

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.02.019

◇临床医学◇

40 例多发性肌炎/皮肌炎病人的临床特点分析

程佑¹,杨艳¹,王明华²作者单位:¹贵州医科大学研究生学院,贵州 贵阳 550004;²贵州医科大学附属医院核医学科,贵州 贵阳 550004通信作者:王明华,男,副主任医师,研究方向为¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤显像,E-mail:372075644@qq.com

摘要:目的 提高临床医生对多发性肌炎(PM)/皮肌炎(DM)的正确诊断率。方法 对2012年12月至2017年1月期间贵州医科大学附属医院40例PM/DM病人的临床资料进行回顾性分析。结果 40例病人中女性26例,男性14例。临床表现以 Heliotrope 疹、皮肤瘙痒及乏力多见;实验室检查以血清肌酸激酶升高尤为常见。40例中33例病人行肌电图检查,其中28例(84.85%)出现不同部位的肌源性损害。40例中18例病人行肌肉活检,其中15例(84.00%)显示皮肤/肌肉炎性改变符合“PM/DM”表现。40例病人中12例出现心电图异常,其中9例为窦性心动过速,3例为ST-T改变;16例病人肺部出现间质性肺病(ILD)表现,并以发热、咳嗽、Gottron 征及抗 Jo-1 抗体阳性、抗核抗体(ANA)阳性较非间质性肺病组(非ILD)多见,并以此分为ILD组和非ILD组。40例病人中确诊有15例病人合并恶性肿瘤,分别为淋巴瘤5例,鼻咽癌3例,宫颈癌和卵巢癌各2例,乳腺癌、肺癌和胸腺瘤各1例。结论 PM/DM 以中老年人发病高峰人群,女性病人更为多见。临床表现以皮疹、瘙痒及乏力最为常见。血清肌酶是诊断 PM/DM 的重要指标之一。肌电图与皮肤/肌肉活检对 PM/DM 的诊断具有重要意义。当抗 Jo-1 抗体阳性、抗核抗体阳性、发热、咳嗽及 Gottron 征时可作为 PM/DM 合并间质性肺病的主要预测因素。当病人出现 PM/DM 且年龄较大时要积极完善相关检查,排除恶性肿瘤合并 PM/DM 的可能。

关键词:多肌炎/皮肌炎; 间质性肺病; 血清肌酶; 抗 Jo-1 抗体

Analysis of the clinical features of 40 patients with polymyositis/dermatomyositis

CHENG You¹, YANG Yan¹, WANG Minghua²Author Affiliations: ¹Graduate School, Guizhou University of Medical Sciences, Guiyang,Guizhou 550004, China; ²Department of Nuclear Medicine, Guizhou

Medical University Affiliated Hospital, Guiyang, Guizhou 550004, China

Abstract: Objective To improve the correct diagnostic rate of clinicians for polymyositis/dermatomyositis (PM/DM). **Methods** The clinical data of 40 patients with PM/DM in Guizhou Medical University Affiliated Hospital from December 2012 to January 2017 were retrospectively analyzed. **Results** There were 40 patients with PM/DM, including 26 female patients and 14 male patients. The clinical manifestations of the Heliotrope rash, pruritus and fatigue were the most common. The most common laboratory examination result was the increase in serum creatine kinase (CK). Electromyography was performed in 33 of 40 patients, and there were 28 cases (84.85%) had myogenic damage in different parts. Muscle biopsy was performed in 18 of 40 patients, and 15 cases (84.00%) showed that the skin/muscle inflammatory change was consistent with “PM/DM” performance. There were 12 cases with abnormal electrocardiographic (ECG), including 9 cases of sinus tachycardia and 3 cases of ST-T change in 40 patients with PM/DM. There were 16 cases with interstitial lung disease (ILD), and the symptoms of fever, cough, Gottron's sign, anti-Jo-1 antibody positive and antinuclear antibody (ANA) positive were more common than those with non-interstitial lung disease (NILD). There were 15 cases with combined malignant tumor, including lymphoma in 5 patients, nasopharyngeal carcinoma in 3 cases, cervical cancer in 2 cases; ovarian cancer in 2 cases, breast cancer in 1 case, lung cancer in 1 case, and thymic tumor in 1 case, respectively. **Conclusions** PM/DM has the peak incidence in the middle-aged and elderly people, and is mostly found in females. Clinical manifestations of skin rashes, pruritus and fatigue are most common. One of the important indexes for diagnosis is serum creatine kinase. Electromyography and skin/muscle biopsy are of great significance in the diagnosis of PM/DM. Anti-Jo-1 antibody positive, ANA positive, fever, cough, and Gottron's sign are major predictive factors for PM/DM with ILD. When elderly people have PM/DM, we should take active measures to exclude the possibility of malignant tumor combined with PM/DM.

