

多发性肌炎误诊为类风湿性关节炎一例分析

高新雨 高丹 徐德轩

吉林大学第二医院 吉林长春 130000

摘要: 类风湿性关节炎和多发性肌炎均为自身免疫性疾病的一种, 因其多发性肌炎无明显皮肤表现或其临床表现不典型时, 两种疾病容易混淆, 故除外皮肤改变等临床表现外, 更应结合激酶谱变化、肌电图、肌肉活检明确临床诊断。虽其最终治疗有共同之处, 激素、免疫抑制剂为经典治疗方法, 但具体治疗方案仍有差别^[1]。

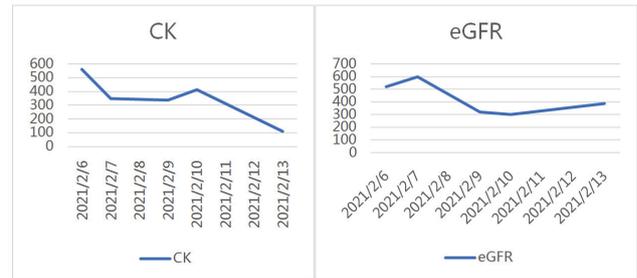
关键词: 多发性肌炎; 类风湿性关节炎

病例特点:

患者女, 57岁, 既往“类风湿性关节炎”病史16年, 自行口服“藏药”治疗2年后停药。10年前诊断为“慢性肾小球肾炎”。高血压病史10年, 血压最高达160/100mm/Hg。半个月前无明显诱因出现四肢远端无力伴疼痛(针刺感)于当地医院行头部CT+腰椎CT示头颅CT未见明显异常。腰椎退行性病变, 腰3-4、腰4-5、腰5-骶1椎间盘变性, 给予理疗、对症治疗后未见明显好转, 因患者无明显诱因出现意识不清, 难以唤醒, 言语不利。为求进一步诊治就诊于我科, 以“类风湿性关节炎”收入我科。病程中无脱发、皮疹、光过敏、口腔溃疡等, 无发热、盗汗, 无咳嗽、咳痰, 无咽痛、咳血, 无胸闷、气短, 无胸痛、心悸、心前区疼痛, 无头晕、头痛, 无恶心、呕吐, 无腹痛、腹泻, 无腰痛, 精神、饮食、睡眠欠佳。24小时尿量约500ml, 大便不成形。近期体重未监测。

辅助检查: (2021-02-06) 血常规: 白细胞总数 $29.3 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 91.1%, 血红蛋白含量 85g/L; 白蛋白 27.9g/L, 肌酸激酶 560U/L, 肌酸激酶同工酶 30.0U/L, α -羟丁酸脱氢酶 192U/L, 超敏C反应蛋白 57.89mg/L, 尿素氮 36.15mmol/L, 尿酸 578umol/L, 肌酐 522umol/L, 钾 5.72mmol/L, 钠 131.7mmol/L, 磷 2.11mmol/L, eGFR (肾小球滤过率计算) 7.3ml/min; D-二聚体 4.58ug/ml, 肌红蛋白 2282.500ng/ml, 肌酸激酶同工酶 26.700ng/ml; ESR 70.0mm; 降钙素原 2.7653ng/ml; C4降低, 类风湿因子 730.0, C-反应蛋白 205.00mg/L; ANA谱、溶血筛查、血管炎组合等均阴性。头部磁共振平扫+弥散: 脑干、右侧基底节、双侧放射冠、胼胝体膝部急性或亚急性期脑梗塞。多发脑梗死。(2021.2.25) 双侧下肢深静脉、髂静脉彩超: 双侧下肢肌

间静脉丛静脉血栓。(2021.3.2) 胸部CT: 两肺斑片影增多。两侧胸腔、左侧叶间裂、心包及腹腔积液。



讨论:

