

儿童特发性炎症性肌病1例

陈 椰*, 蔡晓懿

广州市妇女儿童医疗中心肾内科, 广东 广州

收稿日期: 2022年10月22日; 录用日期: 2022年11月22日; 发布日期: 2022年11月30日

摘 要

目的: 提高对儿童特发性炎症性肌病的认识。方法: 分析1例特发性炎症性肌病患儿的临床特点、病理改变及诊疗经过。结果: 患儿, 女, 9岁, 以横纹肌溶解起病, 临床表现为双下肢肌痛、肌无力, 血清肌酸激酶、肌红蛋白明显升高; 肌电图提示为肌源性损害; 肌活检病理表现为肌纤维局灶溶解坏死, 未见明显炎细胞浸润; 基因检测未发现致病基因。经激素及免疫抑制剂治疗后康复。结论: 儿童免疫介导的坏死性肌病呈不典型肌炎病理改变, 需与遗传性肌病鉴别, 激素联合免疫抑制剂及IVIG是治疗的有效方法。

关键词

特发性炎症性肌病, 免疫介导的坏死性肌病, 他克莫司, 儿童

A Case with Idiopathic Inflammatory Myositis in Children

Ye Chen*, Xiaoyi Cai

Department of Nephrology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Guangdong

Received: Oct. 22nd, 2022; accepted: Nov. 22nd, 2022; published: Nov. 30th, 2022

Abstract

Objective: To improve our understanding to idiopathic inflammatory myositis (IIM) in children. **Methods:** The clinical characteristics, pathologic change and treatment process were analyzed in a pediatric patient with idiopathic inflammatory myositis. **Results:** A 9-year-old girl. Proteinuria was the first symptom at onset, she had muscle pain and amyasthenia of double limbs, laboratory tests suggested creatine kinase and myoglobin increased significantly. Electromyogram test showed

*通讯作者。

myogenic lesion. Muscle biopsy showed focal dissolution of necrotic fibers, no obvious inflammatory infiltrates. No pathogenicity gene was found. The patient recovered after the combination therapy of corticosteroid and immunosuppression. Conclusions: The differential diagnosis between immunemediated necrotizing myopathy and genetic muscle disease in children is important for the atypical pathologic change in immunemediated necrotizing myopathy. The combination of corticosteroid with immunosuppressive medications and intravenous immunoglobulins is effective.

Keywords

Idiopathic Inflammatory Myositis, Immunemediated Necrotizing Myopathy, Tacrolimus, Children

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

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myositis, IIM)是一组病因未明的以四肢近端肌无力为主的骨骼肌非化脓性炎症性疾病。该病以横纹肌纤维变性、坏死及炎性细胞浸润为特征。国外报道其发病年龄有两个高峰, 10~15岁和45~60岁, 男女之比为1:3 [1]。通过对我科收治的1例IIM患儿诊疗过程的分析, 旨在提高临床医生对这类自身免疫性疾病的认识。

2. 临床资料

患儿, 女, 汉族, 2010年8月出生。

2019年5月因“咳嗽10余天, 双下肢疼痛、行走受限4天, 血尿1天”入院。患儿入院10余天前出现咳嗽, 干咳为主, 病初有发热, 在当地诊所就诊, 予静滴药物(具体不详)治疗2~3天, 患儿热退未再发热, 仍有咳嗽, 12/5至当地就诊, 予口服氨酚伪麻那敏、小儿解感颗粒, 丙卡特罗等治疗, 咳嗽无好转。4天前患儿出现双下肢疼痛, 不愿行走, 再次至当地医院就诊, 查天门冬氨酸氨基转移酶AST 2276 U/L, 肌酸激酶同工酶CK-MB 1921 U/L, 肌酸激酶CK 101740 U/L, 住院予护肝、营养心肌治疗, 1天前出现血尿, 次日转X院治疗, 拟“1) 横纹肌溶解症 2) 支气管炎”收入科。患儿自起病起来, 精神反应一般, 胃纳一般, 大便正常, 解淡红色尿液。体重无明显变化。

