

象皮肿：一个重要但被忽视的非丝虫性淋巴水肿病因

摘要

象皮肿是一种可预防的非感染性和非传染性淋巴水肿病因，可导致足部和下肢慢性肿胀。象皮肿在非洲、中美洲和印度的患病率最高，由长期接触刺激性红色火山粘土所致。疾病的风险因素与患者未穿鞋袜或鞋袜保护性不足相关。但是，并非所有处于风险之中的人都会患病，这表明遗传和环境易感性也是患病与否的影响因素。

象皮肿的病症包括肢体不对称肿胀，伴有瘙痒、烧灼感和淋巴液渗出。其晚期症状表现为不可逆性肿胀和关节僵化。由于该疾病可造成外貌损伤，因此，受累患者通常会有社交耻辱感。生产力的下降和旷工缺勤的情况还会造成相关的经济损失。该疾病必须与具有类似表现的丝虫性淋巴水肿和先天性淋巴水肿等疾病进行区分，以便对症治疗。

象皮肿的初期管理为实施预防措施，涉及常规使用鞋袜（如穿鞋）和进行疾病教育等。在象皮肿的早期阶段，加压疗法和肢体抬高法均可延缓患病个体的临床进展。在后期阶段，症状变化是不可逆的；但是，可使用其他疗法，包括外科手术和肢体抬高法来控制症状。同时，还需要心理照护来解决与疾病相关的精神困扰。尽管象皮肿具有可预防性，但其在发展中国家的患病率仍然较高，因此有必要进一步投入相关资源。

关键词 象皮肿，淋巴水肿，象皮病

文献引用 Adly M et al. Podoconiosis: an important but forgotten cause of non-filarial lymphoedema. WCET® Journal 2019; 39(3):6-9

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.39.3.10-14>

前言

象皮肿是一种非丝虫性（感染性）淋巴水肿，该疾病可导致足部和下肢慢性肿胀，感到虚弱无力。在非洲、中美洲和印度¹等高地地区，患者因长期接触刺激性红色火山黏土而发生象皮肿。这是因为在火山土含量较高的地区，火山二氧化硅和铝硅酸盐微粒会通过皮肤进入赤脚行走的当地人体内²。象

皮肿是一种非传染性（非人传人）热带疾病，具有较高的根治可能性，但仍是一种被忽视的疾病。

在全球范围内，估计有四百万人患有象皮肿³。报告的患病率最高的地区为非洲，包括喀麦隆（8.08%）、埃塞俄比亚（7.45%）、乌干达（4.52%）、肯尼亚（3.87%）和坦桑尼亚（2.51%）⁴。在印度地区，估计的患病率值为0.21%，患者主要来自曼尼普尔邦、米佐拉姆邦和拉贾斯坦邦⁴。与儿童或青少年相比，成人的患病率更高，这很可能是由于其接触火山土的时间更长⁴。

象皮肿的发生涉及一些风险因素，例如存在疾病家族史、未穿鞋袜、足部卫生较差和穿鞋频率低等⁵。其他因素（例如来自中等收入家庭和受过初等教育）则会降低象皮病患病风险⁵。然而，研究已表明，即使在具有风险因素的人群中，也仅在人群亚群中发生象皮肿。在埃塞俄比亚进行的一项研究发现了家族聚集性现象，疾病的遗传率高达63%⁶。对194例病例和203例对照病例进行了全基因组扫描筛查，同时也进行了基于家族的检测，结果证明了HLA II类基因座变异体与象皮肿的相关性，这表明该疾病可能是T细胞介导的炎症性疾病⁶。

Merna Adly

医学博士候选人

加拿大艾伯塔省卡尔加里，卡尔加里大学，卡明医学院

Kwadwo Mponponsuo

医学博士

加拿大艾伯塔省卡尔加里，卡尔加里大学，医学系

Ranjani Somayaji*

BScPT, MD, MPH, FRCPC

加拿大艾伯塔省卡尔加里，卡尔加里大学，医学系；微生物

学、免疫学和感染病学系；公共卫生科学系

电邮：rsomayaj@ucalgary.ca

* 通信作者

象皮肿患者存在普遍的社交耻辱感。有时，人们错误地将象皮肿视为家族传染性疾病（但实际上可能是由于存在相同的接触情况而非由于人传人），因此会导致患者隔离的情况⁷。然而，象皮肿这一诊断结果与生活质量较低有关。此外，与其他慢性病类似，最近的一项研究发现，在患有象皮肿的人群中，抑郁症的患病率为12.6%⁸。与之相关的因素包括社交耻辱感、居住在市区、未受教育和单身⁹。疾病带来的经济损失也很大，因为它的主要影响人群为成人。其导致生产力下降和旷工缺勤，并加剧了疾病-贫困-疾病的周期循环¹⁰。据统计，每例患者的生产力损失占其每年工作日数的45%，这将导致严重的经济影响¹¹。

