

·个案报道·

抗SRP抗体阳性和抗PM/Scl抗体阳性多发性肌炎 1例并文献复习

曾艳平,柳胤,解燕春,董红娟,初红,卢祖能

作者单位
武汉大学人民医院
神经内科
武汉 430060
收稿日期
2017-12-10
通讯作者
卢祖能
13995672166@126.com

关键词 抗信号识别颗粒抗体;抗多发性肌炎/硬化症抗体;多发性肌炎;临床特点;病理特点
中图分类号 R741;R746 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.06.021

多发性肌炎(polymyositis, PM)是以四肢近端肌肉受累为主要临床表现的获得性肌肉疾病,与皮肌炎、散发性包涵体肌炎及免疫介导坏死性肌病合称为特发性炎性肌病^[1,2]。大多数特发性炎性肌病患者血清中可存在肌炎抗体,包括抗信号识别颗粒抗体(抗SRP抗体),有学者提出抗SRP抗体为特异性免疫介导坏死性肌病的标志性抗体^[3-5]。本研究报告的1例多发性肌炎患者也存在抗SRP抗体阳性,曾被误诊为免疫介导的坏死性肌病,此病例特殊且少见。

1 临床资料

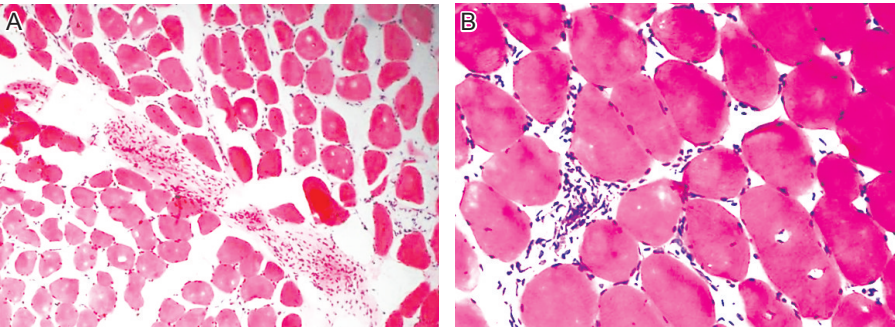
患者男,65岁,因“渐起双下肢无力2年余,加重半月”于2017年4月22日入院。患者2014年底无明显诱因出现双下肢疼痛无力,外院肌酸激酶8193 U/L,考虑炎性肌病,给予甲强龙冲击治疗,出院后口服强的松维持。期间病情加重2次,均行甲强龙冲击治疗,具体不详。近1个月患者自感症状加重,主要表现为活动后心慌、喘气,上楼梯困难,蹲起费力,门诊肌酸激酶5131 U/L,肌红蛋白>1200 ng/mL,肌肉MRI提示双侧大腿各组肌群肿胀,异常信号。既往有高血压病史10余年,口服硝苯地平缓释片和倍他乐克片,自起病来精神稍差,饮食睡眠可,二便正常,体重下降约10 kg。

入院查体:体温 37 ℃,血压 140/91 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),呼吸 18次/分,心率 78次/分,内科查体无异常。神经系统查体:神清,精神可,吐词清晰,双侧瞳孔等大等圆,光反射存在,双眼球活动自如,无眼震及复视,双侧鼻唇沟等称,伸舌居中,双上肢近端肌力V级、远端肌力V级,双下肢肌力近端肌力IV+级、远端肌力V级,近端肌力较远端

肌力稍差,肌张力正常,腱反射正常,病理征(-),感觉共济粗查可,颈软,脑膜刺激征(-)。

实验室检查:2017年4月23日肌电图提示:双侧胫骨前肌、股四头肌、三角肌可见异常自发活动,运动单位电位(motor unit potential, MUP)时限缩短,多相波增多,且三角肌、股四头肌内侧头波幅降低,呈肌源性损害。肌酶5项:天冬氨酸氨基转移酶99 U/L,乳酸脱氢酶665 U/L,α-羟丁酸脱氢酶829 U/L,肌酸激酶3797 U/L,肌酸激酶同工酶MB 296.57 U/L。血肌炎谱抗体:抗SRP抗体IgG(+++)、抗PM-Scl 75抗体IgG(+),抗Jo-1抗体IgG(-)、抗Mi-2抗体IgG(-)、抗Ro-52抗体IgG(-)、抗PL-7抗体IgG(-)、抗PL-12抗体IgG(-)、抗EJ抗体IgG(-)、抗OJ抗体IgG(-)、抗PM-Scl 100抗体IgG(-)、抗PM-Scl 175抗体IgG(-),抗核抗体谱均(-)。在本院行左侧股四头肌活检,行组织化学、酶组织化学、免疫组织化学染色。镜下可见,肌纤维直径范围30~130 μm,苏木精-伊红染色和改良 Gomori 染色可见肌纤维失去正常形态,大小不一,呈圆形化,可见少数小角化纤维,坏死和再生肌纤维。肌间隙增宽,炎性细胞围绕非坏死肌纤维,可见大量结缔组织增生,见图1。肌纤维细胞色素C氧化酶活性正常。腺苷三磷酸环化酶反应,任意视野下均可见两型肌纤维正常分布。酸性磷酸酶活性增加。高碘酸Schiff反应(PAS)提示糖原成分正常。油红O及苏丹黑染色可见肌纤维中脂滴成分正常。免疫组化染色CD4(-),CD8(-),MHC-1(-)。

