

3 例抗 MDA5 抗体阳性皮炎合并快速进展型间质性肺病患者的临床特点附文献复习

孙 兰^{1a}, 胡 强^{1a}, 宋本艳^{1a}, 张榆铃^{1a}, 曹冬胤², 李明凤^{1a}, 孙燕玲^{1b}, 付劲锋^{1c}, 尹 霞^{1c}

(1. 攀枝花学院附属医院 a. 呼吸与危重症医学科, b. 风湿免疫科, c. 病理科, 四川 攀枝花 617000;

2. 北大荒集团总医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】 目的 探讨抗 MDA5 阳性皮炎合并快速进展型间质性肺病的临床特点、治疗及预后。**方法** 回顾性分析 2020 年 7 月至 2021 年 10 月在攀枝花学院附属医院呼吸与危重症医学科住院的 3 例抗 MDA5 抗体阳性皮炎合并快速进展型间质性肺病患者的临床资料、治疗经过、预后特点, 结合文献复习进行研讨。**结果** 3 例患者中男 1 例, 女 2 例, 年龄(55.7±2.1)岁, 病程(3.8±0.2)月。临床主要表现为典型的皮疹, 进行性呼吸困难; 血清肌酶均增高, 血清抗 MDA5 抗体、抗组氨酰合成酶抗体(Jo-1)、抗 Ro-52 抗体均阳性; 皮疹部位皮肤肌肉活检均提示炎性改变; 短期内影像学呈进行性加重的肺间质纤维化。3 例患者均使用了激素冲击+丙种球蛋白+环磷酰胺治疗, 1 例使用了利妥昔单抗治疗。3 例患者分别在住院治疗后 27、37、48 天死亡, 2 例死于急性呼吸衰竭, 1 例死于脓毒性休克。**结论** 抗 MDA5 阳性皮炎合并快速进展型间质性肺病是一种病情进展快、疗效差、死亡率高的疾病。其临床主要表现是典型的皮疹和进行性呼吸困难, 血清肌酶增高, 抗 MDA5 抗体阳性(3 例患者同时合并抗组氨酰合成酶抗体 Jo-1、抗 Ro-52 抗体阳性)。影像学均短期内呈进行性加重的肺间质纤维化。以激素冲击、免疫调节、靶向阻断等为主的药物治疗, 未能成功挽救患者的生命。治疗后免疫低下所导致的严重感染, 也是死亡的重要原因。早期识别, 早期干预, 以及疾病后期的 ECMO 支持、肺移植, 可能是降低死亡率的有效手段。

【关键词】 抗 MDA5 抗体阳性; 皮炎; 快速进展型间质性肺病

【中图分类号】 R563.1+3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)02-0021-08

Clinical features of 3 patients with positive anti-MDA5 antibody dermatomyositis combined with rapidly progressive interstitial lung disease and literature review SUN Lan^{1a}, HU Qiang^{1a}, SONG Ben-yan^{1a}, ZHANG Yu-ling^{1a}, CAO Dong-yin², LI Ming-feng^{1a}, SUN Yan-ling^{1b}, FU Jin-feng^{1c}, YIN Xia^{1c} (1a. PCCM Department, 1b. Department of Rheumatology and Immunology, 1c. Pathology department, The Affiliated Hospital of Panzhihua University, Panzhihua 617000, China; 2 Beidahuang Group General Hospital, Haerbin 150000, China)

【Corresponding author】 HU Qiang

【Abstract】 Objective To explore the clinical features, treatment and prognosis of patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) positive dermatomyositis combined with rapidly progressive interstitial lung disease (RPILD). **Methods** Clinical data, treatment process, and prognostic characteristics of 3 patients with anti MDA5 antibody positive dermatomyositis combined with RPILD admitted to our hospital from July 2020 to October 2021 were retrospectively analyzed. The discussion was performed after literature review. **Results** Among the 3 patients, 1 was male and 2 were females with an average age of (55.7 ± 2.1) years old and an average disease course of (3.8 ± 0.2) months. The main clinical manifestations were typical rash and progressive

- [40] Stenmark KR, Frid MG, Graham BB, et al. Dynamic and diverse changes in the functional properties of vascular smooth muscle cells in pulmonary hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 551-564.
- [41] Wang P, Li J, Zhang C, et al. bFGF overexpression adipose derived mesenchymal stem cells improved the survival of pulmonary arterial endothelial cells via PI3k/Akt signaling pathway[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2019, 113:87-94.
- [42] Somani A, Nair SL, Milbauer LC, et al. Blood outgrowth endothelial cells overexpressing eNOS mitigate pulmonary hypertension in rats: a unique carrier cell enabling autologous cell-based gene therapy[J]. Transl Res, 2019, 210:1-7.
- [43] Harper RL, Maiolo S, Ward RJ, et al. BMPR2-expressing bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells alleviate pulmonary arterial hypertension in vivo[J]. Respiratory, 2019, 24(11): 1095-1103.
- [44] Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, et al. Impact of

Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Chest, 2021, 160(5):1751-1763.

- [45] Florian J, Watte G, Teixeira PJZ, et al. Pulmonary rehabilitation improves survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9347.
- [46] Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020, 202(10):e121-e141.
- [47] Le Pavec J, Dauriat G, Gazengel P, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Presse Med, 2020, 49:104026.
- [48] Li D, Liu Y, Wang B. Single versus bilateral lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(5):e0233732.

