

自身免疫性肌病合并干燥综合征的临床及病理特点分析

徐莉 李悦 高华杰 杨梦歌 季苏琼

【摘要】 目的 探讨自身免疫性肌病合并干燥综合征患者的临床及病理学特点。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月 - 2020 年 10 月武汉同济医院收治的 14 例自身免疫性肌病合并干燥综合征患者的临床资料, 概要描述了患者的主要临床表现、病理特征及其预后。**结果** 自身免疫性肌病合并干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)患者共 14 例, 其中男 1 例, 女 13 例, 年龄 10~70 岁, 自身免疫性肌病诊断的平均年龄 53 岁, 14 例患者中 9 例为坏死性肌病(Necrotizing autoimmune myositis, NAM), 4 例为多发性肌炎(Polymyositis, PM), 1 例为皮肌炎(Dermatomyositis, DM); 患者以肌病收治入院期间诊断为 SS, 以肢体无力(半数近端无力)等神经系统症状起病, 偶见肌肉萎缩或疼痛、呼吸或吞咽困难, 肌酸激酶(Creatine kinase, CK)和肌红蛋白(Myoglobin, Myo)升高, 核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)可见水肿或伴脂质沉积、肌肉萎缩等典型肌病样改变, 肌电图(Electromyogram, EMG)以肌源性改变为主; 所有患者抗核抗体(Antinuclear antibody, ANA)阳性, 85.6% 患者抗 SSA 抗体(Anti-SSA antibody)和抗 Ro52 抗体(Anti-Ro52 antibody)阳性; NAM 合并 SS 患者中有 28.5% 患者的抗信号识别颗粒抗体(Anti-signal recognition particle, anti-SRP)阳性, NAM 合并 SS 患者病理以肌纤维坏死、萎缩、再生为主要改变, 其中抗 SRP 抗体阳性合并 SS 患者可见多个灶性炎症细胞浸润, 主要组织相容性复合体 I (Major histocompatibility complex class I, MHC I), CD3, CD68 广泛表达于灶性浸润区域, 而抗 SRP 抗体阴性合并 SS 患者未见此改变; DM, PM 合并 SS 患者病理以肌纤维间、结缔组织、肌筋膜、肌束间明显炎症细胞浸润为主要改变, 其中 DM 合并 SS 患者可见灶性炎症细胞浸润, MHC I, CD3, CD68 广泛表达于灶性浸润区域; 所有患者膜攻击复合物(Membrane attack complex, MAC)在血管周围呈强阳性表达; 患者采用激素及免疫抑制剂治疗基本获得较好的转归。**结论** 本研究概括性描述了 14 例自身免疫性肌病合并 SS 的患者的临床及病理资料, 以提高对肌病合并 SS 的认识, 在临床工作中注意对于 SS 的筛查, 有助于临床上尽早确诊并优化治疗方案, 提高患者的生活质量。

【关键词】 自身免疫性肌病 干燥综合征

【中图分类号】 R746.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)04-0441-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.013

自身免疫性肌病(Idiopathic inflammatory myopathies IIMs)是一种少见的自身免疫性疾病, 主要以慢性进展性的肌肉无力和骨骼肌的炎性细胞浸润为主要表现, 由多发性肌炎(Polymyositis, PM)、皮肌炎(Dermatomyositis, DM)、坏死性肌病(Necrotizing autoimmune myositis, NAM)、包涵体肌炎(Inclusion body myositis, IBM)及其他非特异性肌病组成^[1-5]; 临床上主要表现为骨骼肌无力, 伴其他器官受损的症状如间质性肺部、心脏损伤等^[6]。

PM 以 CD8⁺ T 淋巴细胞为特征性表现, 肌纤维表面人类组织相容性复合体 I (Major histocompatibility complex class I, MHC I) 类分子呈弥漫性上

