



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.014

· 论著摘要 ·

抗合成酶综合征 5 例临床分析

张丽娜 靳英 隋东江 张晓艳 张伟

[关键词] 抗合成酶综合征; 间质性肺疾病

[中图分类号] R593.26

[文献标识码] A

抗合成酶综合征 (ASS) 是一组以抗氨酰-tRNA 合成酶抗体阳性为特征的炎性肌病临床亚型, 2010 年才正式提出了 ASS 的诊断标准。根据抗合成酶抗体类型的不同分为不同的亚型, 现已发现 10 种抗合成酶抗体, 包括抗组氨酰转运 RNA 合成酶 (Jo-1) 抗体、抗苯甘氨酸-tRNA 合成酶 (EJ) 抗体、抗亮氨酸-tRNA 合成酶 (OJ) 抗体、抗苏氨酸-tRNA 合成酶 (PL-7) 抗体、抗丙氨酸-tRNA 合成酶 (PL-12) 抗体、抗门冬氨酸-tRNA 合成酶 (KS) 抗体、抗苯丙氨酸-tRNA 合成酶 (Zo) 抗体、抗谷氨酰-tRNA 合成酶 (JS) 抗体、抗赖氨酸-tRNA 合成酶 (SC) 抗体和抗酪氨酸-tRNA 合成酶 (YRS) 抗体。不同亚型在临床表现、影像学表现、预后方面有所不同。本研究回顾性分析我院 5 例 3 种不同临床亚型 ASS 患者的临床资料, 以期提高临床医师对本病的认识。

对象与方法

1. 对象: 2011 年 10 月 ~ 2021 年 10 月我院收治的 3 种不同临床亚型 ASS 患者 5 例。诊断标准采用 2010 年 Connors 等^[1]提出的标准: 血清抗合成酶抗体阳性, 并至少具有以下一项临床表现: 多发性肌炎 (PM)/ 皮肌炎 (DM) (Bohan/Peter 标准)、间质性肺疾病 (ILD) (ATS 标准)、关节炎、不明原因的持续发热、雷诺现象、技工手。

2. 方法: 收集 5 例患者的性别、年龄、起病及确诊时间、发病特点、伴随症状、特征性体征、辅助检查 (包括肌炎抗体谱、胸部 CT、胸部 X 线片、肺功能) 结果、治疗及转归情况。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

结果

1. 临床资料: 5 例患者中, 男 1 例, 女 4 例, 发病年龄 30 ~ 72 岁, 平均发病年龄 (57.4 ± 14.8) 岁; 确诊时病程 0.7 ~ 108.0 个月, 平均确诊时病程 4.0 (2.5, 26.0) 个月; 3 例为抗 Jo-1 合成酶综合征, 1 例为抗 PL-7 合成酶综合征, 1 例为抗 PL-12 合成酶综合征。3 例抗 Jo-1 合成酶综合征患者的主要临床表现为气短, 抗 PL-7 合成酶综合征及抗 PL-12 合成酶综合征患者以皮疹为主要表现, 抗 PL-12 合成酶综合征患者合并气短。5 例患者均合并肺间质病变, 1 例抗 Jo-1 合成酶综合征患者合并关节炎, 抗

PL-7 合成酶综合征及抗 PL-12 合成酶综合征患者均合并皮疹、关节炎、雷诺现象, 5 例患者均无技工手。5 例患者双下肺均可闻及 Velcro 啰音。

2. 实验室检查及影像检查结果: 5 例患者自身特异性抗体均升高, 4 例抗核抗体 (ANA) 阳性, 4 例抗 Ro-52 抗体阳性。2 例患者行肺功能检查, 均表现为限制性通气功能障碍和弥散功能下降。5 例患者均行胸部 CT 平扫检查: 3 例抗 Jo-1 合成酶综合征患者均符合非特异性间质性肺炎并机化性肺炎 (NSIP-OP) 影像表现, 其中 2 例表现为双肺多发磨玻璃影、实变影、索条影, 部分呈网格改变, 1 例表现为双肺多发肺大疱及网格影, 伴牵张支气管扩张、双侧液气胸; 1 例抗 PL-7 合成酶综合征患者表现为双肺胸膜下磨玻璃影、网格影及索条影, 符合非特异性间质性肺炎 (NSIP) 影像表现; 1 例抗 PL-12 合成酶综合征患者表现为双肺弥漫间质增厚, 周边蜂窝状改变, 伴双侧胸腔积液及心包积液。符合普通型间质性肺炎 (UIP) 影像表现。

