

皮肤炎自身抗体检测研究进展

许丛丛 王培光

230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院皮肤性病科

通信作者: 王培光, Email: wpg2370@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4173.2017.06.003

【摘要】 一些自身抗体包括抗黑素瘤分化相关基因 5 抗体、抗转录中介因子 1 γ 抗体、抗核基质蛋白 2 抗体、抗甘氨酸-tRNA 合成酶抗体、抗核小体重塑和组蛋白脱乙酰酶蛋白复合物抗体、抗组氨酰-tRNA 合成酶抗体等与皮肤炎的临床表型和预后密切相关。抗黑素瘤分化相关基因 5 抗体、抗甘氨酸-tRNA 合成酶抗体、抗组氨酰-tRNA 合成酶抗体与皮肤炎并发间质性肺病有关, 特别是抗黑素瘤分化相关基因 5 抗体与皮肤炎并发的间质性肺病的发生、病情活动和患者高死亡率显著相关。通常抗黑素瘤分化相关基因 5 抗体阳性的患者对常规的免疫抑制治疗疗效欠佳。抗转录中介因子 1 γ 抗体、抗核基质蛋白 2 抗体与恶性肿瘤相关性皮肤炎有关。此外抗转录中介因子 1 γ 抗体和抗核基质蛋白 2 抗体还与皮肤炎其他一些特征性临床表型相关, 如抗转录中介因子 1 γ 抗体阳性的患者发生银屑病样损害、手掌角化过度性丘疹明显增加, 而抗核基质蛋白 2 抗体阳性的患者发生前臂、小腿和颈部无力更为常见。抗核小体重塑和组蛋白脱乙酰酶蛋白复合物抗体阳性患者发生间质性肺病风险和维持过长时间治疗的风险明显降低。因此临床上广泛地开展这些自身抗体的检测有助于指导皮肤炎的临床诊疗。

【关键词】 皮肤炎; 自身抗体; 抗 MDA5 抗体; 抗 TIF-1 γ 抗体; 抗 NXP-2 抗体; 抗 EJ 抗体; 抗 Mi-2 抗体; 抗 Jo-1 抗体

Detection of autoantibodies in dermatomyositis Xu Congcong, Wang Peiguang

Department of Dermatology and Venereology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui 230022, China

Corresponding author: Wang Peiguang, Email: wpg2370@163.com

【Abstract】 Some autoantibodies have been identified to be closely associated with the clinical phenotypes and prognosis of dermatomyositis, such as anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody, anti-transcriptional intermediary factor 1- γ (TIF-1 γ) antibody, anti-nuclear matrix protein-2 (NXP-2) antibody, anti-glycyl-tRNA synthetase (anti-EJ) antibody, anti-nucleosome remodelling and histone deacetylase complex (anti-Mi-2) antibody, anti-histidyl-tRNA synthetase (anti-Jo-1) antibody, and so on. Anti-MDA5, anti-EJ and anti-Jo-1 antibodies are all related to dermatomyositis complicated by interstitial lung disease, especially anti-MDA5 antibody, which is significantly associated with the occurrence, disease activity and high mortality of dermatomyositis complicated by interstitial lung disease. Usually, anti-MDA5 antibody-positive patients have poor response to conventional immunosuppressive treatments. Anti-TIF-1 γ and anti-NXP-2 antibodies are related to cancer-associated dermatomyositis. Moreover, anti-TIF-1 γ and anti-NXP-2 antibodies are linked to some other distinctive clinical phenotypes of dermatomyositis. For example, obviously increased occurrence of psoriasis-like lesions and hyperkeratotic papules of palms is observed in anti-TIF-1 γ antibody-positive patients, while muscle weakness in the forearms, lower legs and neck occurs more commonly in anti-NXP-2 antibody-positive patients. However, anti-Mi-2 antibody-positive patients have significantly decreased risk of interstitial lung disease and prolonged duration of treatment. Thus, wide application of the detection of these autoantibodies will be helpful to guide the diagnosis and treatment of dermatomyositis.

