

# 免疫介导的坏死性肌病一例及其分型研究进展

李学斌<sup>1</sup>, 杨 灿<sup>1</sup>, 李秋波<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院儿科神经病区, 山东 济宁

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月11日; 发布日期: 2023年1月29日

## 摘 要

目的: 首先总结免疫介导的坏死性肌病(IMNM)的发病机制及其分型, 其次总结该患儿的临床特点以及辅助检查, 提高对该病的认识。此外免疫介导的坏死性肌病(IMNM)以肌酐激酶升高和组织学上散在坏死的肌纤维为特征, 通常与抗信号识别颗粒(SRP)或3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)的自身抗体有关。通常进展迅速, 病情严重, 严重的病例常出现不良临床反应和复发。抗B细胞疗法常用于难治/复发病例, 其次可能对与抗SRP抗体相关的IMNM患者更为显著。抗3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGCR)阳性免疫介导的坏死性肌病(IMNM)常常由外源性物质诱发的, 最常见的是他汀类药物, 皮肤损害更常见。病理结果表明IMNMS的主要组织病理学表现为: 肌纤维频繁坏死和再生, MHC-I在非坏死纤维中的可变表达和肌浆p62的恒定表达。在血清阴性的IMNM患者中, 疾病可能伴随着癌症。治疗方面, 利妥昔单抗或静脉注射免疫球蛋白等方法现在可以用于IMNM的治疗, 而靶向治疗, 如抗补体治疗, 可能是难治性疾病患者的未来选择。

## 关键词

坏死性肌病, 抗SRP阳性IMNM, 抗HMGCR阳性IMNM, 血清阴性IMNM

# A Single Case of Immune-Mediated Necrotizing Myopathy and Its Subtyping Progress

Xuebin Li<sup>1</sup>, Can Yang<sup>1</sup>, Qiubo Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Pediatric Neurology District, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Dec. 19<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 11<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 29<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 李学斌, 杨灿, 李秋波. 免疫介导的坏死性肌病一例及其分型研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 616-622. DOI: 10.12677/acm.2023.131090

## Abstract

**OBJECTIVE:** To firstly summarize the pathogenesis of immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) and its staging, and secondly to summarize the clinical features as well as the ancillary investigations in this child to improve the understanding of the disease. In addition, immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is characterized by elevated creatinine kinase and histologically scattered necrotic myofibers, usually associated with autoantibodies against signal recognition particles (SRP) or 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR). Progression is usually rapid and severe, with adverse clinical reactions and relapses often occurring in severe cases. Anti-B cell therapy is commonly used in refractory/relapsed cases and to a lesser extent may be more significant in patients with IMNM associated with anti-SRP antibodies. Anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR)-positive immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) is often induced by exogenous substances, most commonly statins, and skin damage is more common. Pathological findings suggest that the main histopathological manifestations of IMNMS are: frequent necrosis and regeneration of myofibers, variable expression of MHC-I in non-necrotic fibers and constant expression of sarcoplasmic p62. In seronegative IMNM patients, the disease may be accompanied by cancer. For treatment, approaches such as rituximab or intravenous immunoglobulin are now available for IMNM, while targeted therapies, such as anti-complement therapy, may be a future option for patients with refractory disease.

## Keywords

Necrotizing Myopathy, Anti-SRP Positive IMNM, Anti-HMGCR Positive IMNM, Seronegative IMNM

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 研究背景

免疫介导的坏死性肌病(IMNM)是 2004 年与多发性肌炎区别开来的一组炎症性肌病。少见,但病情进展迅速,分为三个亚类:抗 SRP 阳性 IMNM、抗 HMGCR 阳性 IMNM 和血清阴性 IMNM。在治疗方面,主要是利妥昔单抗或静脉注射免疫球蛋白等治疗方法,而靶向治疗,如抗补体治疗,可能是难治性疾病患者的未来选择。

## 2. 病例

主诉:自幼走路不稳来诊,复诊。

病史:4 岁 6 个月学龄前女性患儿,因“自幼走路不稳来诊,复诊。”来院就诊,家长诉患儿自幼走路不稳定,症状无明显变化,能起床,能在辅助下上楼梯,一手辅助能蹲起,入眠好,精神可,大小便无异常。既往史家族史无特殊。