Key words: Polymyositis/dermatomyositis; Interstitial lung disease; Serum creatine kinase; Anti-Jo-1 antibody

特发性炎性肌病(IIM)是一组以四肢近端肌肉受累为突出表现的异质性疾病,其中以多发性肌炎(PM)和皮肌炎(DM)最为常见。PM/DM常伴有全身性的表现,如乏力、厌食、体质量下降和发热等。具体而言,在皮肤上DM主要表现为眶周皮疹、戈登(Gottron)征、甲周病变等表现;在肌肉上对称性四肢近端肌无力是PM/DM的特征性表现。另外PM/DM还可累及其他脏器,如肺、心肌、消化道、肾脏等^[1]。PM/DM与恶性肿瘤的发生也有一定的联系^[2]。但PM/DM仍属于少见病,早期误诊率高,本文回顾性分析确诊为PM/DM的临床资料,旨在提高临床对PM/DM的正确诊断率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2012年12月至2017年1月贵州医科大学附属医院PM/DM病人临床资料,入组标准均符合PM/DM诊断标准^[3],即(1)四肢近端肌肉对称性无力;(2)肌肉活检符合肌炎组织病理学改变;(3)血清肌酶升高,尤以肌酸激酶(CK)和醛缩酶(FDA)升高最有意义,其次为乳酸脱氢酶(LDH)升高;(4)有特征性的肌电图改变:肌源性损害为时限短的多相运动单位和纤颤,以及异常的高频反复放电;(5)有特征性的皮损,即向阳疹(Heliotrope疹)和Gottron征。确诊PM应符合1~4条中的任意3条标准;可疑PM符合1~4条中的任意2条标准。确诊DM应符合第5条加1~4条中的任意3条;拟诊DM应符合第5条及1~4条中的任意2条;可疑DM应符合第5条及1~4条中的任意1条。共纳入40例病人,其中女性26例,男性14例,发病年龄(59.60 ± 13.03)岁,年龄范围为28~80岁。这些病人均以PM/DM为首发症状就诊于贵州医科大学附属医院,既往病史无特殊性。本研究经贵州医科大学附属医院医学伦理委员会批准,病人或近亲属均签署知情同意书。

1.2 检测指标 对40例PM/DM病人进行病例查阅,并整理临床资料,包括一般资料、临床表现、实验室检查、皮肤/肌肉病理活检、其他辅助检查等。

1.3 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较 PM/DM病人40例中女性26例,男性14例,女:男为1.5:1。发病年龄范围的28~80岁。以PM/DM伴发恶性肿瘤的年龄高危因素分界^[4],其中 < 40 岁者3例(7.50%), ≥ 40 岁者37例(92.50%)。

2.2 临床表现 40例PM/DM病人的临床表现如表1所示,可以看出PM/DM病人的临床表现多种多样,其中以皮疹、瘙痒、肌痛和肌无力最为常见。皮疹多以躯干四肢红斑及颈前V型斑多见。此外,还可见甲周红斑、Gottron征、雷诺现象、皮肤异色征、全身暗红斑等临床表现。

表1 PM/DM病人临床表现

临床表现	例数(%)	临床表现	例数(%)
Heliotrope疹	34(85.00)	雷诺现象	8(20.00)
乏力	34(85.00)	发热	6(15.00)
皮肤瘙痒	31(77.50)	体质量减轻	6(15.00)
躯干四肢红斑	28(70.00)	甲周红斑	5(12.50)
颈前V型斑	19(47.50)	咳嗽	5(12.50)
肌肉痛	19(47.50)	水疱 ^a	3(7.50)
Gottron征	18(45.00)	呛咳	3(7.50)
吞咽困难	14(35.00)	全身暗红斑	2(5.00)
关节痛	10(25.00)	声音嘶哑	2(5.00)
光敏感	9(22.50)	糜烂	1(2.50)
肌力Ⅱ级	5(12.50)	脱发	1(2.50)
肌力Ⅲ级	11(27.50)	皮肤异色征	8(20.00)
肌力Ⅳ级	18(45.00)	下蹲困难	8(20.00)
肌力Ⅴ级	6(15.00)		

注:a表示3例中2例伴有恶性肿瘤,分别为淋巴瘤和乳腺癌

2.3 实验室检查 40例PM/DM病人的相关实验室检查结果如表2所示。实验室检查主要以CK、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、LDH、 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高为主。

