Allergy, Immunology and Rheumatology;*

*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Cheng Ching Hospital, Taichung;*

*<sup>3</sup>Institute of Medicine, Chung Shan Medical University;*

*<sup>4</sup>Division of Allergy, Immunology and Rheumatology,  
Chung Shan Medical University Hospital, Taichung*

Systemic sclerosis (scleroderma; SSc) is a chronic multisystem autoimmune disease characterized by a vasculopathy which divided into limited cutaneous disease and diffuse cutaneous disease. The clinical manifestations of this disease are diffuse fibrosis of skin and multiple internal organs. A newly diagnosed criterion was established by American College of Rheumatology (ACR) and The European League Against Rheumatism (*EULAR*) in 2013. Compare to ACR 1980 criteria, it included capillary microscopy evaluation and scleroderma specific autoantibody and provided higher sensitivity and specificity. This review discusses the newly diagnostic criteria, capillary microscopic vascular pattern, newly therapeutic recommendations and developing assessment tools for scleroderma. (*J Intern Med* Taiwan 2016; 27: 29-38)