

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002470

成功救治的皮肤病合并快速进展型间质性肺疾病 1 例及文献复习

唐学琴¹, 谢其冰²

(1. 成都市温江区人民医院风湿免疫科, 成都 611130; 2. 四川大学华西医院风湿免疫科, 成都 610041)

A success case report of dermatomyositis with rapidly progressive interstitial lung disease and literature review

Tang Xueqin¹, Xie Qibing²(1. Department of Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Wenjiang District;
2. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital of Sichuan University)

【中图分类号】R593.26

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-07-04

皮肤病是一种系统性自身免疫病,可累及皮肤、骨骼肌、心肌、关节、肺等,其中约 50% 的多发性肌炎/皮肌炎可合并间质性肺疾病^[1]。皮肌炎于 1956 年被 Mills 和 Mathews 首次报道,通常被认为是引起炎性肌病死亡的最常见原因,死亡率高达 30%。间质性肺疾病以弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化为基本病理改变,以活动性呼吸困难、限制性通气障碍、弥散功能降低和低氧血症为主要临床表现,目前主要检测手段是高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)。快速进展型间质性肺疾病(rapidly progressive interstitial lung disease, RP-ILD)预后极差,死亡率高,多肌炎/皮肌炎相关的间质性肺疾病,大剂量激素治疗是基石,但是在下一步的免疫抑制剂选择上仍存在很多争议,全球目前仍没有大样本多中心的随机对照研究。因此通过此篇文献报道及文献复习,期待为治疗皮肌炎合并 RP-ILD 提供一些参考。

1 病例介绍

患者女,48 岁,因“四肢疼痛、呼吸困难 4 个月,口干眼干 3 个月”于 2019 年 3 月 5 日入院。现病史:入院前 4 个月,患者出现四肢关节、肌肉痛,伴肌无力,双手近端指间关节肿胀、雷诺现象。并有胸闷、胸骨后疼痛、活动后呼吸困难,偶有干咳。院外给予抗感染、止痛治疗无好转。3 个月前,患者出现口干、眼干,轻微活动后感呼吸困难。院外查抗核抗体弱阳

性,抗 Ro-52(+++),抗肾小球基底膜抗体(+).唇腺活检示:送检涎腺间质纤维组织增生,涎腺小叶清楚,小叶间导管周围见少许淋巴细胞浸润。予以强的松抑制免疫(强的松 40 mg × 1 个月,每半月激素减量 5 mg,激素减量至强的松 20 mg/d 维持至入四川大学华西医院),硫酸羟氯喹、帕夫林治疗,症状好转后出院。20 d 前患者呼吸困难加重,伴胸闷、胸痛,遂入四川大学华西医院。患病以来,患者精神、食欲欠佳,睡眠尚可,二便如常,体质量下降 5 kg。既往史及家族史无特殊。查体:T 36.2 °C, P 101 次/min, R 23 次/min, BP 109/79 mmHg。神志清楚,自主体位,口唇紫绀。双肺叩诊呈清音。双下肺可闻及 Velcro 啰音。无杵状指,双手掌指关节及指间关节伸面紫红色皮疹(图 1)。四肢近端肌力 4 级,远端肌力 5 级。辅助检查:血常规提示白细胞 7.2×10^9 个/L[正常值(3.5~4.5) × 10^9 个/L],中性粒细胞百分比 90%(正常值 40%~75%),淋巴细胞绝对值 0.43×10^9 个/L[正常值(1.1~3.2) × 10^9 个/L],血红蛋白、血小板无异常。生化:丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)38 IU/L(正常值 <40 IU/L),γ'-谷氨酰转氨酶(γ'-glutamyltransferase, GGT)51 IU/L(正常值 <45 IU/L),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)348 IU/L(正常值 110~220 IU/L),羟丁酸脱氢酶(hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)293 IU/L(正常值 72~182 IU/L),肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)无异常。肌钙蛋白-T 37.7 ng/L(正常值 0~14 ng/L),B 型脑钠肽前体(pro-B-type natriuretic peptide, pro-BNP)165 pg/mL(正常值 0~153 pg/mL)。抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)1:100(斑点型)(正常值阴性),抗 SSA 抗体(52 kD)++, KL-6 1582 U/mL(正常值 0~500 U/mL),肌炎抗体 nRNP/Sm、Jo-1、PM-Scl、PL-7、Ku、PL-12、EJ、SRP、Mi-2、MDA5、TIF1-γ、HMGCR、

