

皮肌炎并发恶性肿瘤一例

陈亚娟¹, 王玉忠^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院全科医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月8日; 发布日期: 2022年11月16日

摘要

特发性炎性肌病(IIMs), 简称肌炎, 以骨骼肌无力和慢性炎症为特征。其他器官也经常受累, 包括皮肤、心脏、胃肠道和肺。根据临床和组织病理学发现的差异, 已经确定了不同的IIM亚型, 传统上分为多发性肌炎(PM)、皮肌炎(DM)和散发性包涵体肌炎(sIBM)。其中皮肌炎(DM)是一种多因素慢性自身免疫性疾病, 具有特征性的皮肤变化, 累及不同器官系统, 包括肌肉、血管、关节、食管和肺, 其种常见的肌外表现包括各种心脏异常、间质性肺疾病(ILD)和恶性肿瘤。DM与特定的恶性肿瘤有很强的相关性, 包括卵巢癌、肺癌、胰腺癌、胃癌和结直肠癌。本文概述了皮肌炎的临床表现、治疗以及与恶性肿瘤的相关性。

关键词

特发性炎性肌病(IIMs), 皮肌炎(DM), 恶性肿瘤, 皮肤, 肌酶

A Case of Dermatomyositis Complicated with Malignant Tumors

Yajuan Chen¹, Yuzhong Wang²

¹Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Oct. 14th, 2022; accepted: Nov. 8th, 2022; published: Nov. 16th, 2022

Abstract

Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs), referred to as myositis, characterized by skeletal muscle weakness and chronic inflammation. Other organs are often involved, including skin, heart,

*通讯作者。

gastrointestinal tract and lungs. According to the different clinical and histopathological findings, different IIM subtypes have been identified, traditionally divided into multiple myositis (PM), dermatomyositis (DM) and sporadic inclusion body myositis (sIBM). Dermatomyositis (DM) is a chronic autoimmune disease, has the characteristic of skin changes, involving different organ systems, including muscles, blood vessels, joints, esophagus and lung, and its common muscle performances include a variety of cardiac abnormalities, interstitial lung diseases (ILD) and malignant tumor. DM is strongly associated with specific malignancies, including ovarian, lung, pancreatic, gastric and colorectal cancers. This article summarized the clinical manifestation, treatment of dermatomyositis and the correlation with malignant tumor.

Keywords

Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIMs), Dermatomyositis (DM), Malignant Tumor, Skin, Muscle Enzymes