结合临床特点与病理表现可诊断为抗SRP抗体阳性的多发性肌炎,给予甲强龙500 mg冲击治疗,每3天减半,随后口服甲泼尼龙60 mg/d。14 d后复查肌酶5项:天冬氨酸氨基转移酶56 U/L,乳酸



注:(A)×100;(B)×200
图1 患者左侧股四头肌HE染色结果(光学显微镜)

脱氢酶 551 U/L, α -羟丁酸脱氢酶 671 U/L, 肌酸激酶 872 U/L, 肌酸激酶同工酶 MB 180.14 U/L。患者自觉症状较前明显改善, 查体未见明显异常, 四肢肌力 V 级。

1 月后对患者进行随访, 患者目前维持口服甲泼尼龙 60 mg/d, 症状较前改善, 无明显异常, 无复发迹象。继续对患者进行随访。

2 讨论

PM 的病因和发病机制目前尚不清楚, 有学者认为 PM 与自身免疫系统紊乱相关, 也有研究表明与病毒感染、遗传因素、恶性肿瘤等相关^[6]。PM 多为亚急性或隐匿起病, 多见于 18 岁以上的成年人, 儿童少见, 女性发病率大于男性, 发病率在各国有所不同, 欧美 PM 最为少见, 日本则最为常见, PM 在我国发病率不详, 但并非最少见^[7]。

临床表现上, PM 以四肢近端肌肉和颈屈肌受累为主, 还可累及肩胛带和骨盆肌。此外, PM 可出现疲乏、发热和体重下降等全身症状, 可伴有关节痛、关节炎, 间质性肺炎、胸膜炎, 心律失常、心肌炎, 消化道受累, 肾脏受累及周围血管受累的雪诺现象等, 骨骼肌外受累多见于肌炎特异性抗体阳性的患者^[2,6-8]。本例患者为男性, 65 岁, 主要表现为双下肢近端无力, 双下肢近端肌力 IV+级、远端肌力 V-级, 伴有双下肢疼痛, 起病来体重下降约 10 kg, 本例患者未发现骨骼肌外受累, 余临床特点与 PM 高度相符。PM 患者肌电图常提示存在活动性肌源性损害, 肌电图有三联征改变: ①时限短、小型的多相运动电位; ②纤颤电位、正弦波; ③插入性激惹和异常的高频放电。肌电图排除标准包括: ①强直性放电提示近端肌强直性营养不良或其他传导通道性病变; ②形态分析显示为长时限, 大幅多相性运动单位动作电位; ③用力收缩所募集的运动单位动作电位类型减少。常规的神经传导检测通常正常, 在严重弥漫肌无力患者中可出现复合动作电位波幅降低^[7,9-11]。本例患者肌电图提示肌源性损害, 符合 PM 特点。肌肉 MRI 可以评估骨骼肌的形态、容积和组织结构, 显示肌肉的脂肪化、水肿以及代谢改变^[12], 通过分析 MRI 不同的改变有助于鉴别 IIM 的类型。研究表明, 与免疫介导的坏死性肌病相比, 多发性肌炎患者骨骼肌水肿比脂肪化明显^[13,14]。肌肉 MRI 已被列为 IIM 的诊断标准之一, MRI 有助于提高肌肉活检的阳性率, 并且可以做为判断治疗效果的无创检查手段之一。PM 患者肌肉 MRI 可显示组织内弥漫或片状信号增强, 本例患者肌肉 MRI 提示双侧大腿各组肌群肿胀, 异常信号, 与 PM 特点相符。PM 患者活动期肌酶五项均升高, 其中肌酸激酶最敏感, 通常为正常值的 5~50 倍, 血清肌酶不仅具有诊断价值, 还与病情轻重、治疗效果及复发情况有关, 但肌酸激酶的升高程度并不代表肌无力的严重程度^[7,15]。本例患者入院时血清肌酶五项均明显升高, 肌酸激酶为 3797 U/L, 在激素冲击治疗 2 周后, 其水平明显下降, 为 872 U/L。治疗上, 2015 年中国多发性肌炎诊治共识^[7]推荐使用糖皮质激素、免疫抑制剂及静脉免疫球蛋白。糖皮质激素是治疗 PM 的首选药物。约 1/3 的患者治疗后, 肌酸激酶及肌酸激酶同工酶 MB 水平恢复正常, 肌力明显