作者介绍:唐学琴, Email: 415601236@qq.com,

研究方向:炎性肌病及类风湿关节炎的发病机制。

通信作者:谢其冰, Email: xieqibing1971@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1617.008.html>

(2020-05-08)

SAE1/SAE2、NXP2 均阴性,仅 Ro-52(++). ANCA、抗 GBM 抗体、自免肝、补体、抗 CCP、RF、免疫球蛋白均无异常。肿瘤标志物提示,铁蛋白 387.3 ng/mL (正常值 24~336 ng/mL),CEA 5.44 ng/mL (正常值<3.4 ng/mL),Ca153 43.22 U/mL (正常值 0~28 U/mL),CYFRA21-1 9.27 ng/mL (正常值<3 ng/mL),NSE 19.52 ng/mL (正常值<15 ng/mL)。甲功无异常。血沉 62 mm/h (正常值<26 mm/h),C 反应蛋白 18 mg/L (正常值<5 mg/L),G 试验、GM 试验阴性。EBV-DNA 2.00E+01 copies/mL (正常值扩增阴性),CMV-DNA 2.64E+01 copies/mL (正常值扩增阴性),单疱病毒抗体 I/II 型 IgM (CLIA) 2.2 Index (正常值<1.1 Index),血气分析提示 pH 7.412,PO₂ 68.3 mmHg,PCO₂ 35.2 mmHg,SatO₂ 94.3% (面罩吸氧 7 L/min,3~10 d)。心电图未见异常,胸部 CT 提示双肺散在条索、斑片、网格影,以双肺下叶为甚,伴有磨玻璃样及小片状致密影,考虑双肺间质性肺炎(图 2)。肺功能示中度限制性通气功能障碍,通气储备率中度下降,肺总量下降,肺弥散功能中度下降,支气管扩张试验阴性。腮腺、颌下腺彩超及唾液腺核素扫描均未见异常。干眼症检查:泪膜破裂时间 左眼 6 s,右眼 7 s;Schirmer 试验左眼 10 mm/5 min,右眼 12 mm/5 min,角膜染色(-)。诊断:皮炎炎,快速进展型间质性肺疾病。



图 1 双手可见 Gottron 征

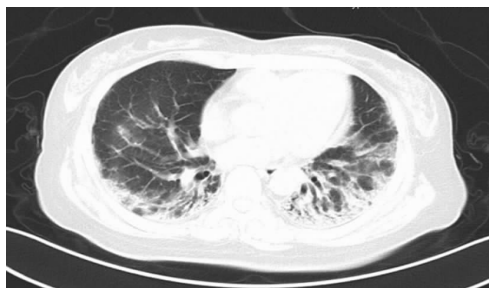


图 2 治疗前高分辨率 CT 表现



图 3 治疗 1 个月后高分辨 CT 表现

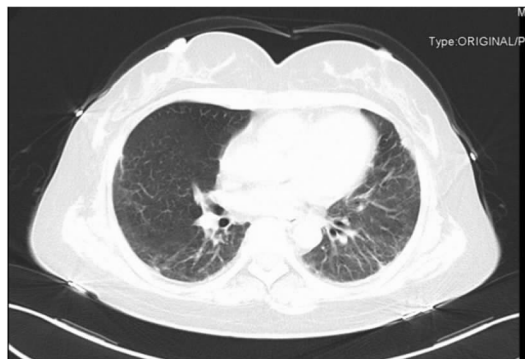


图 4 治疗 3 个月后高分辨 CT 表现

鉴别诊断:干燥综合征。患者中年女性,有眼干口干,ANA 1:100,抗 SSA 抗体(52 kD)++,但腮腺、颌下腺彩超及唾液腺核素扫描均未见异常,干眼症检查(-),院外唇腺活检提示小叶间导管周围见少许淋巴细胞浸润,干燥综合征依据不足。