调表达, 包括炎性浸润和非炎性浸润区域。DM 具有束周萎缩的高度特异性病理表现, 即使缺乏炎性浸润也具有诊断意义, 并且其病理表现呈多灶性, 不同区域严重程度不同。免疫坏死性肌病主要以肌纤维坏死和再生为特点, 偶见 T, B 淋巴细胞浸润。干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是一组由淋巴细胞和浆细胞浸润外分泌腺的自身免疫性疾病, 临床上可伴有口干、眼干等症状^[7], 发病高峰年龄为 50~70 岁。干燥综合征常会累及骨骼肌, 以往文献报道中为 2.5%~10%^[8], 缺乏口干等临床表现的肌病患者, 其干燥综合征的诊断常常容易漏诊, 目前文献中 SS 合并 IBM, PM 比较多见^[9], 关于免疫性肌病合并干燥综合征的回顾性文献较少, 常以病例报道或描述性的文献资料为主, 本研究通过分析 14 例自身免疫性肌病合并干燥综合征的临床和病理特

点,旨在提高临床对于自身免疫性肌病合并干燥综合征的认识,以便早期诊断,优化治疗方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2016 年 1 月 - 2020 年 10 月武汉同济医院收治的自身免疫性肌病合并干燥综合征患者 14 例。所有入组患者依据 2004 年欧洲神经肌肉疾病中心(European neuromuscular centre, ENMC)国际研讨会的标准诊断及干燥综合征依据 2016 年欧洲抗风湿病联盟(The european league against rheumatism, EULAR)-美国风湿病学会(American college of rheumatology, ACR)分类标准分类(诊断)基本明确诊断^[10]。

1.2 观察内容

收集 14 例患者的一般资料、实验室检查、肌肉活检病理检查、治疗情况,并随访;对 14 例患者分别进行健康评估问卷(Health assessment questionnaire, HAQ)、肌炎疾病活动度评分量表(Myositis disease activity assessment visual analogue scale, MYOACT)、日常生活活动量表(Activities of daily living, ADL)、疾病活动度评分(Disease activity score, DAS)等评估。

1.3 骨骼肌活检和组织学染色

14 例患者手术取材 0.5 cm × 2 cm 肌肉标本(活检部位),用生理盐水浸湿的纱布包裹肌肉标本,并保持低温运输至实验室,用液氮和异戊烷法冻存肌肉标本,储存于 - 80 °C 超低温冰箱。

从 - 80 °C 超低温冰箱中取出肌肉标本置于莱卡冰冻切片机中进行组织切片,随后进行酶组织化学染色和免疫组织化学染色;酶组织化学染色切片厚度 7 μm,分别进行苏木精-伊红染色法(Hematoxylin-eosin staining, HE)、改良 Gomori 三色原染色(Modified gomori trichrome staining, MGT)、过碘酸希夫染色法(Periodic acid Schiff reaction, PAS)、辅酶 I-四氮唑还原酶染色法(NADH-tetrazolium reductase staining, NADH-TR)、琥珀酸脱氢酶染色法(Succinate dehydrogenase staining, SDH)、酸性磷酸酶染色法(Acid phosphatase staining, Acid)、细胞色素氧化酶 C(Cytochrome oxidase staining, CCO)、腺苷三磷酸酶染色法(Adenosine triphosphatase staining, ATPase)、苏丹黑 B 染色法(Sudan black B staining, SBB)、油红 O 染色法(Oil

red O staining, ORO)。免疫组织化学染色切片厚度 4 μm,分别进行 CD3、CD68、主要组织相容性复合物 I (Major histocompatibility complex class I, MHCI), MAC 染色。

2 结果

2.1 临床表现

14 例患者诊断为 NAM9 例, DM1 例, PM4 例, 其中 13 例女性患者, 1 例男性患者, 发病年龄 15 ~ 74 岁, 中位数 54 岁, 都以自身免疫性肌病的临床特征起病, 7 例合并 SS 的女性患者上肢或下肢不同程度的近端肌力减低, 其中 4 例出现肌肉萎缩, 1 例出现呼吸困难, 2 例出现吞咽困难, 3 例出现肌肉疼痛, 2 例出现皮疹, 以上症状者均为女性。

12 例(85.6%)患者抗 SSA 抗体和抗 RO52 抗体阳性, 其中 3 例(21.4%)抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体(Anti-SSB antibody)均阳性, 4 例(28.5%)患者抗 SRP 抗体阳性, 1 例(7.1%)患者抗 JO-1 抗体(Anti-Jo-1 antibody)阳性。