【Key words】 Dermatomyositis; Autoantibodies; Antibodies, anti-MDA5; Antibodies, anti-TIF-1 γ ; Antibodies, anti-NXP-2; Antibodies, anti-EJ; Antibodies, anti-Mi-2; Antibodies, anti-Jo-1

多发性肌炎/皮肤炎是一组系统性自身免疫性结缔组织病,其特征为对称性近端肌肉无力和典型的皮肤损害,并可出现肺、心脏等多器官损害。皮

肌炎伴发恶性肿瘤的风险增加。多发性肌炎/皮肤炎自身抗体包括肌炎特异性自身抗体和肌炎相关性自身抗体。肌炎特异性自身抗体包括抗黑素瘤

分化相关基因 5(MDA5)抗体、抗小泛素样修饰剂激活酶(SAE)抗体、抗转录中介因子 1 γ (TIF-1 γ)抗体、抗核基质蛋白 2(NXP-2)抗体、抗甘氨酸-tRNA 合成酶(EJ)抗体、抗核小体重塑和组蛋白脱乙酰酶蛋白复合物(Mi-2)抗体、抗组氨酰-tRNA 合成酶(Jo-1)抗体和抗减数分裂后分离增加 1(PMS1)抗体等。肌炎相关性自身抗体包括抗干燥综合征 A (Ro/SSA)抗体、抗 U1 核糖核蛋白(U1RNP)抗体、抗多发性肌炎/硬皮病(PM/Scl)抗体、抗核蛋白 Ku(Ku)抗体、抗苏氨酸-tRNA 合成酶(PL7)抗体、抗丙氨酸 tRNA 合(PL12)抗体等。概述近年来多发性肌炎/皮肌炎的一些自身抗体的研究进展。

1 抗 MDA5 抗体

临床无肌病性皮肌炎是皮肌炎的一种临床亚型,肌肉受累轻微或无受累,通常伴发快速进展性间质性肺病(interstitial lung disease, ILD)。抗 MDA5 抗体与快速进展性 ILD 的发生、病情活动和死亡率显著相关。抗 MDA5 抗体阳性的患者并发快速进展性 ILD 的风险增加。抗 MDA5 抗体阳性、并发快速进展性 ILD 的临床无肌病性皮肌炎患者的死亡率高达 50%,大多数患者的死亡发生在疾病的极早期阶段,通常在确诊后的 6 个月内。Sato 等^[1]报道 1 例 59 岁日本女性在确诊为临床无肌病性皮肌炎的 1 年、4 年及 9 年后出现 3 次 ILD 病情恶化。该患者血清中检测到抗 MDA5 抗体。表明在抗 MDA5 抗体阳性的临床无肌病性皮肌炎患者中,ILD 不仅表现为快速进展,也可以呈慢性和复发性过程。

在皮肌炎中,抗 MDA5 抗体检测的阳性率为 13%~35%。抗 MDA5 抗体阳性的皮肌炎患者的临床特征包括肌酸磷酸肌酶水平显著低下或正常,醛缩酶升高,掌跖部位特征性紫红色斑疹和丘疹,发生 ILD 风险较高。一项研究显示,抗 MDA5 抗体滴度 > 500 U/ml 的患者对大剂量糖皮质激素联合环磷酰胺治疗无效,而抗 MDA5 抗体滴度低的患者则反应良好。Milam 等^[2]报道 1 例抗 MDA5 抗体阳性的皮肌炎重叠 SLE,患者对糖皮质激素或多种细胞毒药物治疗反应不佳,应用静脉注射丙种球蛋白病情改善。抗 MDA5 抗体阳性的皮肌炎和 SLE 之间的联系,提示这种表型的皮肌炎不仅在皮肤表现、对细胞毒药物反应不佳及潜在的肺部受累方面不同,而且可以解释肾脏受累以及可能的中枢神经系统受累。

Nawata 等^[3]报道 1 例抗 MDA5 抗体阳性的皮肌

炎伴发骨髓增生异常综合征,患者表现为肢端皮损、溃疡、四肢近端肌肉对称性严重无力、全血细胞减少、抗 MDA5 抗体阳性和轻度 ILD。确诊后应用大剂量甲泼尼龙冲击治疗,然后口服泼尼松龙和环孢素 A,患者肢端溃疡和皮损痊愈,但四肢肌肉无力和血细胞减少未有改善,随后予以静脉注射丙种球蛋白,但血细胞减少仍未恢复。肺部 CT 显示 ILD 病变轻度进展,心脏超声和磁共振成像显示心包炎。治疗上给予静脉注射环磷酰胺,结果上述症状均显著缓解。Lee 等^[4]报道 1 例抗 MDA5 抗体阳性的皮肌炎,临床表现为不明原因发热,伴发疲倦、全身无力和呼吸困难。肺功能检查显示严重限制性通气障碍和弥散功能严重减退。高分辨率 CT 显示右肺上叶容积明显减少、外周实变、双肺下叶磨玻璃样阴影、支气管扩张和支气管周围实变。给予静脉注射丙种球蛋白、吗替麦考酚酸酯和大剂量泼尼松治疗后患者病情好转。

