

诊疗经验

以吞咽困难为突出表现的多发性肌炎 2 例并文献复习

海军军医大学附属长海医院 敖扬坤 马宏宇 孔瑞娜*, 上海 200433

关键词 多发性肌炎; 吞咽困难

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200218

多发性肌炎 (polymyositis, PM) 属于特发性炎性肌病, 临床上以对称性四肢近端肌无力为突出表现, 多合并肺间质性病变^[1]。吞咽困难在 PM 中也较常见, 其发生机制主要是吞咽肌受损无力, 且部分患者吞咽困难症状较重, 对治疗反应差。本文报道 2 例 PM 并发重度吞咽困难患者的诊疗经过, 并复习相关文献, 以提高临床医师对 PM 并发吞咽困难的诊治水平, 报道如下。

病例资料

病例 1 患者女, 50 岁, 因“四肢乏力伴酸痛 3 个月, 加重伴吞咽困难 1 周”入院, 患者 3 个月前无明显诱因出现四肢乏力, 以近端肌无力为主, 伴酸痛, 伴口干、眼干; 无发热、口腔溃疡、脱发、头痛, 无黄疸、皮疹、关节痛、晨僵雷诺现象、指端溃疡、硬化; 无胸闷、气急、咳嗽、胸痛, 无恶心、呕吐、厌食、腹痛、腹泻、黑便。1 周前上述症状加重, 出现上肢抬举、下肢行走、下蹲起立困难, 饮水呛咳, 吞咽流质食物困难, 颈背部肌肉无力, 抬头困难, 体重下降 5 kg, 现为 40 kg。当地医院查丙氨酸转氨酶 (ALT) 930 U/L, 天门冬氨酸转氨酶 (AST) 914 U/L, 遂到海军军医大学附属长海医院感染科就诊, 入院诊断: 肝功能异常待查。体格检查: 生命体征正常, 消瘦, 轻度营养不良, 四肢肌肉萎缩, 四肢肌力 3 级。实验室检查: 血总胆红素 10 $\mu\text{mol/L}$, ALT 753 U/L, AST 802 U/L, 白蛋白 27 g/L; 肾功能、血常规、尿常规、血沉、C 反应蛋白均正常, 肿瘤标志物 (CEA、CA199、CA125、AFP、CA153、NSE) 正常, 肌酶谱: 乳酸脱氢酶 (LDH) 1 705 U/L, 肌酸磷酸激酶 (CK) 15 762 U/L, 肌酸磷酸激酶 MB (CK-MB) 10 392 U/L。腹部 CT 平扫示腹腔积液, 肝脏未见明显异常。诊断: 肝硬化? 给予异甘草酸镁注射液、多烯磷脂酰胆碱注射液、丁二磺腺苷蛋氨酸注射液保肝治疗 10 d, 肌无力症状仍加

重, 不能行走, 四肢肌力 2 级, 吞咽困难加重, 不能进食。复查肝功能: 总胆红素 12 $\mu\text{mol/L}$, ALT 825 U/L, AST 818 U/L; 肌酶谱: LDH 2 105 U/L, CK 18 435 U/L, CK-MB 1 232 U/L; 自身抗体谱 11 项: 抗核抗体 (1: 1 000, 细颗粒型), 抗干燥综合征 A (SSA) 抗体阳性, 抗干燥综合征 B (SSB) 抗体阳性; 抗肝抗原 9 项: 抗 RO-52 蛋白抗体阳性, 抗核膜糖蛋白 210 抗体阳性; 抗磷脂抗体: 抗 β -糖蛋白 1 抗体 50.94 RU/mL; 免疫球蛋白 G 18 g/L, 24 h 尿蛋白 0.56 g; 心电图: 肌源性损害; 腮腺 ECT: 两侧腮腺功能中度降低。眼科会诊行泪膜破裂时间、角膜染色检查后, 诊断为干眼症。请风湿免疫科会诊, 考虑“多发性肌炎、干燥综合征”, 转入风湿免疫科, 进一步检查肌炎特异性抗体谱: 抗信号识别颗粒 (SRP) 抗体阳性; KL-6 123 U/mL; 动脉血气: pH 7.43, 血氧饱和度 (SpO_2) 97.2%, 氧分压 (PaO_2) 89 mmHg, 二氧化碳分压 (PaCO_2) 43.4 mmHg; 高敏肌钙蛋白 0.06 $\mu\text{g/L}$, 肌红蛋白 > 4 140 ng/mL, 铁蛋白 470.43 $\mu\text{g/L}$, 25 羟基维生素 D 11.99 ng/mL, 血游离 T_4 13.79 pmol/L, 血游离 T_3 2.44 pmol/L, 促甲状腺激素 (TSH) 2.41 mU/L, 抗甲状腺球蛋白抗体 341.5 IU/mL, 甲状腺过氧化物酶抗体 64.3 IU/mL; 胸部 CT 平扫示两肺可见条索状及小片状高密度影, 双下肺为著, 考虑间质性肺炎; 双下肢软组织 MRI 平扫提示双侧大腿股内、外侧肌群、股四头肌、股二头肌、腓肠肌内、外侧头上端肌肉水肿炎症; 颈部 MRI 平扫示双侧咬肌、颌骨及肩背部肌肉水肿炎症。留置胃管, 给予甲泼尼龙 240 mg/d $\times$ 5 d, 后 120 mg/d $\times$ 5 d, 减至 80 mg/d $\times$ 1 周; 静脉滴注人免疫球蛋白 20 g/d $\times$ 3 d; 辅助保肝、保胃、白蛋白营养支持治疗, 患者肌力恢复不明显, 仍吞咽困难, 复查 ALT 523 U/L, AST 182 U/L, LDH 967 U/L, CK 2 584 U/L, CK-MB 309 U/L。治疗改为口服美卓乐 40 mg/d、环孢素 150 mg/d, 予以出院, 出院 3 周后患者四肢肌力恢复正常, 吞咽功能恢复, 拔除胃管, 复查肝功能、肌酶: ALT 119 U/L, AST 66 U/L, LDH

