

恶性肿瘤相关肌病肌肉组织免疫病理学研究进展

魏妙妙 蒲传强

【中图分类号】 R746 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)01-0108-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.01.030

恶性肿瘤患者常可合并某些相关肌病,临床上以炎性肌病最为常见,包括多发性肌炎(polymyositis, PM)、皮肌炎(dermatomyositis)和免疫介导的坏死性肌病(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)等。这些患者除了出现肌病的相关临床表现外,在肌肉病理学改变上还可能存在着某些特殊性。近年来,有关恶性肿瘤相关肌病的病理学研究日益增多,特别是该病患者肌肉组织免疫病理学不仅成为了研究其发病机制的常用手段,而且逐步被用于临床,以期能为临床提供更敏感的诊断依据,本研究就这方面的最新进展作一综述。

1 MHC-I

主要组织相容复合物(major histocompatibility complex, MHC)-I 和 II 类分子向 T 淋巴细胞提呈蛋白质抗原,形成 T 细胞对抗原和 MHC 分子的双重识别,在机体启动特异性免疫应答过程中起着重要作用。正常成肌纤维不表达 MHC-I 或 II 类分子,但在炎性肌病中不论在病情活动期还是在缓解期被攻击肌纤维和一些未被攻击的肌纤维均高度表达 MHC-I 类分子,并且认为其过度表达是启动炎性肌病病理损伤的关键步骤。

Uchino 等^[1]的研究发现 11 例肿瘤伴发皮肌炎患者肌纤维可见不同程度 MHC-I 分子阳性表达。多项研究表明伴发癌症的 IMNM 患者的坏死或再生肌纤维及血管壁可见大量 MHC-I 阳性表达,而非坏死肌纤维 MHC-I 可轻度散在表达^[2-3]。Zampieri 等^[4]研究发现 50% 皮肌炎/PM 患者出现 MHC 阳性肌纤维,而对不伴肌炎的大肠癌患者免疫组化结果进行统计分析发现,30% 患者出现 MHC 阳性肌纤维,正常对照组则未见 MHC 表达。综合上述研究可以发现,不同程度的 MHC-I 表达上调可能与恶性肿瘤合并肌病存在潜在联系。

2 NCAM

神经细胞粘附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM/CD56)是已经明确的肌卫星细胞标记物,在卫星细胞静止期和活化期都表达,可能与卫星细胞黏附到肌纤维基底膜有关,参与肌卫星细胞受刺激后的迁移。用抗-NCAM 单克隆抗体免疫组化染色还可标记再生纤维。

Zampieri 等^[4]研究发现,40% 皮肌炎/PM 患者出现

NCAM 阳性肌纤维,值得注意的是伴发肿瘤的患者 NCAM 阳性肌纤维阳性率高达 100%,提示其表达与肿瘤具有高度相关性。对不伴肌炎的大肠癌患者的免疫组化结果进行统计分析发现,50% 患者出现 NCAM 阳性肌纤维,正常对照组则仅有 1 例患者可见 NCAM 阳性肌纤维。NCAM 可作为再生肌纤维标记分子,阳性表达提示肌纤维再生,同时小细胞肺癌、脑肿瘤、神经母细胞瘤患者肿瘤细胞中也可见 NCAM 分子表达,进一步支持恶性肿瘤相关性肌病患者存在交叉免疫反应。因此,该学者提出检测 NCAM 表达情况可作为肌肉损伤后肌纤维再生的佐证,而出现 NCAM 阳性肌纤维的患者应高度警惕恶性肿瘤的发生。

3 C5b-9

皮肌炎的靶抗原是肌内膜毛细血管内皮细胞,针对自身靶抗原的抗体可以直接作用于毛细血管内皮细胞,激活补体 C3,最终形成 C5b-9,即膜溶解攻击复合体(membrane attack complex of complement, MAC),进而导致毛细血管内皮细胞肿胀、空泡变性、坏死以及血管周围炎。

Uchino 等^[1]研究发现,11 例皮肌炎伴发肿瘤患者肌纤维及肌纤维间毛细血管未见 MAC 沉积。Wegener 等^[2]的研究发现,与单纯皮肌炎患者 C5b-9 沉积于毛细血管壁不同的是,伴发恶性肿瘤的 IMNM 患者 C5b-9 沉积于坏死肌纤维。与之前报道不一致的是,Acciavatti 等^[3]在伴发肺癌的 IMNM 患者中发现,除了在坏死肌纤维中存在 MAC 沉积,也可见小血管壁 MAC 沉积。由此可见,C5b-9 在毛细血管壁、非坏死肌纤维膜或坏死肌纤维沉积,是否是恶性肿瘤合并肌病的特异性病理表现仍有待深入研究。