(收稿日期:2024-01-10;修回日期:2024-02-20)

(本文编辑:林 赞)

dyspnea. Serum muscle enzyme was increased. Serum anti-MDA5 antibody, anti-histaminoyl synthase antibody (Jo-1) and anti-Ro-52 antibody were all positive. The skin and muscle biopsies at the rash sites all indicated inflammatory changes. The imaging showed progressive worsening pulmonary interstitial fibrosis in the short term. All 3 patients were treated with hormone shock + immunoglobulin + cyclophosphamide, and 1 patient was treated with rituximab. The 3 patients died on the 27th, 37th, and 48th day after hospitalization, respectively. Moreover, 2 patients died of acute respiratory failure, and 1 patient died of septic shock. **Conclusions** Anti-MDA5 positive dermatomyositis combined with RPILD is a disease with rapid progression, poor efficacy and high mortality rate. The main clinical manifestations are typical rash and progressive dyspnea, elevated serum muscle enzymes, and positive anti-MDA5 antibodies. In addition, the 3 patients simultaneously had positive anti-Jo-1 antibodies and anti-Ro-52 antibodies. Imaging shows progressive exacerbation of pulmonary interstitial fibrosis in the short term. Drug treatments mainly focused on hormone shock, immune regulation and targeted blockade. However, the drug treatments have failed to save the lives of the patients. Severe infection caused by immunosuppression after treatment is also an important cause of death. Early identification and early intervention as well as ECMO support and lung transplantation in the later stages of the disease may be effective ways to reduce mortality.

【Key words】 Positive anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody; Dermatomyositis; Rapidly progressive interstitial lung disease

特发性炎症性肌病 (idiopathic inflammatory myopathy, IIM) 是一组以横纹肌和皮肤慢性炎症为特点的罕见的系统性自身免疫性疾病,可累及呼吸、循环、免疫等多个系统。皮肤炎 (dermatomyositis, DM) 是 IIM 中最常见的一种类型,临床以皮疹、肌无力、肌痛为主要表现,其典型的皮疹包括向阳性皮疹、指关节的紫红色 Gottron 疹、技工手等。任何年龄均可发病,女性多见,发病机制尚不清晰,可能与多种原因引起细胞免疫、体液免疫异常有关^[1]。该病最易累及肺部,常表现为间质性肺病 (interstitial lung disease, ILD)。在多种类型 ILD 中,快速进展型间质性肺病 (rapidly progressive interstitial lung disease, RP-ILD) 最凶险,治疗效果差,病死率极高。近年的研究报道,抗黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 抗体阳性的皮肤炎患者,最容易并发 RP-ILD,应引起临床医师高度重视。作者回顾性分析 2020 年 7 月至 2021 年 10 月攀枝花学院附属医院呼吸与危重

症医学科 3 例抗 MDA5 抗体阳性皮肤炎合并 RP-ILD 患者的临床特点及诊治过程,以期通过总结及文献复习,提高对该疾病的诊治率,减少病死率。

1 临床资料

1.1 病例 1 临床资料 女,61 岁,农民,因“咳嗽、喘息、面颊皮疹 5 月,加重 2 天”于 2020 年 7 月 20 日入院。5 月前,患者无明显诱因出现干咳,伴喘息、气紧,活动后加重,伴面颊部出现浅黑色皮疹。于 2 月前到我科住院,胸部 CT 提示:双肺间质性病变。给予阿奇霉素、乙酰半胱氨酸治疗后好转出院。2 天前,患者喘息加重,面颊部及胸部皮肤发黑程度增加,局部皮温高,双手皮肤粗糙,双眼睑水肿。入院查体:T 37.1 °C, P 121 次/分, R 28 次/分, BP 117/77 mmHg 呼吸急促,眼睑浮肿。双侧面部及胸前后皮肤发黑伴皮肤粗糙,皮温高,双侧手指关节处皮肤粗糙、破损 (图 1)。双肺可闻及广泛湿性啰音。心率 121 次/分,心律齐,各瓣膜未闻及杂音。四肢轻度水肿。



图 1 入院查体表现 a:前胸部皮损;b:面颊部皮损;c:双侧技工手

【基金项目】四川省医疗卫生与健康促进会科研基金资助项目 (编号:KY2022SJ0116);成都市科技局重大科技应用示范项目 (编号:2022-YF09-00003-SN)

【通讯作者简介】胡强,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。攀枝花市医学会呼吸专委会主任委员,四川省预防医学会呼吸预防分会副主任委员,四川省医学会呼吸专委会及四川省医师协会呼吸分会常务委员。主要研究方向:慢阻肺、哮喘、间质性肺病以及呼吸危重症等方面临床、科研、教学工作。

入院检查:①肺功能检查:中度限制性通气功能障碍及肺弥散量降低。②血气分析:pH 7.48 (7.35 ~ 7.45),氧分压 (PaO₂) 63 mmHg (80 ~ 100 mmHg),二氧化碳分压 (PaCO₂) 27.6 mmHg (35 ~ 45 mmHg),氧浓度 40%。③血清铁蛋白 3627 ng/ml (23.9 ~ 336.2 ng/ml),红细胞沉降率 68 mm/h (0 ~ 15 mm/h)。血清 D-二聚体 683 ng/ml (0 ~ 243 ng/

ml)。超敏 C 反应蛋白 11 mg/L(0 ~ 5 mg/L)。血清乳酸脱氢酶 749 U/L(120 ~ 250 U/L),肌酸激酶 351 U/L(24 ~ 275 U/L), α 羟丁酸脱氢酶 630 U/L(72 ~ 182 U/L)。④血淋巴细胞绝对数 $1.08 \times 10^9/L$ ($1.26 \sim 3.35 \times 10^9/L$)。淋巴细胞亚群: NK 细胞绝对数 37 个/ μl , B 细胞绝对数 40 个/ μl , CD4⁺T 细胞绝对数 137 个/ μl , CD8⁺T 细胞绝对数 63 个/ μl 。⑤