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

患者男，70岁，因“体重减轻1月余”于2022年3月21日收治于济宁医学院附属医院全科医学科。患者近1月余无明显诱因出现体重减轻，约3千克，伴纳差，进食量较前减少约1/2，自诉吞咽困难，进食固体食物时需用水送服，流质食物尚可，伴有四肢疼痛，起初为双侧大腿疼痛，现自诉双肩部疼痛、双上肢抬举受限，面部、颈部可见红色皮疹。入院后查体：BP 152/73 mmHg，神志清，精神可，面、颈部可见散在红色斑疹、无渗出，双肺呼吸音清，无明显干湿性罗音。心律齐，心音可，各瓣膜听诊区无明显杂音。腹软，无压痛，肝脾肋下未及，肝肾区无叩痛，双上肢抬举受限，左髋关节至左大腿外侧可见长约15 CM 陈旧性斜行手术瘢痕，双下肢无水肿。入院后完善相关检查提示：2022-03-22，肝功肾功心肌酶血脂糖：天门冬氨酸氨基转移酶51 U/L，总蛋白51.6 g/L，白蛋白(溴甲酚绿比色法)31.5 g/L， γ -谷氨酰基转移酶9 U/L，肌酸激酶499 U/L，肌酸激酶同工酶MB 10.47 ng/ml，乳酸脱氢酶503 U/L， α -羟丁酸脱氢酶393 U/；D-二聚体(FEU) 1.91 mg/L；神经元特异性烯醇化酶测定(NSE)：27.490 ng/ml；抗核抗体测定定量：核颗粒型1:100；血管炎五项、抗核抗体谱测定、抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP 抗体)测定、尿常规检查加沉渣、粪便沉渣分析+隐血试验、甲胎蛋白测定、鳞状细胞癌相关抗原测定、癌胚抗原测定、CA125、CA199 测定、总前列腺特异性抗原测定、甲功三项、细胞角蛋白19片段测定、游离前列腺特异性抗原测定、糖化血红蛋白测定、免疫球蛋白定量测定、补体活性测定、电解质、风湿三项未见明显异常。肌电图示：左三角肌、右胫前肌呈肌源性损害，轻收缩右第一骨间肌时限缩短，余未见明显异常，结果请结合临床。2022-03-23，PET/CT 全身显像：1) 所示全身肌肉弥漫性轻度代谢增高，考虑皮肌炎可能性大，请结合临床；2) 左肺少许斑片影，轻度代谢增高，考虑炎性病变，建议治疗后复查；3) 食管下段旁增大淋巴结，代谢增高，炎性淋巴结可能，建议定期随诊复查；4) 双肺上叶局限性肺气肿；左肺少许慢性炎症；左肺上叶舌段支气管局部扩张；5) 右肺上、下叶实性微小结节，无代谢增高，建议随诊观察；6) 心腔密度减低，考虑贫血所致；主动脉壁、主动脉瓣及冠状动脉壁多发钙化灶；7) 胃窦部胃壁显示增厚，无代谢增高，考虑炎性病变；8) 肝左叶小囊肿；肝顶钙化灶；9) 右侧腮腺区小结节，代谢增高，腺瘤可能，请结合超声检查；10) 右侧上牙槽代谢增高灶，考虑炎性病变，建议口腔

专科检查：11)、前列腺钙化灶；12)、左侧髋关节置换术后改变；13)、双侧半卵圆中心、基底节区及放射冠区多发腔隙性脑梗塞灶；脑萎缩改变。外送肌炎谱均阴性。治疗上给予甲泼尼龙(国药集团容生制药有限公司，40 mg 国药准字 H20030727) 200 mg，每日 1 次，连用 5 天，后改为醋酸泼尼松片(山东鲁抗辰欣药业有限公司，国药准字 H37021900) 70 mg，每日 1 次，每周减 1 片。给予静注人免疫球蛋白(pH4)(华兰生物工程股份有限公司，国药准字 S10970032) 20 g，每日 1 次，连用 3 天，停用该药后加用甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司，国药准字 H31020644)，10 mg，每周 1 次。病情好转出院。

出院后患者规律于风湿免疫科门诊随诊，时间分别为：

2022-04-14，2022-05-12 复查心肌酶、血常规 + CRP、血沉、肝功、免疫球蛋白定量大致正常。

2022-07-21，复查指标提示：心肌酶：CK-MB 14.05 ng/ml，乳酸脱氢酶 2242 U/L， α -羟丁酸脱氢酶 1315 U/L， γ -谷氨酰基转移酶 1326 U/L，碱性磷酸酶 555 U/L，肌酸激酶 474 U/L。CRP 31.82 mg/L。血沉 17 mm/H。血常规正常。肝功：ALT 109.8 U/L，AST 175 U/L，TP 64.9 g/L，ALB 36.2 g/L。

