

特发性炎性肌病分型诊断标准研究进展

钱倩, 范慧 综述 李娜 审校

河北医科大学第三医院神经肌病科, 河北省石家庄市 050051

摘要:特发性炎性肌病分型诊断以 Bohan 和 Peter 标准应用最广泛, 随着免疫发病机制的研究进展, Dalakas 标准提出 CD8/MHC-I 复合体是诊断 PM 特征性免疫病理标志。ENMC 标准纳入了核磁共振、肌炎特异性抗体、必备的组织化学与免疫组织化学病理诊断标准, 单克隆抗体免疫组织化学染色可显示浸润炎细胞的类型及 MHC-I、MAC 免疫标志物的表达, 使特发性炎性肌病分型诊断更具准确性, 临床应积极推广应用, 有助提高诊断治疗水平。

关键词:特发性炎性肌病; 皮肌炎; 多发性肌炎; 诊断; 标准

特发性炎性肌病 (idiopathic inflammatory myopathy, IIM) 是一组获得性与自身免疫相关的骨骼肌疾病。常见分型包括: 皮肌炎 (dermatomyositis, DM)、多发性肌炎 (polymyositis, PM) 和散发性包涵体肌炎 (sporadic inclusion-body myositis, sIBM)。PM/DM/sIBM 每年发生率为 0.1/10 万 ~ 1/10 万, 每年患病率 1/万 ~ 6/万, 男女比例为 1:2^[1]。目前有多项 IIM 分型诊断标准, 检索近 5 年国内外百余篇文献, 应用最广泛的是 Bohan 和 Peter 标准 (B/P 标准)^[2,3], 约占 90%。最新提出的是美国 Dalakas 标准^[4]和欧洲神经肌肉疾病中心的 ENMC 标准^[5]。本文就上述跨度近 30 年 IIM 分型诊断标准的临床应用研究进展进行综述分析。

1 IIM 亚型的临床特点及诊断要点

IIM 各亚型临床表现应具备: 亚急性或慢性 (数周或数月) 起病, DM 任何年龄均可发病, PM 多见于成人 (大于 18 岁), sIBM 中老年人多见。DM/PM 表现为对称性近端肢体无力, 可伴颈屈肌、咽喉肌、呼吸肌无力。sIBM 肌无力不对称, 腕/手屈肌 (指深屈肌)、伸膝和/或踝背屈肌无力可作为临床诊断依据, 中轴肌肉亦可受累。临床研究发现股四头肌肌力下降程度与病程时间相关, 是 sIBM 病情进展加重的标志^[6]。DM 多有特征性皮疹, 包括眶周水肿性紫红斑、Gottron 征、向阳疹 (V 字领、披肩征)、甲周红斑与毛细血管扩张、手枪套征^[7]等, 皮下钙质沉着多见于儿童 DM。近年大量临床报道成人 DM 较 PM 更易合并恶性肿瘤, 年龄 > 45 岁、

ESR > 35 mm/h、特征性皮疹重合并坏死性皮损及伴有吞咽困难者发生率高, 应积极行肿瘤筛查^[8]。IIM 除累及肌肉外, 还可伴肺、胃肠道、心、肾、关节等器官组织病变, 其中成人 DM/PM 肺间质纤维化最常见, sIBM 则很少合并心肌炎、肺部病变和肿瘤。

2 IIM 实验室与辅助检查诊断标准

2.1 血清肌酶谱

肌酸激酶 (CK) 升高是肌肉损害的特异性和敏感性指标, IIM 诊断标准各亚型均有血 CK 升高。DM/PM 活动期常可升高至正常值 50 倍, 其程度 PM 明显高于 DM^[4]; sIBM 常升高 3 ~ 5 倍, 也可正常, 一般不超过正常高限 12 倍^[9]。IIM 发病或复发时肌酶升高先于肌力减退, 治疗有效时肌酶下降多先于肌力好转。血 CK 水平的变化不是病情疗效与预后评估的唯一指标, 还应综合评价肌力、生活能力及伴发其它系统病变的转归情况^[10]。

2.2 肌炎特异性抗体

肌炎特异性抗体 (myositis specific autoantibodies, MSAs) 是一类有助 IIM 诊断的特异性抗体, 主要有抗氨基酰 tRNA 合成酶 (抗-ARS) 抗体: 包括抗 Jo-1、抗 PL-7、抗 PL-12 抗体等, 抗 Jo-1 抗体在 DM/PM 中多见, 阳性率为 11% ~ 20%^[11], 阳性患者 90% 发生肺间质纤维化^[12]; 抗信号识别颗粒抗体 (抗 SRP 抗体) 主要见于 PM, 与心肌受累相关, 免疫抑制剂疗效差, 病死率高, 目前认为与急性难治性坏死性肌病有关^[13]; 抗 Mi-2 抗体一直认为与 DM 相关, Mammen 等^[14]研究发现其在成肌细胞分

