

以肺炎为首诊的抗NXP2抗体阳性的重症幼年型 皮炎1例

尹雅斯, 张剑瑋

(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心儿童重症监护室, 广东 广州 510623)

摘要 报道1例19月龄时发病的重症幼年型皮炎患儿, 表现为不典型皮疹、咳嗽无力、吞咽障碍, 行肌肉MRI及肌活检明确诊断, 予激素、IVIG、吗替麦考酚酯治疗后肌力好转出院, 在糖皮质激素减量过程中曾出现肌无力加重, 期间查抗NXP2抗体阳性, 予贝利尤单抗治疗后在发病2年后复查抗NXP2抗体转阴持续至今, 患儿现行走自如, 进食无呛咳, 无声嘶等症状。

关键词 幼年型皮炎; 肌炎特异性抗体(MSAs); 抗核基质蛋白2(NXP2)抗体

中图分类号: R725.9 **文献标识码**: A **文章编号**: 2095-9664(2024)04-0038-04

One case of severe juvenile dermatomyositis with positive anti-NXP2 antibody was diagnosed with pneumonia as the first diagnosis

YIN Yasi, ZHANG Jianhui

(Pediatric Intensive Care Unit, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, Guangdong, China)

Corresponding author: ZHANG Jianhui, Email: zhangjh1220@163.com

幼年型皮炎(juvenile dermatomyositis, JDM)是以近端肌无力和皮疹为主要临床表现的自身免疫疾病, 可累及多系统、多脏器。肌炎特异性抗体(myositis-specific autoantibodies, MSAs)与JDM患者的并发症及预后高度相关。抗核基质蛋白2(nuclear matrix protein 2, NXP2)抗体是皮炎特异性抗体之一, 该抗体阳性的皮炎临床表现包括肌无力、吞咽困难、水肿、钙质沉积等。本文所报道的患儿发病年龄为19月龄, 以“肺炎”为首诊入院, 是目前国内报道的最小年龄抗NXP2抗体阳性的重症幼年型皮炎病例。

1 病例资料

1.1 现病史

患儿女, 19月龄, 因“发热伴咳嗽9 d, 双侧颈部肿胀6 d”为主诉于2020年3月入住广州市妇女儿童医疗中心呼吸科病区, 初步诊断“肺炎”。入院前9 d

无明显诱因出现发热, 热峰38.2℃, 每天发热3次左右, 伴咳嗽, 说话声音减小、声嘶, 乏力, 不愿行走, 入院前6天发现颈部肿大, 睡眠时打鼾, 对症治疗后患儿发热及颈部肿大无缓解, 故收入院治疗。追问病史, 入院前3周即有咳嗽伴低热, 咳嗽次数较少, 外院查支原体IgM阳性, 予阿奇霉素口服3个疗程后热退, 当时患儿乏力, 走路易摔倒, 双手不能上举过头, 无肢体疼痛, 说话声音减小, 余既往史、个人史、家族史无特殊。查体: 神清, 面色稍苍白, 双侧颈部、左侧腋窝及右侧腹股沟各触及1~2粒花生大小淋巴结, 质软, 活动可。颜面及颈部非凹陷性肿胀, 双手指间关节及掌指关节可见色素脱失样白斑(非典型Gottron征)(图1); 口腔粘膜可见白色膜状物, 双肺呼吸音粗, 双肺可闻及散在干湿啰音。心腹查体无异常。双上臂、右踝肿胀。四肢肌力IV级, 肌张力正常, 双膝腱反射(+), 病理征阴性,

1.2 辅助检查

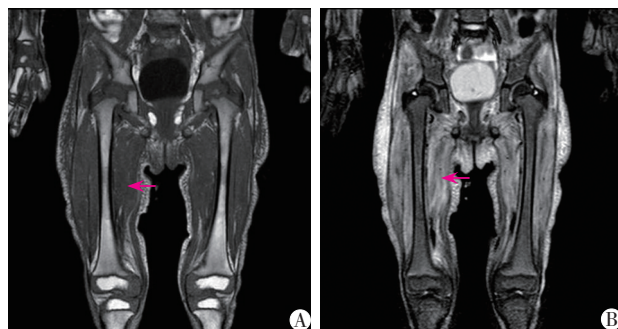
血常规提示轻度正细胞性贫血, CRP、PCT正常。血沉27 mm/h, 谷草转氨酶100 U/L, 乳酸脱氢酶780 U/L, 肌酸激酶881 U/L肌酸激酶同工酶59 U/L,



图1 手部不典型皮疹(Gottron征)

