

• 病例报告 •

以弥漫性肺泡出血为主要表现的多发性肌炎伴多脏器功能障碍
综合征 1 例关云艳¹ 吴锡平¹ 王倩¹ 王亮¹ 孙月雯¹ 沈丽娟¹

[关键词] 多发性肌炎;弥漫性肺泡出血;多脏器功能障碍综合征

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.01.016

[中图分类号] R593.26 [文献标志码] D

Polymyositis presenting as diffuse alveolar hemorrhage and with multiple
organ dysfunction syndrome: a case report

Summary Polymyositis often presents a chronic course, and it is not uncommon for interstitial lung disease to be the first manifestation. However, it is very rare for patients with diffuse alveolar hemorrhage and multiple organ dysfunction after admission. The above complications can significantly increase the risk of death. This paper reports the treatment of a case of polymyositis with multiple organ dysfunction syndrome and diffuse alveolar hemorrhage as the main manifestation in our department in 2020, and summarizes the experience and reviews the relevant literatures.

Key words polymyositis; diffuse alveolar hemorrhage; multiple organ dysfunction syndrome

弥漫性肺泡出血是由肺泡毛细血管炎症所导致的持续的肺出血,病因多为毒物吸入、感染、凝血功能异常及自身免疫性疾病,在自身免疫性疾病中又常见于系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎、Good-Pasture 综合征等^[1],而在多发性肌炎患者中并发肺泡出血者很罕见。现报道我科于 2020 年成功救治的 1 例以弥漫性肺泡出血为主要表现的多发性肌炎同时伴多脏器功能障碍患者的救治经过,并进行相关文献复习。

1 病例报告

患者,男,66 岁,既往体健,有吸烟史 40 余年,每日 1 包,有饮酒史 40 余年,每日半斤黄酒。本次因“咳嗽、活动后气喘 2 个月余”入住我院呼吸科。当时静息状态下无胸闷、气喘,无明显咳痰,无恶寒、发热,无咽痛,无鼻塞、流涕,无胸痛,无盗汗,无咯血,无关节痛及肌肉酸痛;CT 示“两肺间质性改变伴左肺及右肺下叶感染”,于 2020 年 6 月 14 日收入院。入院后行自身抗体检查示荧光免疫抗核抗体阳性(+),滴度:1:80、核型:颗粒型、抗核抗体:284 U/mL、抗 SSA-52 抗体:155 U/mL、抗 Jo-1 抗体:284 U/mL,余阴性。心电图提示:①肌源性损害早期神经电生理表现;②多发性周围神经病变(感觉、运动神经脱髓鞘伴轴索损害,下肢明显)。

实验室检查示肌酸激酶:1402.9 U/L、谷草转氨酶:94.4 U/L,其余检查未见异常。患者抗 Jo-1 抗体增高,结合肌酶、心电图及 CT 检查,风湿免疫科会诊后诊断为多发性肌炎。予甲基强的松龙抗炎(40 mg/d),雷公藤多苷片、白芍总苷口服,同时予哌拉西林他唑巴坦、阿奇霉素抗感染。患者气喘逐渐加重,无法下床活动,伴有高热,胸部 CT 示:两肺病灶较前明显进展,查血气分析提示氧分压进行性下降,于当月 19 日转入 ICU。

入 ICU 当时心电监护示 HR:75 次/min, BP:128/47 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), RR:23 次/min, SPO₂:92%~94%(经鼻高流量吸氧, FiO₂:50%)。查体:周身皮肤无皮疹,胸廓无畸形,听诊左肺及右下肺可闻及 veelo 啰音。心脏及腹部无异常体征,四肢肌力、肌张力正常,无感觉异常。入我科后行辅助检查,血细胞分析示白细胞:20.76×10⁹/L,中性粒细胞:93%,淋巴细胞:4%,红细胞:3.61×10¹²/L,血红蛋白:110 g/L,血小板:45×10⁹/L;降钙素原:0.213 ng/mL;甲乙流感病毒、病毒五项、G 试验、GM 试验、内毒素正常。生化检查示谷丙转氨酶:80.8U/L,谷草转氨酶:92.5 U/L,乳酸脱氢酶:789.3 U/L,总蛋白:59.5 g/L,白蛋白:25.1 g/L,胆碱脂酶:3628 U/L,前白蛋白:91.3 mg/L,肌酸激酶:675.4 U/L,超敏 C 反应蛋白:91.54 mg/L,其余基本正常。凝血功能检查示血浆凝血酶原时间:25.3 s,凝血酶原标准化比值:

¹无锡市中医医院重症医学科(江苏无锡,214071)
通信作者:吴锡平, E-mail:wxwpxp@163.com

2.29,活化部分凝血活酶时间:50.0 s,凝血酶时间:24.2 s,纤维蛋白原:0.6 g/L,D-二聚体:20 mg/L,纤维蛋白(原)降解产物: $>150 \mu\text{g}/\text{mL}$,抗凝血酶Ⅲ:53.3%。心肌损伤标志物基本正常,心脏超声:轻中度肺动脉瓣关闭不全,重度肺动脉高压;CO(每分钟排出量)3.62 L/min;SV(每搏排出量)55 mL/次;EF(射血分数)64%;FS(短轴缩短率)34%。入ICU当天(6月19日)予经鼻高流量吸氧,甲基强的松龙加量冲击(500 mg/d)、丙种球蛋白中和抗体,雷公藤多苷抑制免疫,亚胺培南西司他丁抗感染,营养支持治疗;患者肌酸激酶高,予补液、利尿、碳酸氢钠片碱化尿液以防止肾损伤等综合治疗。6月20日因氧饱和度继续下降而气管插管呼吸机辅助呼吸,经气管插管可吸出大量血性稀薄痰液,支气管镜检查:右肺上叶黏膜色泽大致正常,无明显充血水肿;左肺上下叶,右肺中叶、下叶黏膜充血水肿,各管腔开口可见血性液体溢出。患者无其他部位出血表现,之后复查血红蛋白进行性下降,结合气管镜及CT所示考虑为弥漫性肺泡出血。6月21日因患者血白细胞明显增高、伴有高热,抗生素调整为亚胺培南西司他丁联合替加环素、卡泊芬净以加强抗感染治疗。高通量测序结果回报:检出嗜麦芽窄食单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,因未检出真菌故停用卡泊芬净,继续亚胺培南西司他丁联合替加环素治疗。患者入科后激素用法如下:开始500 mg/d、应用3 d,之后240 mg/d的剂量应用3 d后改为80 mg/d,并加用他克莫司1 mg,2次/d。病程中患者循环不稳定,需去甲肾上腺素维持血压,且凝血功能异常,血小板、纤维蛋白原下降,予输注冷沉淀、病毒灭活冷冻血浆补充凝血因子、输注血小板及血制品中加入

5~10 U/mL肝素钠抗凝治疗。

经上述治疗10余天后病情无明显好转,轻度镇静时呼吸窘迫仍很明显,氧合指数仍在100 mmHg左右,虽肌酸激酶降至正常,但肌力下降至3级,故分别于7月2日、7月3日、7月5日行3次血浆置换,第1次置换血浆3450 mL,之后2次每次置换血浆3500 mL。经上述治疗后血性痰液减少,氧合指数上升,7月8日行气管切开时氧合指数已达257 mmHg,其他指标包括血小板、纤维蛋白原水平也基本恢复正常,血红蛋白水平也趋于稳定,不再继续降低(上述主要指标变化详见图2)。此时,甲强龙改为40 mg/d,之后患者病情进一步好转,循环稳定、去甲肾上腺素逐渐停用,积极行康复锻炼并间断脱机,于7月21日完全脱机后转呼吸科继续治疗,并于8月25日激素改口服,此后继续随访,患者呼吸功能及肌力基本恢复。住院期间及随访的CT如图1所示,图1a是转入ICU当天所拍摄,当时尚未气管插管,虽然图1b所示双肺磨玻璃影范围更大,但氧合较入ICU后病情最重时已明显改善,因为在病情最严重时所需呼吸机支持力度及给氧浓度很高,外出检查风险大,所以未行CT检查,此为遗憾之处。另外,从图1b可看出患者有少量气胸及纵隔气肿,未予特殊治疗其自行吸收。