表2 PM/DM病人实验室检查结果

检查项目	例数(%)	检查项目	例数(%)
AST	29(72.50) ^a	C3	18(45.00) ^b
ALT	17(42.50) ^a	C4	19(47.50) ^b
LDH	33(82.50) ^a	血常规 白细胞	17(42.50) ^a
CK-MB	30(75.00) ^a	红细胞	17(42.50) ^b
CK	29(72.50) ^a	血小板	5(12.50) ^b
HBDH	29(72.50) ^a	尿常规 菌尿	13(32.50) ^c
IgG	15(37.50) ^a	血尿	4(10.00) ^c
	9(22.50) ^b	菌尿及血尿	2(5.00) ^c
IgA	12(37.50) ^a	粪便常规	3(7.50) ^d
	8(20.00) ^b	心肌标志物	18(45.00) ^a
IgM	14(35.00) ^a	红细胞沉降率	21(52.50) ^a
	4(10.00) ^b	肿瘤标志物	9(22.50) ^a
ANA	27(67.50) ^c	EB病毒	2(5.00) ^c
抗Jo-1抗体	8(20.00) ^c	HBV病毒	11(27.50) ^c
抗RO-52抗体	9(22.50) ^c		

注:a表示升高;b表示降低;c表示阳性;d表示隐血;IgG:免疫球蛋白G;IgA:免疫球蛋白A;IgM:免疫球蛋白M;ANA:抗核抗体;C3:补体C3;C4:补体C4;肿瘤标志物:癌胚抗原125(CA125)、甲胎蛋白(AFP)等肿瘤指标;EB病毒:人类疱疹病毒;HBV病毒:乙型肝炎病毒

2.4 辅助检查 40 例 PM/DM 病人均行常规心电图检查和胸片/胸部 CT 检查,12 例出现心电图异常,其中 9 例出现窦性心动过速,3 例出现 ST-T 改变。9 例窦性心动过速者中,心肌酶谱 5 项提示 8 例出现 CK 水平不同程度增高;1 例 CK-MB 未见增高;1 例 LDH 未见增高;4 例 AST 未见增高;5 例 ALT 未见增高。3 例出现 ST-T 改变者均有 CK 水平不同程度增高,其中心肌酶谱 1 例病人 ALT 未见升高;1 例 CK-MB 未见升高。40 例 PM/DM 病人中,16 例出现间质性肺病(ILD);33 例 PM/DM 病人行心电图检查,其中 28 例(84.85%)均出现不同部位的肌源性损害电生理改变;18 例病人行皮肤/肌肉活检,其中 15 例(83.33%)为阳性,结果显示皮肤/肌肉炎性改变符合“PM/DM”表现。

2.5 ILD 组和非 ILD 组病人的临床资料比较 在 16 例合并 ILD 的 PM/DM 病人中,临床症状以发热、咳嗽、Gottron 征较非 ILD 组多见,两组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);相关实验室检查中以抗 Jo-1 抗体阳性及 ANA 阳性较非 ILD 组多见,两组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 3。

表 3 ILD 组和非 ILD 组临床资料的比较

临床表现	ILD 组 (n=16)	非 ILD 组 (n=24)	χ^2 值	P 值
Heliotrope 疹	14	20	—	1.000
Gottron 征	12	6	—	0.003
颈前 V 型斑	9	10	0.819	0.366
躯干四肢红斑	12	16	—	0.729
皮肤异色征	3	5	—	1.000
甲周红斑	2	3	—	1.000
雷诺现象	4	4	—	0.690
肌痛	10	9	2.406	0.121
关节痛	4	6	—	1.000
下蹲困难	4	4	—	0.690
发热	5	1	—	0.029
咳嗽	5	0	—	0.007
吞咽困难	6	8	0.073	0.787
抗 Jo-1 抗体(+)	6	2	—	0.042
ANA(+)	14	13	—	0.040
CK 升高	12	17	—	1.000
IgG 升高	8	7	1.778	0.182
肿瘤标志物升高	4	5	—	1.000

注:—表示采用 Fisher 确切概率法,无检验统计量

2.6 PM/DM 与恶性肿瘤的关系 经相关检查及病理活检或随访确诊有 15 例(男性 7 例,女性 8 例)病人合并恶性肿瘤,其中发生于 PM/DM 之前 1 例,之后 5 例,与 PM/DM 同时发生 9 例。分别为淋巴瘤 5 例,鼻咽癌 3 例,宫颈癌 2 例,卵巢癌 2 例、乳腺癌、肺癌和胸腺瘤各 1 例(6.67%)。在肿瘤标志物升高

