



·论著·

免疫介导性坏死性肌病的临床、病理资料分析

孙瑜^{1,2}, 宋学琴^{1,2}, 吴红然^{1,2}, 马少娟^{1,2}

1. 河北医科大学第二医院神经内科, 河北 石家庄 050000

2. 河北省神经病学实验室, 河北 石家庄 050000

摘要: 回顾性分析2017年1月1日至2020年6月30日该院确诊为免疫介导性坏死性肌病患者14例, 总结并分析其临床特征、肌肉病理及肌炎抗体谱等。14例患者多为中年发病, 女性多见, 急性或亚急性病程。临床表现主要为肌无力, 可累及四肢近端肌肉、颈屈肌、咀嚼肌; 可伴有皮疹、口腔溃疡、口干、眼干、间质性肺病等多系统受累。肌酸激酶中重度升高。肌电图表现为肌源性损害。肌炎抗体检测主要为抗信号识别颗粒抗体和抗3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抗体阳性。肌肉病理表现为弥漫或散在分布的肌纤维坏死、吞噬和再生现象, 无或少量炎症细胞浸润。免疫组织化学染色可见CD68⁺巨噬细胞浸润为主。免疫介导性坏死性肌病的临床表现复杂, 可累及多个系统, 需要多学科联合诊治。除了常规辅助检查外, 肌炎抗体谱检测在该病中非常重要, 有利于诊断。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 506-510.]

关键词: 免疫介导性坏死性肌病; 临床表现; 肌炎特异性抗体; 肌肉病理

中图分类号: R746.9

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.002

An analysis of the clinical and pathological data of immune-mediated necrotizing myopathy

SUN Yu^{1,2}, SONG Xue-Qin^{1,2}, WU Hong-Ran^{1,2}, MA Shao-Juan^{1,2}

1. Department of Neurology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

2. Neurological Laboratory of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Corresponding author: SONG Xue-Qin, Email: sxq5679@126.com

Abstract: A retrospective analysis was performed for 14 patients who were diagnosed with immune-mediated necrotizing myopathy in our hospital from January 1, 2017 to June 30, 2020 to summarize and analyze their clinical features and the features of muscle pathology and myositis-specific auto antibodies. Most of the 14 patients had disease onset in their middle age, and most of them were women, with an acute or sub acute course of the disease. Main clinical manifestations included muscle weakness (involving the proximal muscles of limbs, neck flexors, masticatory muscles), and involvement of multiple systems, such as skin rash, oral ulcers, dry mouth, dry eyes, and interstitial lung disease. There was a moderate-to-severe elevation of creatine kinase, and electromyography showed myogenic damage. Detection of myositis-specific auto antibodies showed mainly anti-signal-recognition particle auto antibodies and anti-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coa reductase auto antibodies. Muscle pathology showed diffuse or scattered necrosis, phagocytosis, and regeneration of muscle fibers, without or with a small amount of inflammatory cell infiltration. Immunohistochemical staining showed mainly the infiltration of CD68⁺ macrophages. Immune-mediated necrotizing myopathy has complex clinical manifestations involving multiple systems, which requires multidisciplinary diagnosis and treatment. In addition to routine auxiliary examinations, detection of myositis-specific auto antibodies is very important and can help with the diagnosis of this disease.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 506-510.]

收稿日期: 2021-05-12; 修回日期: 2021-11-18

作者简介: 孙瑜(1995—), 女, 医师, 硕士, 主要从事神经肌肉病及周围神经病的研究。

通信作者: 宋学琴(1971—), 女, 教授, 博士, 主要从事神经肌肉病及周围神经病的研究。Email: sxq5679@126.com。

Keywords: immune-mediated necrotizing myopathy; clinical manifestation; myositis-specific autoantibodies; muscle pathology

坏死性肌病(necrotizing myopathy, NM)是一类根据病理特征命名的疾病,肌肉病理可见肌纤维坏死、吞噬和再生,无或少量炎症细胞浸润。最早Smith^[1]报道了2例癌症患者表现为四肢近端肌肉无力和肌肉酸痛,肌肉病理中出现上述特征而提出该病的诊断。在后续的研究中,逐渐发现肿瘤、药物、结缔组织病等都可能与NM有关,同时还发现一类患者没有任何继发因素,并对免疫治疗有效,因此提出了免疫性坏死性肌病。免疫性坏死性肌病起初纳入多发性肌炎中,直至2004年欧洲神经肌肉疾病中心(ENMC)将其作为特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)的独立亚型^[2],并正式命名为免疫介导性坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)。目前,国内对于该病的报道较为匮乏,本研究收集确诊为IMNM患者的临床资料,分析该病的临床特征、肌肉病理及肌炎抗体谱等,总结疾病特点,以提高对该病的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2017年1月1日至2020年6月30日我院确诊为免疫介导性坏死性肌病的患者,所有患者均符合2004年ENMC提出的IMNM诊断标准^[2]。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 归纳整理患者临床资料(包括性别、发病年龄、病程、临床表现、肌酶、自身抗体、肌电图、胸部CT、肌肉病理资料等)。