* 通信作者: 孔瑞娜, E-mail: kongrn725@126.com

495 U/L, CK 552 U/L, CK-MB 105.2 U/L。继续予甲泼尼龙片、环孢素维持治疗,定期随诊。

病例 2 患者女,46 岁,因“四肢乏力 8 个月,加重伴吞咽困难 2 个月”入院。患者 8 个月前无明显诱因出现四肢近端肌肉乏力,自觉酸麻,2 个月前出现声音嘶哑、饮水呛咳、吞咽困难,到海军军医大学附属长海医院神经内科就诊,入院体格检查:生命体征平稳,无皮疹,四肢肌肉萎缩,四肢肌力 4 级,神经系统检查未见异常。辅助检查:新斯的明试验阴性,脑脊液检查未见异常。实验室检查:总胆红素 8.2 $\mu\text{mol/L}$, ALT 79 U/L, AST 114 U/L;肾功能、血常规、尿常规、血沉、C 反应蛋白均正常,肿瘤标志物正常,肌酶谱:LDH 920 U/L, CK 2 604 U/L, CK-MB 398 U/L, 动脉血气: pH 7.408, SpO_2 97.4%, PaO_2 92.7 mmHg, PaCO_2 42.6 mmHg;类风湿因子 96.1 IU/mL, 免疫球蛋白 G 22.7 g/L, 自身抗体谱:抗核抗体(1:1000, 核仁型), 余均阴性;肌电图:活动性肌源性肌电损害;肱二头肌活检病理提示肌炎可能;免疫组化:活检组织中肌间及肌周血管周围见较多淋巴细胞浸润,以 T 淋巴细胞为主,部分细胞有一定的增殖活性,倾向于肌炎。胸部 CT 平扫示两下肺少量肺间质纤维化,双侧腋窝数枚小淋巴结;骨髓穿刺涂片、流式细胞学检查未见明显异常。风湿免疫科会诊考虑“多发性肌炎”,转入风湿免疫科,给予甲泼尼龙 160 mg/d $\times$ 1 周,后 120 mg/d $\times$ 1 周,减至 80 mg/d $\times$ 1 周,静脉滴注人免疫球蛋白注射液 20 g/d $\times$ 3 d,辅助保肝、保胃及营养支持治疗,患者肌力、吞咽困难较前好转,治疗改为口服醋酸泼尼松 60 mg/d、硫唑嘌呤 100 mg/d,予以出院,出院 1 个月后患者四肢肌力、吞咽困难恢复正常,复查肝功能、肌酶均恢复正常,继续予醋酸泼尼松、硫唑嘌呤治疗,定期随诊。

讨论

PM 是一种亚急性炎性肌病,常隐匿起病,早期表现不典型,症状无特异性,和多种肌病表现相似,确诊为排除性诊断。PM 血清学主要是肌酶升高,还波及转氨酶和心肌酶,临床上容易误诊为神经性肌病、代谢性肌病、肝脏疾病和心血管疾病等。本文 2 例患者曾分别被神经内科、感染科收治,误诊为重症肌无力和肝功能不全,因治疗无改善,再进一步检查,多学科会诊,才得以确诊。这也警示临床医生要加强对 PM 这一疾病的认识,避免误诊漏诊。