查体:体温正常,体重:14.0 Kg (16 Kg),精神可,消瘦状,呼吸平稳,面色正常,口唇红润,双肺无啰音,心音有力,律齐,腹软。肌肉菲薄,四肢肌张力可,活动自如,腱反射减弱,皮肤浅感觉、深感觉无异常;布氏征、克氏征及巴氏征阴性。

辅助检查:见图 1、图 2、图 3、图 4、图 5。

检查项目	检查结果
血常规	白细胞略高
钾、钠、氯、二氧化碳结合力	无异常
钙+镁+磷	钙 2.48mmol/L 磷 1.65mmol/L 镁 0.91mmol/L
心肌酶谱	肌酸激酶 1165U/ml (危急值 1045U/ml) 肌酸激酶同工酶 49.63ng/ml 乳酸脱氢酶 569U/L a-羟丁酸脱氢酶 4690/L
微量元素	无异常
肝肾功能	无异常
心脏彩超检查	二尖瓣反流 (少量) 三尖瓣反流 (少量)
双髋关节正位片	未见明显异常
颅脑 MRI 平扫及弥散加权成像	颅脑 MR 平扫未见明显异常 腺样体肥大并气道狭窄 双侧扁桃体形态饱满 左侧乳突炎;

**Figure 1.** Laboratory examination and imaging examination  
**图 1.** 实验室检查及影像学检查

姓名: [ ] 性别: 女 年龄: 4-7/12 病历号: 神内门诊 标本序号: MYO 谱: 2022-094  
送检科别: 神经免疫室 联系电话: 010-83572554 接收标本实验室: 100034 北京市西城区西什库大街 8 号 (急症楼三层 A-320 房间) 送检及采血日期: 2022 年 02 月 21 日  
临床诊断: 周围神经病、多发性肌炎、副肿瘤综合征; 神经节苷脂谱抗体测定 (血和/或脑脊液标本)、多发性肌炎谱抗体 (血标本)、副肿瘤综合征 (Hu、Yo、Ri 抗体, 血和/或脑脊液标本)

### 肌炎抗体结果报告: (血标本)

检测项目	项目结果	质控结果	检测项目	项目结果	质控结果
Mi-2	阴性	+++合格	PL7	阴性	+++合格
TIF1-γ	阴性	+++合格	PL12	阴性	+++合格
MDA5	阴性	+++合格	EJ	阴性	+++合格
NXP2	阴性	+++合格	OJ	阴性	+++合格
SAE1/SAE2	阴性	+++合格	KS	阴性	+++合格
Ku	阴性	+++合格	ZO	阴性	+++合格
HMGCR	阴性	+++合格	HA	阴性	+++合格
SRP	阴性	+++合格	RNA-PIII	阴性	+++合格
PM-SCL100	阴性	+++合格	Th/To	阴性	+++合格
PM-SCL75	阴性	+++合格	Fibrillarin	阴性	+++合格
SCL-70	阴性	+++合格	NOR-90	阴性	+++合格
Jo-1	阴性	+++合格	RO-52	阴性	+++合格

结果判定提示: 0: 阴性 (+): 临界值 +: 弱阳性 ++: 阳性 +++: 强阳性  
临床意义: 上述指标的测定应用于多发性肌炎、皮肌炎及肌营养不良症的辅助检查。

报告日期: 2022 年 02 月 23 日 报告医师: [ ] 审核医师: [ ]

**Figure 2.** Results of myositis antibodies  
**图 2.** 肌炎抗体结果

北京康旭医学检验所  
北京市海淀区杏石口路益园科技园C区10号楼  
010-8244060 | www.kangxuo.net

**康旭**  
医学检验所  
KANGXUO MEDICAL

### 分子遗传学检验报告

姓名: [REDACTED] 送检单位: 济宁医学院附属医院 样本编号: LC21111500033001AA1  
性别: 女 样本类型: 全血 病历号: -  
出生日期/年龄: 2017-07-21 送检日期: 2021-11-15 报告日期: 2021-12-08

检验项目: 全外普通版 (1人)

本次检验内容: 全部基因组外显子区域的二代测序 (平均测序深度大于 100X) 和 37 个线粒体 mtDNA 的二代测序 (平均测序深度 3000X)

临床表型信息: 自动走路不稳, 肌酸激酶 1165u/l, 上下楼梯费力。  
家族史: -  
重点关注疾病: DMD  
重点关注基因: 无  
主要数据库更新时间: HGMD: 2021 年 9 月 30 日, OMIM: 2021 年 10 月 31 日, HPO: 2021 年 10 月 31 日