多发性肌炎是一种免疫介导的炎性疾病, 多表现为典型的近端肌无力、肌电图明显异常、肌酸激酶升高、肌肉活检炎症细胞浸润。估计多肌炎和皮质肌炎的患病率为每10万人5至22人。这些疾病的发病率恰好在每年每百万人1.2至1.9人左右, 男女总发病率为2-3: 1^[2]。发病机制尚不明确, 但血清中多种特异性抗体的发现已经证明其源自自身免疫系统异常。国内外多项研究表明其发病机制与感染及非感染因素相关。除了已经明确的抗体, 抗氨酰转移RNA合成酶抗体(ARS), 包括Jo-1抗体等, 肌炎相关性抗体, 包括抗多肌炎/硬皮病(PM/Scl) 75/100抗外, 其中Mi-2、抗黑色素瘤分化相关基因5(MDA5)、抗核基质蛋白2(NXP-2)、抗转录中介因子1 γ (TIF1 γ)、抗小泛素样修饰物激活酶抗体(SAE)均为皮肤炎特异性抗体^[3]。多发性肌炎多有1.皮肤损害的表现: 可表现为Gottron征、向阳疹、裂纹、红色皮疹、毛细血管异常等等。2.运动系统: 四肢肌力改变多以四肢近端肢体无力为主, 可伴明显肌痛, 面部肌肉、眼外肌也可受累, 但远端受累较少。3.消化器官受累: 胃肠道受累较多, 有报道称约有20%可导致吞咽困难; 4.肺部改变多表现为间质性肺疾病, 据统计约

37%可合并间质性损害,或行肺功能明确有无弥散障碍;5.肾脏受累:既往研究表明肾脏受累较少见,但近些年,多发性肌炎患者并发肾小管损害、急性肾损伤逐渐增加;6.肌肉骨骼系统,多表现为四肢近端对称性肌无力为主;7.神经系统,自身免疫性疾病多数可累及神经系统,但具体机制尚不明确;既往研究表明在亚洲组统计学分析表明多发性肌炎患者发生缺血性脑卒中风险比对照组高约49%,继发性癫痫在肌炎与皮炎发生率也较前增多。8.循环系统,主要以心脏循环受累为主,可表现为心力衰竭、心律失常、心包积液等等。9.血栓栓塞风险较高,最严重的为肺栓塞,拉马等^[4]报道,PM/DM患者发生血栓栓塞的风险是正常人群的3倍。除了血清特异性抗体外,激酶谱升高尤其肌酸激酶升高常常升高,但不具有特异性。肌电图为确诊重要辅助检查,不同报道其阳性率约为90%甚至以上。另外肌肉活检也是确诊的重要方法,尤其当出现皮肤病变时,其镜下多表现为肌肉纤维组织变性、坏死、再生以及炎症细胞浸润等,其治疗主要为激素、免疫抑制剂、生物制剂、丙种球蛋白等^[5]。

类风湿性关节炎临床比较常见,是以对称性、破坏性关节病变,滑膜炎为主,关节畸形、晨僵等表现为主,不经治疗可严重累及运动系统,导致患者运动障碍。因其病变为免疫系统炎性疾病,可累及多系统病变,关节外表现可表现为发热、类风湿结节等。当肾脏系统可表现为肾小球性、肾小管性、间质性肾炎等;累计呼吸系统可表现为间质性肺疾病、胸膜炎、胸腔积液等;循环系统可表现为浆膜腔积液如心包炎、心包积液等改变;累计神经系统可表现为外周神经改变、脊髓病、坏死性脉管炎、脑梗死,继发性癫痫发生率也较高等;因其为慢性病变当累计血液系统可表现为轻中度贫血等;此病还常可累及眼部病变多与其为血管炎症有关,还可累及消化系统等。其发病机制多与免疫细胞如滑膜B细胞、滑膜巨噬细胞、中性粒细胞、T细胞等,抗原如PG、人类软骨糖蛋白39等,细胞因子如IL-1、IL-6、IL-7、IL-17、TNF- α 、MMPs等,肠道菌群,遗传,环境等息息相关。

该患者既往16年前诊断为“类风湿性关节炎”,间断口服中药治疗(具体成分不详),此次主因“间断双手关节肿痛15年,四肢远端无力伴疼痛15天,意识不清1天”收入我科,入院后结合患者多关节疼痛,多关节肿胀,双手对称性关节炎,晨僵,发热,继发性癫痫,脑梗死请神经内科会诊后不排除自身免疫性疾病导致,白细胞、血沉、CRP升高,抗核抗体谱阴性等结果,考虑类风湿性关节炎复发,脑梗死,急性肾衰竭。入院第二天患者