患者入我科后D-二聚体明显增高,血小板、纤维蛋白原及血红蛋白进行性下降(图2),经多次输注冷沉淀,血浆、血小板,上述指标改善不明显,在7月3日以后血小板、纤维蛋白原上升,血红蛋白稳定,不再继续下降,至7月10日血小板恢复正常,7月13日纤维蛋白原升至正常范围。如图2b所示患者入我科后血白细胞计数明显增高,治疗后逐渐下降。



a:2020年6月19日CT;b:2020年7月7日CT,与图1a相比,磨玻璃影及实变范围明显增大;c:2020年11月9日CT,仅可见少许网格样改变。

图1 胸部CT在治疗及随访过程中的对比

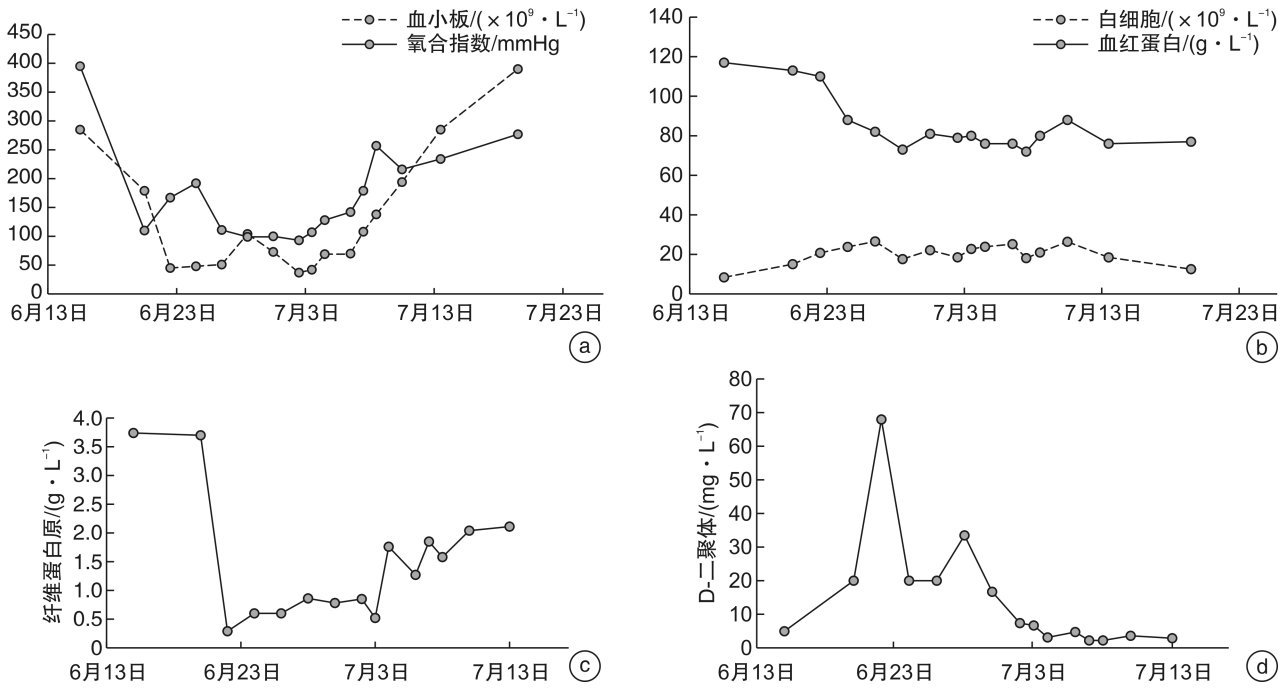


图 2 治疗过程中主要异常指标的前后对比

2 讨论

多发性肌炎是一种以侵犯横纹肌为主的自身免疫性疾病,起病相对缓慢,可表现为肌肉疼痛、近端肌肉无力,其他脏器如皮肤、胃肠道和肺也可受累。此外,部分患者心脏收缩及传导性可受到影响^[2],也有伴干眼症及角膜受累的报道^[3]。其病理生理机制以 $CD8^+$ T 细胞侵入患者肌肉细胞造成直接损伤^[4]为主,但细胞因子的间接作用以及微血管的损伤也有非常重要的作用,而该患者弥漫性肺泡出血就考虑与肺的微血管损伤有关。临床检测可有多种自身抗体阳性,最主要的是抗氨酰-RNA 合成酶抗体中的抗 Jo-1 抗体,研究发现抗 Jo-1 抗体阳性患者伴有 ANA、抗 SSA52 抗体阳性的概率较高,且易于并发间质性肺病^[5],中性粒细胞胞外诱捕网(NET)能够促进间质性肺病的进展及纤维化的发生^[6]。最近 Matsuda 等^[7]探讨了多发性肌炎/皮肌炎相关间质性肺病的发病机制,认为单核细胞、Th1 细胞、中性粒细胞以及巨噬细胞的活化也起着至关重要的作用,单核细胞和 Th1 细胞的激活促进了白介素-2(IL-2)和 C-X-C 基序趋化因子配体 11(CXCL11)的表达,后者诱导 M1 巨噬细胞分化使其产生多种细胞因子包括 IL-6、IL-18、C-C 基序趋化因子配体 