2022-07-30，患者因“腹痛、腹胀 7 天”就诊于我院急诊门诊，完善辅助检验提示：肝功 ALT 186.5 U/L，AST 335 U/L，TBIL 104.2 mmol/L，DBIL 87.9 mmol/L，IBIL 16.3 mmol/L，TP 58 g/L，ALB 33.9 g/L。心肌酶：CK-MB 21.9 ng/ml，乳酸脱氢酶 2696 U/L， α -羟丁酸脱氢酶 1644 U/L， γ -谷氨酰基转移酶 1536 U/L，碱性磷酸酶 566 U/L，肌酸激酶 596 U/L。因病情重遂收入消化内科，入院后辅助检查：B 型钠尿肽测定 149 pg/ml；心肌损伤标记物：肌酸激酶同工酶 9.50 ng/ml，肌红蛋白 125.60 ng/ml，高敏肌钙蛋白 I 0.0344 ng/ml；神经特异性烯醇化酶 > 370.000 ng/ml；细胞角蛋白 19 片段测定 72.840 ng/ml；甲功三项：游离三碘甲状腺原氨酸 2.01 pmol/L，游离甲状腺素 9.98 pmol/L，促甲状腺激素 4.83 mIU/L；鳞状上皮细胞癌相关抗原 2.2 ng/ml；凝血常规 + D-二聚体测定：凝血酶时间 21.0 S，血浆纤维蛋白原 1.7 g/L，D-二聚体(FEU) 11.37 mg/L；血脂：甘油三酯 1.75 mmol/L，高密度脂蛋白胆固醇 0.86 mmol/L；钾、钠、氯、二氧化碳结合力：钠 130 mmol/L，氯 97 mmol/L，碳酸氢盐 21.7 mmol/L；肾功： β 2 微球蛋白 4.34 mg/L，半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 2.00 mg/L；CA19-9 142.11 U/ml；TPSA、FPSA/TPSA、游离前列腺抗原、AFP、CEA 正常。全腹部 CT 直接增强扫描 + 胸部 CT 直接增强扫描(双源 CT)，1) 肝内多发低密度、腹腔多发肿大淋巴结；考虑肿瘤性病变，转移瘤可能性大，建议进一步 MRI 平扫及增强检查；2) 腹膜增厚、腹腔内脂肪间隙模糊、腹盆腔大量积液；3) 升结肠局部管壁较厚；4) 肝内钙化灶，胆囊内密度增高；5) 胰腺钩突后方囊状低密度，囊肿可能，建议必要时进一步 MRI 检查；6) 食管裂孔疝；腰 5 左侧峡部裂并椎体前滑脱(I°)，左髋关节置换术后改变；7) 双肺上叶局限性肺气肿；8) 双肺多发炎症可能，建议治疗后复查；9) 双侧胸腔积液，合并右肺下叶部分肺膨胀不全；10) 主动脉及冠状动脉壁钙化；11) 右侧第 2、7、8、10、11 形态欠规整建议必要时结合 PET-CT 检查全身情况。于 2022-07-31 开始应用甲泼尼龙(国药集团容生制药有限公司，40 mg 国药准字 H20030727) 40 mg，每日 1 次。患者 2022-08-02 感心慌、憋喘，完善心电图提示 1)、异位节律，2)、阵发性室上性心动过速，3)、ST-T 改变。急查心肌损伤标记物提示：CK-MB 36.80 ng/ml，给予加用琥珀酸美托洛尔(阿斯利康制药有限公司，国药准字 J20150044) 23.75 mg，每天 1 次，并转入急诊监护室。入室后立即给予面罩吸氧、心电监护，心电监护示窦性心律，心室率 83 次/分，血压 100/66 mmHg，指脉氧 97%，血气分析：血液酸碱度 7.30，二氧化碳分压 33 mmHg，氧分压 109 mmHg，血红蛋白 112 g/L，血糖 4.20 mmol/L，乳酸 15.3 mmol/L，细胞外剩余碱-10.2 mmol/L，碳酸氢盐 16.2 mmol/L，钠 125.00 mmol/L，钾 5.80 mmol/L；2022-08-03，肝功：丙氨酸氨基转移酶 885.0 U/L，天门冬氨酸氨基转移酶 1820 U/L，白蛋白(溴甲酚绿比色法) 25.9 g/L，总胆红素 162.3 umol/L，结合胆红素 109 umol/L，非结合胆红素 19 umol/L；肌酐 + 尿素氮：肌酐(酶法) 152.5 umol/L，尿素 13.23 mmol/L；患者家属要求自动出院，并出院当天于家中死亡。

