

# 强直性肌营养不良症 1 型一例

吴旭玲 张安妮 雷晓阳 冯占辉 王维 贺电

【关键词】 营养不良性肌强直； 基因检测； 病例报告

【Key words】 Myotonic dystrophy; Genetic testing; Case reports

## Myotonic dystrophy type 1: one case report

WU Xu-ling, ZHANG An-ni, LEI Xiao-yang, FENG Zhan-hui, WANG Wei, HE Dian

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China

Corresponding author: HE Dian (Email: hedian@gmc.edu.cn)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82060235), the Science and Technology Innovation 2030-A Major Project of "Brain Science and Brain-like Research", Project 1: Database Construction of Dementia Cohort and Neurocontrol Therapy (No. 2021ZD0201801), and the Cultivate Project for Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University (No. gyfynsfc-2022-23).

**Conflicts of interest:** none declared

患者 男性,31 岁。因进行性四肢无力 4 年余,于 2020 年 12 月 16 日入院。患者入院前 4 年无明显诱因出现四肢无力,以远端为著,自述提重物费力,双手精细活动笨拙,行走不稳,跑步速度减慢,症状进行性加重并逐渐出现肌萎缩,无明显加重和缓解因素;2 年前自觉行走摇摆,跑跳不能,上楼及蹲起费力,双手握拳后无法迅速伸展,重复握拳数次后可短暂缓解;症状进行性加重,近 1 年不能完成跑、跳动作,不能搬重物,并开始出现言语含糊,尤以语速增快时为著。为求进一步诊断与治疗,至我院门诊就诊,门诊以“强直性肌营养不良症待查”收入院。患者自发病以来,精神、饮食可,睡眠可,大小便正常,体重减轻约 10 kg。既往史无特殊,生长发育史无异常,未婚未育,否认父母近亲婚配,其父有类似四肢无力症状 20 余年,卧床 1 年余,曾因四肢无力就诊于我院,查体可见双手骨间肌、小鱼际肌、

上臂肌群、斜方肌、肋间肌及双下肢肌群均出现萎缩,实验室检查血清肌酶谱于正常值范围,心电图显示完全性右束支传导阻滞,肌电图显示四肢近端肌肉静息态肌强直电位且呈肌源性损害,肱二头肌活检提示肌纤维萎缩,胞核内移,脂肪组织增生(图 1),考虑强直性肌营养不良症(DM),因拒绝行基因检测而未确诊;其伯父亦有四肢无力症状,未曾就诊,28 岁时死亡(死因不详);家族中其他成员均身体健康,无类似症状。

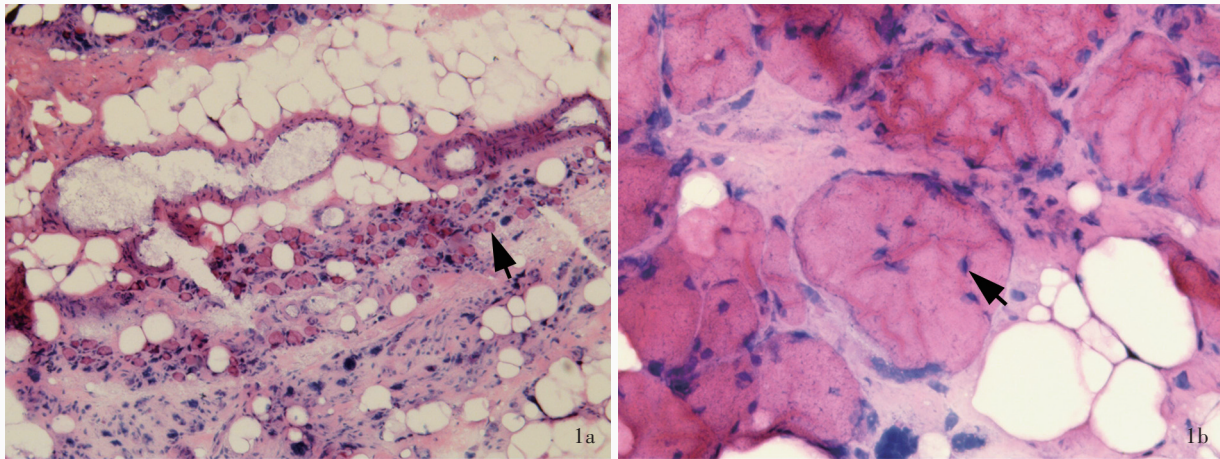
诊断与治疗经过 入院后体格检查:患者体温为 36.3 °C,心率 73 次/min,呼吸 20 次/min,血压为 131/84 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),发育正常,面容消瘦,发量较少,心、肺、腹部检查无明显异常。神经系统查体:神志清楚,言语稍含糊,高级智能及精神活动正常;双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,双眼球各向活动可,无眼震,闭目无力;四肢肌萎缩,近端肌力 5 级、远端 4 级,肌张力正常,双手肌强直,双足下垂、背屈不能,跨阈步态,肌病步态,共济运动和感觉系统检查未见异常,腱反射减弱,病理征未引出,无颈强直,脑膜刺激征阴性。实验室检查:血清肌酸激酶(CK)为 594.42 U/L(50~310 U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB)29.60 U/L(0~25 U/L),乳酸脱氢酶(LDH)为 343 U/L(120~250 U/L);血常规、肝肾功能、甲状腺功能、抗甲状腺