ANCA 抗体谱阴性。⑥抗 MDA5 抗体(1:100)阳性,抗组氨酰合成酶抗体(Anti Jo-1 antibody) 44.57 RU/ml 阳性,抗 Ro-52 抗体(Anti Ro-52 antibody) 59.99 RU/ml 阳性。⑦心脏及双下肢深静脉彩超未见异常。⑧背部皮肤组织及左上臂肌肉病理活检结果(图 2、图 3)。

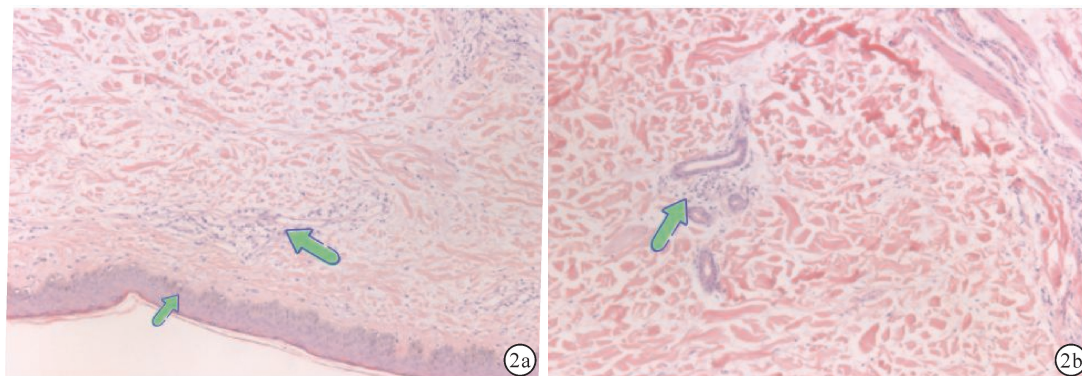


图 2 背部皮肤组织病理活检结果 a:鳞状上皮轻度萎缩伴角化过度,颗粒层变薄,基底层空泡变性,HE 染色 $\times 100$ 倍;b:真皮胶原纤维增生,小血管和皮肤附件周淋巴细胞浸润,HE 染色 $\times 200$ 倍

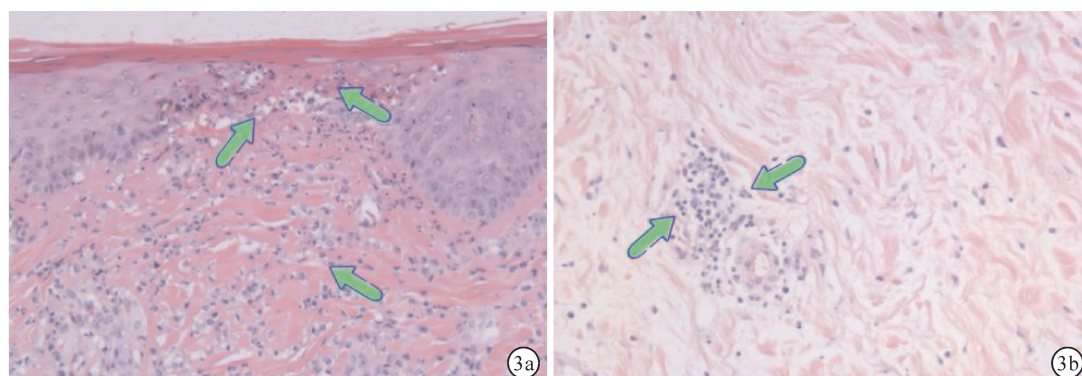


图 3 左上臂肌肉病理活检结果 a:鳞状上皮萎缩变薄伴角化过度 and 角质栓形成,局灶棘细胞层变性坏死,真皮浅层淋巴细胞和少许中性粒细胞浸润,HE 染色 $\times 200$ 倍;b:横纹肌组织间质血管扩张伴个别淋巴细胞浸润,HE 染色 $\times 200$ 倍

治疗经过:入院后予甲强龙 80mg q12h+丙种球蛋白 20g qd 静脉滴注为主,辅助阿奇霉素抗感染,低分子肝素抗凝及止咳对症,无创呼吸机辅助通气。治疗 1 周后,停用丙种球蛋白,甲强龙改为 80mg qd。患者呼吸困难症状未缓解,出现发热畏寒,体温最高 38.2℃,改用舒普深+大扶康+更昔洛韦加强抗感染力度,体温控制,但呼吸困难症状一直未明显减轻,指脉氧 85%(氧浓度 50%)。8 月 10 日复查肺部 CT 提示双肺间质性炎症明显增加。给予环磷酰胺 1.0g 静脉滴注一次,1 周后,患者呼吸

困难症状有所减轻,氧合稍改善,甲强龙 40mg qd 维持。8 月 25 日患者再次出现发热,呼吸困难加重,反复病原学检查阴性,考虑其住院时间长,院感风险高,且同时在使用激素、免疫抑制剂治疗,院内耐药细菌、真菌感染及孢子菌肺炎可能大,故经验性加用磺胺、伏立康唑、泰能,体温正常,但氧合进行性恶化。9 月 1 日复查肺部 CT 提示双肺磨玻璃范围进一步扩大,肺动脉 CT 造影未见异常。患者家属放弃治疗,于入院后 48 天呼吸衰竭死亡。胸部 CT 变化见图 4。