#### 主要分析结论

##### 发现与临床表型相关的变异 1

- 可以解释患者表型的致病性或疑似致病性变异: 无
- 致病证据不充分, 但与患者表型较吻合, 不排除致病可能的变异:
  - CCRG47 基因: c.1264G>A (临床意义不明)  
相关疾病: Bethlem 肌病, 1 型 (ADAR), 肌张力障碍, 27 型 (AR), Ulrich 先天性肌营养不良, 1 型 (AD-AR)
  - CHMP1D 基因: c.117C>G (临床意义不明)  
相关疾病: 先天性肌无力综合征, 3A 型, 慢通道 (AD), 先天性肌无力综合征 (3C 型) 伴乙酰胆碱受体缺乏 (AR), 致命性多发性翼状胫肉综合征 (AR), 先天性肌无力综合征, 38 型, 快通道 (AR)
  - WARS2 基因: c.1255-11C>T (临床意义不明)  
相关疾病: 远端遗传性运动神经病变, IX 型 (AD)
- 其他结果:
  - 线粒体基因组测序结果: 未发现有临床意义的线粒体基因变异。
  - CNV 检测结果: 未发现有临床意义的 CNV 变异。

北京康旭医学检验所  
报告编号: [REDACTED]

Figure 3. The molecular genetic test  
图 3. 分子遗传学检验

**北京大学第一医院** 医学影像科诊断报告  
PEKING UNIVERSITY FIRST HOSPITAL

姓名: [REDACTED] 性别: 女 年龄: 4 岁  
申请部门: 神经内科门诊 病人编号: P11369169 检查号: A003681215  
检查设备: MR 检查日期: 2022.02.21 检查项目: MRI 双侧大腿平扫  
报告日期: 2022.02.21

#### 技术描述

检查范围: 双侧大腿  
检查方案: MR 平扫 (多方向): T1WI、T2WI、DWI 等

#### 影像所见

内容/评价	脂肪评分	水肿评分	萎缩	肥大	肌筋膜水肿	DWI 高信号
闭孔内肌	0	0				
闭孔外肌	0	0				
股直肌	0	R1L0				
股外侧肌	0	R1L0				
股中间肌	0	R1L0				R有
股内侧肌	0	R1L0				R有
缝匠肌	0	R1L0				R有
长收肌	0	0				
短收肌	0	0				
大收肌	0	0				
股薄肌	0	0				
半腱肌	0	0				
半膜肌	0	0				
股二头肌长头	0	0				
股二头肌短头	0	0				

#### 印象

右侧大腿前肌群可疑轻度水肿, 请结合临床。

审核: [REDACTED]