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.08.017

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82060235);科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大项目课题一:痴呆队列数据库建设及神经调控治疗(项目编号:2021ZD0201801);贵州医科大学附属医院国家自然科学基金青年基金培育计划项目(项目编号:gyfynsfc-2022-23)

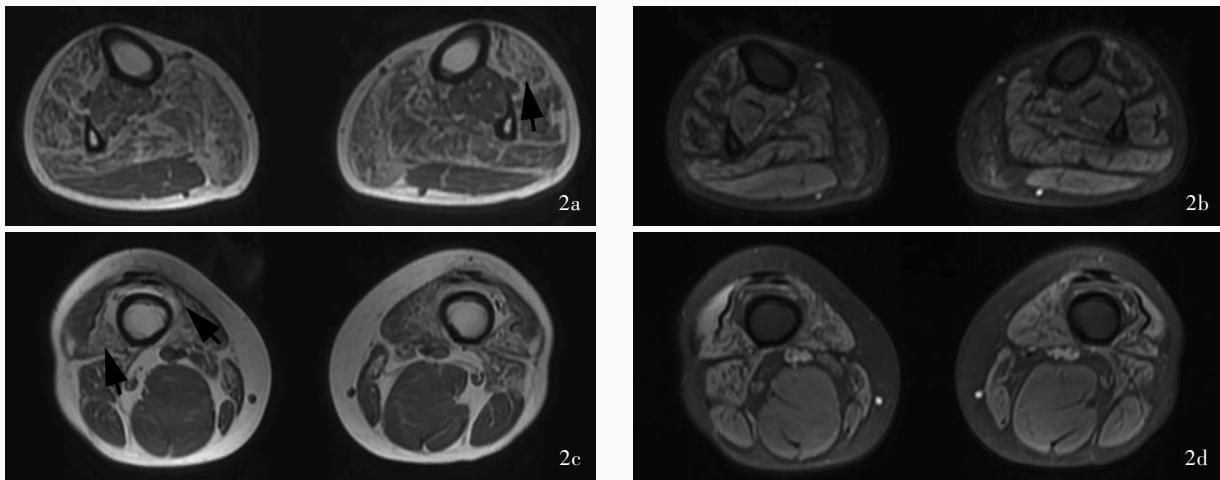
作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学附属医院神经内科

通讯作者:贺电,Email:hedian@gmc.edu.cn



**图 1** 光学显微镜观察所见 HE 染色 1a 肱二头肌横切面可见数个界限不清的肌纤维束, 肌间质增宽, 肌纤维重度萎缩(箭头所示)  $\times 100$  1b 肌纤维细胞核显著增多伴内移(箭头所示)  $\times 200$

**Figure 1** Light microscopy findings HE staining The transverse section of the biceps brachii showed several ill-defined muscle fiber bundles, broad interstitial and severe muscle fiber atrophy (arrow indicates, Panel 1a).  $\times 100$  There was a significant increase of myonuclei with internal displacement (arrow indicates, Panel 1b).  $\times 200$