1.2.2 肌肉病理检查 征得所有行肌肉活检的患者及家属同意,签署知情同意后,行开放式肌肉活检术。以肱二头肌、股四头肌或腓肠肌为手术部位。包埋新鲜肌肉组织并冰冻处理,行连续切片,厚度为8 μm。对冰冻切片行病理染色,包括HE染色、MGT染色、NADH染色、SDH染色、NSE染色、ACP染色、ATPase染色(pH4.5、pH10.2)、ORO脂肪染色、PAS糖原染色。行免疫组织化学染色(包括CD4、CD8、CD20、CD68)。

1.2.3 肌炎抗体谱检测 应用免疫印迹法对患者外周静脉血进行肌炎抗体谱检测,共检测20项肌炎抗体:抗Mi-2抗体、抗Mi-2α抗体、抗Mi-2β抗体、抗TIF1抗体、抗TIF1-γ抗体、抗MDA5抗体、抗NXP2抗体、抗SAE1抗体、抗SAE2抗体、抗Ku抗体、抗HMGR抗体、抗PM-SCL100抗体、抗PM-SCL75抗体、抗Jo-1抗体、抗SRP抗体、抗PL7抗体、抗PL12抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体、抗RO-52

抗体。

2 结果

2.1 一般资料

确诊为免疫介导性坏死性肌病的患者共14例。其中男性5例,女性9例,男女比例为1:1.8,女性患者多见。患者发病年龄22~72岁,平均(47.29±14.74)岁。

2.2 临床资料

14例IMNM患者均为急性或亚急性病程,范围为2~12个月,平均为(5±3.25)个月。临床表现为肌无力者13例(93%),包括四肢近端肌肉无力13例(93%),颈屈肌无力10例(71%),咀嚼肌无力1例(7%);吞咽困难8例(57%);体重减轻6例(43%);皮疹4例(29%);口腔溃疡3例(21%);口干、眼干2例(14%);雷诺现象2例(14%);肌肉疼痛2例(14%);肌肉萎缩2例(14%),其中表现为左前臂肌群、双手大鱼际肌和第一骨间肌萎缩1例(7%),肱二头肌、肱三头肌、冈上肌和冈下肌萎缩1例(7%);肌酸激酶升高但无肌无力症状1例(7%);咳嗽、咳痰伴胸闷、气短1例(7%);技工手1例(7%)。见表1。

2.3 辅助检查

14例患者的肌酸激酶(creatine kinase, CK)均有不同程度的升高,其中CK范围为951~7 680 U/L(正常值:40~200 U/L),平均(3 759.57±2 005.54)U/L。

14例患者自身抗体检测中9例抗核抗体阳性,6例仅抗SSA抗体阳性,2例抗SSB抗体和抗SSA抗体均阳性。

13例患者行肌电图检测,其中12例表现为肌源性损害,1例表现为双三角肌、左肱二头肌偶见异常自发电位。

14例患者行胸部CT检查,3例正常,3例肺部条索影,1例磨玻璃影,余8例均为间质性改变。

2.4 肌炎抗体谱检测

14例患者行肌炎抗体谱检测,13例信号识别颗粒(signal-recognition particle, SRP)抗体阳性,其中7例强阳性。1例抗3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)抗体阳性。除此之外,还有其他肌炎特异性抗体(myositis-specific autoantibodies, MSAs)见于14例患者,1例伴抗Mi-2抗体和抗小泛素样修饰物激活酶2(small ubiquitin-like modifier activating enzyme 2, SAE2)抗体阳性;1例伴抗黑色素瘤分化相关基因蛋白5(melanoma differentiation-associated protein 5, MDA5)抗体和抗SAE1抗体阳性。