3. 治疗及转归: 5 例患者均使用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗, 1 例抗 Jo-1 合成酶综合征患者初始单用泼尼松, 后期病情进展联合使用环磷酰胺。1 例抗 PL-12 合成酶综合征患者出院后将他克莫司调整为复方环磷酰胺。3 例初始肺间质病变急性加重联合使用人丙种球蛋白治疗。5 例患者中, 2 例死亡, 1 例从出现气短症状到死亡病程 2.5 年, 1 例在出现气短症状前 11 年体检即发现双肺间质改变, 未治疗, 从出现气短到死亡病程 1 年余; 1 例抗 Jo-1 合成酶综合征患者随访 6 个月, 病情好转; 1 例抗 PL-7 合成酶综合征患者随访 5 个月, 病情好转; 1 例抗 PL-12 合成酶综合征患者随访 30 个月, 病情稳定。

讨论

ASS 是一种自身免疫性疾病, 与炎性肌病相比, ASS 的间质性肺病发生率更高, 病情也更严重^[2]。1980 年 Nishikai 首次在诊断为多发性肌炎伴 ILD 患者的血清中发现了抗 Jo-1 抗体^[3]。2010 年由 Connors 等^[1]正式提出了 ASS 的诊断标准。2011 年 Solomon 等^[4]提出了更严格的诊断标准, 除存在抗合成酶抗体阳性, 还要求满足两项主要标准或一项主要标准和两项次要标准: 主要标准: ILD、PM/DM; 次要标准: 关节炎、雷诺现象、技工手。北京协和医院李珊等^[5]及解放军总医院张威等^[6]回顾性分析 ASS 临床特点时均采用 2010 年 Connors 等提出的诊断标准。解放军总医院 46 例 ASS 病例中, 抗 Jo-1 抗体阳性 35 例 (76.1%), 占比最高。ASS 患者 ILD 的发生率明显高于其他类型的特发性炎性肌病患者^[7]。Hamaguchi 等^[8]的研究分析系列

作者单位: 100142 北京, 空军特色医学中心老年医学科 (张丽娜、靳英、张伟), 呼吸与危重症医学科 (隋东江、张晓艳)

通讯作者: 张伟, E-mail: zhangweiafmc@126.com

抗合成酶抗体与 ASS 临床表现之间的相关性,结果表明,ILD 与所有的抗合成酶抗体均相关。50%~100%的抗 Jo-1 合成酶综合征患者以肺部症状为首表现^[9]。刘会等^[10]回顾性分析协和医院 59 例抗合成酶综合征合并肺间质疾病(ASS-ILD)患者,其中 4 例仅表现为 ILD,为无肌炎型 ASS-ILD。本研究中 2 例抗 Jo-1-ASS 患者全病程仅表现为 ILD。Gavagna 等^[11]的一项抗 Jo-1-ASS 国际多中心临床研究结果显示,ILD、肌炎和关节炎三项表现可单独出现,也可同时出现,大部分仅为单一表现,部分在随访中出现其他表现。如采用 2011 年 Solomon 等提出的诊断标准,可能导致部分患者漏诊。ASS 通常通过胸部高分辨率 CT(HRCT)、血清学证据、肺功能、体格检查及症状即可明确诊断,不常规行支气管镜下、胸腔镜下及外科开胸肺活检等,虽然肌肉活检在其他炎性肌病的诊断中具有一定作用,但无证据表明其在诊断 ASS 时具有必要性^[2]。李文等^[12]回顾性分析了 92 例 ASS-ILD 患者的影像学类型,以 NSIP 为主,其次是 NSIP-OP。Zamora 等^[13]报道抗 Jo-1-ASS 的胸部 CT 表现同样以 NSIP 型最常见,其次为 OP 型或 NSIP 并 OP 型,少部分表现为 UIP。刘会等^[10]回顾性分析 59 例 ASS-ILD 患者,其中 NSIP 38 例、NSIP-OP 7 例、OP 6 例、UIP 6 例。本研究中 3 例抗 Jo-1-ASS 患者影像学表现均为 NSIP-OP,1 例抗 PL-7-ASS 患者为 NSIP,1 例抗 PL-12-ASS 患者为 UIP。ASS 患者可为单一或合并多种表现,ILD 发生率高,以 NSIP 多见。临床上对于不明原因的 ILD,特别是未合并 PM/DM、关节炎和雷诺现象者,需考虑 ASS 诊断,应尽早筛查肌炎抗体谱,随诊观察是否新发肺外表现。对于无条件行肌炎抗体谱检查的基层医院,可初步行抗核抗体、抗 Ro-52 抗体检测,如结果阳性,应考虑前往上级医院进一步筛查肌炎抗体谱。对于仅表现为 ILD,特别是胸部 CT 检查结果符合 UIP 者,不能盲目诊断为特发性肺间质纤维化而不予糖皮质激素及免疫抑制剂治疗,由此可能导致漏诊、误诊,延误治疗。