临床表现

象皮肿表现为持续一个月以上的膝盖以下双侧下肢不对称肿胀，并伴有以下任何一种症状：皮肤瘙痒或灼烧感、足部水肿、淋巴液渗出（由于淋巴液积聚并从血管溢出）、明显的皮肤斑纹、脚趾僵硬和/或苔藓样乳头状瘤¹²（图1和2）。象皮肿存在可治愈的象皮病前阶段，但一旦确立为象皮病阶段，就会导致终身残疾。该慢性病（无法治愈状态）的进展期为数年，分为五个阶段（表1）。象皮肿表现为慢性淋巴水肿的改变，伴有大量硬化（组织硬化）、弹性纤维丢失、疣状棘皮症（色素过度沉着和角化过度斑块）以及外分泌结构的反应性改变（汗液和皮脂腺的破坏）^{13,14,15,16}。

病理生理学

传统上，已发现通过皮肤吸收的硅酸盐颗粒会诱发下肢淋巴管的炎症反应。但是，最近的研究发现，富含钙、钾、镁和钠等不相容元素的矿物质也与疾病的发作密切相关¹⁴。皮肤

干燥者因皮肤开裂或裂开而导致颗粒吸收、淋巴水肿和感染的风险更高¹⁵。研究还认为，穿过皮肤进入的硅酸盐颗粒被下肢淋巴管中的巨噬细胞吸收，引起皮下水肿、淋巴炎症反应，并最终破坏淋巴管腔。此外，免疫细胞被激活，导致炎症反应持续。最终，这些改变导致患者出现淋巴水肿的临床表现。慢性炎症反应会随着时间的推移将肿胀的软组织转化为坚硬且增厚的皮肤，从而导致该疾病的不可逆性。

治疗方法

研究表明，提供简单廉价的淋巴水肿自我护理方案，对患病个体的临床进展和自我报告的生活质量都具有相当大的影响²。几项定性研究表明，传达文化信息的教育课程如能增加人们对带来耻辱感的遗传性疾病（如象皮肿）的感知可控性，则有望增加人们的预防性行为并降低人际耻辱感¹⁷。此外，已发现一些因素对实施预防性行为造成了障碍，包括在农场活动和体育活动中穿着的鞋袜不舒适、鞋袜的负担能力、洗涤用肥皂的缺乏，以及造成性别不平等并导致女性最难以获取鞋袜的文化影响等¹⁸。因此，很有必要将患象皮肿的家庭与为家庭提供社会经济支持的地方政府或非政府组织联系起来，以便使这些家庭能够更好地参与到减少象皮肿患病风险的预防性行为中¹⁸。最后，为了解决象皮肿患者中较大的精神困扰负担，必须将心理照护融入象皮肿当前的发病率管理中¹⁹。

鉴别诊断

象皮肿的正确诊断对于进行适当的患者管理和治疗至关重要。由于目前尚无该疾病诊断工具的金标准，因此仅可在临床上确定诊断。这种诊断是一种基于病史、体检和某些抗原

表1. 象皮肿的各个阶段及其管理^{15,16}。

阶段特定的临床表现	治疗方法（所有阶段）	治疗方法（阶段特定）
阶段1：肿胀部位局限于脚踝以下，可在一夜之间逆转 ¹⁵ 。	<ul style="list-style-type: none"> 穿上防护性鞋袜。 足部卫生（每天用肥皂、清水和抗菌剂清洗）。 	无。
阶段2：肿胀部位局限于脚踝以下，不可逆。在脚踝以下部位可能会并发肿块和凸起。可能会出现指甲营养不良。	<ul style="list-style-type: none"> 将足部浸入2%甘油中30分钟，在清洗后涂抹凡士林。 涂抹润肤剂，以改善皮肤屏障并防止开裂，且减少感染风险。 	小型修整手术可减少结节、增生性和疣状肿块，但会使患者无法穿鞋。
阶段3：肿胀部位局限于脚踝以下，不可逆。在脚踝以上和以下部位可能会并发肿块和凸起。	<ul style="list-style-type: none"> 加压疗法。 夜间进行肢体抬高，以改善引流并减小肢体尺寸。 	小型修整手术可减少结节、增生性和疣状肿块，但会使患者无法穿鞋。在重症病例中，可采用多种外科手术技术，包括切除多余组织、植皮等，然后在恢复期延长肢体抬高的时间。但是，手术的效果通常是短期的，皮肤疤痕还可能会引起其他问题。
阶段4：脚踝以上和以下部位均出现肿胀，不可逆。在脚踝以上和以下部位可能会并发肿块和凸起。	<ul style="list-style-type: none"> 进行锻炼，以增强患肢的远端淋巴引流。 进行手动淋巴引流，涉及对患肢进行浅表轻柔按摩，以增强淋巴引流。 	建议每晚进行肢体抬高，持续数小时。
阶段4+：由于周围软组织过度生长而导致踝关节僵化。仍保留知觉。脚踝以上和以下部位均出现肿胀，不可逆。		