患儿系G6P4, 足月剖宫产, 无产伤及窒息史, 出生体重2.65 kg。无肾脏病病史。父母均体健, 非近亲结婚, 家族成员中无类似疾病病史。

入院查体: T 36.5℃, P 96次/分, R 20次/分, BP 92/68 mmHg, 体重20 kg。神清, 精神、反应好。皮肤粘膜无苍白或黄染, 未见皮疹及皮下出血点。全身浅表淋巴结未触及肿大。咽无充血, 双侧扁桃腺无肿大。双肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音。心率律齐, 心音有力, 未闻及心脏杂音。腹部平软, 无压痛、反跳痛, 肝脾肋下未及, 肾区无叩击痛。双上肢近端肌力III级、远端肌力IV级, 双下肢近端肌力II~III级、远端肌力IV级; 双上肢肌张力正常, 双下肢肌张力增高, 活动受限, 腱反射正常, 肢端暖, 足背动脉搏动有力, CRT 2s。

患儿入院后查: 血常规: 白细胞 $7.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比41%, 血红蛋白141 g/L, 血小板 $477 \times 10^9/L$ 。尿液分析: 比重1.014, 蛋白阴性, 红细胞0.00个/uL。血肌酸激酶CK 24850 U/L, 肌酸激酶同

工酶 CK-MB 1148 U/L, 肌红蛋白 2427 U/L, 丙氨酸氨基转移酶 ALT 1210 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 AST 849 U/L, 乳酸脱氢酶 LDH 4570 U/L。肌炎抗体谱: 抗 SRP 抗体(+), 抗 TIF1 γ 抗体(+), 余阴性。自身抗体检测: 抗核抗体阳性(+)胞浆型, 抗线粒体抗体阳性(+)。甲状腺过氧化物酶抗体 362.60 U/mL, 甲状腺球蛋白抗体 313.00 U/mL。甲状腺素水平正常。EB 六项: EBV 壳抗原 CA-IgG 阳性, EBV 核抗原 NA-IgG 阳性, EB 病毒 IgG 抗体高亲合力阳性。EB-DNA、CMV-DNA、单疱病毒 DNA、肝寄生虫全套 IgG 抗体、输血前四项、戊肝抗体、咽拭子一般细菌培养、血气 + 电解质、血氨、免疫 6、淋巴细胞绝对计数未见明显异常。心脏彩超: 大致正常心动图。2019.06.03 小腿 MR: 1) 左侧小腿肌肉、肌肉间隙弥漫性异常信号影; 2) 扫描野内右小腿肌肉亦可见片状异常信号。2019.06.12 肌电图: 肌源性损害(活动期)。予阿莫西林克拉维酸抗感染、磷酸肌酸钠、还原性谷胱甘肽、促肝细胞生长素、瑞安吉、辅酶 Q10 护肝及肌营养治疗, 患儿肌痛缓解, 肌力好转、肌酶下降不明显。2019.06.06、06.07 行血浆置换治疗, 加用激素 1 mg/kg 口服。2019.06.19~06.21 甲强龙 10 mg/kg \times 3 d 冲击治疗, 复查肌酶较前下降, 但有反复波动, 肌力好转不明显; 建议行肌活检明确诊断, 家属表示暂不考虑出院。