治疗:甲泼尼龙 80 mg/d iv ×15 d,甲泼尼龙 40 mg/d iv ×26 d,甲泼尼龙 32 mg/d 口服,每半月激素减量 4 mg,减量至甲泼尼龙 16 mg/d 时,每月甲泼尼龙减量 4 mg,减量至甲泼尼龙 12 mg/d 时,每月甲泼尼龙减量 2 mg,目前甲泼尼龙 10 mg/d。除了激素治疗,初始联合丙种球蛋白 20 g/d ×3 d,环磷酰胺 0.2 g 隔日一次,累计 1.2 g。他克莫司起始 0.5 mg bid,根据监测血药浓度,他克莫司逐渐加量至 1 mg bid,他克莫司浓度(免疫法,V-Twin):6.0 ng/mL (正常值 5~10 ng/mL),CYP3A5×3(G>A)GG(4~9 d),使他克莫司血药浓度波动于 6~8 ng/mL,并长期维持。在此基础上先后给予泰能、莫西沙星抗感染,伏立康唑抗真菌,膦甲酸钠抗病毒治疗。治疗过程未使用乙酰半胱氨酸、吡非尼酮、尼达尼布等抗氧化及抗肺纤维化药物。治疗效果:患者呼吸困难逐渐缓解,活动耐量增加,血气分析:pH 7.425,PO₂ 92.8 mmHg,PCO₂ 42 mmHg,SatO₂ 97.8% (鼻导管吸氧 2 L/min,4~17 d),胸部 HRCT 提示肺间质病变改善(图 3、图 4),激素减量顺利。

2 文献复习

这是一例成功救治的皮炎炎合并 RP-ILD,且该患者症状改善在联合使用他克莫司治疗之后,为更多地了解他克莫司治疗肌炎相关的间质性肺病(myositis-related interstitial lung disease, MA-ILD)的安全性及有效性,特进行以下文献复习(表 1)。

3 讨论

近年来,随着诊断水平及治疗水平的进一步提高,结缔组织疾病相关间质性肺病诊断及治疗越来越规范。根据 2018 年中国结缔组织病相关间质性肺病诊断和治疗专家共

表 1 他克莫司治疗 MA-ILD 文献复习

国家	人种	疾病	病例数	性别		ILD 分型	治疗方案	剂量	效果评价
				男	女				
美国 ^[2]	Black5 White7 Hispanic1	PM6 DM7	13	6	7	COP2 UIP2 NSIP2 其他 1	强的松 AZA 他克莫司	强的松 35 mg/d AZA150 mg/d 他克莫司	FVC, TLC 明显增加
美国 ^[3]		PM	8				强的松 他克莫司	强的松 25 mg/d 逐渐减量至 5 mg/d+ 他克莫司 0.075 mg/(kg·d) 至血药浓 度 5~20 ng/mL	5 例肺功能改善, 激 素减量
美国 ^[4]		DM6 PM6	12	5	7		激素 他克莫司	他克莫司 0.075 mg/kg bid 至血药浓 度 5~20 ng/mL	FVC, DLco 增加, 激 素减量
美国 ^[5]	African American4 Caucasian8	DM3 PM1 ASA8	12	5	7	NSIP10 DAD1 UIP1	激素 AZA/MMF/ CYC 他克 莫司	AZA50~150 mg qd MMF500 mg bid CYC iv 500 mg qw 他克莫司 1~6 mg bid 至血药 浓度 5~8 ng/mL	TLC, DLco 增加, 激 素减量
日本 ^[6]	East Asian	PM10 DM15	25	9	16	未分型	强的松 +CYC+ 他 克莫司	强的松 0.8~1 mg/(kg·d) CYC 他克莫司 1~3 mg/d	FVC, DLco 增加
日本 ^[7]		PM4 DM8 ASA3	15	4	11		他克莫司 / 环孢素	他克莫司 0.065 mg/(kg·d) 或者 环孢素 2~5 mg/kg bid	FVC 改善 6 例 (≥10% increase), FVC 稳定 7 例
日本 ^[8]		PM1 DM4	5	1	4	1 例 UIP	他克莫司	他克莫司 1~3 mg/d	VC 百分比稳定甚至 改善 (1 例稳定, 3 例 改善)
日本 ^[9]		PM1 DM1	2	0	2		强的松 + 他克莫司	强的松逐渐减量至 5 mg/d 他克莫司 3 mg/d	VC 百分比、DLco 百 分比增加, 低氧血症 改善, CK, KL-6 下降
日本 ^[10]		DM	9				激素 + 他 克莫司	甲泼尼龙 1 000 mg 静滴 3d/周 × 2 周 强的松 10 mg/d 他克莫司 3 mg/d 至血药浓度 5~10 ng/mL	FVC, DLco 增加, 低氧 血症改善, 6MWD: 由 530 m 上升至 568 m
中国 ^[16]		DM	1	0	1	NSIP	激素 +CYC+ 他 克莫司	甲泼尼龙 80 mg/qd 逐渐减量至 24 mg/d 环磷酰胺 0.2 g qod 累计 1.2 g 他克莫司 1~3 mg/d	低氧血症改善, HRCT 提示病灶吸收, 缩小