4 抗 TIF-1 γ 抗体

Targoff 等^[5]发现了能识别 155 kd 和 140 kd 蛋白质的自身抗体,其命名为抗 p155/140 抗体,该抗体的靶抗原是抗转录中介因子-1 γ (transcriptional intermediary factor-1 γ , TIF-1 γ),而 TIF-1 γ 在皮肌炎患者中的阳性率为 29.4%,且在这些抗体阳性患者中有 75% 的患者合并肿瘤。此后,越来越多的研究证明抗 TIF-1 γ 抗体与副肿瘤性皮肌炎密切相关^[6-9]。日本学者 Kasuya 等^[10]报道了 1 例伴子宫内膜癌的皮肌炎患者,其肿瘤组织免疫组化提示大量 TIF-1 γ 阳性表达,该研究首次证实在血清抗体阳性皮肌炎患者伴发的恶性肿瘤的肿瘤组织中也存在该抗体。Pinal-Fernandez 等^[11]研究了 91 例皮肌炎患者肌活检标本,其中 25 例抗 TIF-1 γ 抗

体阳性,且与抗体阴性患者相比,COX 染色显示部分肌纤维细胞色素氧化酶缺乏所占比例分别为 47%与 18%,提示线粒体功能障碍在 TIF-1 γ 相关 DM 患者病理改变中有重要意义。

5 抗 SRP 抗体

信号识别颗粒(signal recognition particle, SRP)是一种胞浆内 RNA 蛋白复合物,由 7SL-RNA 和 6 种多肽(72,68,54,19,14 和 9 kDa)构成,能识别分泌型和膜结合型蛋白并通过内质网调节蛋白转位。2002 年美国学者 Miller 等^[12]发现 7 例 IMNM 患者血清中抗 SRP 抗体阳性,提示可能为 IMNM 的一个新的亚型。随后,抗 SRP 抗体与 IMNM 关系的探索成为该领域研究的热点。近年来多个报道可见 SRP 抗体相关 IMNM 合并肿瘤^[13-17]。

Hengstman 等^[18]在研究 23 例抗 SRP 抗体阳性患者时发现,有 2 例伴发恶性肿瘤,其病理表现与副肿瘤性 IMNM 一致,可见坏死肌纤维,不伴炎症细胞浸润,且 MAC 沉积于坏死肌纤维而非毛细血管壁,85%可见毛细血管内皮肿胀,但未见烟斗状毛细血管。Sampson 等^[19]在研究 3 例伴发恶性肿瘤的 IMNM 患者时发现,其中 1 例大细胞肺癌患者抗 SRP 抗体阳性,肌活检病理可见广泛肌纤维变性,不伴炎症细胞浸润,未见 C5b-9 沉积。Hanisch 等^[14]的研究也发现 1 例伴发肾癌的患者抗 SRP 抗体阳性,肌活检可见肌纤维坏死和再生,伴巨噬细胞吞噬,免疫病理显示 MHC-I 分子表达和补体 C5b-9 沉积,未见 CD20⁺、CD138⁺ 和 CD8⁺ 单核细胞浸润。Lee 等^[20]在研究 54 例抗 SRP 抗体阳性肌病患者时发现,其中 78%患者肌活检可证实为急性坏死性肌病,17%证实为免疫介导的肌病。进一步研究发现其中 9 例伴发恶性肿瘤,病理显示散在肌纤维坏死和再生,坏死肌纤维伴巨噬细胞浸润。Suzuki 等^[21]对 207 例炎性肌病患者进行分析发现,20%患者血清抗 SRP 抗体阳性,83%抗体阳性患者确诊为 IMNM,其中 5%伴发恶性肿瘤,可见肌纤维坏死和再生的抗体阴性患者与阳性患者所占比例分别为 52%与 90%,炎症细胞浸润比例分别为 67%与 17%,侵入非坏死肌纤维比例分别为 19%与 2%,且抗体阳性患者未见镶边空泡,可见 MHC-I 分子表达,未见 MHC-II 分子表达。随后该学者对 100 例抗 SRP 抗体阳性炎性肌病患者进行研究,其中 84 例为 IMNM,5 例伴发恶性肿瘤,肌活检病理可见肌纤维坏死和再生,不伴炎症细胞浸润^[22]。