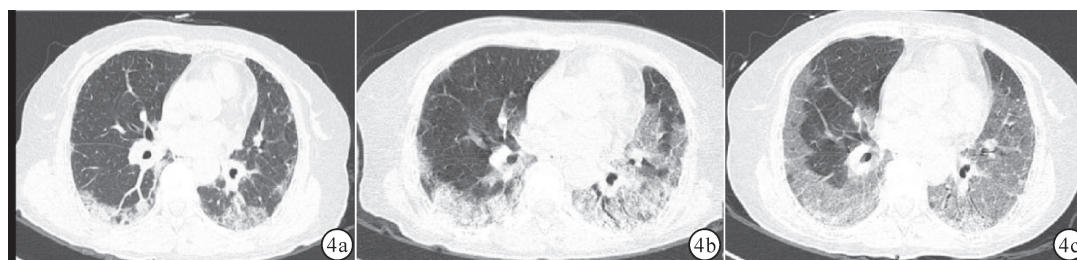


图4 胸部CT变化 a:2020-7-20 双肺间质炎症;b:2020-8-10 双肺间质炎症增加;c:2020-9-1 双肺间质炎症进一步增加

1.2 病例2 临床资料 女,51岁,农民,因“咳嗽、气促1.5月”于2020年12月30日入住我院全科医学科。1.5月前,患者无明显诱因出现咳嗽、气促症状,在院外医治无效收住院。在全科行肺部CT提示双肺弥漫性间质炎变。治疗以抗感染为主,分别给予头孢哌酮钠舒巴坦钠、莫西沙星、阿昔洛韦等治疗后,咳嗽症状未减轻,并逐步出现氧合下降,2021年1月18日患者出现明显呼吸窘迫,全身紫绀,复查肺部CT提示双肺间质性病变范围扩大,肺动脉CT造影未见异常,遂由全科转入我科RICU。转入查体:T 36.6℃,P 124次/分,P 37次/分,BP 134/95 mmHg,呼吸急促,口唇发绀,面颊及前胸部皮肤粗糙,呈暗红色。双手手指外侧及掌面皮肤表皮增厚,粗糙,局部角化、裂纹,脱屑,局部有污垢样皮疹。双肺可闻及细湿性啰音,心脏未闻及杂音。双下肢无水肿。

转入检查:①血气分析:pH 7.487 (7.35 ~ 7.45), PaCO₂ 37.5 mmHg (35 ~ 45 mmHg), PaO₂ 53.2 mmHg (80 ~ 100 mmHg), 氧浓度 50%。②血门冬氨酸转移酶 98 U/L (1 ~ 50 U/L), 乳酸脱氢酶 920 U/L (120 ~ 250 U/L), α-羟丁酸脱氢酶 700 U/L (72 ~ 182 U/L)。③血清铁蛋白 5493 ng/ml (23.9 ~ 336.2 ng/ml), 红细胞沉降率 103 mm/h (0 ~ 15 mm/h)。血清D-二聚体 531 ng/ml (0 ~ 243 ng/ml)。超敏C反应蛋白 22 mg/L (0 ~ 5 mg/L)。血淋巴细胞绝对数 $2.25 \times 10^9/L$ ($1.26 \sim 3.35 \times 10^9/L$)。④ANCA抗体谱阴性。⑤抗MDA5抗体(1:300)阳性,抗Jo-1抗体 66.23 RU/ml 阳性,抗Ro-52抗体 67.32 RU/ml 阳性。⑥床旁超声心动图未见异常,双下肢深静脉彩超未见异常。⑦支气管镜肺泡灌洗液高通量测序无明确致病微生物。⑧左手及胸部皮肤病理活检结果(图5、图6)。