Matsushita 等^[5]报道 12 例患者皮肌炎(10 例临床无肌病性皮肌炎,2 例经典型皮肌炎)并发快速进展性 ILD,均应用糖皮质激素、他克莫司和静脉注射丙种球蛋白治疗。在联合免疫抑制治疗平均 6.8 个月后,所有患者快速进展性 ILD 均缓解,血清中抗 MDA5 抗体平均水平明显降低,其中 6 例患者抗 MDA5 抗体转阴。随访平均 31 个月后,抗 MDA5 抗体持续阳性和抗体转阴的患者中 4 例快速进展性 ILD 病情复发。抗 MDA5 抗体持续阳性组中病情复发患者复发早于抗体转阴组的患者。因此,病情较长时间的缓解与缓解期抗 MDA5 抗体水平降低有关。4 例患者病情复发与抗 MDA5 抗体水平再次升高有关,而抗 MDA5 抗体水平无再次升高的患者均未出现病情复发。因此,抗 MDA5 抗体水平再次升高与病情复发有关。血清中抗 MDA5 抗体水平是皮肌炎患者快速进展性 ILD 病情复发良好的预测指标。

2 抗 TIF-1 γ 抗体

在大多数恶性肿瘤相关性皮肌炎中,抗 TIF-1 γ 抗体阳性。Fujimoto 等^[6]应用 EILSA 方法对 104 例经典型皮肌炎、68 例临床无肌病性皮肌炎和 70 例多发性肌炎血清样本进行抗 TIF-1 γ 抗体检测。结果发现,30 例经典型皮肌炎和 4 例临床无肌病性皮肌炎抗 TIF-1 γ 抗体阳性;在 30 例抗 TIF-1 γ 抗体阳性的皮肌炎患者中,23 例患有恶性肿瘤。Hida 等^[7]对 349 例特发性炎症性肌病患者进行回顾性分析,结

果发现,75例(21%)患者患有恶性肿瘤,其中36例(48%)抗TIF-1 γ 抗体阳性,35例(97%)在肌炎诊断1年内发现恶性肿瘤,1例在肌炎诊断1年前发现恶性肿瘤,这些患者均符合皮肌炎的诊断标准。肌肉活检组织病理学显示束周萎缩、空泡化纤维和毛细血管C5b-9致密沉积。相比,另39例抗TIF-1 γ 抗体阴性患者的特征是坏死性自身免疫性肌病的发生率较高,其中共7例坏死性自身免疫性肌病,组织病理学未发现空泡化纤维和毛细血管C5b-9沉积。

在早期乳腺癌中,若患者血清中抗TIF-1 γ 抗体阳性,肿瘤组织表达TIF-1 γ ,往往预示预后不良。Kubeczek等^[8]报道1例雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2表达均呈阴性的乳腺癌,患者并发皮肌炎,抗TIF-1 γ 抗体阳性。Matsushita等^[9]报道1例抗TIF-1 γ 抗体阳性的皮肌炎患者伴发病程10年以上的乳腺癌。实验室检查肌酸激酶和醛缩酶升高,抗TIF-1 γ 抗体阳性,CT显示多个淋巴结、肝脏和骨骼转移。免疫组化为雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2表达均呈阴性,肿瘤细胞的细胞核表达TIF-1 γ 。在确诊几个月内患者死于肿瘤转移。以上表明,抗TIF-1 γ 抗体可作为恶性肿瘤相关性皮肌炎诊断的血清学标志物。

Fiorentino等^[10]对134例成人皮肌炎进行抗TIF-1 γ 抗体检测。结果显示,55例(41%)抗TIF-1 γ 抗体阳性,其中46例仅检测到抗TIF-1 γ 抗体。抗TIF-1 γ 抗体阳性患者ILD、雷诺现象和关节炎/关节痛发生率明显低于阴性患者;抗TIF-1 γ 抗体阳性患者瘙痒更为常见。抗TIF-1 γ 抗体阳性患者血清中醛缩酶和肌酸激酶水平显著低于抗TIF-1 γ 抗体阴性患者。具有抗TIF-1 γ 抗体的患者皮肤损害明显,银屑病样损害、色素减退斑基础上混杂点状毛细血管扩张或红斑及手掌角化过度性丘疹的发生率明显高于阴性患者,而钙质沉着的发生率显著低于阴性患者。