明显胸闷伴呼吸困难,意识不清伴肢体活动障碍,故给予临时颈内静脉置管行血液透析治疗,行规律血液透析后患者仍间断性意识障碍,请神经内科协助诊治建议待病情稳定可考虑行肌电图检查,但患者存在语言功能障碍(混合性失语)和肢体运动功能障碍(肢体活动不灵,以双下肢为重),不排除合并认知障碍,继发性癫痫,活动受限,查体极度不配合。故暂未行肌电图及肺功能检查,给予规律血液透析、康复理疗,但行双下肢血管超声示存在双下肢深静脉血栓,故双下肢康复理疗予以暂停。针断患者全身多关节疼痛排除肿瘤等激素禁忌症后予以加用甲泼尼龙40mg静点治疗,静点3天后患者出现呕血、黑便,故给予停用激素,请消化内科会诊后给予禁食水、胃肠减压、抑酸、抑酶、输血、补液、止血等对症、支持治疗,拟待病情允许行胃肠镜检查明确病因。

但患者入院后1周考虑患者近端肌肉无力明显,肌痛明显并伴有肌酸激酶升高等阳性体征,考虑不排除多发性肌炎,故再次提检肌炎抗体谱,该患者行肌炎抗体谱示SAE1抗体阳性,其它肌炎特异性抗体正常。抗SAE1抗体以SAE1和SAE2异质二聚体为靶点,分子量分别为40kd、90kd。该抗体近些年发现为皮炎特异性抗体,其阳性率较低,约为1.5-8%,但其特异性较高,其与炎性疾病相关,研究表明,在皮炎与多发性肌炎患者临床表现为肌病时,其阳性率可达约77%。其阳性时亚洲患者更易发生肌病、弥漫性红斑、吞咽困难、间质性肺疾病、恶性肿瘤等。

故更正临床诊断为多发性肌炎,但也不除外重叠综合征。但无论是皮炎或者类风湿性关节炎,其治疗原则殊途同归,均为激素与免疫抑制剂(如甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢素)等联合应用,但具体剂量存在差异。类风湿性关节炎除非甾体抗炎药物的应用外,激素一般为小剂量,可联合改变病情类抗风湿类药物;而多发性肌炎一般为足量激素联合免疫抑制剂。据统计约78%皮炎患者抗SAE1阳性患者中经激素和/或免疫抑制剂治疗后病情有所好转。免疫抑制剂在多发性肌炎的疾病当中也起到了不可替代的作用,除此之外,一项研究表明,使用丙种球蛋白后大约70%患者病情可有所改善^[6]。

回想为什么我们第一时间考虑为类风湿性关节炎复发,而未考虑多发性肌炎,除了其既往病史,且其因突发脑梗死暂时丧失自我表达能力,不能有效进行症状描述,抗核抗体谱阴性(据统计其在皮炎及多发性肌炎患者阳性率可达70%)且不能进行对多发性肌炎具有确诊意义的肌电图及肌肉活检,故不能因无明显皮疹就忽