表1 14例IMNM患者的临床资料

编号	肌无力			肌痛	肌肉萎缩	吞咽困难	体重减轻	皮疹	口腔溃疡	口干、眼干	雷诺现象	其他
	四肢近端肌肉无力	颈屈肌无力	咀嚼肌无力									
1	是	是				是						
2	是	是		是	左前臂肌群, 双手大鱼际肌和第一骨间肌	是	是					
3	是	是		是		是		是	是	是	是	咳嗽、咳痰伴胸闷、气短
4	是	是				是		是				
5								是				肌酸激酶升高但无肌无力症状
6	是					是	是		是			
7	是	是			肱二头肌、肱三头肌、冈上肌和冈下肌							
8	是	是				是	是		是			
9	是	是					是			是	是	技工手
10	是	是										
11	是		是			是	是					
12	是	是						是				
13	是	是										
14	是					是	是					

2.5 肌肉病理检查

在HE染色中,14例均可见圆形或角形外观的萎缩肌纤维,以及坏死、吞噬和再生现象;8例肌纤维间可见散在淋巴细胞浸润;5例可见空泡样改变的肌纤维;4例肌束衣及肌内衣结缔组织可见轻度增生。见图1A。

在NADH-TR和SDH染色中,13例部分肌纤维内可见氧化酶分布不均;11例可见部分肌纤维深染和边缘深染。见图1C、图1D。

在ACP染色中,10例示酶活性增高。见图1E。

在NSE染色中,9例可见部分肌纤维深染。见图1F。

在ATP酶染色中,10例示两型肌纤维基本呈镶嵌排列;3例示Ⅱ型纤维占优势,1例示Ⅰ型纤维占优势;12例示萎缩累及两型,2例示萎缩多累及Ⅱ型。

在免疫组织化学染色中,14例显示CD68阳性;10例显示CD4阳性;1例偶见肌纤维周围CD20阳性;14例显示CD8阴性。见图1G-J。

在MGT、ORO和PAS染色中,14例均未见明显异常。见图1B。

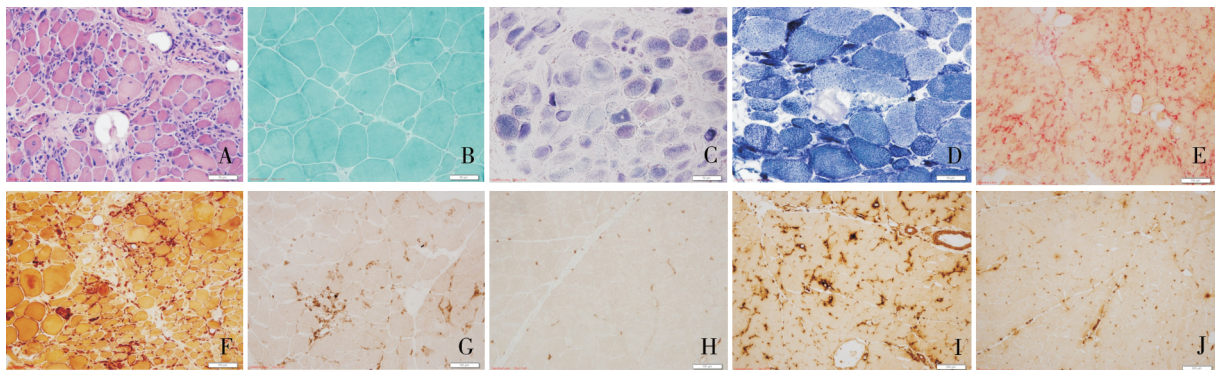


图1 IMNM患者肌肉病理检查结果
A: HE染色($\times 400$), 可见肌纤维坏死、吞噬伴炎细胞浸润; B: MGT染色($\times 400$), 未见不整边红纤维(RRF); C、D: SDH染色($\times 400$)和NADH染色($\times 400$), 可见部分肌纤维内氧化酶分布不均; E: ACP染色($\times 200$), 可见酶活性增高; F: NSE染色($\times 200$), 可见部分肌纤维深染; G、J为免疫组织化学染色; G: CD4阳性($\times 200$); H: CD4对照组($\times 200$); I: CD68阳性($\times 100$); J: CD68对照组($\times 100$)

图1 IMNM患者肌肉病理检查结果

3 讨论

免疫介导性坏死性肌病(IMNM)是不同于皮肌炎、多发性肌炎等的一种独特分型。与其他的特发性炎性肌病(IIM)相比,其肌无力表现更为严重;CK水平升高更为明显;肌肉病理表现为肌纤维的坏死、吞噬和再生,无或少量炎症细胞浸润;进展更快;预后更差。研究发现,抗