10 例患者进行了 EMG 检查, 其中 7 例(70%)为肌源性改变, 1 例(10%)股四头肌静息期可见自发电位, 2 例(20%)为正常。12 例患者行肌肉 MRI 检查显示肌群均呈水肿改变, 其中 3 例(25%)肌群萎缩, 7 例(58.3%)伴脂肪沉积, 2 例(16.7%)肌筋膜异常信号(图 1~2)。

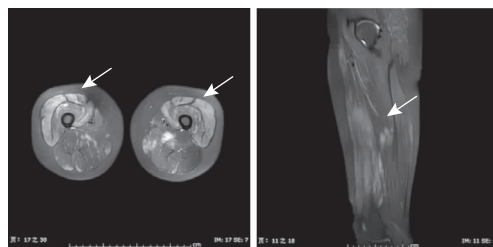


图 1 抗 SRP 抗体阳性 NAM 合并 SS 患者大腿 MRI 示股内侧肌、中间肌、外侧肌及左侧大收肌异常信号(如箭头所示)

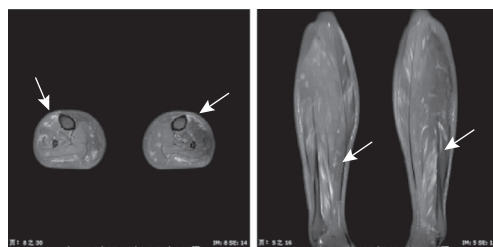


图 2 抗 SRP 抗体阳性 NAM 合并 SS 患者小腿 MRI 示双侧小腿肌群多发斑点、斑片状异常信号(如箭头所示)

14 例患者进行了唇腺活检及唾液腺发射型计算机断层扫描 (Emission computed tomography, ECT),唇腺活检病理示淋巴细胞灶均 ≥ 1 个灶(指 4 mm²组织内至少有 50 个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为 1 个灶),唾液腺 ECT 检查阳性,检查表现均符合 SS 诊断标准。

2.2 骨骼肌活检病理检查

NAM 合并 SS 患者 HE 染色均可见不同程度的肌纤维坏死、萎缩、再生,其中抗 SRP 抗体阳性患者可见多个灶性炎症细胞浸润。免疫组化 MHC1 染色广泛表达于坏死肌纤维和正常肌纤维的膜表面及血管处为主,MAC 可见血管处的强阳性表达,CD3、CD68 大量表达于灶性炎症浸润区域,DM 和 PM 合并 SS 患者 HE 染色可见炎症浸润,血管周围炎症浸润明显,合并 SS 患者 CD3、CD68 呈不同程度地表达于坏死或正常肌纤维胞浆中,其中 DM 合并 SS 可见灶性炎症浸润,免疫组化 MHC1 染色可见广泛表达于正常肌纤维胞膜和灶性炎症浸润上,MAC 可见各类血管处的强阳性表达(图 3~6)。

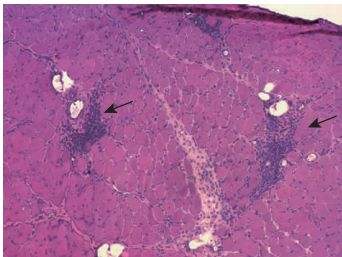


图 3 HE 染色可见多个灶性炎症浸润(×100 倍)

2.3 治疗和转归

14 例患者分别行激素及免疫抑制剂治疗,通过

对 14 例患者分别进行健康评估问卷(HAQ)、肌炎疾病活动度评分量表(MYOACT)、日常生活活动量表(ADL)、疾病活动度评分(DAS)(表 1)显示患者接受治疗后病情得到有效控制,临床症状明显好转,预后转归均可。

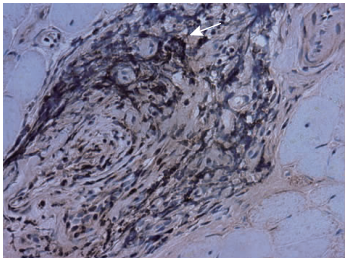


图 4 CD3 染色大量表达于灶性炎症浸润区域(×400 倍)