PM 病因不清,可能与遗传和环境因素有关。目前认为自身免疫机制是其主要发病机制,如体液

免疫反应、细胞免疫反应、主要组织相容性复合体 I (MHC-I) 类分子、细胞因子和缺氧均与 PM 患者肌纤维损伤和功能障碍有关^[2,3]。部分触发因素与肌炎特异性抗体有关,表现出不同的临床症状和预后^[4]。如抗氨基酸 tRNA 合成酶抗体阳性患者可表现为“抗合成酶综合征”。有研究报道抗 SRP 抗体阳性患者可能肌炎症状较重,且常有心脏受累,与吞咽困难症状有关,预后较差^[5],本文病例 1 是抗 SRP 抗体阳性患者,临床表现和治疗反应符合文献报道。PM 还存在非特异性的肌炎相关抗体,例如抗核抗体、类风湿因子、抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体,这些抗体出现提示 PM 患者可能伴发其它自身免疫性疾病,像类风湿关节炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮。本文病例 1 患者就存在抗 SSA 抗体和抗 SSB 抗体,经检查明确合并有干燥综合征;病例 2 患者因条件所限未能行肌炎特异性抗体检测,行肌活检后病理提示 PM 诊断。本文报道的 2 例患者以吞咽困难为突出临床表现,经联合治疗 2 个月后吞咽困难才有改善,属于治疗反应延迟,与文献报道吞咽困难是 PM 预后不良因素一致^[6]。一项纳入 4 538 例皮肌炎和 PM 的分析表明,PM 患者的恶性肿瘤风险增加,且在诊断后第一年风险最高,所以 PM 患者在诊断后应进行恶性肿瘤评估,并长期监测^[7]。本文 2 例患者目前仍在随访监测中,尚未发现肿瘤。

目前 PM 诊断尚无确切标准,临床上广泛采用的仍是 1975 年 Bohan/Peter 的诊断标准^[8]:①对称性近端肌无力;②肌肉活检异常;③血清肌酶升高;④肌电图示肌源性损害。确诊 PM 应符合所有 1~4 条中的任何 3 条标准,可疑 PM 符合 1~4 条中的任何 2 条标准。由于此诊断标准可能导致 PM 过度诊断,且随着肌炎自身抗体和病理学的进展,学术界正在讨论建立 PM 更具特异性的诊断和分类标准。一些学者强调组织病理学特征,如组织学观察到在肌纤维内浸润有 CD8⁺ T 细胞^[9];而另一些学者强调增加血清学检查,如肌炎特异性抗体和肌炎相关抗体检测^[10]。2017 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会联合发布了特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)新的分类标准^[11],指出对于其诊断前提是排除其他原因引起的症状和临床表现。该分类标准制定采用概率得分模型,对临床症状、体征、相关抗体和病理检查的项目赋予权重,分值按照有无肌活检 2 种策略评分,涉及起病年龄、肌无力、皮肤表现、实验室检查和肌活检病理等方面。当分值 ≥ 5.5 (有肌活检时 ≥ 6.7),IIM 的可能

性为 55%, 此时具有最好的敏感性和特异性, 达到 IIM 界定的分类标准。明确诊断后再进一步进行亚群分类, 依次按照起病年龄、皮疹以及肌无力情况分出 PM、包涵体肌炎、无肌病皮肌炎、皮肌炎、幼年型肌炎和幼年型皮肌炎 6 个亚群。本文病例 1 因患者极度消瘦、肌肉萎缩未能行肌活检, 但对肌炎特异性抗体和肌炎相关抗体做了详细检测, 发现抗 SRP 抗体阳性, 为 PM 诊断提供了有力证据, 病例 2 行肌活检病理发现肌纤维有 T 淋巴细胞浸润, 支持肌炎诊断。