2. 讨论

研究背景：皮肌炎与特定的恶性肿瘤有很强的相关性，包括卵巢癌、肺癌、胰腺癌、胃癌和结直肠癌。大约 15% 的成年皮肌炎患者，尤其是 40 岁以上的患者，要么已经有恶性肿瘤，要么将来会发展为恶性肿瘤。青少年皮肌炎患者患白血病和淋巴瘤的风险增加了 16 倍。随着研究的进展，皮肌炎合并肿瘤的病例备受重视，因此皮肌炎的诊断以及合并肿瘤筛查也成为了重点。

皮肌炎(Dermatomyositis)是一种特发性炎症性肌病，临幊上异质性强，诊断困难[1]。具有特征性的皮肤变化，累及不同器官系统，包括皮肤、肌肉、血管、关节、食管和肺[2]。一个明确的诊断需要以下 4 个或以上的标准：对称近端肌肉乏力、血清肌酶水平升高、特征性肌电图改变、特征性肌肉活检改变，以及典型的皮肤病变[3]，其典型的皮肤病变主要包括哥特朗丘疹，哥特隆征，V 征或披肩征，角化过度、鳞屑和手掌水平裂，爪周毛细血管扩张，颧部皮疹，角质层厚变形[4]。皮肌炎首发症状表现不一，临床症状轻重不同，容易出现漏诊和误诊，本例患者起初表现为全身肌肉疼痛，因诊断困难，需要排除疾病较多，如风湿性多肌痛、纤维肌痛综合征、肿瘤骨转移等疾病，故该患者多次就诊于各科门诊均未明确诊断，造成延误治疗。现综合分析该患者临床表现，该患者有以上 5 个诊断标准中的近端肌肉乏力(表现为吞咽困难，上臂肌肉受累致上肢抬起困难，股四头肌受累致下蹲困难)、肌酶升高、特征性肌电图(肌电图提示肌源性损害)、典型皮肤病变等 4 个诊断标准，故诊断上符合。目前肌肉磁共振成像(mri)可以评估肌肉炎症或萎缩的存在，肌肉活检是进行诊断的重要工具[5]，除此之外，肌炎谱检查可以明确皮肌炎的种类和预后。该病的疾病特异性自身抗体，如抗 mi-2 抗体、抗 mda 5 抗体、抗 tif1-γ 抗体等均有报道[6]。

皮肌炎的发病机制尚不明确，但目前的研究表明为炎症过程的触发，主要触发因素是补体系统成分的激活和沉积，使内皮的自身抗体和免疫球蛋白沉积在内皮壁上导致末端补体成分的激活，引起肌内毛细血管溶解，导致血管损伤，导致肌肉缺血，进一步激发炎症过程[7]。肌炎发病机制的最大进展之一是发现这些患者体内有针对核或胞质自身抗原的自身抗体。Anti-Mi-2、Anti-TIF1γ、Anti-NXP2、Anti-SAE 和 Anti-MDA5 是最常见的皮肌炎自身抗体[8]。其中 Anti-Mi-2 阳性提示点状指甲周围出血发病率增加；Anti-TIF1γ 阳性、Anti-NXP2 阳性提示恶性肿瘤发病率增加，且后者提示皮肤钙质沉着，肌肉挛缩、萎缩、近端肌无力和肌肉痉挛发病率增加；Anti-SAE 阳性提示吞咽困难发病率增加；Anti-MDA5 阳性提示患者肺间质性疾病发病率增加[8][9][10]。