**图 2** 双下肢 MRI 检查所见 2a 双侧小腿  $T_1WI$  显示, 前部肌群肌容积减小, 胫骨前肌、趾长伸肌、比目鱼肌、腓肠肌中至重度脂肪化(箭头所示) 2b 双侧小腿  $T_2$ -STIR 显示上述肌肉组织信号减低, 提示脂肪成分 2c 双侧大腿  $T_1WI$  显示, 前部肌群肌容积减小, 股内侧肌、大收肌、缝匠肌、股二头肌中至重度脂肪化, 股四头肌重度脂肪化(箭头所示) 2d 双侧大腿  $T_2$ -STIR 显示上述肌肉组织信号减低, 提示脂肪成分

**Figure 2** MRI findings of lower limb Bilateral lower legs  $T_1WI$  showed reduced anterior muscle volume, moderate to severe fatty infiltration in tibialis anterior muscles, extensor digitorum longus, soleus muscles, and gastrocnemius (arrow indicates, Panel 2a). Bilateral lower legs  $T_2$ -STIR showed the above signals of muscle tissue decreased, indicating the fat component (Panel 2b). Bilateral thigh  $T_1WI$  showed reduced anterior muscle volume, moderate to severe fatty infiltration in vastus medialis, adductor magnus, sartorius, biceps femoris, and severe fatty infiltration in the quadriceps femoris (arrows indicate, Panel 2c). Bilateral thigh  $T_2$ -STIR showed the above signals of muscle tissue decreased, indicating the fat component (Panel 2d).

球蛋白(TG)抗体、抗甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体、抗促甲状腺激素受体(TSHR)抗体、抗肌炎抗体谱、抗核抗体(ANA)谱、抗溶血性链球菌素 O (ASO)、类风湿因子(RF)均于正常值范围。心电图、胸部 CT 未见明显异常。骨骼肌 MRI 显示四肢肌萎缩, 其内可见多发条絮状脂肪信号及斑片状  $T_2$ -短反转恢复(STIR)高信号影(图 2)。肌电图显示四肢肌强直电位(图 3)。临床考虑为腓骨肌萎缩症

1 型(CMT1)或强直性肌营养不良症。采集患者外周静脉血行基因检测(北京精准医学检验所), 多重连接探针扩增技术(MLPA)检测腓骨肌萎缩症 1 型 *PMP22* 基因无异常, 三联重复引物-聚合酶链反应(TP-PCR) + 毛细管电泳法显示 *DMPK* 基因 CTG 重复序列扩增  $> 100$  次(图 4), 符合强直性肌营养不良症 1 型(DM1 型)的分子遗传学特征, 最终明确诊断为强直性肌营养不良症 1 型。予维生素 E 0.10 g/次

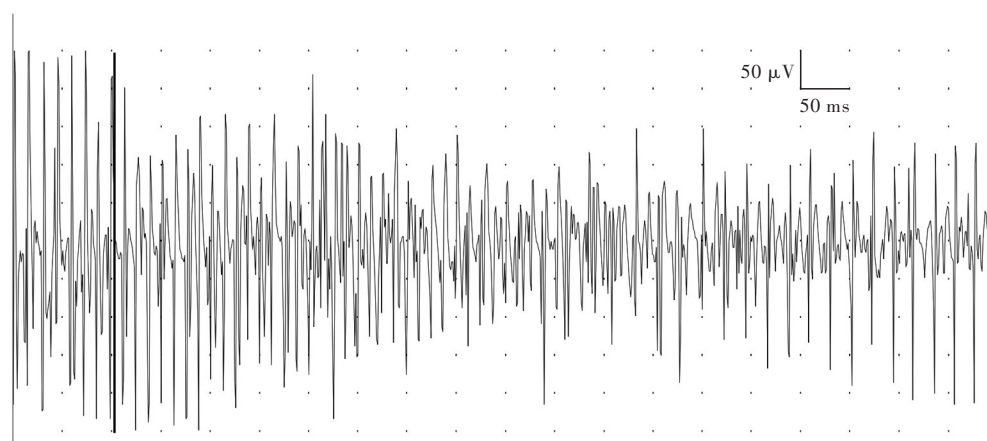


图3 肌电图显示肌强直电位,肌纤维激活后出现动作电位发放延迟,频率波动为20~100 Hz,具有频率和振幅消长变化

Figure 3 EMG showed myotonic potential, delayed action potential release occurred after activation of muscle fibers, and the frequency fluctuated from 20-100 Hz. It had fluctuations in frequency and amplitude.