PM 因临床表现多种多样, 治疗应遵循个体化原则。初始 PM 的药物治疗一般为大剂量糖皮质激素, 对于治疗效果差、激素不良反应大或撤药困难的患者, 建议激素联合免疫抑制剂治疗, 最常用的免疫抑制剂是硫唑嘌呤和甲氨蝶呤。对于吞咽困难症状突出的患者, 国外文献建议大剂量激素, 甚至甲泼尼龙冲击治疗; 联合吗替麦考酚酯或环孢素 A 等强免疫抑制剂^[12]。对于常规治疗效果不理想的 PM, 加用大剂量的人免疫球蛋白有助于肌力恢复, 但疗效短暂, 需要重复应用^[13]。有文献支持利妥昔单抗治疗对难治性 PM 有效, 但对吞咽困难改善不明显^[14,15]。应用免疫抑制剂治疗可使大约 75% 的患者症状减轻, 但是只有少数患者的肌肉功能可完全恢复正常。近期研究表明, 功能锻炼是恢复肌肉功能的一种安全有效的方法, 锻炼方案应个体化, 避免肌肉运动过度。国外有文献报道, 对合并吞咽困难的肌炎患者, 康复治疗包括代偿性动作训练、口咽练习和神经肌肉电刺激, 可以改善吞咽困难症状^[16]。本文 2 例患者在给予大剂量激素初始治疗时, 肌力、吞咽困难改善并不明显, 相比无吞咽困难的 PM 患者来说, 治疗反应相对差。病例 1 患者肌酶水平特别高, 需激素联合免疫抑制剂治疗, 考虑环孢素 A 起效比硫唑嘌呤快, 所以加用环孢素 A, 且短期应用静脉人免疫球蛋白。虽患者肌力、吞咽困难恢复较慢, 但考虑肌酶水平逐渐下降, 且患者肌肉功能恢复需要一定时间, 未更改治疗, 坚持治疗 2 个月, 患者病情好转。病例 2 患者最终病情改善, 考虑与大剂量激素缓慢减量、足量激素维持, 联合静脉注射人免疫球蛋白有关。2 例患者都在病情恢复期坚持功能锻炼, 促进病情好转。

参考文献

- 1 左瑜, 王国春. 炎性肌病合并肺间质病变的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(2): 94-96.

- 2 叶彬, 徐鹏慧, 郭娟, 等. 生物制剂治疗多发性肌炎/皮肌炎的新进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(9): 646-648.
- 3 Chai KX, Chen YQ, Fan PL, et al. STROBE: The correlation of Cyr61, CTGF, and VEGF with polymyositis/dermatomyositis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(34): e11775.
- 4 Li S, Ge Y, Yang H, et al. The spectrum and clinical significance of myositis-specific autoantibodies in Chinese patients with idiopathic inflammatory myopathies [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(8): 2171-2179.
- 5 Botos B, Nagy-Vincze M, Dankó K. Clinical features and therapeutic response of our anti-SRP positive patients with myositis [J]. Orv Hetil, 2017, 158(35): 1382-1389.
- 6 Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Khabbazi A, et al. Long-term follow-up of 76 Iranian patients with idiopathic inflammatory myopathies [J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(8): 1627-1633.
- 7 Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, et al. Risk of malignancy in dermatomyositis and polymyositis [J]. J Cutan Med Surg, 2017, 1(2): 131-136.
- 8 Pinto B, Janardana R, Nadig R, et al. Comparison of the 2017 EULAR/ACR criteria with Bohan and Peter criteria for the classification of idiopathic inflammatory myopathies [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(7): 1931-1934.
- 9 Hou Y, Luo YB, Dai T, et al. Revisiting pathological classification criteria for adult idiopathic inflammatory myopathies: In-depth analysis of muscle biopsies and correlation between pathological diagnosis and clinical manifestations [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2018, 77(5): 395-404.
- 10 Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al. A comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2017, 52(1): 1-19.
- 11 Ingrid E Lundberg, Anna Tjärnlund, Matteo Bottai, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(12): 1955-1964.
- 12 Sasaki H, Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis [J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(6): 913-921.
- 13 Foreman C, Russo P, Davies N, et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy for myositis: an audit in South Australian patients [J]. Intern Med J, 2017, 47(1): 112-115.
- 14 Barsotti S, Cioffi E, Tripoli A, et al. The use of rituximab in idiopathic inflammatory myopathies: description of a monocentric cohort and review of the literature [J]. Reumatismo, 2018, 70(2): 78-84.
- 15 de Souza FHC, Miossi R, de Moraes JCB, et al. Favorable rituximab response in patients with refractory idiopathic inflammatory myopathies [J]. Adv Rheumatol, 2018, 58(1): 31.
- 16 Tiffreau V, Rannou F, Kopciuch F, et al. Postrehabilitation Functional Improvements in Patients With Inflammatory Myopathies: The Results of a Randomized Controlled Trial [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2017, 98(2): 227-234.

(2019-04-01 收稿 2019-08-14 修回)