SRP抗体^[3]和抗HMGR抗体^[4-5]与IMNM有关。由于以前对IMNM的认识不足,常将其误诊为多发性肌炎,所以难以确定IMNM在IIM中的比例,研究表明,IIM患者中,抗SRP抗体阳性检出率约为5%~18%^[6-7],抗HMGR抗体检出率约为12%^[6]。但随着肌肉病理、免疫组化及肌炎抗体检测的普及,误诊率逐渐降低。

IMNM 女性发病较男性常见,虽然有儿童起病的报道,但更多见于40岁以上的患者,一般为急性或亚急性病程,慢性病程少见^[8]。本研究中男女患病比例为1:1.8;平均发病年龄为(47.29±14.74)岁;平均病程为(5±3.25)个月,基本与既往研究相符。

IMNM 临床表现多样,最常见表现为对称性的四肢近端肌肉无力^[6,8],本研究14例患者中,13例表现为典型的近端肌肉无力,1例患者仅CK升高,并无肌无力症状。对于这例仅CK升高,无肌无力表现的患者需进行长期随访,其可能因为处于疾病的早期阶段未出现临床症状。除四肢肌肉外,颈屈肌(71%)、咀嚼肌(7%)也可受累。吞咽困难是该病的突出表现,文献曾报道^[9]在5例IMNM患者中3例出现了吞咽困难,本研究中57%的患者出现吞咽困难,基本与文献报道一致。肌肉疼痛(14%)、肌肉萎缩(14%)也可出现在IMNM患者中,但较为少见。因此,在临床诊疗过程中,需要进行详细查体来准确判断受累肌群。

IMNM 的肌外表现可累及多个系统,可出现发热、皮疹、关节炎、雷诺现象、间质性肺病等。肺部受累是IMNM的常见肌外表现,本研究中57%的患者胸部CT可见肺部的间质性改变,但病变程度较轻,且多数患者未诉明显的胸闷、气短和呼吸困难的表现,提示胸部CT的改变与临床症状并不平行,需要长期随访监测患者的呼吸功能^[10]。间质性肺病是难治性IMNM的危险因素之一^[11],胸部CT检查对判断患者对于治疗的反应性有一定意义。目前针对皮疹的研究尚无统一的定论,IMNM患者可出现类皮炎样皮疹和非特异性皮疹。本组2例表现为V形疹,披肩征,2例为非特异性皮疹,与其他研究结果相近^[12]。口干、眼干可在IMNM中出现,国内曾报道1例IMNM患者合并干燥综合征^[13],本组中有2例(14%)患者出现了口干、眼干的症状,同时其SSA和SSB抗体均阳性,提示此类患者需要完善干燥综合征的相关检查,以明确诊断,两类疾病有并存的可能。

血清CK是IMNM的必备检测,CK主要存在于骨骼肌、心肌等组织中,当骨骼肌被破坏时,细胞质中的CK大量释放,引起CK升高,但当疾病处于终末期,大量肌纤维被脂肪、结缔组织替代,CK可不升反降。本研究中CK可升高至正常值的数倍至数十倍以上,与IMNM肌肉病理表现为肌纤维坏死有关,提示当发现CK中重度升高时,可在诊断过程中考虑一下该病的可能。

肌炎抗体谱检测在IMNM中非常重要,本研究中除了检测出抗SRP抗体和抗HMGCR抗体外,还检测出其他MSAs,1例伴抗Mi-2和抗SAE2抗体阳性,1例伴抗MDA5抗体和抗SAE1抗体阳性。文献中在一个患者中检测出多种MSAs的报道少见,因此不同的MSAs与特定的临床表现有一定的关系。抗Mi-2、抗SAE、抗MDA5抗体均与

皮肤炎有一定的联系,抗Mi-2抗体阳性患者可出现典型的皮肤炎皮肤表现和近端肌肉无力,对治疗有反应,预后良好^[14];抗MDA5抗体阳性患者的皮肤表现比肌肉表现更重,可出现特征性的皮肤溃疡和(或)掌部丘疹、脂膜炎^[15-16];抗SAE抗体阳性患者除了典型的皮肤炎皮肤表现,较轻的肌肉表现外,吞咽困难为较常见的症状^[17-18]。此外,皮肤炎的典型肌肉病理表现为束周萎缩,与IMNM不同。因此,即使检测出多种MSAs,综合分析临床表现、辅助检查和肌肉病理等,都有助于做出正确的诊断。