改善。本例患者给予激素治疗后, 患者自觉症状较前改善, 查体未见明显异常, 四肢肌力 V 级。有研究表明, 糖皮质激素减量或停药后, 复发率可达到 70%, 本例患者曾糖皮质激素冲击治疗 3 次, 均在减量或停药后复发, 此次减量 1 月余, 无复发迹象, 长期预后需进一步随访。

该患者从临床表现、肌电图结果、肌肉 MRI、实验室检查结果以及治疗预后均符合 PM 特点, 以上结果并不能排除免疫介导的坏死性肌病的诊断, 其鉴别依赖于肌肉活检。

2004 年欧洲神经肌肉疾病中心^[1]提出多发性肌炎的病理表现为肌内膜炎细胞(T 细胞)围绕并侵入非坏死肌纤维;或肌内膜炎细胞(T 细胞)围绕, 但不一定侵入非坏死肌纤维;或 MHC-I 广泛表达。而免疫介导的坏死性肌病的病理表现为肌纤维坏死为主, 很少炎性细胞浸润或仅在血管周围少量炎性细胞浸润, 肌内膜炎细胞浸润不明显。本例患者肌肉活检病理染色提示: 肌纤维直径范围在 30~130 μm , 失去正常形态, 大小不一, 呈圆形化, 肌间隙增宽, 炎性细胞围绕非坏死肌纤维, 可见大量结缔组织增生, 而未见广泛的肌纤维坏死、再生。这与免疫介导的坏死性肌病具有明显不同, 免疫性介导的坏死性肌病病理表现以坏死为主, 而 PM 以炎性细胞浸润为主, 该患者符合 PM 的病理特点。

大多数 IIM 患者血清中可存在肌炎抗体, Targoff 等^[16]将肌炎抗体分为 3 类, 包括肌炎特异性抗体、肌炎相关性抗体和组织特异性抗体。1986 年, Reeves 等^[17]在 PM 患者血清中发现一种针对信号识别颗粒的肌炎特异性抗体, 称为抗 SRP 抗体, 在 PM 中的阳性率为 4%~6%^[18], 而在免疫介导坏死性肌病中阳性率约为 16%^[19]。抗 SRP 抗体在多发性肌炎中阳性率明显小于免疫介导的坏死性肌病, 有学者将抗 SRP 抗体作为特异性免疫介导坏死性肌病的标志性抗体^[3-5]。值得注意的是, 在临床诊疗中, 抗 SRP 抗体阳性常常被认为是免疫坏死性肌病的特异性指标, 易被误诊为免疫介导性坏死性肌病。1977 年, Wolfe 等^[20]在 PM 患者血清中发现抗 PM/ScI 抗体, 抗 PM/ScI 抗体是一种肌炎相关性抗体, 最常见于多发性肌炎/硬化症重叠综合征患者中, 阳性率约为 25%;也可见于多发性肌炎患者, 阳性率约为 8%^[21]。本例患者抗 PM/ScI 抗体阳性合并抗 SRP 抗体阳性, 符合 PM 特点。

综上, 本例报道的患者符合多发性肌炎的诊断要点, 同时存在抗 SPR 抗体、抗 PM/ScI 抗体阳性, 因此, 二者的鉴别主要依靠肌肉活检, 而不能仅依靠肌炎抗体。在肌病的诊断中, 不仅要强调血清肌炎抗体的重要性, 更要重视肌肉活检的作用。

参考文献

- [1] 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: 337-345.
- [2] Milisenda JC, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis[J]. J Autoimmun, 2014, 48-49: 118-121.
- [3] Miller T1, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features[J]. J

Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73: 420-428.

[4] Hengstman GJ, Vogels OJ, ter Laak HJ, et al. Myositis during long-term interferon-alpha treatment[J]. Neurology, 2000, 54: 2186.

[5] Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, et al. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy[J]. J Neurol, 2003, 250: 480-485.

[6] Lahouti AH, Christopher-Stine L. Polymyositis and dermatomyositis: novel insights into the pathogenesis and potential therapeutic targets[J]. Discov Med, 2015, 19: 463-470.

[7] 中华医学会神经病学分会.中国多发性肌炎诊治共识[J].中华神经科杂志, 2015, 48: 946-949.

[8] Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetasesyndmme[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13: 883-891.