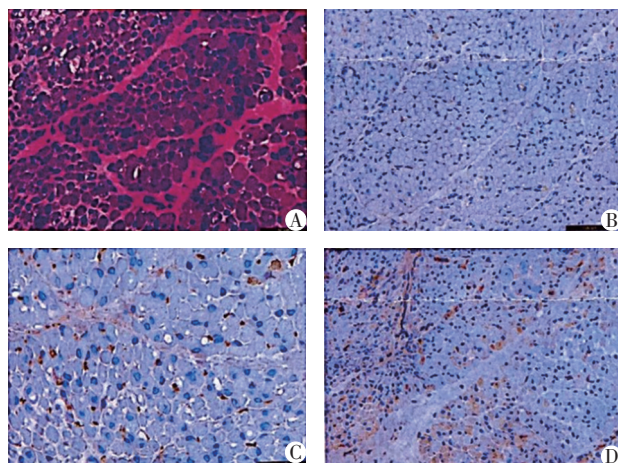
血清铁蛋白1139 ng/ml,免疫球蛋白A、G正常,免疫球蛋白M 1.4 g/L(增高),免疫球蛋白E 71 IU/ml(增高),补体C3 0.72 g/L(轻度降低)、补体C4正常。抗核抗体(核颗粒型)阳性,余自身抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、髓过氧化物酶抗体、蛋白酶3抗体、抗角蛋白抗体、抗环瓜氨酸肽抗体均阴性。淋巴细胞计数示NK细胞绝对计数103.15 cells/ μ l(降低),NK细胞/淋巴细胞4.54%(降低)。细胞因子:IL-17F 7.48 pg/ml(轻度增高)、IL-22 3.75 pg/ml(轻度增高)。病原学:EBVCA-IgM阳性,肺泡灌洗液病原学示白色念珠菌阳性,余血、脑脊液、骨髓病原学检查均阴性。骨髓象:骨髓增生明显活跃,异常淋巴细胞比例占11%,考虑为异形淋巴细胞。颈部+胸部CT:颈部、双上肢、胸背部皮下软组织弥漫性肿胀,双侧颈部及腋下可见多发淋巴结影,增强扫描均匀强化,双肺炎症。纤维支气管镜:支气管内膜炎。心脏彩超正常。左侧腋窝淋巴结活检:淋巴结局灶副皮质区异常增生,结合免疫组化,考虑为组织细胞坏死性淋巴结炎,增殖期;EBER(-)。头及全脊髓MRI:未见异常。双侧大腿、臀部肌肉MRI:(图2)双侧臀部及大腿肌肉肿胀,内见弥漫性片状异常信号,T1WI呈等-稍低信号,T2WI压脂呈高信号,增强扫描异常信号明显强化,提示肌肉炎性病变。右股四头肌活检:(图3)肌纤维萎缩,可见不典型束周肌萎缩。束膜内、小血管周围、肌纤维间隙见零星炎细胞浸润。电镜超微病理见肌原撕裂溶解,排列紊乱,线粒体、糖原无增多,组织病理符合炎性肌病。肌炎特异性抗体(MSAs):抗NXP2抗体阳性。全外

显子基因检测及免疫基因检测结果回报未发现与患儿临床表型高度相关且致病性证据充分的基因变异。



注:A:双侧大腿肌肉肿胀,T1WI呈等-稍低信号;B:T2WI抑脂序列见弥漫性片状高信号影。

图2 大腿肌肉的MRI



注:A:光镜下骨骼肌间质增生,束膜内、小血管周围、肌纤维间隙见炎细胞浸润,肌纤维直径总体偏小,大小不均,直径5-20 μ m,可见不典型束周肌萎缩,未见核聚集,可见散在坏死、溶解、再生肌纤维,散在肌纤维内见不规则空泡,多位于膜下(HE-40X);B:免疫组化MHC-1肌膜(+);C:免疫组化MAC肌膜弱(+),可见毛细血管补体沉积;D:免疫组化MxA部分肌纤维(+)

图3 (右)股四头肌病理改变

1.3 治疗经过

入院后患儿反复高热、咳嗽,予三代头孢菌素联合阿奇霉素常规抗感染治疗2周体温无好转,住院第15天行纤维支气管镜检查见支气管内膜炎,送检肺泡灌洗液靶向病原学(tNGS)检查提示白色念珠菌,予加用伏立康唑,仍有发热,且患儿颈部淋巴结渐增大,住院第20天行颈部淋巴结活检提示组织坏死性淋巴结炎可能,考虑患儿存在真菌感染性肺