3 抗NXP-2抗体

Rogers等^[11]对178例儿童和成人皮肌炎患者进行回顾性队列分析,结果显示,仅20例患者中检测到抗NXP-2抗体,其中5例伴发内脏恶性肿瘤。抗NXP-2抗体阳性与男性好发、吞咽困难、肌痛、四肢肿胀、钙质沉着及肌酸肌酶水平显著增高有关。Albayda等^[12]对235例皮肌炎患者进行抗NXP-2自身抗体的检测,发现56例(23.8%)抗NXP-2自身抗体阳性。在179例(76.2%)抗NXP-2自身抗体阴性

患者中,99例(55%)检测到其他肌炎自身抗体。抗NXP-2自身抗体阳性的患者前臂、小腿和颈部无力更为常见,此外吞咽困难、肌痛、钙质沉着和皮下肿胀亦较抗NXP-2自身抗体阴性患者常见。5例抗NXP-2抗体阳性患者为恶性肿瘤相关性肌炎,与普通人群的预期发病率相比,发生恶性肿瘤风险增加至3.68倍。Ramírez-Bellver等^[13]报道1例抗NXP-2抗体阳性的副肿瘤性皮肌炎。皮损组织病理检查显示,血管周围散在淋巴细胞浸润、表皮基底层空泡变性、真皮黏蛋白沉积、表皮坏死、坏死角质形成细胞聚集。CT扫描显示左肺部肿块,活检显示非小细胞肺癌。确诊为副肿瘤性皮肌炎,行手术和术后化疗,患者皮损和肌无力逐渐缓解。6个月后复查无肿瘤转移,亦无皮肌炎复发。患者特征性皮肤组织病理变化可作为伴发恶性肿瘤的预测指标。

4 抗EJ抗体

Sasano等^[14]对12例接受手术肺活检的抗EJ抗体阳性的ILD患者进行回顾分析,结果发现,8例表现为急性发作,6例进展为多发性肌炎/皮肌炎。除抗EJ抗体外,仅1例患者同时检测到抗SSA抗体,未检测到其他自身抗体。高分辨CT显示,11例患者表现为所有肺叶网状和磨玻璃状阴影,在中部和下部出现明显的实变和肺容量减少。组织病理检查显示,4例为细胞性非特异性间质性肺炎,5例为纤维化性非特异性间质性肺炎,3例为不可归类的间质性肺炎。7例患者初始使用糖皮质激素和免疫抑制剂联合治疗,5例单用糖皮质激素治疗。11例患者对初始的免疫抑制治疗有效。随访平均74个月后,发现初始治疗后病情改善的11例患者中,在初始治疗平均46个月后,5例ILD病情复发。5例ILD复发的患者中,4例单用糖皮质激素治疗。6例病情未有复发的患者中,4例一直使用糖皮质激素和免疫抑制剂联合治疗。

5 抗Mi-2抗体

Deakin等^[15]对101例英国青少年皮肌炎肌肉活检标本进行组织病理学检查,其中90例进行自身抗体检测,平均随访4.9年。结果发现,在58.9%的患者血清中检测到肌炎特异性自身抗体,其中5.6%的患者抗Mi-2抗体阳性,抗Mi-2抗体阳性的患者表现为肌肉严重的病理变化。肌肉病理变化的程度越重,临床维持治疗的时间越长。然而对于抗Mi-2抗体阳性的患者而言,尽管肌肉病理变化的程度更为

严重,但是维持过长时间治疗的风险却降低 7.06 倍,表明抗 Mi-2 抗体具有保护效应。研究发现,抗 Mi-2 抗体阳性的患者发生 ILD 风险较低,通常对治疗反应良好。

6 抗 Jo-1 抗体

ILD 是抗合成酶综合征的一种常见的肌肉外表现,发生率为 67%~100%,占死亡原因的 50%。Zamora 等^[16]回顾分析 103 例抗 Jo-1 抗体阳性的抗合成酶综合征合并 ILD,结果显示,确诊 ILD 时患者的平均年龄为 49.5 岁,女性 72 例(70%),其中 66 例(64%)为多发性肌炎,25 例(24%)为皮炎。96 例进行肺功能检查,85 例进行高分辨率 CT 检查,39 例进行肺组织病理学检查。肺功能检查显示,98% 的患者出现限制性功能障碍。高分辨率 CT 显示,52% 的患者为非特异性间质性肺炎,22% 的患者为非特异性间质性肺炎伴发机化性肺炎。肺组织病理检查显示,机化性肺炎、非特异性间质性肺炎、普通间质性肺炎和弥漫性肺泡损伤的发生率分别 26%、23%、15% 和 13%。