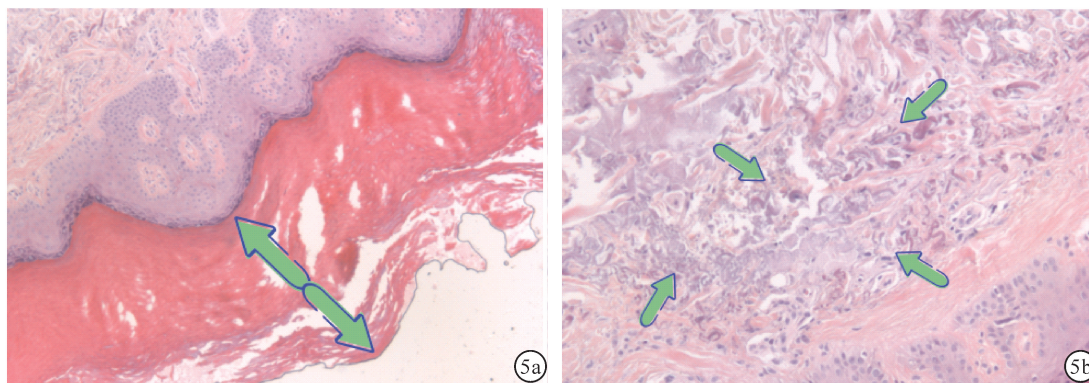


图5 左手部皮肤病理活检结果 a:表皮角化过度,HE染色×200倍;b:真皮层胶原纤维增生伴嗜碱性变性和淋巴细胞浸润,HE染色×200倍

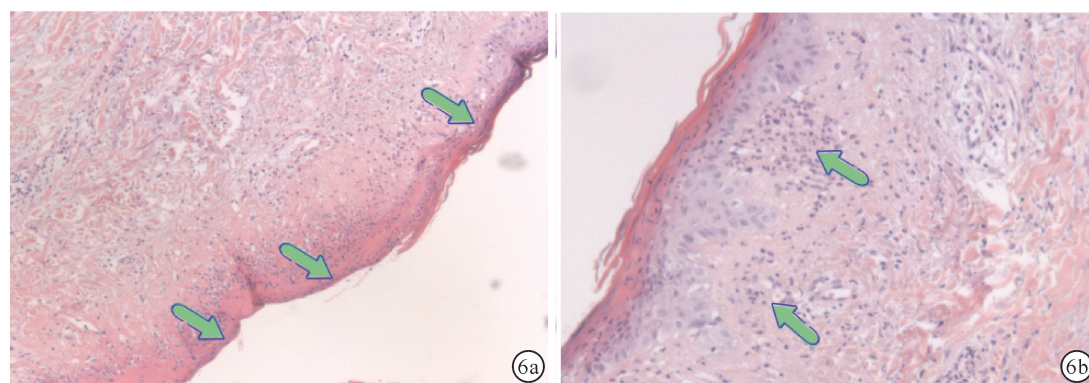


图6 胸口皮肤病理活检结果 a:部分鳞状上皮萎缩变薄,基底层液化变性,局灶坏死缺失,HE染色×100倍;b:真皮浅层中性粒细胞和淋巴细胞浸润,HE染色×200倍

治疗经过:转入 RICU 后予甲泼强龙 500 mg+丙种球蛋白 25 g qd 静脉滴注冲击治疗 3 天后,甲强龙减为 250 mg qd 静脉滴注序贯 3 天,再以甲强龙 80 mg qd 静脉滴注维持。辅以常规抗感染、低分子肝素抗凝、无创呼吸机辅助呼吸等支持治疗,治疗后

患者呼吸困难、氧合改善不明显,反复微生物学检查阴性。1 月 25 日环磷酰胺 1.2 g 静脉滴注一次。并气管插管有创机械通气加强呼吸支持,患者氧合未根本改善,家属放弃治疗,于入院后 37 天呼吸衰竭死亡。胸部 CT 变化见图 7。

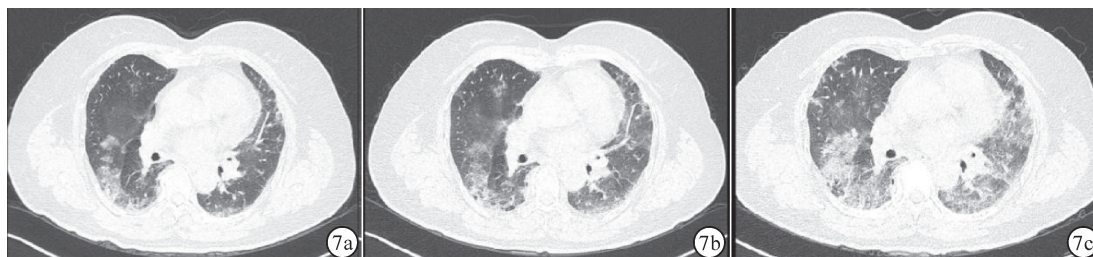


图 7 胸部 CT 变化 a:2020-12-30 双肺间质炎症;b:2021-1-18 双肺间质炎症增加;c:2021-2-1 双肺间质炎症进一步增加

1.3 病例 3 临床资料 男,55 岁,居民,因“活动后气促 6 月,加重伴咳嗽咳痰 1+月”于 2021 年 9 月 23 日入院。6 月前,患者无明显诱因出现活动后气促不适,未予重视及诊治。1+月前,患者出现咳嗽咳痰,感气促加重。到我市某三甲医院就诊,胸部 CT 提示双肺间质性肺炎,常规消炎治疗无效入我科。既往无特殊疾病史。入院查体:T 36.3 °C,P 120 次/分,R 28 次/分,BP 138/88 mmHg。呼吸急促,口唇发绀。颈部、前胸部皮肤粗糙增厚、呈暗红色。四肢关节部位皮肤增厚,有色素沉着。双肺可闻及细湿性啰音,心脏无杂音。

入院检查:①血气分析:PH 7.473 (7.35 ~ 7.45), PaCO₂ 36.5 mmHg (35 ~ 45 mmHg), PaO₂

65.6 mmHg (80 ~ 100 mmHg), 氧浓度 40%。②血门冬氨酸转移酶 579 U/L (1 ~ 50 U/L), 乳酸脱氢酶 625 U/L (120 ~ 250 U/L), α -羟丁酸脱氢酶 667 U/L (72 ~ 182 U/L)。③血清铁蛋白 2645 ng/ml (23.9 ~ 336.2 ng/ml), 红细胞沉降率 46 mm/h (0 ~ 15 mm/h)。血清 D-二聚体 754 ng/ml (0 ~ 243 ng/ml)。超敏 C 反应蛋白 18 mg/L (0 ~ 5 mg/L)。血淋巴细胞绝对数 $0.48 \times 10^9/L$ ($1.26 \sim 3.35 \times 10^9/L$)。④涎液化糖链抗原 (Krebs Von den Lungen-6, KL-6): 2160 U/ml (105 ~ 435 U/ml)。⑤抗 MDA5 抗体 (1:300) 阳性, 抗 Jo-1 抗体 62.45 RU/ml 阳性, 抗 Ro-52 抗体 87.62 RU/ml 阳性。⑥心脏及双下肢彩超未见异常。⑦颈后皮肤病理活检结果 (图 8)。