出院后患儿仍不能下蹲、不能爬楼梯; 行走、抬物可, 力量欠佳, 遂于 2019.06 再次住院行肌活检(左小腿), 病理结果: 光镜 HE 染色见肌间纤维结缔组织显著水肿, 未见明显增生。肌纤维大小轻度不均, 直径 15~55 μ m, 可见散在、小簇分布的小角状萎缩肌纤维, 未见核聚集, 偶见个别核内移, 比例 < 3%。可见散在少许嗜酸性高收缩肌纤维, 部分肌纤维显著水肿, 肌纤维内结构崩解, 可见个别吞噬、再生肌纤维。肌间小血管扩张, 未见明显炎细胞浸润。NADH 染色呈浅染, 两型肌纤维镶嵌分布。NSE 染色见局灶坏死、吞噬肌纤维深染。MGT 染色、SDH 染色、COX 染色、ORO 染色、PAS 染色未见明显异常。免疫组化: F-myosin、S-myosin 见两型肌纤维镶嵌分布; Dysferlin 肌膜肌纤维内表达大致均匀; Desmin 肌纤维内表达大致均匀; MHC-1 肌膜(+); MAC 肌膜(+); CD68 血管周围、肌纤维间隙散在少许(+); CD4 个别(+); CD8 个别(+); CD79 α (-); MxA(-); α -sarco、 β -sarco、 γ -sarco、 δ -sarco、Dys-N、Dys-C、Dys-R 肌纤维膜均匀表达, caveolin-3、calpain-3 肌纤维内均匀(+)。电镜下见部分肌原纤维排列紊乱, 局部见肌原纤维撕裂、溶解、肌节消失, 余未见特异超微结构病理改变。血清抗 SRP 抗体、抗 TIF1 γ 抗体阳性。全外显子基因检测未发现明显致病基因。入院后继续予激素 1 mg/kg 口服, 同时予磷酸肌酸钠、还原性谷胱甘肽、促肝细胞生长素、瑞安吉、辅酶 Q10、东维力、三维 B 等肌营养治疗, 病情好转出院。2019.08 予丙种球蛋白(400 mg/kg/天, 连用 5 天, 总量 2 g/kg)静滴治疗, 同时将激素加量至 2 mg/kg, 复查血 CK 1860 U/L, CKMB 402 U/L, 患儿可自行行走, 上下台阶欠稳。后患儿肌力逐渐改善, 至 2019.09 可自行上下台阶, 但仍不能下蹲。2019.10 患儿出现腰痛, 复查 MRI: 1) L2-4 椎体上缘略微凹陷, 椎体上分横线骨髓水肿, 考虑轻度压缩性骨折。2) 左侧腓肠肌及右侧腓肠肌头弥漫性长 T2 信号, 左小腿后外侧局部皮下软组织水肿。因患儿出现压缩性骨折, 遂将激素减量至 0.75 mg/kg。2019.11、12 分别行丙种球蛋白第二次及第三次治疗(2 g/kg), 患儿可下蹲, 但下蹲后起立时需扶站, 因激素不宜加量, 遂于 2019-12 加用他克莫司治疗(起始剂量为 1.5 mg q12h, 后根据血药浓度调整剂量)。2020.01、02、03、05 分别行第四至七次丙种球蛋白治疗(2 g/kg), 2020.03 激素调整 0.5 mg/kg, 后激素逐渐减量, 患儿肌力渐恢复正常, 可自行下蹲起立, 可跳舞, 2020.05 复查血清肌酸激酶、肌红蛋白水平等降至正常。2020.07 停用激素及免疫抑制剂。停药后随访至 2021 年 12 月, 患儿病情稳定未复发, 可正常生活、上学。

3. 讨论

IIM 的发病原因目前多认为是在遗传易感的基础上, 由感染或非感染因素诱发而引起机体免疫异常导致的疾病。2004 年欧洲神经肌肉疾病中心(European Neuromuscular Centre, ENMC)和美国肌病研究协作组织提出的诊断标准(ENMC 标准)将 IIM 分为 5 类: 多发性肌炎(polyomyositis, PM)、皮肌炎(dermatomyositis,

DM)、包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM)、非特异性肌炎(nonspecific myositis, NSM)和免疫介导的坏死性肌病(immunemediated necrotizing myopathy, IMNM) [2]。IMNM 是指亚急性或慢性起病的近端肌无力、肌酸激酶异常升高和肌电图呈肌源性改变, 但病理学检查可见大量肌纤维坏死而炎症浸润很少见或无炎性细胞浸润, 因此需要与遗传性或代谢性因素引起的肌病相鉴别。该患儿以横纹肌溶解表现起病, 起病前有呼吸道感染史, 临床表现为双下肢近端肌无力、肌痛, 实验室检查见肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌红蛋白明显升高, 肌活检显示肌纤维局灶溶解坏死, 无明显炎性细胞浸润, 倾向考虑为非炎性肌病。患儿前期使用激素治疗有一定效果, 但症状改善较慢, 肌酸激酶水平仍较高, 所以曾考虑是否为遗传或代谢因素所致肌病, 遂进一步行基因检测。结果未发现与肌病相关的致病基因, 后续加用了免疫抑制剂及丙球定期冲击治疗后, 症状逐渐好转, 肌酸激酶及肌红蛋白逐渐降至正常。患儿治疗周期较长, 从起病到痊愈停药约 14 个月。