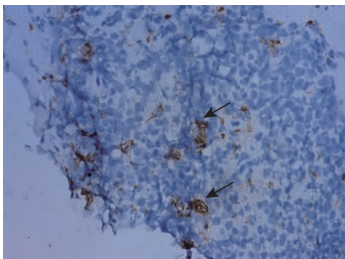


图 5 CD68 染色大量表达于灶性炎症浸润区域(×400 倍)

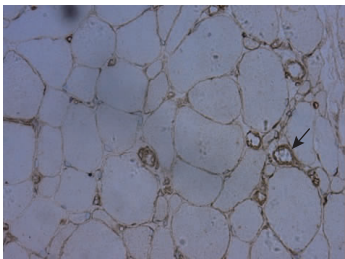


图 6 MHC1 染色大量表达于正常肌纤维膜和血管上(×400 倍)

表 1 自身免疫性肌病合并 SS 患者的治疗及转归情况

编号	诊断	治疗	转归	HAQ(分)	ADL(分)	DAS(分)	MYOACT(分)
1	PM	美卓乐、他克莫司	基本正常	0.25	100	2	5
2	NAM	强的松、他克莫司	好转	1.5	60	12	21
3	NAM	强的松、塞可平	好转	0.5	90	4	
4	PM	甲强龙	好转	2.5	55	4	20
5	NAM	甲强龙、强的松	好转	1.25	85	1	6
6	NAM	甲强龙、强的松、甲氨蝶呤	好转	0	100	0.25	20
7	NAM	美卓乐、他克莫司	好转	3	70	5	30
8	NAM	甲强龙	好转	1.5	70	7	26
9	PM	美卓乐、环孢素	好转	1.25	85	3	10
10	NAM	美卓乐、他克莫司	好转	2	90	4	5
11	NAM	美卓乐、他克莫司	好转	0.25	90	1	5
12	NAM	甲强龙、美卓乐、环孢素	好转	0.5	95	3	5
13	DM	强的松、甲氨蝶呤	好转	2.5	45	10	31
14	NAM	强的松、他克莫司	好转	0.25	95	1	47

3 讨论

PM/DM 常亚急性或慢性起病,DM 可见急性发病,发病男女比为 1:1 或 1:2,以对称性肌无力为特征,可见吞咽困难、呼吸困难甚至合并肺部受累,CK 水平升高但与病变活动度不一定平行,约 1/3 患者有肌痛,NAM 常急性或亚急性起病,以近端无力起病为特征,CK 水平超出正常上限值几百倍甚至上千倍^[11],疾病活动性与发病机制有着密切的关系。自身免疫性肌病合并 SS 的患者与 PM 患者一样起病缓慢,CK 水平轻或中度升高,常以近端肌无力为特征,患者可见典型眼干口干等症状,有时呈隐匿起病,临床上容易将缺乏眼干口干的 SS 累及骨骼肌患者诊断为 PM^[7],单纯 SS 患者患病男女比为 1:20~1:9^[12]。本研究中 14 例自身免疫性肌病合并 SS 患者均以肌病临床症状起病收治入院,入院期间诊断为 SS,患者发病年龄 10~70 岁,女性发病占绝对优势,近端或远端均呈不同程度无力,肌肉和呼吸系统的临床症状出现比例均不高,50% 以上的患者 CK 水平升高至正常上限值 10 倍以上。