IMNM 典型的肌肉病理表现为肌纤维坏死、吞噬和再生、无或少量炎症细胞浸润。本研究中,所有患者肌肉病理均符合IMNM的病理诊断标准。不同IMNM的免疫组织化学染色有一定的区别,皮肤炎多见B细胞和CD4⁺T细胞在束周和血管周围浸润;多发性肌炎和散发性包涵体肌炎多见CD8⁺T细胞和巨噬细胞在肌纤维周围浸润^[19];IMNM则主要见巨噬细胞浸润,CD8⁺T、CD4⁺T细胞、B细胞等在各种报道中均有描述^[20-21]。本研究中,在坏死肌纤维周围可见CD68⁺巨噬细胞浸润,其吞噬作用可清除坏死肌纤维。CD4⁺主要标记辅助型T细胞,可分化为不同类型的细胞产生细胞因子发挥作用,提示免疫机制参与该病发病。

IMNM 作为可治性疾病,其早期诊断及治疗对患者预后有一定的影响,因此与其他肌病特别是肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)2B型相鉴别非常重要。LGMD2B属于遗传性肌肉病,主要表现为肢体近端无力,CK升高,肌电图为肌源性损害,肌肉病理表现为肌营养不良样改变,部分可见炎细胞浸润^[22]。以上表现与IMNM类似,但LGMD2B免疫组织化学染色可见Dysferlin蛋白表达异常,基因检测可发现DYSF基因突变,有助于鉴别。

综上所述,免疫介导性坏死性肌病的临床表现复杂,可累及多个系统,需要多学科联合诊治。除了常规辅助检查外,肌炎抗体谱检测在该病中非常重要,有利于诊断。

参 考 文 献

- [1] SMITH B. Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma[J]. J Pathol, 1969, 97(2): 207-210.
- [2] HOOGENDIJK JE, AMATO AA, LECKY BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, the Netherlands[J]. Neuromuscul Disord, 2004, 14(5): 337-345.
- [3] REEVES WH, NIGAM SK, BLOBEL G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986, 83(24): 9507-9511.
- [4] CHRISTOPHER-STINE L, CASCIOLA-ROSEN LA, HONG G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd pro-

- teins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2757-2766.
- [5] 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[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3): 713-721.
 - [6] WATANABE Y, URUHA A, SUZUKI S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(10): 1038-1044.
 - [7] RÖNNELID J, BARBASSO HELMERS S, STORFORS H, et al. Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 9(1): 58-61.
 - [8] SUZUKI S, NISHIKAWA A, KUWANA M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10: 61.
 - [9] 王燕波,周亚芳,胡雅岑,等. 抗信号识别颗粒抗体肌病5例[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(12): 1430-1436.
 - [10] UEKI M, KOBAYASHI I, TAKEZAKI S, et al. Myositis-specific autoantibodies in Japanese patients with juvenile idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(2): 351-356.
 - [11] ZHAO YW, ZHANG W, LIU YL, et al. Factors associated with refractory autoimmune necrotizing myopathy with anti-signal recognition particle antibodies[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 181.
 - [12] 杨红霞,田小兰,江薇,等. 免疫介导坏死性肌病的临床和病理特征分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(6): 989-995.
 - [13] 苑晓阳,郑凯. 自身免疫性坏死性肌病伴干燥综合征1例报告并文献复习[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(4): 255-257.
 - [14] PETRI MH, SATOH M, MARTIN-MARQUEZ BT, et al. Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico city and Guadalajara[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(2): R48.
 - [15] FIORENTINO D, CHUNG L, ZWERNER J, et al. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(1): 25-34.
 - [16] LABRADOR-HORRILLO M, MARTINEZ MA, SELVA-O'CALLAGHAN A, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis[J]. *Journal of Immunology Research*, 2014, 2014: 290797.
 - [17] GE YP, LU X, SHU XM, et al. Clinical characteristics of anti-SAE antibodies in Chinese patients with dermatomyositis in comparison with different patient cohorts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 188.
 - [18] BETTERIDGE ZE, GUNAWARDENA H, CHINOY H, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(10): 1621-1625.
 - [19] DALAKAS MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28(4): 779-798, vi.
 - [20] WANG L, LIU LL, HAO HJ, et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(4): 335-341.
 - [21] WANG Q, LI Y, JI SQ, et al. Immunopathological characterization of muscle biopsy samples from Immune-Mediated necrotizing myopathy patients[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2189-2196.
 - [22] DAI TJ, LI W, ZHAO QW, et al. CD8/MHC-I complex is specific but not sensitive for the diagnosis of polymyositis[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(3): 1049-1059.

责任编辑:龚学民