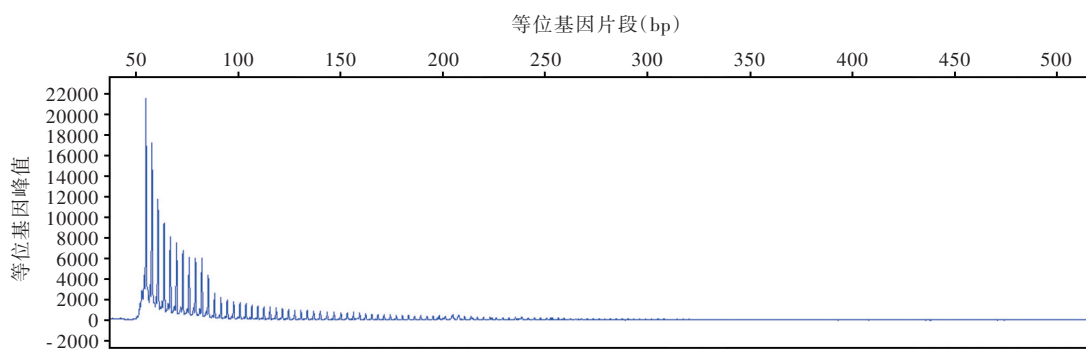


图4 *DMPK*基因TP-PCR片段分析可见CTG梯度片段峰(>100个CTG拷贝)

Figure 4 TP-PCR fragment analysis of *DMPK* gene showed visible three-base gradient fragment peaks (>100 CTG repeats).

(3次/d)和复合维生素B(每片含维生素B<sub>1</sub> 3 mg、维生素B<sub>2</sub> 1.50 mg、维生素B<sub>6</sub> 0.20 mg、烟酰胺 10 mg、泛酸钙 1 mg)3片/次(3次/d)口服。共住院10天,自行出院,出院时四肢无力症状无明显改善,出院后继续口服复合维生素B(剂量同前)。电话随访至今,患者仍诉四肢无力,较前加重,但可独立行走,日常生活可自理。

## 讨 论

强直性肌营养不良症是一种常染色体显性遗传性疾病,由DNA串联重复序列扩增导致RNA功能突变所致<sup>[1]</sup>,各年龄阶段均可发病,全球患病率为1/8000~1/3000<sup>[2-3]</sup>。强直性肌营养不良症临床表现具有异质性,可表现为肌强直、肌无力、肌萎缩,还可出现心脏传导阻滞、白内障、胰岛素抵抗、性功能减退以及消化系统疾病等,睡眠障碍也是其

常见的肌肉外症状<sup>[4]</sup>。根据致病基因不同,分为DM1型和DM2型。

DM1型由定位于第19号染色体编码*DMPK*基因的3'端非翻译区(3'UTR)CTG重复序列异常扩增所致<sup>[5]</sup>。正常人有5~37个CTG重复序列,序列数38~49个为前突变,无临床症状,但其后代出现临床症状的风险较高,序列数≥50个即可出现相关临床症状<sup>[6-7]</sup>。DM1型的病理生理学机制尚存争议,目前主要包括以下3种:(1)*DMPK*单倍体不足。异常扩增的CTG重复序列可抑制*DMPK*基因转录或使*DMPK*基因转录本保留在胞核内无法转运至胞质,进而抑制*DMPK*蛋白表达,导致单倍体不足<sup>[8]</sup>。(2)染色质结构异常。异常扩增的CTG重复序列可破坏染色质二级结构稳定性,使染色质结构疏松,导致*DMPK*基因及邻近区域基因表达减少<sup>[9]</sup>。(3)毒性效应。包含CTG重复序列的DNA转录为包含