炎,暂未行激素治疗。同时完善骨髓、脑脊液等相关检查排除特殊病原感染、肿瘤性疾病等可能。入院第28天患儿出现呼吸困难、血氧饱和度下降,转儿童重症监护病房,予气管插管机械通气,更换抗生素为美罗培南、卡泊芬净治疗,患儿肺部感染控制,低呼吸机参数下通气良好,机械通气第9天予第1次撤机。因患儿咳嗽无力、吞咽障碍导致撤机失败,重新予气管插管机械通气支持。予行肌肉MRI及肌活检,结果均支持幼年型皮肌炎诊断。初期治疗予静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠2~5 mg/kg/d治疗,丙种球蛋白1 g/kg连用2 d,患儿体温恢复正常,咳嗽、吞咽反射好转,四肢肌力远端Ⅳ级近端Ⅲ级,肌酶正常,机械通气28 d撤离呼吸机并转入免疫科继续治疗,予静脉注射甲泼尼龙琥珀酸钠10 mg/kg/d连续3 d后逐渐减量,吗替麦考酚酯25 mg/kg/d治疗,患儿可靠墙站立,搀扶行走,自行进食固体食物,偶有饮水呛咳,住院第81天出院。随访4年期间患儿规律返院治疗,患儿激素减量过程中肌无力加重,加用环磷酰胺、甲氨蝶呤、巴瑞替尼、沙利度胺等好转。自行停药4月,肌力再次下降,腋窝淋巴结破溃,再次返院治疗。随访期间患儿臀部出现肿块,病理检查见变性纤维组织伴大量钙化,查肌炎特异性抗体提示抗NXP2抗体阳性,治疗上加用贝利尤单抗,病程中发病2年后复查抗NXP2抗体转阴持续至今,患儿现行走自如,可弯腰拾物、可独坐独站、下蹲,进食无呛咳,无声嘶。

2 讨论

幼年型皮肌炎(JDM)是儿童期发病的一种全身免疫介导的疾病,发病机制尚不完全明确,普遍认为是多种环境因素介导下,遗传易感人群出现的一种自身免疫病。JDM以小血管炎症为特征,除皮肤及肌肉受累外,关节、胃肠道、心、肺等器官均可能受累,尤其是肺部受累最为常见,也是JDM患者主要的死亡原因^[1-2]。目前JDM的诊断标准仍沿用Bohan和Peter提出版本,此诊断标准要求至少有一个特征皮肤皮疹,但3岁以下患儿的临床表现多不典型,其中21%的患儿发病时没有皮疹^[3]。另外该诊断标准中心电图及肌活检均为侵入性检查,临床工作中无创检测手段越来越受到重视来侵入性操作对患儿伤害。

随着血清学检查开展的深入,我们意识到肌炎特异性抗体(myositis specific autoantibodies, MSAs)

在JDM的诊断中扮演着重要的角色。2015年Betteridge等^[4]提出将MSAs作为肌炎诊断的重要指标。不同的MSAs亚型的肌炎症状、肌酶高低、病理活检评分、皮损位置及严重程度、并发症呈现一定规律性,在临床诊疗及随访中侧重点也应有所不同^[5]。

抗NXP2抗体是JDM患者中的常见抗体,阳性率为20%~25%,发病的中位年龄为6岁^[6-7]。抗NXP2抗体阳性JDM患儿主要表现为频繁且严重的肌无力、肌痛及吞咽困难、钙质沉着,其肌病的实质是继发于血管病变引起的肌肉缺血,肌肉活检显示为微血管梗死、缺血性肌纤维及毛细血管丢失^[8]。10%患儿确诊时出现钙质沉着,50%在病程中出现,研究发现钙质沉着发生率与发病年龄呈负相关,即发病年龄越小,钙质沉着发生率越高^[9]。在JDM患儿的随访研究中,此亚型患儿在2年间的住院次数较频繁,肌肉功能状态也较差^[10]。预后研究发现抗NXP2抗体阳性的JDM患者复发率最高,为43%^[9]。本例患儿以四肢及呼吸肌肌力下降、吞咽困难、水肿为主要表现,发病时未见皮肤钙质沉着,在后随访中发现患儿臀部皮肤有钙化,符合抗NXP2抗体阳性JDM的表现,患儿发病年龄19月龄,是目前国内报道最小的抗NXP2抗体阳性的病例。