注: PM 指多发性肌炎, DM 指皮肌炎, ASA 指抗合成酶抗体综合征, COP 指隐源性机化性肺炎, UIP 指普通型间质性肺炎, NSIP 指非特异性间质性肺炎, DAD 指弥漫性肺泡损伤, AZA 指硫唑嘌呤, MMF 指霉酚酸酯, CYC 指环磷酰胺, FVC 指用力肺活量, TLC 指肺总量, DLco 指一氧化碳弥散量, VC 指肺活量, KL-6 指涎液化糖链抗原, 6MWD 指 6 分钟步行试验距离

识, 对于确诊的结缔组织病(connective tissue disease, CTD) 相关间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD) 患者应进行病情的全面评估。主要是针对 CTD 疾病活动度、ILD 的肺功能、影像学检查、患者的生活质量、治疗可逆性及纤维化进展风险的综合评估。CTD 相关 ILD 的治疗原则是: 由风湿科、呼吸科、重症医学科、放射科、病理科、康复科多学科组成的团队参与诊断、治疗、随访; 临床医生应与患者共同参与制定个体化方案; 治疗应遵循卫生经济学原则。CTD 相关 ILD 治疗目标是 CTD 与 ILD 的双重达标。特发性炎性肌病相关的肺间质病变一直是临床工作的难点, 其发病率高, 死亡率高。尤其是无肌病皮肌炎相关的 RP-ILD, 其介导的肺功能恶化每周甚至每天都有很大变化^[11]。皮肌炎合并 ILD 比多发性肌炎合并 ILD 对治疗更不敏感, 预后更差。因为治疗难度大, 效

果差, 所以临床医生也一直在寻找针对 MA-ILD 行之有效的治疗策略。时至今日, 关于肌炎合并肺间质病变, 特别是 RP-ILD 的治疗, 仍然缺乏高证据级别的推荐, 仅有少量的个案报道和小样本的队列研究。

激素与免疫抑制剂是 MA-ILD 的一线治疗方案, 对于免疫抑制剂的选择, 文献报道了环磷酰胺、环孢素 A、他克莫司、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等。近年来也有文献报道生物制剂如利妥昔单抗及英夫利昔单抗治疗 MA-ILD。环磷酰胺是治疗 PM-/DM-ILD 常用的免疫抑制剂。研究发现, 部分严重病例对单一免疫抑制剂(包括环磷酰胺), 存在治疗抵抗。针对此类难治性患者, 需要寻找新的治疗靶点。T 细胞活化在 MA-ILD 发病机制中起重要作用, 故而针对 T 细胞特异性的免疫抑制剂将发挥巨大作用。文献报道, 部分环磷酰胺不敏感患