长久以来,ASS 不被认为是一个独立的疾病,2010 年才正式提出了 ASS 的诊断标准,因此,ASS 的治疗也是从炎性肌病的研究中推断出来的。糖皮质激素是治疗炎性肌病的一线药物,但当糖皮质激素作为 ASS 的单一疗法时,常会出现肺部病变复发,常需要联合免疫抑制剂治疗,常用药物有硫唑嘌呤、他克莫司、环磷酰胺及吗替麦考酚酯等,对于选择免疫抑制剂种类、治疗时间、减量及撤药时机目前均尚无共识,当肺部病变稳定时,可考虑缓慢减少糖皮质激素用量,以避免长期用药的不良反^[2]。他克莫司和环孢素为钙调磷酸酶抑制剂,有研究对 18 例强的松治疗失败的抗 Jo-1-ASS 患者加用环孢素治疗后发现,其肺活量均明显改善,4 例停用环孢素后 ILD 复发^[14]。研究显示他克莫司可改善 ASS-ILD 患者的肺功能和肌炎相关症状,且糖皮质激素得以减量^[15]。利妥昔单抗是一种针对 B 淋巴细胞表面抗原 CD20 的单克隆抗体,2012 年被批准用于治疗成人肌炎,研究显示利妥昔单抗可改善 ASS-ILD 患者的肺功能、临床症状及预后,可诱导疾病缓解并维持病情稳定^[16-17]。张威等^[6]回顾性分析解放军总医院 46 例 ASS 患者的病例资料,结果显示所有患者均给予糖皮质激素治疗,33 例给予环磷酰胺治疗,4 例给予吗替麦考酚酯治疗,4 例给予他克莫司治疗,25 例给予人免疫球蛋白治疗。本研究中,5 例 ASS 患者均采用糖皮

质激素联合免疫抑制剂治疗,3 例初始治疗时加用人丙种球蛋白。本研究中,1 例抗 PL-7-ASS 患者出现双膝关节腔积液,局部注射倍他米松治疗关节疼痛明显缓解。一项对 202 例 ASS 患者的回顾性分析结果显示,抗 Jo-1-ASS 患者的 5 年生存率为 90%,10 年生存率为 70%;非抗 Jo-1-ASS 患者 5 年生存率为 75%,10 年生存率为 49%;最常见死亡原因是肺纤维化和肺动脉高压^[18]。

ASS 是炎性肌病的临床亚型,但肌炎不一定是其突出表现,患者可仅出现 ILD 单一表现,也可合并多种表现。ILD 影像学表现以 NSIP、NSIP-OP 多见,也可见 UIP。采用 2010 年 Connors 等^[1]提出的诊断标准可避免部分患者漏诊。对于不明原因的急性慢性 ILD 患者,早期筛查肌炎抗体谱有利于及早诊治。

参 考 文 献

- [1] Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? [J]. Chest, 2010, 138 (6):1464-1474.
- [2] Witt LJ, Curran JJ, Streck ME. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome[J]. Clin Pulm Med, 2016, 23 (5):218-226.
- [3] Shi J, Li S, Yang H, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies[J]. J Rheumatol, 2017, 44 (7):1051-1057.
- [4] Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome [J]. J Bras Pneumol, 2011, 37 (1):100-109.
- [5] 李珊, 黄慧, 宋新宇, 等. 不同临床亚型的抗合成酶综合征临床特点分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(12):919-924.
- [6] 张威, 孟鑫, 谢社玲, 等. 46 例抗合成酶综合征临床诊疗分析[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(2):145-152.
- [7] Andersson H, Aalokken TM, Gunther A, et al. Pulmonary Involvement in the Antisynthetase Syndrome: A Comparative Cross-sectional Study[J]. J Rheumatol, 2016, 43(6):1107-1113.
- [8] Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies; heterogeneity within the syndrome [J]. PLoS One, 2013, 8 (4):e60442.
- [9] Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Long-term survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan [J]. J Rheumatol, 2011, 38(8):1636-1643.
- [10] 刘会, 梁田, 刘桐希, 等. 抗合成酶综合征合并肺间质疾病的临床及影像征象分析[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(10):750-755.
- [11] Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, et al. Clinical spectrum time course in anti Jo-1 positive antisynthetase syndrome: results from an international retrospective multicenter study [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (32):e1144.
- [12] 李文, 李俊, 谢万木, 等. 抗合成酶综合征合并间质性肺病患者的临床特征[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(24):1861-1865.
- [13] Zamora AC, Hoskote SS, Abascal-Bolado B, et al. Clinical features and outcomes of interstitial lung disease in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome [J]. Respir Med, 2016, 118:39-45.
- [14] Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, et al. Cyclosporine in anti-Jo-1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease [J]. J Rheumatol, 2013, 40(4):484-492.
- [15] 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.
- [16] Sem M, Molberg O, Lund MB, et al. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series [J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(8):968-971.
- [17] 毛萌萌, 郭炳鹏, 韩茜. 利妥昔单抗在抗合成酶综合征相关性间质性肺炎中的治疗进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10):776-779.
- [18] Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1):227-232.

(收稿日期:2021-11-19)

(本文编辑:周三凤)