[9] 中华医学会风湿病学分会.多发性肌炎和皮肌炎诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志, 2010, 14: 828-831.

[10] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)[J]. N Engl J Med, 1975, 292: 344-347.

[11] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)[J]. N Engl J Med, 1975, 292: 403-407.

[12] Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Skeletal muscle disease: patterns of MRI appearances[J]. Br J Radiol, 2012, 85: e1298-1308.

[13] Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies[J]. Top Magn Reson Imaging, 2011, 22: 39-43.

[14] 刘琳琳, 杜婧, 郝洪军, 等. 抗信号识别颗粒抗体肌病与多发性肌炎的磁共振成像对比[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47:232-235.

[15] Dimaehkie MM. Idiopathic intlammatary myopathies[J]. J Neuroimmunol, 2011, 231: 32-42.

[16] Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies [J]. Curr Opin Rheumatol, 2000, 12: 475-481.

[17] Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83: 9507-9511.

[18] Dimitri D, Andre C, Roucoules J, et al. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology[J]. Muscle Nerve, 2007, 35: 389-395.

[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[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62: 2757-2766.

[20] Wolfe JF, Adelstein E, Sharp GC. Antinuclear antibody with distinct specificity for polymyositis[J]. J Clin Invest, 1977, 59: 176-178.

[21] Brouwer R, Pruijn GJ, van Venrooij WJ. The human exosome: an autoantigenic complex of exoribonucleases in myositis and scleroderma[J]. Arthritis Res, 2001, 3: 102-106.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 320 页)

床上治疗失眠也会选用ES型失眠治疗仪或经颅微电流刺激等物理疗法治疗失眠,治疗原理均是利用微电流刺激大脑皮质使神经元兴奋,起到让患者白天精神振奋,夜晚自然入眠的良好功效^[6]。曾有学者做过冬泳人群的睡眠质量调查研究,冬泳能显著提高睡眠质量^[7]。也有学者报道:抑郁症患者在冬季投入寒冷的河水自杀,被救起后经过寒冷河水的刺激,患者的焦虑、失眠、情绪低落骤然消失的案例^[8]。本课题组也曾做过寒冷作用于人体对抑郁症状改善的研究^[9],证明寒冷作用于人体可改善患者的抑郁症状(包括失眠)。寒冷作用于皮肤同样可以刺激皮肤,皮肤的末梢神经将信息传达到中枢神经,让患者白天的精神振奋头脑清晰,夜晚自然入睡,从而达到提高夜晚睡眠质量的效果。我们白天重复运用冰水洗脸、洗脚或凉水洗澡的方法,让患者大脑皮质白天始终充分处于觉醒清晰的状态,晚上便自然转换成抑制状态,改善睡眠质量,与ES型失眠治疗仪及经颅微电流刺激疗法治疗失眠有异曲同工之效。

从该研究的实验结果可以证实,冷刺激组与对照组比较失眠症状明显改善($P<0.01$),治疗后2组均无明显副反应,差异无统计学意义($P>0.05$)。此方法操作经济成本低廉,无年龄、性别及妊娠、哺乳期妇女等人群限制,患者在家可自行操作,可减

轻患者的经济负担,并且失眠得到改善可提高生活质量与工作效率、降低睡眠不足导致车祸的潜在风险、降低社会经济总负担,是一种安全、有效、且成本低廉治疗失眠症的物理新手段,丰富物理方法治疗失眠的临床应用,值得临床推广。

参考文献

[1] 张明园,何燕珍.精神科评定量表手册[M].第2版.长沙:湖南科学技术出版社, 2015: 166-168.

[2] 李巧球.从肝论治失眠症[J].现代中西医结合杂志, 2008, 17: 2455-2455.

[3] 刘罕隼,兰光华.失眠症的治疗研究进展[J].精神医学杂志, 2008, 21: 472-474.

[4] 张斌,荣润国.失眠的认知行为治疗[J].中国心理卫生杂志, 2004, 18: 882-884.

[5] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组.失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J].中华神经科杂志, 2006, 39: 141-143.

[6] 魏英.经颅微电流刺激疗法的研究进展[J].神经损伤与功能重建, 2014, 9: 421-422.

[7] 江宇.冬泳锻炼与人体健康[J].沈阳体育学院学报, 2005, 24: 78-80.

[8] 付锐,袁书田,杨芳.冷刺激所致抑郁症状消除1例[J].临床精神医学杂志, 2014, 24: 360-360.

[9] 付锐,杜晖,袁书田,等.冷刺激与艾司西酞普兰对抑郁症状改善的随机对照研究[J].神经损伤与功能重建, 2015 10: 93-94.

(本文编辑:雷琪)