2(CCL2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-X-C 基序趋化因子配体 10(CXCL10)和 IL-8,而 IL-8 和 IL-18 的表达能够促进中性粒细胞的活化;为了抑制这种炎症反应,巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的表达增加并诱导 M2 巨噬细胞分化,从而促进 IL-10 的表达,诱发炎症反应和

抗炎反应失衡。研究显示进展性肺间质疾病、抗 MDA5 抗体阳性、铁蛋白升高、急性/亚急性起病、HRCT 高评分均与多发性肌炎的不良预后有关^[8-9],且抗 MDA5 抗体阳性者对免疫抑制剂治疗反应差^[10]。此外,男性并发肺部感染以及涎液化糖链蛋白(KL-6)增高也是多发性肌炎死亡的独立危险因素^[11-12],本病例同时具有上述多项危险因素,起病时以间质性肺炎伴感染为表现,病情进展出现弥漫性肺泡出血,并发急性呼吸、循环衰竭及弥漫性血管内凝血,病情危重。该患者在诊断明确后即开始了糖皮质激素联合雷公藤多苷的治疗,但病情仍快速进展,呼吸困难加重,氧合进行性下降,气管插管机械通气后仍需高浓度给氧和高呼气末正压方能维持基本氧合,且经气管插管可吸出血性稀薄痰液,血红蛋白进行性下降,床旁超声提示 B 线增多,经利尿后无明显好转,在进行 3 次血浆置换后,氧合明显改善,血性痰液转为白痰,且痰量明显减少;血压稳定、去甲肾上腺素逐渐停用。最终成功脱机后转普通病房,从治疗过程来看,该患者初始治疗效果不佳的原因考虑为如下可能:首先,该患者以间质性肺病、肺泡出血为主要表现,JO-1 抗体、SSA52 抗体阳性,糖皮质激素可抑制 B 细胞转化为浆细胞从而抑制抗体生成,降低循环中淋巴细胞数量及干扰补体参与免疫反应,但起效慢,且对已生成的抗体无效,致使病情难以控制;其次,该患者病情危重,不仅有间质性肺疾病,还并发了肺部感染及多脏器功能障碍,机体在自身免疫及感染双重因素作用下产生大量炎症因子,而血浆置换可