皮肌炎根据受累器官不同选择的治疗方案也不同，若仅为肌肉受累，可接受的起始剂量为 0.5~1 mg/kg/天的强的松或泼尼松龙，持续至少 1 个月，预防疾病复发通常需要长期治疗(6~12 个月)；若多器官受累，可能需要脉冲静脉注射皮质类固醇治疗，通常起始剂量为 1 mg/天，连续 3 天，然后开始长时间高剂量口服皮质类固醇。常规免疫调节剂和免疫抑制剂(如甲氨蝶呤、环孢霉素、硫唑嘌呤和霉酚酸酯)是有效的类固醇保留剂。使用低剂量甲氨蝶呤(7.5 至 20 mg/周)可能是治疗糖尿病皮肤临床表现的有效方法。静脉注射免疫球蛋白(IVIG)也可用于难治性患者的治疗。通常，使用 2~5 天内 2.0 g/kg 的剂量。该患者表现为皮肤、肌肉、胃肠道等多器官的受累，故治疗上给予甲泼尼龙联合免疫球蛋白、甲氨蝶呤共同治疗，且治疗后症状明显缓解[2][4][6]。

与正常人群相比，皮肌炎患者发生恶性的风险增加了 6~12 倍。Gottron 征、典型的面心红斑以及上臂和/或前臂的典型红斑、年龄大于 50 岁、口咽肌肉组织受累等表现均提示癌症相关性皮肌炎的可能性增加[11]，结合该患者病例特点，该患者发病年龄为 50 岁，且有口咽肌受累的吞咽困难表现，有典型的面心性红斑等表现，为恶性肿瘤高危因素，而在男性中，呼吸系统和泌尿生殖系统肿瘤是最常见的肿瘤[12]，且患者肺部肿瘤标记物指标明显升高，故早期给予该患者积极排查肿瘤，但该患者完善 PET/CT 未见明显肿瘤迹象，故给予药物治疗，且治疗后患者肌无力、皮疹、吞咽困难、纳差等症状明显缓解，且

化验指标肌酶明显下降，但皮肌炎与恶性肿瘤有很强的相关性[4]，并被认为是一种副肿瘤现象，在诊断后的第一年发病率最高[13]，所以第一年应积极随访早期筛查肿瘤[14]，故患者明确诊断3个月后门诊随访复查时出现肿瘤转移至肝脏多发转移，治疗效果欠佳，患者家属最终放弃治疗，并于家中死亡。多个研究表明，与皮肌炎相关的恶性肿瘤中，其中最常见的主要是卵巢、支气管、结直肠、胃、非霍奇金淋巴瘤、乳房、颈部、胰腺、食管、膀胱和肾脏恶性肿瘤[15][16][17]。抗转录中介因子1y(anti-TIF-1y)和抗核基质蛋白2(anti-NXP-2)与恶性肿瘤风险增加相关[16][18]。皮肌炎患者早期临床症状表现不一，不容易诊断且容易延误治疗，且该病与恶性肿瘤存在很强相关性，早期诊断、治疗并积极筛查肿瘤至关重要。本例患者虽给予明确诊断及治疗，但后期复查过程中未及时筛查肿瘤，且复查时间间隔较长，造成病情进展迅速，最终导致患者死亡。我们在此建议明确诊断为皮肌炎的患者，特别是anti-NXP-2、anti-TIF-1y阳性的患者，应在确诊1年内频繁随访复查、积极筛查肿瘤，早期诊断并治疗，避免病情进展过快而影响治疗。