者应用钙调神经酶抑制剂,结果提示有效。他克莫司和经典的钙调神经酶抑制剂环孢素隶属一类药,但是体外实验发现,其抑制 T 细胞增殖及细胞因子产生的免疫抑制作用是环孢素的 100 倍之多^[12]。尽管环孢素 A 在 MA-ILD 中广泛应用,但是近年来有研究证实他克莫司治疗 MA-ILD 亦有效,甚至部分环孢素 A 治疗无效的患者更换为他克莫司后有效。因此针对难治性 MA-ILD,他克莫司是一种有效的选择。基于以上原因,进行了他克莫司治疗 MA-ILD 的文献复习,结果发现,无论是单用他克莫司组,还是联合激素及其他免疫抑制剂组,患者的肌力、肺功能都有很大改善,并且在治疗过程中没有严重不良事件发生。研究中还观察到他克莫司联合激素治疗组,激素减量更顺利,激素依赖发生率更低。通过表 1 的文献复习了解到 PM/DM 相关的间质性肺疾病中,白种人较东亚人更少出现 RP-ILD^[13],在亚洲人群中抗 MDA5 和高铁蛋白血症 (≥ 500 ng/mL) 与肌炎相关的 RP-ILD 进展高度相关,均提示预后不良^[13-14]。因此 MA-ILD 的临床表现及预后与人种有很大关系。针对本例患者进行性发展的低氧血症,肺功能恶化,除大剂量激素外,早期联合使用丙种球蛋白、环磷酰胺、他克莫司,其呼吸困难逐渐缓解,活动耐量增加,胸部 HRCT 提示肺间质病变改善,激素减量顺利。Barba T 等^[15]分析总结了炎性肌病合并 RP-ILD 不同治疗方式 3 个月生存率的比较。其中,单用激素组生存率为 54%,激素联合环孢素 A 组生存率为 69.2%,激素联合环磷酰胺组生存率为 72.4%,激素联合环磷酰胺、环孢素 A 组生存率为 56%。对比本病例,联合使用激素、环磷酰胺、他克莫司,3 个月生存率为 100%。间质性肺疾病其病理分型包括非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、寻常型间质性肺炎、弥漫性肺泡损伤、隐源性机化性肺炎等。其中非特异性间质性肺炎是 PM/DM 相关间质性肺疾病典型类型。非特异性间质性肺炎多表现于慢性间质性肺疾病中,部分也表现于快速肺功能恶化病例,对激素治疗应答佳,而弥漫性肺泡损伤与 RP-ILD 高度相关,需要强化治疗方案。本例患者肺间质病变倾向非特异性间质性肺炎可能性大,胸部 HRCT 病变初期为片状模糊浸润性阴影,分布于中下肺野,随着病程进展,出现网状及线条状阴影,胸膜增厚。虽 NSIP 多见于慢性间质性肺疾病,部分也可出现在进展型间质性肺疾病中,激素治疗应答佳,需免疫抑制剂维持。本病例患者肌炎抗体,除 Ro52++ 外,其余均为阴性,抗合成酶抗体(Jo-1、PL-7、PL-12、EJ)及 MDA5 均与炎性肌病合并肺间质病变高度相关。其中,MDA5 阳性,多提示易合并快速进展型间质性肺疾病,需早期积极治疗,宜早期启动大剂量激素、丙种球蛋白联合环磷酰胺方案。

针对 MA-ILD 的治疗,目前仍缺乏大样本多中心的随机对照研究以提供更多的循证医学证据,需要广大风湿科医生的努力,以造福更多的炎性肌病患者。

参 考 文 献

- [1] Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(11): 3439-3447.
- [2] Sharma N, Putman MS, Vij R, et al. Myositis-associated interstitial lung disease: predictors of failure of conventional treatment and response to tacrolimus in a US cohort[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(11): 1612-1618.
- [3] Oddis CV, Sciurba FC, Elmaqd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease[J]. *Lancet*, 1999, 353(9166): 1762-1763.
- [4] Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(8): 2439-2446.
- [5] Witt LJ, Demchuk C, Curran JJ, et al. Benefit of adjunctive tacrolimus in connective tissue disease-interstitial lung disease[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2016, 36: 46-52.
- [6] Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(8): 1536.
- [7] Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, et al. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(3): 436-439.
- [8] Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N, et al. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants[J]. *Autoimmunity*, 2005, 38(5): 383-392.
- [9] Ochi S, Nanki T, Takada K, et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23(5): 707-710.
- [10] Yamano Y, Taniauchi H, Kondoh Y, et al. Multidimensional improvement in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: two courses of pulse dose methylprednisolone followed by low-dose prednisone and tacrolimus[J]. *Respirology*, 2018, 23(11): 1041-1048.
- [11] Kawasumi H, Gono T, Kawauchi Y, et al. Recent treatment of interstitial lung disease with idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*, 2015, 9(S1): S9-S17.
- [12] Dumont FJ. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function[J]. *Curr Med Chem*, 2000, 7(7): 731-748.
- [13] Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(8): 1307-1315.
- [14] Gono T, Kawauchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7): 1354-1360.
- [15] Barba T, Fort R, Cottin V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmunity Rev*, 2019, 18(2): 113-122.

(责任编辑:唐秋姗)