表2. 象皮肿的鉴别诊断和疾病比较*。

	丝虫性淋巴水肿	先天性淋巴水肿	象皮肿
发病机理	丝虫性淋巴水肿通过蚊子进行传播。引起该疾病的最常见丝虫种属是班氏丝虫 ²⁰ 。进入人体的幼虫在淋巴管中生长为成虫，导致淋巴管受损 ²⁰ 。	先天性淋巴水肿是一种遗传性淋巴管疾病 ²¹ 。可将其归因于基因突变，包括使VEGFR3酪氨酸激酶信号转导机制失活、被认为是淋巴管特有的基因突变 ²⁴ 。	象皮肿是一种由影响淋巴管的重金属所引起的免疫性疾病 ²² 。一般认为，这些通过皮肤吸收的颗粒可诱发下肢淋巴管炎症反应，并随之导致内淋巴管炎 ¹¹ 。
临床表现	其可能表现为无症状、急性或慢性感染。当发展成慢性疾病时，会导致淋巴水肿、肢体象皮病和阴囊积水（阴囊肿胀） ²⁰ 。丝虫性淋巴水肿最常出现淋巴水肿的下行和单侧进展。其通常会对下肢产生影响，并对手臂产生较小程度的影响。男性生殖器、女性乳房和生殖器部位少见该疾病 ²⁰ 。	肿胀可能仅累及单侧下肢，但可见多个肢体、生殖器甚至面部出现水肿症状。与其他形式的原发性淋巴水肿相比，先天性淋巴水肿病例中出现双侧腿部肿胀和整个下肢受累的可能性更大 ²¹ 。	症状首先出现在足部，一路进展到下肢直至膝盖，但很少累及腹股沟。其通常呈上行进展趋势，并且最常累及双侧肢体 ¹¹ 。
年龄分布	在儿童时期发生感染，但该疾病之后在成年期发生 ²⁰ 。	症状可能在出生时就很明显，疾病在2岁前得到鉴别 ²¹ 。但是，患者可在儿童时期、青少年时期或更大年龄出现症状，具体取决于遗传情况。	与儿童或青少年相比，该疾病更常发生在成人中 ⁴ 。
地域分布	在83个国家中，有1.2亿人患病，其中多达1600万人患有淋巴水肿 ²⁰ 。	在总人口中的患病率为每6000个人中有1人患病。II型遗传性淋巴水肿（梅格斯综合征）是先天性淋巴水肿的最常见形式 ²¹ 。	据估计，全球共有400万人患病。疾病发生在热带非洲、中美洲和印度西北部的高地地区，这些地区的季雨量较大 ¹⁰ 。疾病在海拔较高地区（高于海平面1000米以上）更为常见 ¹⁰ 。
诊断方法	通过显微镜检查，在血涂片中测定微丝蚴抗原以进行诊断。	通过临床评估（发病年龄）以及各种专用的检查进行诊断，其中包括淋巴闪烁显像、超声检查和MRI ²³ 。	在排除其他原因（丝虫性淋巴水肿）后，考虑到地理位置因素进行临床诊断。
治疗方法	当存在班氏丝虫、马来丝虫和帝汶丝虫 ²⁰ 的活动性感染时，乙胺嗪（DEC）是首选治疗药物，根据地理位置和合并感染的风险使用其他药物。	目前尚无针对遗传性淋巴水肿的基因疗法。该疾病的治疗旨在减少肿胀（加压）和预防感染 ²³ 。	治疗涉及：足部卫生；穿着鞋袜；加压包扎；和使用润肤剂以改善皮肤屏障。