7 结语

抗 MDA5 抗体、抗 EJ 抗体和抗 Jo-1 抗体与皮炎并发间质性肺病有关,特别是抗 MDA5 抗体与皮炎并发的间质性肺病的发生、病情活动和患者高死亡率显著相关。通常抗 MDA5 抗体阳性的患者对常规的免疫抑制治疗疗效欠佳。抗 TIF-1 γ 抗体、抗 NXP-2 抗体与恶性肿瘤相关性皮炎有关。此外抗 TIF-1 γ 抗体和抗 NXP-2 抗体还与皮炎其他一些特征性临床表型相关。抗 Mi-2 抗体阳性患者发生间质性肺病风险和维持过长时间治疗的风险明显降低。因此,临床上广泛开展这些抗体的检测有助于皮炎的临床病情和预后评估,更好地指导皮炎的临床诊断和治疗。

参 考 文 献

[1] Sato Y, Otsuka K, Tamai K, et al. An atypical clinical course of anti-MDA5 antibody-positive interstitial lung disease in a patient with three deteriorations in 9 years [J]. *Intern Med*, 2017, 56(3): 341-346. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.6856.

[2] Milam EC, Futran J, Franks AG Jr. Anti-MDA5 antibody dermatomyositis overlap with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature [J]. *Open Rheumatol J*, 2016, 10: 122-128. DOI: 10.2174/1874312901610010122.

[3] Nawata T, Kubo M, Okuda S, et al. Successful treatment with intravenous cyclophosphamide for anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis associated

with myelodysplastic syndrome [J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 9(1): 1-3. DOI: 10.1080/03009742.2016.1253770.

[4] Lee LW, Narang NS, Postolova A, et al. Anti-MDA5-positive dermatomyositis presenting as fever of unknown origin [J]. *J Gen Intern Med*, 2016, 31(12): 1530-1536. DOI: 10.1007/s11606-016-3769-0.

[5] Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(2): 395-402. DOI: 10.1111/bjd.14882.

[6] Fujimoto M, Murakami A, Kurei S, et al. Enzyme-linked immunosorbent assays for detection of anti-transcriptional intermediary factor-1 gamma and anti-Mi-2 autoantibodies in dermatomyositis [J]. *J Dermatol Sci*, 2016, 84(3): 272-281. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.013.

[7] Hida A, Yamashita T, Hosono Y, et al. Anti-TIF1- γ antibody and cancer-associated myositis: a clinicohistopathologic study [J]. *Neurology*, 2016, 87(3): 299-308. DOI: 10.1212/WNL.00000000000002863.

[8] Kubecek O, Soukup T, Paulik A, et al. Dermatomyositis with anti-TIF-1 γ antibodies as a presenting symptom of underlying triple-negative breast cancer: a case report [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 684. DOI: 10.1186/s12885-016-2715-1.

[9] Matsushita T, Takehara K, Oishi K, et al. Case of anti-transcriptional intermediary factor-1-positive dermatomyositis associated with breast cancer developing over 10 years [J]. *J Dermatol*, 2016, 8: 1-2. DOI: 10.1111/1346-8138.13579.

[10] Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1 γ antibodies in adults with dermatomyositis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 72(3): 449-455. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.12.009.

[11] Rogers A, Chung L, Li S, et al. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein-2 antibodies in adult dermatomyositis patients [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. [2017-01-24]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23210/abstract>. [published online ahead of print Jan 27, 2017]. DOI: 10.1002/acr.23210.

[12] Albayda J, Pinal-Fernandez I, Huang W, et al. Dermatomyositis patients with anti-nuclear matrix protein-2 autoantibodies have more edema, more severe muscle disease, and increased malignancy Risk [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. [2017-03-04]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.23188/abstract>. [published online ahead of print Jan 13, 2017]. DOI: 10.1002/acr.23188.

[13] Ramírez-Bellver JL, Macías E, Bernárdez C, et al. Anti-NXP2-positive paraneoplastic dermatomyositis with histopathologic changes confined to the acrosyringia [J]. *Am J Dermatopathol*, 2017, 39(1): e3-e7. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000694.

[14] Sasano H, Hagiwara E, Kitamura H, et al. Long-term clinical course of anti-glycyl tRNA synthetase (anti-EJ) antibody-related interstitial lung disease pathologically proven by surgical lung biopsy [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1): 168. DOI: 10.1186/s12890-016-0325-y.

[15] Deakin CT, Yasin SA, Simou S, et al. Muscle biopsy findings in combination with myositis-specific autoantibodies aid prediction of outcomes in juvenile dermatomyositis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(11): 2806-2816. DOI: 10.1002/art.39753.

[16] 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(1): 39-45. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.009.

(收稿日期:2017-05-04)