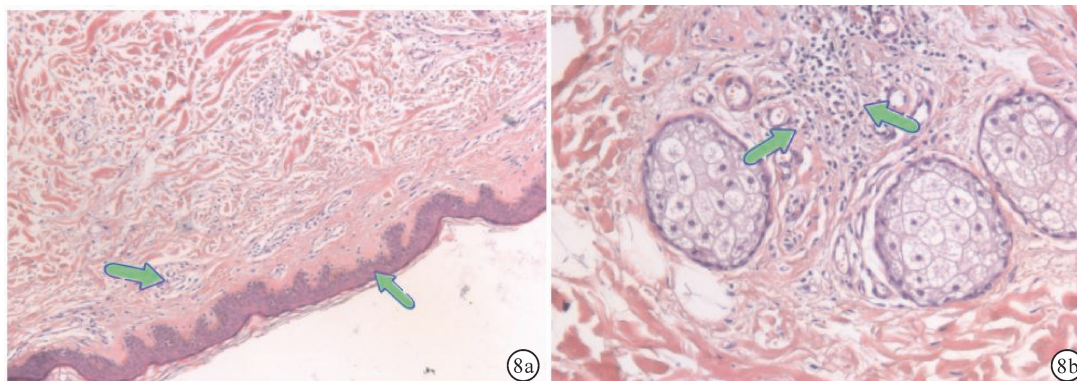


图 8 颈后皮肤病理活检结果 a:表皮萎缩,HE 染色 $\times 100$ 倍;b:真皮浅层血管周少量淋巴细胞浸润,真皮层附件萎缩伴淋巴细胞浸润,HE 染色 $\times 200$ 倍

治疗经过:入院后 10 天给予甲强龙 250 mg+丙种球蛋白 25g qd 静脉滴注 3 天,环磷酰胺 0.6 g 静脉滴注一次,后甲强龙 40 mg qd 静脉滴注+吗替麦考酚酯 1.0 g bid+尼达尼布 150 mg bid 维持,辅以常规抗感染、低分子肝素抗凝及无创通气呼吸支持,患者呼吸困难症状有所减轻,氧合稍改善。但治疗 2 周后患者呼吸困难症状再次加重,复查肺部 CT 双肺间质病变进展。遂给予利妥昔单抗 500 mg 静脉

注射一次,患者呼吸困难,氧合未改善。复查肺部 CT 双肺磨玻璃病灶继续扩大,肺动脉 CT 造影未见异常。9 月 20 日行血浆置换,置换第二天患者出现高热、寒战,血压下降至 60/30 mmHg,经气管插管等全力抢救无效,于入院后 27 天死于脓毒性休克。后续血培养结果回示大量耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌生长。胸部 CT 变化见图 9。

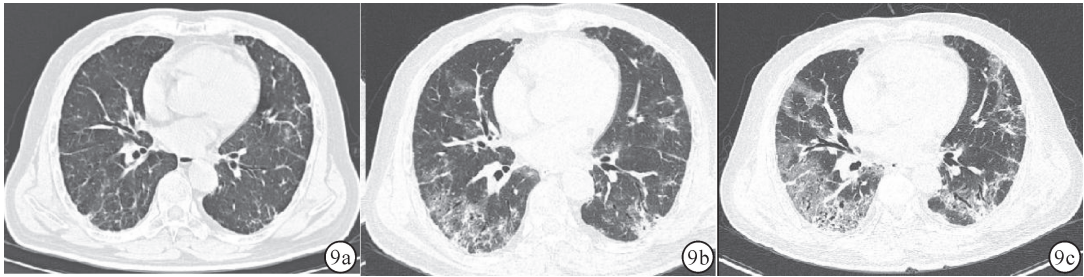


图9 胸部 CT 变化 a:2021-9-23 双肺间质炎症;b:2021-10-8 双肺间质炎症进展;c:2021-2-1 双肺间质炎症进一步扩大

2 结果

3 例患者中男 1 例,女 2 例,年龄(55.7±2.1)岁,病程 1.5~6 月[(3.8±0.2)月]。临床主要表现为典型的皮疹(包括向阳性皮疹、技工手等)、进行性呼吸困难、氧合下降、血清肌酶均增高。3 例患者血清抗 MDA5 抗体阳性,同时,合并抗 Jo-1 抗体、抗 Ro-52 抗体阳性。皮疹部位皮肤肌肉活检均提示炎性改变;短期内影像学呈进行性加重的肺间质纤维

化(见表 1、表 2、表 3)。3 例患者均符合欧洲神经肌肉中心 ENMC2018 皮肌炎诊断^[2]及特发性炎性肌病相关间质性肺疾病诊断和治疗中国专家共识的标准^[3]。3 例患者初始均使用了大剂量激素+丙种球蛋白+环磷酰胺治疗,1 例使用了利妥昔单抗治疗,加以呼吸支持等综合治疗措施。但是,3 例患者分别在住院治疗后 27、37、48 天死亡,2 例死于急性呼吸衰竭,1 例死于脓毒性休克(见表 4)。

表 1 3 例患者临床基线资料

序号	年龄(岁)	性别	病程(月)	皮损	肌无力	呼吸困难	吞咽困难	关节炎	口干眼干
1	61	女	4	面颊、胸背	无	有	无	无	无
2	51	女	1.5	面颊、前胸、双手	无	有	无	无	无
3	55	男	6	颈部、前胸、四肢	无	有	无	无	无

表 2 3 例患者临床实验室检查

序号	抗 MDA5 抗体	抗 Jo-1 抗体	抗 Ro-52 抗体	血清肌酸激酶	铁蛋白 (ng/ml)	红细胞沉降率 (mm/h)	初始氧合指数	D2 二聚体 (ng/ml)	淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)	超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	MDA5 抗体滴度
1	+	+	+	增高	3627	68	158	683	1.08	11	1:100
2	+	+	+	增高	5493	103	106	531	2.25	22	1:300
3	+	+	+	增高	2645	46	164	754	0.48	18	1:300