*一旦出现症状，除疾病特定的治疗外，所有形式的淋巴水肿还均需进行淋巴水肿特定的护理，包括加压疗法。



图1：象皮肿及足部和下肢畸形。



图2：象皮肿及受累
的严重足部结节。

抗体特异性测试的临床排除诊断，以排除鉴别诊断中所包含的疾病，如丝虫性（感染性）淋巴水肿和先天性淋巴水肿。丝虫性淋巴水肿、先天性淋巴水肿和象皮肿的鉴别特征详述如上（表2）。

结论

象皮肿是一种在非洲、中美洲和印度等高地地区多发的足部和下肢慢性肿胀，其原因是长期接触刺激性红色火山黏土。象皮肿受累患者具有很高的发病率，其生产力下降，并经常有耻辱感和孤立感。由于存在简单的预防措施，消灭象皮肿是可行的。因此，迫切需要在全球各地开展有关鞋袜供应和教育的宣传工作。

利益冲突

作者声明没有利益冲突。

资助

作者未因该项研究收到任何资助。

参考文献

1. Deribe K, et al. The feasibility of eliminating podoconiosis. *Bull WHO* 2015;93(10):712–718.
2. Sikorski C, et al. Effectiveness of a simple lymphoedema treatment regimen in podoconiosis management in Southern Ethiopia: one year follow-up. *PLOS Negl Trop Dis* 2010;4(11):e902.
3. Dejene F, Merga H, Asefa H. Community based cross sectional study of podoconiosis and associated factors in Dano district, Central Ethiopia. *PLOS Negl Trop Dis* 2019;13(1):e0007050.
4. Deribe K, et al. Global epidemiology of podoconiosis: a systematic review. *PLOS Negl Trop Dis* 2018;12(3):e0006324.
5. Feleke BE. Determinants of podoconiosis, a case control study. *Ethiopian J Health Sci* 2017;27(5):501–506.
6. Tekola Ayele F, et al. HLA Class II locus and susceptibility to podoconiosis. *NEJM* 2012;366(13):1200–1208.
7. Hofstraat K, van Brakel WH. Social stigma towards neglected tropical diseases: a systematic review. *Int Health* 2016;8(Suppl 1):i53–70.
8. Bartlett J, et al. Depression and disability in people with podoconiosis: a comparative cross-sectional study in rural Northern Ethiopia. *Int Health* 2016;8(2):124–31.

9. Mousley E, et al. The impact of podoconiosis on quality of life in Northern Ethiopia. *Health Qual Life Outcome* 2013;11(1):122.
10. Nenoff P, et al. Podoconiosis – non-filarial geochemical elephantiasis – a neglected tropical disease? *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2010;8(1):7–13.
11. Kebede B, et al. Integrated morbidity mapping of lymphatic filariasis and podoconiosis cases in 20 co-endemic districts of Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12(7):e0006491.
12. Kihembo C, et al. Risk factors for podoconiosis: Kamwenge District, Western Uganda, September 2015. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96(6):1490–1496.
13. Wendemagegn E, Tirumalae R, Boer-Auer A. Histopathological and immunohistochemical features of nodular podoconiosis. *J Cutan Pathol* 2015;42(3):173–81.
14. Cooper JN, et al. Regional bedrock geochemistry associated with podoconiosis evaluated by multivariate analysis. *Environ Geochem Health* 2018;05:05.
15. Ferguson JS, et al. Assessment of skin barrier function in podoconiosis: measurement of stratum corneum hydration and transepidermal water loss. *Br J Dermatol* 2013;168(3):550–554.
16. Molla YB, et al. Patients' perceptions of podoconiosis causes, prevention and consequences in East and West Gojam, Northern Ethiopia. *BMC Public Health* 2012;12:828–828.
17. Ayode D, et al. Association between causal beliefs and shoe wearing to prevent podoconiosis: a baseline study. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94(5):1123–8.
18. Tora A, et al. Health beliefs of school-age rural children in podoconiosis-affected families: a qualitative study in Southern Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 2017;11(5):e0005564.
19. Mousley E, et al. Mental distress and podoconiosis in Northern Ethiopia: a comparative cross-sectional study. *Int Health* 2015;7(1):16–25.
20. Shenoy RK. Clinical and pathological aspects of filarial lymphedema and its management. *Korean J Parasitol* 2008;46(3):119–125.
21. Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med* 2001;110(4):288–295.
22. Yime, M, et al. Epidemiology of elephantiasis with special emphasis on podoconiosis in Ethiopia: a literature review. *J Vector Borne Dis* 2015;52(2):111–5.
23. Murdaca G, et al. Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *Am J Medicine* 2012;125(2):134–140.
24. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Vikkula M. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67:295–301.