的 9 例病人中有 5 例合并肿瘤,其中 2 例卵巢癌病人均有癌胚抗原 125(CA125)升高,1 例还合并甲胎蛋白(AFP)升高,其余 3 例肿瘤标志物虽有升高,但与所患肿瘤种类无特殊关系。

3 讨论

PM/DM 是一种特发性炎症性肌病,是以肌无力、肌痛为主要临床表现的自身免疫性疾病,病人病灶常累及全身骨骼肌,导致病人出现全身性炎性肌肉病变,严重影响病人生活质量及生命安全^[5]。任何年龄均可发病,其中以中老年为发病年龄高峰,并且多见于女性病人。在本研究中,男女比例年龄为 1:1.5,并且 ≥ 40 岁的 PM/DM 病人人数占总发病人数的 92.50%。

PM/DM 病人的临床表现多种多样,以皮疹、瘙痒、肌痛和肌无力最为常见。除了这些 PM/DM 出现的典型皮损外,还应该要注意一些罕见的皮损,很少一部分病人皮肤受损后会呈现出鲜红色、棕红色或火红色,这被称为恶性红斑,当 PM/DM 病人出现这种皮损时则应高度怀疑发生恶性肿瘤的可能^[6]。尤其在女性 PM/DM 病人的受损皮肤上出现水疱或发生糜烂时,则应高度怀疑卵巢癌的发生可能^[7]。在本研究中,PM/DM 病人皮肤出现水疱症状的有 3 例,其中 2 例伴有恶性肿瘤,分别为淋巴瘤和乳腺癌,虽然未见相关文献所报道的伴发卵巢癌,但也证实了 PM/DM 病人皮肤伴有水疱可作为提示恶性肿瘤的一个重要标志。

血清肌酶是诊断 PM/DM 的重要指标之一。CK 在诊断 PM/DM 时敏感性高,并且与 PM/DM 的活动性密切相关,即 CK 通常在病情加重时升高,病情缓解时下降,因此在临床上 CK 是用于 PM/DM 检测的最常用指标^[1]。血清肌酶的升高程度一般与肌炎症状的严重程度相符,但也有个别病人的肌酶升高达正常的数倍乃至数十倍而 PM/DM 症状却很轻微。在本组 40 例 PM/DM 病人中出现血清肌酶升高主要以 CK、CK-MB、LDH、HBDH 及 ALT 和 AST 为主,但据文献^[1]报道,也有少数病人活动期 CK 水平可以正常,本研究中就有部分 PM/DM 病人的 CK 不升高,这可能就与少数病人正处于活动期有关。因此,在 PM/DM 的诊断中,不能过分地依赖 CK,而应该综合各项实验室检查指标。本研究中的 PM/DM 病人中也出现红细胞沉降率增快,C3 以及 C4 补体、抗 Jo-1 抗体、免疫球蛋白等异常情况,这些指标对于 PM/DM 的诊断也有一定指导意义。

PM/DM 主要累及横纹肌,多为对称性,常侵犯的肌肉为颈前屈肌和肢带肌,主要表现为吞咽困难、下蹲困难及关节痛等。肌肉炎症往往和皮疹的部位无

关。由我们的结果可以看出,肌电图和皮肤/肌肉活检的阳性率很高,在诊断 PM/DM 方面具有重要的临床意义。除此之外,还有相当一部分病人还可能出现心脏损害。心脏病变是 PM/DM 的死亡危险因素之一,但临床上 PM/DM 合并心脏病变病人明显心脏受累较为罕见,心脏症状临床表现较隐匿^[8]。

关于 PM/DM 合并心脏病变发生,本组病人病情都比较轻微,并无严重的心脏实质性损害。其原因可能是由于目前随着人们生活水平的不断提高,对自身健康的关心程度也进一步得到了提升,在 PM/DM 的初期便及时就医治疗,防止了心脏的进一步损害。由于 PM/DM 合并心脏病变时临床表现复杂多样,起病隐匿,预后差,且临床诊疗手段存在局限性,早期诊断困难。因此,临床针对 PM/DM 病人应早期行心电图、心脏彩色多普勒超声等检查,尽可能早期进行诊疗。