本报告仅供临床医生诊断参考用

Figure 4. Image examination report  
图 4. 影像检查报告

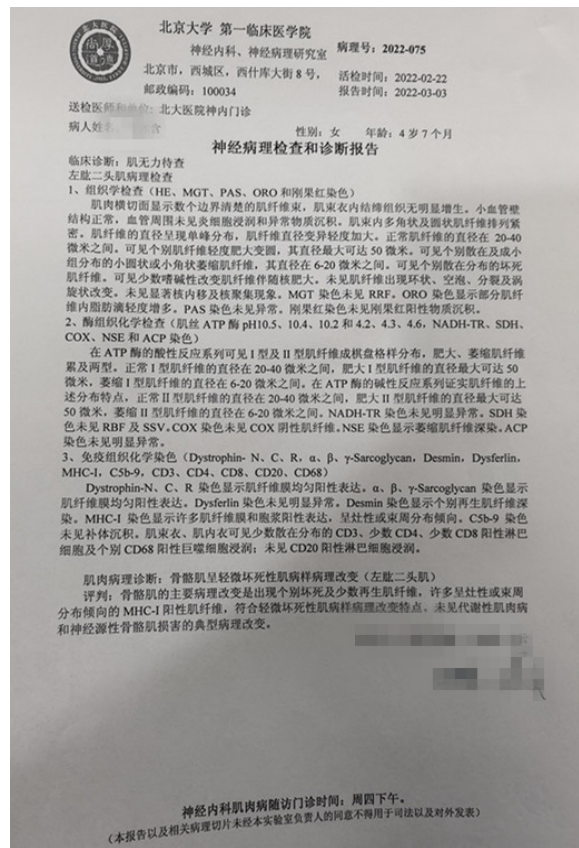


Figure 5. Neuropathologic examination and diagnostic report  
图 5. 神经病理检查和诊断报告

神经病理检查和诊断报告：临床诊断：肌无力待查；结果符合轻微坏死性肌病样病理改变特点。

### 3. 概述

免疫介导的坏死性肌病是特发性肌病的一种类型，是以对称性，进行性亚急性或急性近端肌肉无力为特征的全身性自身免疫性疾病，还表现为极高的肌酸激酶水平(与肌肉坏死相关，同时是评估治疗效果的指标)、肌电图中上典型的刺激性肌病、无明显炎症反应的肌细胞坏死。肌肉活检可见肌纤维坏死和显著再生，没有淋巴细胞浸润，主要组织相容性复合物(MHC)I类表达不稳定，肌膜上C5B-9的可变沉积；巨噬细胞浸润参与修复过程。MRI下可见肌肉水肿，肌肉和筋膜炎、脂肪浸润、肌肉纤维化和萎缩。治疗上主要应用人免疫球蛋白和免疫抑制剂。

#### IMNM 的病理特征

1) 组织病理学早期特点明显的肌纤维坏死，无明显的炎性浸润，主要组织相容性复合物(MHC) I类表达，以及毛细血管上可变的补体沉积[1]。

2) IMNM 的关键病理标准即存在许多坏死的肌肉纤维作为主要的组织学特征，同时坏死的肌纤维表现出坏死和再生肌纤维不同阶段的特征(玻璃样的、颗粒状的、溶解的和再生的)，血管周围炎性细胞稀疏或轻微；肌膜周浸润不明显。电镜下可以看到小血管或管毛细血管上的 MAC 沉积，肌膜内补体沉积明显，但内皮细胞内的管网状包涵体不明显[2]。血清学抗体阳性的 IMNM 可通过血清学检查确诊，而血清学阴性的 IMNM 在排除药物和毒素诱发的肌病后，通过肌肉活检确诊[1] [2]。



## 4. 分型

大多数 IMNM 与抗信号识别颗粒(抗-SRP)或抗-3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(抗-HMGCR)肌炎特异性自身抗体有关, 但仍有约 20% 的 IMNM 患者血清阴性。根据血清学特点将 IMNM 分为三个亚类: 抗 SRP 阳性 IMNM、抗 HMGCR 阳性 IMNM 和血清阴性 IMNM [2] [3]。

### 4.1. 血清阳性的 IMNM 发病机制

1) 疾病活动度与抗体滴度相关[2] [3]。

2) 抗 SRP 和抗 HMGCR 自身抗体与肌力和血清肌酸激酶水平相关, 血清肌酸激酶水平是 IMNM 患者肌纤维坏死的生物标志物[2]。

3) 肌细胞表位的作用: SRP 或 HMGCR 可以体外存在于肌纤维表面, 在那里它们可以被抗体直接靶向[2]。

4) 抗 HMGCR 阳性的 IMNM 的遗传易感性: DRB1 等位基因对抗 HMGCR 阳性的 IMNM 具有免疫遗传易感性[4]; 这表明 SRP 或 HMGCR 表位优先由 HLA-DR 分子呈现给免疫系统, 有利于破坏对这些自身抗原的耐受, 导致自身抗体的产生[2]。

5) 抗体的作用: 被动转移抗 HMGCR 阳性 IMNM 或抗 SRP 阳性 IMNM 患者血清可诱发补体依赖性肌病, 表明抗 HMGCR 和抗 SRP 自身抗体具有致病性。抗 SRP 和抗 HMGCR 抗体都能诱导肌纤维萎缩, 并增加基因转录编码萎缩因子, 如肌肉萎缩 F-box 蛋白(MAFBX; 也称为 ATROGIN 1)和 E3 泛素蛋白连接酶 TRIM63 (也称为 MURF1) [2]。

6) 补体依赖: 研究表明将患者血清注入小鼠体内可造成小鼠肌肉力量下降, 并伴有一定程度的肌纤维坏死和再生, 将新鲜人体补体注入小鼠体内后, 可增加患者血清的致病性, 并且在肌肉组织内检测到 IgG1 和 C1q 的存在以及 C5B-9、MAC 的形成证明了经典的补体级联在血清阳性的 IMNM 患者中被激活, 表明肌纤维坏死是抗体和补体依赖性的[2] [5]。