基金项目: 河北省科技厅计划资助项目 (08206124D)

收稿日期: 2013-01-28; 修回日期: 2013-04-07

作者简介: 钱倩 (1985-), 女, 硕士研究生, 主要从事炎性肌病的研究。

通讯作者: 李娜 (1954-), 女, 主任医师, 教授。主要从事神经肌肉病研究。E-mail: lina2891@hotmail.com。

化时起调节作用,DM 高水平表达可能存在未完全分化肌纤维。近年还发现抗 p155 或抗 p155/140 抗体与 DM 合并肿瘤相关^[15];抗 CADM-140 抗体与无肌病性皮炎有关,阳性患者可合并间质肺病,预后差^[16];抗-NXP2 抗体在儿童 DM 中多见,与钙质沉着和脂肪萎缩有关,可能与成人 IIM 合并恶性肿瘤有关^[17];抗 43KD 抗体为 sIBM 标记物^[18];抗 200/100 是坏死性肌病的特异性自身抗体^[19];抗 HMGR 抗体与他汀类药物相关的坏死性肌病有关^[20]。越来越多的 MSAs 被发现,对分型诊断、治疗及预后提示作用^[21],但由于其检查费用高,敏感性低,检测方法没有标准化,现未能普及。

2.3 肌电图

肌电图有助病变的定性、定位诊断,IIM 大多数呈肌源性损害,有的呈三联征改变:①时限短、波幅低的肌病电位;②纤颤、正相电位;③插入性激惹和异常的高频放电。崔丽英等^[22]对 175 例确诊 DM 和 PM 患者的神经传导(NCS)结果进行研究发现,异常者 66 例,其中明确有周围神经病者 32 例(48.5%),以感觉和运动神经的轴索损害为主,下肢重于上肢,感觉神经损害重于运动神经,不能肯定周围神经病者 34 例(51.5%),神经电生理改变可出现在尚无周围神经损害临床症状、体征之前。对于合并周围神经损害,尤其是多发性周围神经病类型者,发生恶性肿瘤、其他免疫病的机率明显增加,应注意筛查和随访。

2.4 磁共振成像

磁共振成像(MRI)具有安全无创、可重复、敏感度高优点,可直观病变肌群分布,指导肌活检取材部位及追踪动态评价病变转归。活动期 DM/PM 在 T₁WI 为等或稍低信号,T₂WI 及 STIR 序列呈灶性或弥漫性高信号,提示肌肉炎性病变。慢性期 DM/PM 病变部位肌肉萎缩、肌间隙增宽,T₁WI 与 T₂WI 均为高信号,STIR 序列低信号,提示脂肪浸润^[23]。随着 MRI 性能的提高和方法学的改进,扩散加权成像(DWI)、弥散张量成像(DTI)和 T₂mapping 等功能成像方法可进一步对病变肌肉组织进行定量分析^[24]。

3 IIM 骨骼肌病理分型诊断标准

肌活检病理分析是 IIM 诊断的必备标准,组织病理学的特征是炎性反应,各亚型的炎细胞类型和浸润部位各具特点^[25]。特别是单克隆抗体免疫组化染色技术的应用,进一步明确了参与炎症反应的

免疫细胞类型及免疫病理诊断的标志物,为研究各亚型发病机制提供了免疫病理证据,如膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)在 DM 发病中发挥作用;主要组织相容性复合物(MHC)在 IIM 启动特异性免疫应答中起重要作用,有助 PM 和 DM 诊断。

DM 是体液免疫补体介导的微血管病,MAC 在血管壁沉积是束周血管内皮开始受攻击的病理学标记,行抗 MAC 单克隆抗体 C5b-9 免疫组化染色,血管壁上 MAC 阳性表达有助 DM 诊断及与 PM、sIBM 和非炎性肌病的鉴别诊断^[26],这种方法同样适用于筋膜、皮肤的病理诊断。DM 组织化学染色特征性病理像为束周肌纤维萎缩,肌束膜、血管周围炎细胞浸润,主要为 CD4⁺T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)^[27],其分布在肌束膜或血管周围,致局部肌纤维缺血、萎缩、坏死。MHC-I 单克隆抗体免疫组化染色束周肌纤维、肌束膜、血管周围 MHC-I 呈阳性表达。