略多发性肌炎诊断。(临床上一些自身免疫性疾病往往也不具有特异性的表现,从而影响我们对疾病的判断)因患者本身有肺部感染情况,未避免延误治疗时机在给予充分抗炎基础上加用激素治疗,因患者体重约为42Kg,故给予甲泼尼龙40mg,给予激素治疗后患者意识转清,全身肌肉疼痛明显好转,可床上活动,肌酸激酶明显回降,但三天后该患出现消化道出血,故暂停止激素治疗,停用激素后再次出现明显全身肌肉疼痛,四肢近端肌无力症状明显,血沉、CRP等均明显升高。为避免延误治疗最佳时机待消化道出血控制后立即再次给予激素静点,针对明显胸闷伴呼吸困难,肾功能逐渐恶化至肾衰竭,给予血液透析及胸腔引流术后患者出院时仍维持血液透析状态,多发性肌炎虽很少累及肾脏,但当升高的肌红蛋白升高导致肾小管损伤时可导致急性肾衰竭,如若行肾活检可见肾小球内皮细胞肿胀,纤维蛋白血栓和毛细血管腔中的红细胞破碎导致溶血性尿毒症综合征(HUS)、血栓性微血管病(TMA)等病理表现,当持续血液透析仍未改善时可导致纤维蛋白血栓填充肾小球血管和大多数肾小球小动脉,导致肾小球塌陷和肾小球基底膜复制^[7]。但患者自身状态较差,基础疾病较多,故考虑预后较差。出院后改为甲泼尼龙30mg,每日1次口服,羟氯喹0.2g,每日2次口服,肌酸激酶等均降至正常,多关节疼痛明显减轻,但因患者消化道出血影响治疗效果及急性肾衰竭难以纠正,最后演变为持续血液透析状态,我们也将对患者进行持久性随访,观察其预后及治疗效果。

综上:多肌炎是一种慢性疾病,临床与多种自身免疫性疾病存在交叉,难以区分,但通过临床表现、辅助检查、诊疗思路、疾病预后等等均要求我们临床医生做好每一步的判断,从长远来看,它的预后与疾病轻重有关,除了造成残疾和影响患者的生活质量外,这种疾病还被发现与10%的死亡率有关,特别是在那些也发展成心脏功能障碍或恶性疾病的人中,预后最差。

参考文献

[1]Didona, D., Solimani, F., Caposiena Caro, R. D., Sequeira Santos, A. M., Hinterseher, J., Kussini, J., Cunha, T., Hertl, M., & Didona, B. (2023). Dermatomyositis: a comprehensive review of clinical manifestations, serological

features, and therapeutic approaches. *Italian journal of dermatology and venereology*, 158(2), 84 - 98. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.23.07458-3>.

[2]Verónica Pulito-Cueto¹;Fernanda Genre¹;Raquel López-Mejías¹;Víctor Manuel Mora-Cuesta¹;David Iturbe-Fernández¹;Virginia Portilla¹;María Sebastiana Mora-Gil¹;Javier Gonzalo Ocejo-Vinyals²;Oreste Gualillo³;Ricardo Blanco¹;Alfonso Corrales¹;Iván Ferraz-Amaro⁴;Santos Castañeda⁵;José Manuel Cifrián Martínez¹;Belén Atienza-Mateo¹;Sara Remuzgo-Martínez¹;Miguel Ángel González-Gay¹.*International Journal of Molecular Sciences*.2023 Vol.24; No.1275; 1275. Doi:10.3390/ijms24021275.

[3]Lu, X., Peng, Q., & Wang, G. (2024). Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis: pathogenesis and clinical progress. *Nature reviews. Rheumatology*, 20(1), 48 - 62. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01054-9>

[4]Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: Record-linkage study[J/OL]. *BMC Med*, (2011-01-10)[2020-04-30]. doi: 10.1186/1741-7015-9-1.

[5]Gandiga, P. C., Ghetie, D., Anderson, E., & Aggrawal, R. (2023). Intravenous Immunoglobulin in Idiopathic Inflammatory Myopathies: a Practical Guide for Clinical Use. *Current rheumatology reports*, 25(8), 152 - 168. <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01105-w>

[6]Gandiga, P. C., Ghetie, D., Anderson, E., & Aggrawal, R. (2023). Intravenous Immunoglobulin in Idiopathic Inflammatory Myopathies: a Practical Guide for Clinical Use. *Current rheumatology reports*, 25(8), 152 - 168. <https://doi.org/10.1007/s11926-023-01105-w>

[7]Fukuda M, Mizuno H, Hiramatsu R, Sekine A, Kawada M, Hasegawa E, Yamanouchi M, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Takaichi K, Kinowaki K, Ohashi K, Fujii T, Miyazono M, Ubara Y. A case of thrombotic microangiopathy associated with polymyositis. *Clin Nephrol*. 2021 Mar 26. doi: 10.5414/CN109989. Epub ahead of print. PMID: 33769275.