表 3 3 例患者病理检查

序号	间质性肺炎分型	皮肤活检病理	肌肉活检病理
1	弥漫性肺炎泡炎	(背部皮肤)鳞状上皮轻度萎缩伴角化过度,颗粒层变薄,基底层空泡变性,真皮胶原纤维增生,小血管和皮肤附件周围淋巴细胞浸润	(左上手臂肌肉)送检鳞状上皮萎缩变薄伴角化过度和角质栓形成,局灶棘细胞层变性坏死,真皮浅层淋巴细胞和少许中性粒细胞浸润。另见横纹肌组织间质血管扩张伴个别淋巴细胞浸润。
2	弥漫性肺炎泡炎	(左手部皮肤)表皮角化过度,真皮层胶原纤维增生伴嗜碱性变性和淋巴细胞浸润。 (胸口皮肤)部分鳞状上皮萎缩变薄,基底层液化变性,局灶坏死缺失,真皮浅层中性粒细胞和淋巴细胞浸润。	无
3	弥漫性肺炎泡炎	(颈后皮肤)表皮萎缩,真皮浅层血管周少量淋巴细胞浸润,真皮层附件萎缩伴淋巴细胞浸润。	无

表 4 3 例患者治疗及预后

序号	呼吸支持	激素初始量 (mg/d)	免疫抑制剂	免疫治疗时机(d)	抗纤维化药物	丙种球蛋白	JAK 抑制剂	生物制剂	血浆置换	合并感染	死亡原因
1	NIPPV	甲强龙 160	环磷酰胺	20	无	有	无	无	无	不明确	呼吸衰竭
2	NIPPV+IPPV	甲强龙 500	环磷酰胺	18	无	有	无	无	无	不明确	呼吸衰竭
3	NIPPV+IPPV	甲强龙 250	环磷酰胺+吗替麦考酚酯	10	尼达尼布	有	无	利妥昔单抗	有	明确	脓毒性休克

3 讨论

IIM 患者血清中可出现多种自身抗体,主要有肌炎特异性抗体 (MSAs) 和肌炎相关性抗体,约 60% 的 IIM 患者血清中可检测到 MSA^[4]。MSA 的发现有助于疾病诊断、临床分型、评估病情和判断预后^[5~7]。其中,抗黑色素瘤分化相关基因 5 (MDA5) 抗体最初由 Sato 于 2005 年在一组临床无肌病性皮肌炎 (CADM) 患者血清中检测出来^[8]。直到 2009 年,该团队进一步研究确定该靶抗原是 MDA5 蛋白,故改名为抗 MDA5 抗体^[9]。MDA5 被认为是病毒感染的关键传感器,能诱发机体内的炎症瀑布,进一步损伤皮肤、肺、肝脏等重要器官和系统^[10~13]。中国 DM 患者中抗 MDA5 抗体的阳性率为 21% ~ 60%, 39% ~ 79% 可发展为 RP-ILD^[8,14~17], 1 年内的病死率高达 34.8% ~ 80%^[17~19]。

抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者更容易出现发热等全身性非特异性症状,且常常不合并肌无力。皮肤表现上,除了常见的典型皮疹外,皮肤溃疡、耳廓螺旋处皮疹都与抗 MDA5 抗体有关^[15,19]。抗 MDA5 抗体阳性的患者在初始诊断时血清铁蛋白、D-二聚体、KL-6 显著升高,是抗 MDA5 抗体阳性 DM 患者进展为 RP-ILD 的独立危险因素^[20,21]。外周血淋巴细胞减少也是 RP-ILD 的不良预后因素^[17,22]。有研究证实抗 Ro-52 抗体、抗 Jo-1 抗体的存在与抗 MDA5 抗体阳性 DM 中 RP-ILD 的发生及其不良预后有关^[23,24]。

抗 MDA5 抗体阳性 DM 合并 RP-ILD 目前缺乏统一的治疗方案,多基于经验性治疗。近期由欧洲风湿病学专家主导推出的治疗指南,推荐对于初治的患者,首选激素加钙调神经磷酸酶抑制剂 (环孢素 A 或他克莫司) 的两联疗法,或者在此基础上加用环磷酰胺的三联疗法。然而,经治疗后的总死亡率仍为 40%^[25]。对于快速进展及危重的 DM 患者,静注丙种球蛋白有良好的疗效^[26],JAK 抑制剂也对抗 MDA5 抗体阳性 DM 合并 RP-ILD 患者有一定疗效^[27~28]。生物靶向阻断制剂,如利妥昔单抗、托珠单抗等对延缓疾病快速进展有效^[3]。由于患者后期多会出现肺部纤维化改变,可考虑加用吡非尼酮或尼达尼布抗纤维化治疗^[29]。强化免疫抑制疗法的缺点是会导致患者免疫功能低下,而血浆置换 (PE) 可用于并发免疫低下的 RP-ILD 患者^[30]。药物干预的最佳时机在治疗效果中也起着至关重要的作用,故应尽早开始治疗,尤其在不可逆肺部病变开始前给予及时的治疗。疾病后期体外膜肺氧合 (ECMO) 桥接至肺移植可能是唯一挽救生命的干