另外,在成人抗NXP2抗体阳性患者的患癌的风险虽增加^[11],但在儿童患者中未见合并肿瘤的报道。本例患儿起病时颈部、腋窝淋巴结肿大明显,淋巴结活检示组织细胞坏死性淋巴结炎,EBVCA-IgM阳性,骨髓象可见11%异型淋巴细胞,尽管EBV-DNA阴性,仍怀疑有EBV感染。有研究示EBV感染与儿童皮肌炎发病存在可疑相关性^[12]。EBV可能是诱发JDM发生的环境因素,同时在后期随访中还需警惕淋巴瘤及其他肿瘤性疾病可能。

JDM在治疗上仍以糖皮质激素作为本病的首选一线药物,其联合免疫抑制剂是JDM最主要治疗方案,目的是早期诱导缓解,减少糖皮质激素的用量及不良反应,改善病情。而具体治疗方案的选择应视不同患儿病情严重程度、各系统受累情况、以及对药物反应情况个体化而定^[13]。一些小样本研究报道^[14-16]生物制剂对于难治性和危重性JDM患儿是一种新选择,对于本例患儿早期以肺部感染治疗为重点但疗效不佳,难以脱离呼吸机,追问病史发现患儿发病前即有咳嗽无力、吞咽困难等咽喉肌、食道括约肌、呼吸肌等肌肉受累的表现,调整诊

治方向在确诊JDM后予糖皮质激素、IVIG联合免疫抑制剂治疗,患儿呼吸肌、咽喉肌力量好转,得以成功撤机。后期监测B细胞(CD3⁻CD19⁺)%增高,予加用贝利尤单抗治疗后患儿B细胞比例降至正常,抗NXP2抗体转阴,考虑治疗有效,这可能是由于贝利尤单抗是B细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)的靶向抑制剂,有研究认为JDM肌肉筋膜周区域发现的高度表达的BAFF是产生自身抗体的关键因素^[17],进而可抑制B细胞异常增殖和MSAs的产生,这也提示贝利尤单抗等生物制剂在日后JDM治疗中可作为新的尝试。

幼年型皮肌炎是一种儿童罕见的自身免疫疾病,年龄越小其表现形式越不典型,易漏诊而延误诊治。抗NXP2抗体为常见的MSAs之一,其阳性的JDM亚型的临床表现包括肌无力、吞咽困难、水肿、钙质沉积等,易发展为危重症病例。作为儿科医生需要更多的临床研究去了解MSAs与JDM患儿临床表现的关联性,这对JDM患儿的治疗、预后判断及随访重点都有所帮助。

参考文献

- [1] Kobayashi N, Takezaki S, Kobayashi I, et al. Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(5):784-791.
- [2] Huber AM, Mamyrova G, Lachenbruch PA, et al. Early illness features associated with mortality in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(5):732-740.
- [3] Patwardhan A, Rennebohm R, Dvorchik I, et al. Is juvenile dermatomyositis a different disease in children up to three years of age at onset than in children above three years at onset? A retrospective review of 23 years of a single center's experience [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2012, 10(1):34.
- [4] Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis [J]. *J Intern Med*, 2016, 280(1):8-23.
- [5] 何璐. 幼年型皮肌炎特异性抗体研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(10):1064-1068.
- [6] DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(2):267-281.
- [7] Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis - Specific Autoantibodies [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018, 20(5):28.
- [8] Aouizerate J, De Antonio M, Bader - Meunier B, et al. Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(5):873-879.
- [9] Sag E, Demir S, Bilginer Y, et al. Clinical features, muscle biopsy scores, myositis specific antibody profiles and outcome in juvenile dermatomyositis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1):95-100.
- [10] Rider LG, Shah M, Mamyrova G, et al. The myositis autoantibody phenotypes of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92(4):223-243.
- [11] Albayda J, Pinal - Fernandez I, Huang W, et al. Antinuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies and Edema, Muscle Disease, and Malignancy Risk in Dermatomyositis Patients [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(11):1771-1776.
- [12] Zheng Q, Zhu K, Gao CN, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus infection and characteristics of lymphocyte subsets in newly onset juvenile dermatomyositis [J]. *World J Pediatr*, 2021, 17(2):205-209.
- [13] 周南. 幼年皮肌炎的治疗策略 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(21):1679-1680.
- [14] Le Voyer T, Gitiaux C, Authier FJ, et al. JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(12):5801-5808.
- [15] Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3):291-293.
- [16] Yu Z, Wang L, Quan M, et al. Successful management with Janus kinase inhibitor tofacitinib in refractory juvenile dermatomyositis: a pilot study and literature review [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4):1700-1707.
- [17] 何璐. 单中心幼年型皮肌炎临床特征与中重度肌病的危险因素分析 [D]. 武汉:华中科技大学, 2022.

(收稿日期:2024-02-04)

(本文编辑:欧阳菁)