PM/DM 病人除了累及四肢近端肌肉及皮肤以外,肺部是最常受累的内脏器官之一。它的临床表现形式多种多样,而最常见的肺部表现是 ILD,它可在病程中的任何阶段出现,并且 ILD 是除了恶性肿瘤外第二大致死因素。本组 40 例 PM/DM 病人中,合并 ILD 者 16 例,发病率为 40%,符合 Chen 等^[9]所报道的 23.1%~65.0%。病人以发热、咳嗽、Gottron 征的发生率较高,因此,当病人出现上述症状时,要及时排查,积极干预,改善预后。有报道显示^[10]:关节炎/痛、抗 Jo-1 抗体阳性和发热一直以来都被认作是 PM/DM 合并 ILD 的重要预测因素,并成为 PM/DM 一个独立的亚群,称作抗合成酶综合征。本组病人中,8 例抗 Jo-1 抗体阳性,其中 6 例(75.0%)伴有 ILD,与 Connors 等^[11]报道一致。此外,ANA 阳性在两组之间差异有统计学意义。但是关节痛在两组之间差异无统计学意义,可能是由于病例少、地域或环境问题所导致。因此,本文结果表明发热、咳嗽及 Gottron 征及抗 Jo-1 抗体阳性、ANA 阳性可作为 PM/DM 合并 ILD 的主要预测因素,给临床早期诊断 ILD 提供重要的参考价值。

自 1916 年 Stertz 最初报道 PM 并发胃癌以来,关于 PM/DM 伴发恶性肿瘤的相关文献就屡有报道^[12]。PM/DM 伴发恶性肿瘤概率为 10%~50%,并且肿瘤的发生与性别和年龄有着密切的联系。PM/DM 合并恶性肿瘤的类型多种多样,可累及全身各个组织脏器,以鼻咽癌最为多见,尤其是在我国南方地区^[13]。文献[14]中,男性以肺癌、鼻咽癌,女性以乳腺癌、卵巢癌与 PM/DM 高度相关。本研究出现了多种类型的恶性肿瘤,分别为淋巴瘤、鼻

咽癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌等,以淋巴瘤(33.33%)和鼻咽癌(20.00%)发病率较高,文献[14]与之相符,男性以鼻咽癌、淋巴瘤,女性以宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌发病率较高。

综上所述,PM/DM 病人早期因临床症状多种多样、皮肤及肌肉的表现形式不典型,再加上其病情发生无特定的模式等因素常被临床医生所误诊,以致被分散至其他科室就诊,单学科的思维模式使该病的早期误诊率很高。因此,加强临床对该病非特异性皮损的认识、血清肌酶以及其他实验室结果的判读、肌电图和肌肉活检的检查部位的正确选择非常重要。而且当病人出现 PM/DM 且年龄较大时要积极完善相关检查(必要时可行全身 PET/CT 检查),排除恶性肿瘤合并 PM/DM 可能。

参考文献

- [1] 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(12): 828-831.
- [2] ZAMPIERI S, VALENTE M, ADAMI N, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link [J]. Autoimmun Reviews, 2010, 9(6): 449-453.
- [3] BOHAN A, PETER JB. Polymyositis and dermatomyositis [J]. N Engl J Med, 1975, 292(7): 344-347.
- [4] 蒋文瑞, 戴森华. 皮肌炎/多发性肌炎伴恶性肿瘤的相关性研究进展[J]. 江西医药, 2014, (9): 942-944.
- [5] 胡炳彦, 王金凤, 高振辉. 多发性肌炎/皮肌炎的现状研究[J]. 中外医疗, 2017, 36(1): 195-198.
- [6] 顾有守. 皮肌炎诊断和治疗进展[J]. 继续医学教育, 2007, 21(23): 39-41.
- [7] 孙振祥, 王继忠. 皮肌炎病因及诊断学研究进展(综述)[J]. 中国城乡企业卫生, 2010(5): 54-55.
- [8] 董建玲, 杨静, 邓代华, 等. 多发性肌炎/皮肌炎患者心脏损害的临床分析[J]. 华西医学, 2015, 30(9): 1613-1617.
- [9] CHEN YJ, WU CY, SHEN JL. Predicting factors of interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis [J]. Acta Derm Venereol, 2007, 87(1): 33-38.
- [10] RIDER LG, MILLER FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies [J]. JAMA, 2011, 305(2): 183-190.
- [11] CONNORS GR, CHRISTOPHER-STINE L, ODDIS CV, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? [J]. Chest, 2010, 138(6): 1464-1474.
- [12] 黄斌, 吕冬华, 柯孔良, 等. 皮肌炎或多发性肌炎伴发恶性肿瘤 222 例国内文献复习[J]. 临床荟萃, 2013, 28(7): 792-794.
- [13] 赵培珠, 李玉叶. 多发性肌炎/皮肌炎伴发恶性肿瘤的治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(7): 8-10.
- [14] AIRIO A, KAUTIAINEN H, HAKALA M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients [J]. Clin Rheumatol, 2006, 25(2): 234-239.

(收稿日期: 2017-03-05, 修回日期: 2017-05-21)