预措施^[3]。

通过分析我科 3 例患者的临床特点和诊治过程发现,该类患者往往起病隐匿,早期缺乏特异性,临床上早期识别不足,导致联合免疫治疗的时机相对偏晚。且患者低氧血症进行性加重,又缺乏 ECMO、早期肺移植等高级生命支持手段,故抢救成功率极低。此外,该类患者无论是本身疾病,还是免疫治疗后均容易导致合并感染,且一旦感染,往往迅速出现脓毒性休克甚至死亡。病例 3 即是住院后期合并耐碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌血流感染,迅速导致患者脓毒性休克死亡。3 例患者入院时血清铁蛋白、D-二聚体增高,临床排除了下肢深静脉血栓及肺栓塞,这是病情危重的实验室指标,应引起高度重视。通过我科 3 例患者的诊治经验教训,提示临床医师要对该病有全面的认识,尤其是对弥漫性肺部间质性病变的患者,要注意追问患者的病史,仔细查体,及时发现皮肤、肌肉、关节以及肌力的异常。并要筛查血清肌酶、抗核抗体谱、肌炎特异性抗体等相关指标,必要时行病灶的病理活检。明确诊断后,要及时给予激素+免疫调节/免疫抑制剂,或生物靶向药物治疗。同时,要重视药物治疗后免疫低下所带来的严重感染问题。

综上文献复习,抗 MDA5 抗体阳性 DM 合并 RP-ILD 发生率高,病死率高,且缺乏确切有效的治疗手段,临床医师应加强早期识别、尽早干预,以期提高对该病的诊治率,减少病死率。

【参考文献】

- [1] Zanframundo G, Tripoli A, Cometi L, et al. One year in review 2020: idiopathic inflammatory myopathies[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021,39(1):1-12.
- [2] Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, et al. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018[J]. Neuromuscul Disord, 2020,30(1):70-92.
- [3] 中国研究型医院学会呼吸病学专业委员会. 特发性炎性肌病相关间质性肺疾病诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022,45(7):635-650.
- [4] Hama S, Higashida-Konishi M, Akiyama M, et al. Dermatomyositis Which Was Double Positive for Anti-MDA5 and Anti-ARS Antibodies That Was Successfully Treated by Intensive Immunosuppressive Therapy [J]. Intern Med, 2022, 61(7): 1085-1091.
- [5] Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis[J]. Nat Rev Neurol, 2011,7(6):343-354.
- [6] Allenbach Y, Benveniste O. Usefulness of autoantibodies for the diagnosis of autoimmune myopathies [J]. Rev Neurol (Paris), 2013,169(8-9):656-662.
- [7] Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological di-

- agnostics of inflammatory myopathies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(5):662-673.
- [8] Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(5):1571-1576.
- [9] Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(7):2193-2200.
- [10] Kato H, Takeuchi O, Sato S, et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses[J]. *Nature*, 2006, 441(7089):101-105.
- [11] Loo YM, Fornek J, Crochet N, et al. Distinct RIG-I and MDA5 signaling by RNA viruses in innate immunity[J]. *J Virol*, 2008, 82(1):335-345.
- [12] Loo YM, Gale M. Immune signaling by RIG-I-like receptors[J]. *Immunity*, 2011, 34(5):680-692.
- [13] Rehwinkel J, Gack MU. RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9):537-551.
- [14] Chen F, Wang D, Shu X, et al. Anti-MDA5 antibody is associated with A/SIP and decreased T cells in peripheral blood and predicts poor prognosis of ILD in Chinese patients with dermatomyositis[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12):3909-3915.
- [15] Cao H, Pan M, Kang Y, et al. Clinical manifestations of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis patients with positive expression of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10):1602-1610.
- [16] Chen Z, Cao M, Plana MN, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(8):1316-1324.
- [17] Li Y, Li Y, Wu J, et al. Predictors of Poor Outcome of Anti-MDA5-Associated Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in a Chinese Cohort with Dermatomyositis[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020:2024869.
- [18] Huang K, Vinik O, Shojania K, et al. Clinical spectrum and therapeutics in Canadian patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)-positive dermatomyositis: a case-based review[J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(11):1971-1981.
- [19] Narang NS, Casciola-Rosen L, Li S, et al. Cutaneous ulceration in dermatomyositis: association with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies and interstitial lung disease[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(5):667-672.
- [20] Gono T, Kawaguchi 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.
- [21] Fujiki Y, Kotani T, Isoda K, et al. Evaluation of clinical prognostic factors for interstitial pneumonia in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(1):133-140.
- [22] Xu Y, Yang CS, Li YJ, et al. Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic dermatomyositis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(1):113-116.
- [23] Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al. Anti-Ro52 autoantibodies are associated with interstitial lung disease and more severe disease in patients with juvenile myositis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(7):988-995.
- [24] Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(8):1307-1315.
- [25] Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Aragués E, et al. Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4):776-790.
- [26] Hamada-Ode K, Taniguchi Y, Kimata T, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rapidly progressive interstitial pneumonitis accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis[J]. *Eur J Rheumatol*, 2015, 2(2):83-85.
- [27] Kato M, Ikeda K, Kageyama T, et al. Successful Treatment for Refractory Interstitial Lung Disease and Pneumomediastinum With Multidisciplinary Therapy Including Tofacitinib in a Patient With Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2021, 27(8S):S574-S577.
- [28] Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3):291-293.
- [29] 白毅. 呼吸的希望:让“丝瓜肺”畅快呼吸[N]. *中国医药报*, 2016-09-28.
- [30] Abe Y, Kusaoi M, Tada K, et al. Successful treatment of anti-MDA5 antibody-positive refractory interstitial lung disease with plasma exchange therapy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(4):767-771.

(收稿日期:2024-01-10;修回日期:2024-02-20)
(本文编辑:林 赞)