IIM 患者体内可检测到高水平的自身抗体, 如肌炎特异性抗体(myositis specific antibody, MSA), 最常见的是 Jo-1 抗体。该患儿抗 Jo-1 抗体阴性, 抗 SRP 抗体、抗 TIF1 γ 抗体阳性, 抗 SRP 抗体阳性的患者常表现为急性发作的严重肌炎, 可出现类似肢带型肌营养不良或横纹肌溶解的临床表现, 且常伴有心脏受累; 病理表现为广泛的肌纤维坏死, 无或较少炎症细胞浸润, 有学者将抗 SRP 抗体作为特异性免疫介导性坏死性肌病的标志性抗体[3]; 抗 SRP 抗体阳性者对单一激素治疗反应不佳, 需加用免疫抑制剂, 该患儿早期经血浆置换、激素治疗后病情有所缓解, 但肌酶及肌红蛋白水平有反复, 后加用其它免疫抑制方案后逐渐恢复正常。IIM 常伴发其他自身免疫性疾病, 如桥本甲状腺炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化病等, 大部分患者抗核抗体阳性[4]。该患儿除肌炎特异性抗体外, 抗核抗体、抗体抗线粒体抗体、甲状腺过氧化物酶抗体及甲状腺球蛋白抗体均阳性, 但没有相关疾病的临床表现。

激素是治疗 IIM 的首选药物, 起始剂量为泼尼松 1~2 mg/kg/d, 当常规剂量治疗无效或恶化时可加用大剂量甲泼尼龙冲击及二线药物, 常用的二线药物有硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素等。该患儿使用激素 1 mg/kg/d 口服及冲击治疗效果不理想, 加大激素用量至 2 mg/kg/d 后又出现了明显的副作用, 所以在治疗上降低了激素用量并加用了二线药物。他克莫司与环孢素同属钙调蛋白磷酸酶抑制剂类药物, 肾脏的毒副作用较环孢素低, 该患儿服用他克莫司期间无明显不良反应, 临床症状逐渐改善。静脉注射免疫球蛋白(intravenous immune globulin, IVIG)已被广泛用于辅助治疗, 对于复发性和难治性 IMM 患者联合应用激素、免疫抑制剂和 IVIG 比激素联合免疫抑制剂治疗效果更好[5]。IVIG 治疗后肌力改善的维持时间常为 4~8 周, 所以需定期给药。该患儿自 2019-11 开始至 2020-4 坚持每月 IVIG, 收到了良好的效果。

通过对本例 IMM 患儿诊疗的分析, 提高了我们对自身免疫性肌炎的认识, 尤其是免疫介导的坏死性肌病, 病情进展缓慢, 肌活检呈不典型肌炎病理改变, 主要表现肌纤维坏死, 炎症细胞浸润少见甚至无炎性细胞浸润, 对一线免疫抑制治疗效果不佳, 常易误诊为遗传及代谢性疾病所致的非炎性肌病[6]。临床上可根据患儿的病史、自身抗体水平、对免疫治疗疗效等方面进行鉴别。对于难治性 IMM 或激素不敏感的 IMM 患儿, 免疫抑制剂及 IVIG 是有效的治疗方法。

参考文献

- [1] 马苗, 柴克霞. 表观遗传学在特发性炎症性肌病作用机制中的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(31): 100-103.
- [2] Dalakas, M.C. (2005) Autoimmune Muscular Pathologies. *Neurological Sciences*, **26**, S7-S8. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0390-0>
- [3] 宣丹, 徐亮. 免疫介导坏死性肌病的诊疗进展[J]. 沈阳医学院学报, 2021, 23(3): 291-296.
- [4] 黄文辉, 陈瑞林, 陶怡, 林泽英. 不同年龄特发性炎症性肌病患者的临床特征及转归分析[J]. 新医学, 2012, 43(6):

413-415.

- [5] 熊文中, 夏朝霞, 钟继. 特发性炎性肌病中抗 SRP 抗体阳性患者的临床特点[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(12): 30-33.
- [6] 张瑜, 常杏芝. 特发性炎症性肌病的鉴别[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(6): 445-447.