PM 和 sIBM 是 T 细胞介导的细胞毒作用致肌纤维损伤,CD8⁺T 细胞通过 T 淋巴细胞受体(TCR)识别肌纤维表面的 MHC-I 分子,形成 CD8/MHC-I 复合体侵入肌纤维,通过释放穿孔蛋白导致肌纤维坏死。CD8/MHC-I 复合体在特异杀伤肌纤维过程中自身不受损伤,可反复杀伤多个靶细胞,可能是 PM 病程迁延反复的原因^[28]。PM 组织化学染色病理像可见大量坏死肌纤维,肌膜下散在或灶性炎细胞浸润,主要是 CD8⁺T 细胞围绕或侵入非坏死肌纤维,CD8/MHC-I 复合体是诊断 PM 特征性免疫病理学标志^[4]。Dai 等^[29]进行 CD8 和 MHC-I 双抗免疫组化染色显示:炎细胞浸润的 PM20% 存在 CD8/MHC-I 复合体,DM 和继发性炎症反应的肌营养不良均未发现此病理像,其虽具较高特异性,但敏感性低不易获得阳性结果。MHC-I 在肌纤维膜、炎细胞浸润区呈广泛弥漫阳性表达。

sIBM 组织化学染色病理像与 PM 相似,但镶边空泡(rimmed vacuole, RV)肌纤维是特征性病理像,HE 染色呈紫蓝色颗粒、Gomori 染色呈红色,刚果红染色可见淀粉样物质沉积。电镜下细胞核或胞浆内可见成堆的管状丝包涵体,可伴有髓样体、膜性结构、糖原颗粒、扩张内质网及其他形态异常结构^[30]。MHC-I 在肌纤维膜、炎细胞浸润区广泛弥漫阳性表达。

4 国际常用 IIM 诊断标准与分析

4.1 Bohan 和 Peter 标准

B/P 标准是 1975 年基于临床表现、血清肌酶、肌电图和普通组织病理学提出,将 IIM 分为原发性 PM、原发性 DM、PM/DM 合并肿瘤、儿童 PM/DM、PM/DM 伴发其他结缔组织病(重叠综合征)。因当时尚不认识 sIBM,故只有 PM、DM 分型。随着免疫发病机制的研究进展及临床实践,发现此标准存在明显不足:①仅通过有无皮疹来区分 PM 和 DM,对无皮疹 DM 则难以诊断而误诊为 PM;②不能区分 PM 与 sIBM;③不能区别 PM 与继发性炎症反应的其他肌病,如肌营养不良、药物性肌病、感染相关性肌病、代谢性肌病等;④无法将骨骼肌病理未发现炎细胞浸润的 PM 与坏死性肌病相鉴别。B/P 标准敏感性高,特异性低,存在 PM 过度诊断与误诊问题。

4.2 sIBM 诊断标准

1995 年由 Griggs 等^[31]提出的 IBM 确诊标准需具备肌活检病理诊断特征:①单核细胞侵入非坏死肌纤维;②镶边空泡肌纤维;③肌细胞内类淀粉样物质沉积或电镜下发现 15 ~ 18 nm 管状细丝包涵体。如病理只具备①,符合临床和其他实验室特征的诊断为可能 IBM。2008 年神经肌病 MRC 中心、IBM 工作组^[32]针对临床可能因取材部位局限、检测技术未能发现淀粉样蛋白、未做电镜或疾病早期阶段缺乏淀粉样物质或管状细丝包涵体的特异性改变,不能满足 Griggs 病理学确诊标准,但符合典型临床表现的患者分为:病理确诊、临床确诊、可能 sIBM,并提出临床确诊特征:发病年龄 > 35 岁,肌无力指屈 > 肩外展和伸膝 > 屈髋,持续时间 > 12 个月。至目前此改良标准应用甚少。

4.3 Dalakas 标准

2003 年基于 IIM 各亚型不同免疫病理机制提出该标准,将 IIM 分为 PM、DM、sIBM 三个亚型。诊断要点特别提出:①DM 任何年龄均可发病,确诊标准为对称性近端肌无力,特征性皮疹和组织病理学(束周萎缩,肌束膜或血管周围炎细胞浸润);如无皮疹,肌活检病理有典型 DM 病理特征为拟诊 DM;仅有典型皮疹,无肌无力表现为无肌病性 DM。成人 DM 常合并肿瘤,皮肤活检有助 DM 诊断;②PM 是一少见类型,多见成人,对称性近端肌无力,肌活检病理强调无 RV(与 IBM 鉴别);CD8/MHC-I 复合体是 PM 特征性免疫病理标志,提示为