### 4.2. 三种 IMNM 的不同特点

1) 抗 SRP 抗体阳性的 IMNM: 常出现肌外表现如间质性肺病、心肌炎等[2]。容易出现面瘫、严重的肢体肌肉无力、吞咽困难、颈部肌肉无力、呼吸功能不全、肌肉萎缩等[3]。肌纤维的坏死与再生与其他类型相比更加严重[1]。

2) 抗 HMGCR 抗体阳性的 IMNM: 皮肤表现较其他类型多见[6]; 与他汀类药物应用相关[4] [7] [8], 他汀类药物抑制 HMGCR, 会降低体外成肌细胞融合, 并在体内损害骨骼肌再生, 主要影响骨骼肌; 并且可以诱导针对肌肉抗原的免疫应答[2] [9]。他汀类药物也可以通过耗竭辅酶 Q10 引起线粒体功能障碍对肌纤维产生直接毒性作用[10]; 血管周围炎性浸润与 MHC-I 的聚集表达比其他类型更频繁[1]。肌肉病理常显示典型的免疫缺陷坏死性肌病[8]。

3) 血清阴性的 IMNM: 发病机制尚不清楚, 常无肌外表现, 癌症患病风险增加[2]。肌酸激酶常处于低水平[3]。通常靠肌肉组织活检确诊。

## 5. 总结

IMNM 根据血清学特点可分为三个亚类: 抗 SRP 阳性 IMNM、抗 HMGCR 阳性 IMNM 和血清阴性 IMNM, 是一种免疫介导的炎症性疾病, 因此专家建议抗炎治疗和早期应用免疫抑制剂; 抗体具有直接致病性, 并且激活经典补体途径, 导致肌纤维坏死, 但缺少炎症细胞的浸润, 巨噬细胞的浸润参与肌纤维的修复, 使得肌纤维明显再生。注射人免疫球蛋白抑制抗体的致病作用, 会抑制疾病的进展, 并且根据

IMNM 的发病机制的特点抑制补体的级联反应可能是治疗 IMNM 的新途径。

## 参考文献

- [1] Merlonghi, G., Antonini, G. and Garibaldi, M. (2022) Immune-Mediated Necrotizing Myopathy (IMNM): A Myopathological Challenge. *Autoimmunity Reviews*, **21**, Article ID: 102993. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102993>
- [2] Allenbach, Y., Benveniste, O., Stenzel, W. and Boyer, O. (2020) Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Clinical Features and Pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 689-701. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00515-9>
- [3] Mohammed, A.G.A., Gcelu, A., *et al.* (2019) Immune Mediated Necrotizing Myopathy: Where Do We Stand? *Current Rheumatology Reviews*, **15**, 23-26. <https://doi.org/10.2174/1573397114666180406101850>
- [4] Tiniakou, E. and Christopher-Stine, L. (2017) Immune-Mediated Necrotizing Myopathy Associated with Statins: History and Recent Developments. *Current Opinion in Rheumatology*, **29**, 604-611. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000438>
- [5] Anquetil, C., Boyer, O., *et al.* (2019) Myositis-Specific Autoantibodies, a Cornerstone in Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.008>
- [6] Williams, B., Horn, M.P., *et al.* (2021) Cutaneous Involvement in Anti-HMGCR Positive Necrotizing Myopathy. *Journal of Autoimmunity*, **123**, Article ID: 102691. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102691>
- [7] Babu, S. and Li, Y. (2015) Statin Induced Necrotizing Autoimmune Myopathy. *Journal of the Neurological Sciences*, **351**, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.042>
- [8] Mohassel, P. and Mammen, A.L. (2018) Anti-HMGCR Myopathy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, **5**, 11-20. <https://doi.org/10.3233/JND-170282>
- [9] Selva-O'Callaghan, A., *et al.* (2018) Classification and Management of Adult Inflammatory Myopathies. *The Lancet Neurology*, **17**, 816-828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30254-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30254-0)
- [10] Abid, H., Watthanasuntorn, K. and Bischof, E. (2019) Autoimmune Necrotizing Myopathy after Statin Discontinuation. *BMJ Case Reports*, **12**, e229656. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229656>