参考文献

- [1] DeWane, M.E., Waldman, R. and Lu, J. (2020) Dermatomyositis: Clinical Features and Pathogenesis. *American Academy of Dermatology*, **82**, 267-281. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.1309>
- [2] Bogdanov, I., Kazandjieva, J., Darlenski, R. and Tsankov, N. (2018) Dermatomyositis: Current Concepts. *Clinics in Dermatology*, **36**, 450-458. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.003>
- [3] Chu, L.L. and Rohekar, G. (2019) Dermatomyositis. *Canadian Medical Association Journal*, **191**, E340. <https://doi.org/10.1503/cmaj.180947>
- [4] Findlay, A.R., Goyal, N.A. and Mozaffar, T. (2015) An Overview of Polymyositis and Dermatomyositis. *Muscle & Nerve*, **51**, 638-656. <https://doi.org/10.1002/mus.24566>
- [5] Maraví, T.Z., Burgos, P.I. and Prieto-González, S. (2020) Manifestaciones Clínicas y Anticuerpos Asociados y Específicos de Miositis en 15 Pacientes Chilenos con Dermatomiositis: Serie Clínica en un Centro Universitario [Clinical Manifestations and Antibody Profile in 15 Patients with Dermatomyositis]. *Revista médica de Chile*, **148**, 160-167. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872020000200160>
- [6] Kume, A., Kashiwakuma, D., Kubodera, A., et al. (2021) Monoclonal B-Cell Lymphocytosis Exacerbated by Prednisolone Therapy for Dermatomyositis. *Internal Medicine*, **60**, 2853-2858. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6956-20>
- [7] Leung, A.K.C., Lam, J.M., Aloabida, S., Leong, K.F. and Wong, A.H.C. (2021) Juvenile Dermatomyositis: Advances in Pathogenesis, Assessment, and Management. *Current Pediatric Reviews*, **17**, 273-287. <https://doi.org/10.2174/1573396317666210426105045>
- [8] Pinal-Fernandez, I. and Mammen, A.L. (2018) Dermatomyositis Etiopathogenesis: A Rebel Soldier in the Muscle. *Current Opinion in Rheumatology*, **30**, 623-629. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000540>
- [9] Bolko, L., Gitiaux, C. and Allenbach, Y. (2019) Dermatomyosites Nouveaux Anticorps, Nouvelle Classification. [Dermatomyositis: New Antibody, New Classification]. *Medical Sciences (Paris)*, **35**, 18-23. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019178>
- [10] Bodoki, L., Nagy-Vincze, M., Griger, Z. and Dankó, K. (2015) Dermatomyositisspezifische Antikörper [Dermatomyositis-Specific Antibodies]. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **74**, 363-369. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1524-7>
- [11] Lauinger, J., Ghoreschi, K. and Volc, S. (2021) Characteristics of Dermatomyositis Patients with and without Associated Malignancy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **19**, 1601-1611. <https://doi.org/10.1111/ddg.14566>
- [12] Udkoff, J. and Cohen, P.R. (2016) Amyopathic Dermatomyositis: A Concise Review of Clinical Manifestations and Associated Malignancies. *American Journal of Clinical Dermatology*, **17**, 509-518. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0199-z>
- [13] Orton, C., Topham, C. and Madigan, L.M. (2022) Paraneoplastic Dermatomyositis. *The American Journal of Medicine*, **135**, 969-971. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.01.016>
- [14] Schlecht, N., Sunderkötter, C., Niehaus, S. and Nashan, D. (2020) Update on Dermatomyositis in Adults. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **18**, 995-1013. <https://doi.org/10.1111/ddg.14267>

- [15] Gkegkes, I.D., Minis, E.E. and Iavazzo, C. (2018) Dermatomyositis and Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Irish Journal of Medical Science*, **187**, 615-620. <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1716-7>
- [16] Tripathi, R. and Fernandez, A.P. (2021) Characteristics of Hospitalized Dermatomyositis Patients with Underlying Malignancy: A Nationally Representative Retrospective Cohort Study. *Archives of Dermatological Research*, **313**, 473-482. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02127-5>
- [17] Garg, T., Sanke, S., Chander, R., Agarwal, M., Agarwal, K. and Kumar, A. (2017) A Case of Dermatomyositis with Underlying Unusual Malignancy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, **83**, 473-476. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02127-5>
- [18] Lau, L., Huang, L., Fu, E., Tan, T.C., Kong, K.O. and Lim, M.Y. (2021) Nasopharyngeal Carcinoma in Dermatomyositis. *Clinical Otolaryngology*, **46**, 1082-1088. <https://doi.org/10.1111/coa.13764>