PM 是由细胞毒性 T 细胞介导的自身免疫性疾病,DM 是由体液免疫介导的自身免疫性疾病,而 NAM 是一种由病毒、药物或季节变化因素诱发的自身免疫性疾病,免疫介导的坏死性肌病研究中发现巨噬细胞参与发病机制较多,但目前发病机制尚未完全清楚。SS 是常见的结缔组织疾病,是一种外分泌腺淋巴细胞浸润的自身免疫性疾病^[13],有研究显示外分泌腺体中炎性细胞浸润中 T 细胞具有重要作用,合并 SS 的肌病病理呈现血管周围或散在分布的 T、B 淋巴细胞浸润,淋巴细胞浸润呈灶性聚集,与唾液腺活检病理改变相似^[7],SS 也会继发自身免疫性肌病,比例范围在 0.6%~10%^[8],还有文献报道 SS 可诱发 B 淋巴细胞激活,产生抗体,导致 ANA、抗 SSA、SSB 抗体的产生,其发展及严重程度与自身抗体特别是 ANA 和抗 SSA 抗体及血清 IgG 水平有关^[13]。本研究的 14 例自身免疫性肌病合并 SS 患者 ANA 均呈阳性,85.7% 患者抗 SSA、Ro52 抗体阳性,其中 12 例患者行骨骼肌活检术,发现 DM 和抗 SRP 抗体阳性的 NAM 合并 SS 患者出现灶性炎性浸润,CD3 和 CD68 在灶性炎性浸润区域大量表达,而 PM 合并 SS 患者未发现灶性炎性浸润,但几乎所有患者各类型血管处 MAC 均可见强阳性表达。由于 DM 发病机制中有淋巴细胞参与,但单纯 NAM 患者病理特征几乎不可见炎性浸润,据此本研究推测

NAM 中的灶性炎性浸润改变是由于 SS 发病机制导致,而本研究中的抗 SRP 抗体阴性的 NAM 合并 SS 患者未见明显灶性炎性浸润改变,可能由于患者病程较长或术前进行了药物治疗改善了炎性症状,导致未见明显炎性浸润病理改变。通过本研究患者的病理表现和以往文献学习推测 SS 诱发产生抗体激活体液免疫以及其异常分泌的 T 淋巴细胞加重了患者的自身免疫性肌病发病过程,而 SS 和 NAM 之间作用机制的相关性还需进一步研究。

通过文献学习发现对合并 SS 患者采用激素加免疫抑制剂进行治疗,患者的临床症状和实验室检查均有明显改善。本研究 14 例患者接受激素和免疫抑制剂治疗后肌无力等症状均得到明显改善。

本研究概括性描述了 14 例自身免疫性肌病合并 SS 的患者的临床及病理资料,以提高对肌病合并 SS 的认识,在临床工作中注意对于 SS 的筛查,有助于临床上尽早确诊并优化治疗方案,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis[J]. N Engl J Med, 1991, 325(21): 1487-1498.
- [2] Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis [J]. Lancet, 2003, 362(9388): 971-982.
- [3] Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2002, 28(4): 723-741.
- [4] Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies [J]. Curr Opin Pharmacol, 2010, 10(3): 346-352.
- [5] Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies[J]. Expert Opin Med Diagn, 2010, 4(3): 241-250.
- [6] 张玉慧,宋为民,李志军. 特发性炎性肌病的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(7): 1073-1074.
- [7] Espitia-Thibault A, Masseur A, Néel A, et al. Sjögren's syndrome-associated myositis with germinal centre-like structures [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(2): 154-158.
- [8] Migkos MP, Sarmas I, Somarakis GA, et al. Sjögren syndrome associated with inflammatory muscle diseases[J]. Mediterr J Rheumatol, 2018, 29(2): 92-96.
- [9] Hom J, Marwaha S, Postolova A, et al. A patient with sjogren's syndrome and subsequent diagnosis of inclusion body myositis and Light-Chain amyloidosis[J]. J Gen Intern Med, 2019, 34(6): 1058-1062.
- [10] Benveniste O, Rider LG, ENMC Myositis Outcomes Study Group. 213th ENMC international workshop: outcome measures and clinical trial readiness in idiopathic inflammatory myopathies, heemskerk, the Netherlands, 18-20 September 2015 [J]. Neuromuscul Disord, 2016, 26(8): 523-534.
- [11] Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(3): 203-206.
- [12] 齐海宇,宋淑菊,段婷,等. 原发干燥综合征 43 例临床特点分析[J]. 中国医刊, 2017, 52(5): 101-103.
- [13] 王建军,吕群,龚玲,等. 原发性干燥综合征合并间质性肺病患者临床与影像特点分析[J]. 中华全科医学, 2019, 17(8): 1275-1278.

(2020-12-25 收稿)