原发性炎症。

4.4 ENMC 标准

2004 年提出此标准,将 IIM 分为 DM、PM、IBM、非特异性肌炎(nonspecific myositis, NSM)和免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)。该标准对临床、实验室、肌活检病理分型诊断标准均做了细化,并纳入肌炎特异性抗体、MRI、免疫病理标准,增加了相关排除标准,使其更具临床诊断与鉴别诊断的实用性。特别将 DM 分为确诊、拟诊、无肌病性、可疑无皮炎性 DM,并定义提出 NSM 和 IMNM 新的分型,前者指有近端肌无力、CK 升高和 EMG 肌源性损害,病理学表现为非特异的血管、肌束膜炎细胞浸润或肌内膜 CD8⁺ T 细胞浸润,无标准中的其他病理改变;后者骨骼肌病理可见大量坏死肌纤维,炎细胞少见或无浸润,以巨噬细胞为主,部分可有血管壁 MAC 沉积或电镜见烟斗柄状毛细血管,但内皮细胞中是否有管状包涵体不确定,除外标准中其他病理改变。该型与多病因有关,可合并肿瘤,也可由他汀类药物引起^[33]。

5 展望

IIM 的发病机制错综复杂,与遗传易感性和环境因素有关,涉及病毒感染、体液免疫、细胞免疫、MHC 分子、多种抗体、细胞因子、黏附分子、细胞凋亡与非免疫机制(如内质网压力改变、代谢障碍、缺氧、自噬作用)等。近年随着分子、免疫病理的研究进展,免疫组织化学技术的应用,以组织病理和免疫组织化学病理为基础的 IIM 分型诊断标准得到确立完善,临床应积极推广应用这些新标准,以提高诊断治疗水平。

参 考 文 献

- [1] Vincze M, Danko K. Idiopathic inflammatory myopathies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(1): 25-45.
- [2] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med, 1975, 292(2): 344-347.
- [3] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med, 1975, 292(2): 403-407.
- [4] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet, 2003, 362(9388): 971-982.
- [5] Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119 the ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis. Neuromuscul Disord, 2004, 14(5): 337-345.

- [6] Allenbach Y, Benveniste O, Decostre V, et al. Quadriceps strength is a sensitive marker of disease progression in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22 (11): 980-986.
- [7] Callen JP. Cutaneous manifestations of dermatomyositis and their management. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12 (3): 192-197.
- [8] De Souza FH, Shinjo SK. Newly diagnosed dermatomyositis in the elderly as predictor of malignancy. *Rev Bras Reumatol*, 2012, 52 (5): 713-721.
- [9] 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 包涵体肌炎的诊断标准. *中华神经科杂志*, 2003, 36 (1): 65-66.
- [10] Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6 (3): 129-137.
- [11] Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij WJ, et al. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16 (6): 692-699.
- [12] Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (7): 2183-2192.
- [13] Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (12): 1635-1638.
- [14] Mammen AL, Casciola-Rosen LA, Hall JC, et al. Expression of the dermatomyositis autoantigen Mi-2 in regenerating muscle. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (12): 3784-3793.
- [15] Trallero-Aragués E, Rodrigo-Pendás J, Selva-O' Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2012, 64 (2): 523-532.
- [16] Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2009, 60 (7): 2193-2200.
- [17] Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71 (5): 710-713.
- [18] Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA, et al. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One*, 2011, 6 (5): e20266.
- [19] Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (9): 2757-2766.
- [20] Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (3): 713-721.
- [21] Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13 (2): 209.
- [22] 王悦, 崔丽英, 陈琳, 等. 皮肌炎和多发性肌炎 175 例神经传导检测. *中华神经科杂志*, 2009, 42 (9): 608-610.
- [23] 朱赞, 杨献峰, 马晓蕾, 等. 磁共振成像在多发性肌炎和皮肌炎治疗评价中的初探. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15 (10): 687-689.
- [24] 高丽, 李小明. MRI 在诊断多发性肌炎及皮肌炎中的应用. *放射学实践*, 2011, 26 (11): 1237-1239.
- [25] Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Med*, 2011, 40 (4 Pt 2): 237-247.
- [26] Jain A, Sharma MC, Sarka C, et al. Detection of the membrane attack complex as a diagnostic tool in dermatomyositis. *Acta Neurol Scand*, 2011, 123 (2): 122-129.
- [27] 刘付臣, 李伟, 刘淑萍, 等. 皮肌炎肌组织中浆细胞样树突状细胞的病理学特点. *中华神经科杂志*, 2011, 44 (3): 174-177.
- [28] Banica L, Besliu A, Pistol G, et al. Quantification and molecular characterization of regulatory T cells in connective tissue diseases. *Autoimmunity*, 2009, 42 (1): 41-49.
- [29] Dai TJ, Li W, Zhao QW, et al. CD8/MHC-I complex is specific but not sensitive for the diagnosis of polymyositis. *J Int Med Res*, 2010, 38 (3): 1049-1059.
- [30] 蒲传强. 注意散发性包涵体肌炎的诊断. *中华神经科杂志*, 2009, 42 (3): 145-148.
- [31] Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*, 1995, 38 (5): 705-713.
- [32] Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, et al. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20 (2): 142-147.
- [33] Stenzel W, Goebel HH, Aronica E, et al. Review: immune-mediated necrotizing myopathies—a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2012, 38 (7): 632-646.