2013 年澳大利亚学者 Rojana-udomsart 等^[23]发现正常对照组肌活检免疫组化未见 SRP 阳性表达,而抗 SRP 阳性 IMNM 患者非坏死肌纤维膜、坏死肌纤维均可见 SRP 阳性表达,且与 C5b-9 共定位。进一步研究发现 SRP 与 dystrophin 也存在共定位现象。尽管该研究中患者未患癌症,但其发现对抗体相关 IMNM 发病机制及肌肉病理学中抗 SRP 抗体的探讨有重要意义。

6 抗 HMGCR 抗体

随着对 IMNM 特异性自身抗体认识的深入,人们发现

如抗 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)抗体有特殊的临床意义,因此有学者提出进一步将 IMNM 分出另一不同亚型,即 HMGCR 抗体相关 IMNM^[24]。

2010 年 Christopher-Stine 等^[25]在 16 例 IMNM 患者的血清中发现了能识别 200 kd 和 100 kd 蛋白质的自身抗体,命名为抗 p200/100 抗体。随后 Mammen 等^[26]确认了该抗体的靶抗原是分子量 100 kd 的 HMGCR,而分子量 200 kd 的蛋白可能是 HMGCR 的二聚体。近年来多项研究提示抗 HMGCR 抗体可能与恶性肿瘤有潜在的联系^[27-29]。

Allenbach 等^[30]对 206 例 IMNM 患者检测发现 54 例抗 HMGCR 抗体阳性,其中 5 例伴发恶性肿瘤,病理可见肌纤维坏死和/或再生,60%不伴炎症浸润,MAC 可见 65%沉积于肌纤维,25%沉积于毛细血管壁,有 MHC-I 分子表达上调。Chung 等^[31]对 18 例抗 HMGCR 抗体阳性患者(其中 2 例抗 HMGCR 抗体阳性患者分别伴发卵巢癌和胆管癌)和作为对照的 7 例皮肌炎患者肌活检病理研究发现,前者可见肌纤维坏变和再生,肌纤维萎缩呈小圆形和多角形,可见核内移肌纤维,巨噬细胞聚集于坏死肌纤维周边,进一步研究发现肌内衣和血管周围大量 CD68⁺ 巨噬细胞浸润,且以 M2 型巨噬细胞为主,50%可见 CD4⁺ 与 CD8T⁺ 细胞浸润,与皮肌炎大量 CD20⁺ B 细胞浸润不同的是 17%抗体阳性患者仅见少量浸润且局限于肌内衣周边。88%患者肌内衣非坏死肌纤维膜可见显著 MHC-I 分子表达上调,而与皮肌炎患者 MAC 沉积于毛细血管壁不同的是抗体阳性患者 44%沉积于毛细血管壁,87%沉积于非坏死肌纤维。

2015 年学者 Watanabe 等^[32]对 75 例炎性肌病患者进行研究发现,26 例 IMNM 患者抗 SRP 抗体阴性,其中有 8 例血清抗 HMGCR 抗体阳性,阳性率为 31%,而 PM、皮肌炎、sIBM 患者阳性率仅为 2%。进一步对 8 例抗体阳性患者肌活检病理分析发现,HMGCR 高表达于 NCAM 标记的再生肌纤维中,取患者抗体阳性血清行肌组织免疫组化染色得到同样结果,提示多克隆抗 HMGCR 抗体与患者血清存在免疫荧光共定位现象。HMGCR 抗体相关 IMNM 可见肌纤维坏变和再生,不伴炎症细胞浸润,50%可见 MHC-I 分子表达,25%可见 MHC-II 分子表达。同样的,该研究中虽未纳入恶性肿瘤相关肌病患者,但其抗 HMGCR 抗体在肌组织免疫病理学中的发现有助于进一步深入探讨抗体相关 IMNM。