快速清除自身抗体、免疫复合物及细胞因子等致病因子,该患者是在血浆置换后病情明显好转,之后在继续糖皮质激素及他克莫司联合治疗后肢体肌力恢复正常,无吸氧情况下氧合能维持正常范围,病情进一步缓解而出院。该患者虽然总体治疗有效,但还有值得探讨之处,虽然有报道他克莫司联合糖皮质激素治疗伴间质性肺病的多发性肌炎/皮肌炎患者可改善短期病死率^[13],但对于该患者加用他克莫司的时机还有待探讨。该患者入院时伴有肺部感染,因此没有应用免疫抑制剂,如果早期在强效广谱抗生素应用下联合他克莫司也许能避免后续的气管插管及血浆置换治疗,但也不可能因不能控制的严重感染而死亡。另外,患者在转入ICU后出现多脏器功能障碍,包括呼吸、循环、血液系统,虽然肝脏也有损害,但未达到Fry-多脏器功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)诊断标准,尽管如此,该患者3个脏器系统受累,病死率已达80%以上。在多发性肌炎/皮肌炎患者中罕见而又非常严重的并发症是血栓性微血管病如溶血性尿毒综合征、血栓性血小板减少性紫癜^[14-15],而这两种疾病的一线治疗是血浆置换^[16-17];个别也有发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的报道^[18],该患者D-二聚体增高、血小板下降、凝血时间延长、纤维蛋白原降低,提示并发DIC,进一步增加了治疗的难度,在积极控制感染、抗炎、输注病毒灭活冷冻血浆和冷沉淀补充凝血因子、血制品中加入肝素抗凝以及联合血浆置换后D-二聚体明显下降,血小板、纤维蛋白原上升至正常范围、凝血时间恢复正常。总之,该病治疗是联合性的,但是病情明显好转还是在血浆置换之后,所以在血浆制品充足的条件下尽早开展该项治疗应该是合理的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Alexandre AT, Vale A, Gomes T. Diffuse alveolar hemorrhage; how relevant is etiology? [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2019, 36(1): 47-52.
- Zhong Y, Bai W, Xie Q, et al. Cardiac function in patients with polymyositis or dermatomyositis: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(5): 683-693.
- Griger Z, Danko K, Bodoki L, et al. Corneal Involvement of Patients with Polymyositis and Dermatomyositis [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(1): 58-66.
- Kamiya M, Mizoguchi F, Takamura A, et al. A new in vitro model of polymyositis reveals CD8+ T cell invasion into muscle cells and its cytotoxic role [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(1): 224-232.
- 张铭明, 张锐, 杨小珂, 等. 特发性炎性肌病患者酶谱指标、炎症指标、自身抗体水平分析 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(6): 731-735.
- Zhang S, Jia X, Zhang Q, et al. Neutrophil extracellular traps activate lung fibroblast to induce polymyositis-related interstitial lung diseases via TLR9-miR-7-Smad2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1658-1669.
- Matsuda S, Kotani T, Ishida T, et al. Exploration of pathomechanism using comprehensive analysis of serum cytokines in polymyositis/dermatomyositis-interstitial lung disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(2): 310-318.
- Long K, Danoff SK. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis [J]. *Clin Chest Med*, 2019, 40(3): 561-572.
- Kishaba T, McGill R, Nei Y, et al. Clinical characteristics of dermatomyositis/polymyositis associated interstitial lung disease according to the autoantibody [J]. *J Med Invest*, 2018, 65(3.4): 251-257.
- Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers, and treatment [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(3): 264-274.
- 黄华, 彭晨星, 陈宇彬. 皮炎/多发性肌炎死亡危险因素分析 [J]. *临床荟萃*, 2020, 35(10): 927-930.
- Sugiyama Y, Yoshimi R, Tamura M, et al. The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 7.
- Takada K, Katada Y, Ito S, et al. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(5): 1084-1093.
- Fukuda M, Mizuno H, Hiramatsu R, et al. A Case Of Thrombotic Microangiopathy Associated With Polymyositis [J]. *Clin Nephrol*, 2021, 95(6): 339-344.
- Yamada S, Yamashita H, Nakano M, et al. Thrombotic microangiopathy with polymyositis/dermatomyositis: Three case reports and a literature review [J]. *Intern Med*, 2018, 57(15): 2259-2265.
- 晁琳琳, 刘振宇. 成人溶血尿毒综合征1例 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(10): 814-817.
- 王凯, 高伟波, 朱继红. 血栓性血小板减少性紫癜的研究进展 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 593-598.
- Kita Y. Post-operative acute exacerbation of interstitial pneumonitis associated with amyopathic dermatomyositis [J]. *Kyobu Geka*, 2010, 63(7): 546-549.

(收稿日期: 2021-07-30)