综上所述,病理诊断在恶性肿瘤相关肌病的临床分型中占据非常重要的位置,在关注具有诊断意义的特征性或典型病理改变的同时,还需要注意免疫病理学改变的特异性,与伴发恶性肿瘤相关的免疫病理学改变主要包括以下几点:(1)MHC-I 与 NACM 阳性表达且不伴淋巴细胞浸润的肌病患者应警惕恶性肿瘤的发生;(2)MAC 是否沉积,且沉积部位的不同可能与伴发肿瘤存在潜在联系;(3)随着自身抗体研究的深入,在癌症患者中进一步探讨 TIF-1 γ 抗体相关皮肌炎、SRP 抗体相关 IMNM 和 HMGCR 抗体相关 IMNM 的肌肉组织病理特异性改变具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Uchino M, Yamashita S, Uchino K, et al. Yamashita T et al; muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115 (5):603-606.
- [2] Wegener S, Bremer J, Komminoth P, et al. Paraneoplastic necrotizing myopathy with a mild inflammatory component; a case report and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2010, 3(1):88-92.
- [3] Acciavatti A, Avolio T, Rappuoli S, et al. Paraneoplastic necrotizing myopathy associated with adenocarcinoma of the lung-a rare entity with atypical onset: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2013, 7: 112.
- [4] Zampieri S, Valente M, Adami N, et al. Kern H et al; polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing Link[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(6):449-453.
- [5] Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. O'hanlon TP, miller FW, rider LG, childhood myositis heterogeneity study G; A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11):3682-3689.
- [6] Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, et al. Most patients with Cancer-Associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 gamma [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (11): 2954-2962.
- [7] Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'callaghan a, Martinez-Gomez X, bosch X, Labrador-Horrillo M, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M; usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(2):523-532.
- [8] Hoshino K, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis[J]. *Rheumatology*, 2010, 49 (9): 1726-1733.
- [9] 杨阡波, 舒晓明, 彭清林, 等. 血清抗转录中介因子 1- γ 抗体在 多发性肌炎/皮肤炎合并肿瘤诊断中的价值[J]. *中华风湿病学 杂志*, 2013, 17(1): 10-15.
- [10] Kasuya A, Hamaguchi Y, Fujimoto M, et al. TIF1gamma-over-expressing, highly progressive endometrial carcinoma in a patient with dermato-myositis positive for malignancy-associated anti-p155/140 autoantibody[J]. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93 (6):715-716.
- [11] Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Corse AM, et al. The prevalence of individual histopathologic features varies according to autoantibody status in muscle biopsies from patients with dermatomyositis[J]. *Journal of Rheumatology*, 2015, 42 (8):1448-1454.
- [12] Miller T, 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(4): 420-428.
- [13] Wantke F, Kneussl M, Hubner M, et al. (SRP)positive myositis in a patient with cryptogenic organizing pneumonia(COP) [J]. *Rheumatology International*, 2010, 30(10):1361-1365.
- [14] Hanisch F, Mueller T, Stoltenburg G, et al. Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP-antibodies[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114 (7): 1104-1106.
- [15] Kawabata T, Komaki H, Saito T, et al. Momomura M et al; A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle[J]. *Brain Dev*, 2012, 34 (10): 877-880.
- [16] Apiwattanakul M, Milone M, Pittock SJ, et al. O'toole O, McKeon A, lennon VA; signal recognition particle immunoglobulin g detected incidentally associates with autoimmune myopathy[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53(6):925-932.
- [17] 李毅, 付俊, 孟令超, 等. 免疫性坏死性肌病临床特点分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(10):689-695.
- [18] Hengstman G, Ter Laak HJ, Egberts WM, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(12):1635-1638.
- [19] Sampson JB, Smith SM, Smith AG, et al. Paraneoplastic myopathy; response to intravenous immunoglobulin[J]. *Neuromuscular Disorders*, 2007, 17(5):404-408.
- [20] Lee YJ, Kim HS, Ryu AJ, et al. Enhanced production of full-length immunoglobulin G via the signal recognition particle (SRP)-dependent pathway in *Escherichia coli* [J]. *J Biotechnol*, 2013, 165(2):102-108.
- [21] Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M, et al. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2014, 274(1-2):202-208.
- [22] Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies; case series of 100 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2015, 10:61.
- [23] Rojana-Udomsart A, Mitprant C, Bundell C, et al. Complement-mediated muscle cell lysis; A possible mechanism of myonecrosis in anti-SRP associated necrotizing myopathy (ASANM) [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 264(1/2):65-70.
- [24] Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies - a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2012, 38(7):632-646.
- [25] Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong GA, 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(9):2757-2766.
- [26] 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.
- [27] Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy [J]. *Muscle & Nerve*, 2015, 52(2):196-203.
- [28] Allenbach Y, Kaeren J, Bouvier A, et al. GO 8-Cancer and necrotizing immune myopathy; High incidence in anti-

- HMGCR positive and seronegative patients but not in anti-SRP positive patients [J]. Neuromuscular Disorders, 2015, 25: S245.
- [29] Basharat P, Lahouti AH, Mammen AL, et al. Diabetes and Atorvastatin Are Potential Risk Factors for Statin-Associated Myopathy with Autoantibodies Against 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase. In: Arthritis & rheumatology: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, 2014: S554-S554.
- [30] Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Laforet P et al: Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin [J]. Medicine, 2014, 93(3): 150-157.
- [31] Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, et al. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy [J]. Muscle Nerve, 2015, 52(2): 189-195.
- [32] Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, et al. Kawabata S et al: statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan [J]. Medicine, 2015, 94(4): e416.

(2017-03-24 收稿)