CUG 重复序列的 mRNA, 这种 mRNA 在细胞代谢过程中发挥毒性效应, 与 CUG 结合蛋白 (CUG-BP) 等 RNA 剪接调节蛋白相结合, 影响目的基因正常剪接, 从而表现出特征性肌肉症状及多系统损害。根据临床表现不同, DM1 型可以分为先天型、轻型、经典型和儿童型共 4 种亚型<sup>[10]</sup>。(1) 先天型: CTG 重复序列扩增 > 1000 次, 胎儿期即出现肌肉和中枢神经系统损害, 产前超声检查可见马蹄内翻足和脑室扩大<sup>[11]</sup>; 出生后肌张力显著降低并累及多个肌群, 面肌受累时可以出现双侧面瘫, 严重者累及呼吸肌出现呼吸困难<sup>[12]</sup>, 智力障碍亦是先天型 DM1 型的显著特征<sup>[13]</sup>。(2) 轻型: CTG 重复序列扩增次数为 50 ~ 150 次, 20 ~ 70 岁均可发病, 主要表现为轻度肌无力、肌强直和白内障, 但不影响患者生存期<sup>[10, 14]</sup>。(3) 经典型: CTG 重复序列扩增次数 100 ~ 1000 次, 发病年龄为 10 ~ 30 岁, 常表现为肌无力、肌强直, 可伴发白内障、秃发、心律失常等特征性表现, 其中肌无力主要表现为四肢远端无力、双足下垂、步态失衡、精细动作不能, 面肌和上睑提肌无力常影响面部表情, 出现上睑下垂、闭目困难等症状<sup>[15]</sup>; 肌强直症状常影响日常活动, 但反复收缩肌肉可缓解肌强直症状, 即“热身现象”<sup>[16]</sup>, 随着病情进展, 逐渐出现肌萎缩。(4) 儿童型: 通常于 1 ~ 10 岁发病, 智力障碍和消化道症状出现较早<sup>[17]</sup>, 特征性表现为构音障碍和手部肌强直<sup>[10]</sup>。DM2 型由 CNBP 基因 CCTG 重复序列异常扩增所致, 但其异常扩增次数与临床表现严重程度无明显相关性, 好发于成人, 中位发病年龄 48 岁, 近 50% 的患者疾病初期有肌无力和肌肉疼痛症状<sup>[18]</sup>, 通常由运动、按压或低温诱发<sup>[19]</sup>。与 DM1 型不同, DM2 型肌无力主要累及颈肌、髋部屈肌和伸肌等中轴及近端肌群<sup>[17, 20]</sup>, 较少累及面肌和呼吸肌, 肌萎缩程度通常不明显, 部分患者可出现小腿和大腿肌肉肥大<sup>[21]</sup>。本文患者青年发病, DMPK 基因 CTG 重复序列扩增 > 100 次, 主要表现为四肢远端肌无力、双足下垂、步态失衡, 面肌和四肢肌群萎缩明显, 运动障碍, 考虑为经典型 DM1 型。

本例患者青年发病, 以远端肌无力为主要表现, 症状进行性加重, 伴肌强直、肌萎缩, 血清肌酸激酶轻度升高, 考虑肌肉病变, 抗肌炎抗体谱未见异常, 结合其父有类似疾病表现, 考虑遗传性疾病。肌电图显示肌强直电位, 腓骨肌萎缩症相关基因检测未见异常, 除外腓骨肌萎缩症。此外, 还应注意与先天性肌强直 (MC) 和先天性副肌强直 (PC) 相鉴

别, 患者无肌肉肥大表现, 低温环境下肌强直无加重, 无反常性肌强直症状, 故不予考虑先天性肌强直; 先天性副肌强直为幼年发病, 典型特征为寒冷诱发肌强直和全身肌无力, 随年龄增长可逐渐好转, 与本文患者进行性加重的病程不符, 予以排除。基因检测显示, DMPK 基因存在 CTG 重复序列异常扩增, 明确诊断为 DM1 型, 但遗憾的是, 家族中有类似表现的患者之父和伯父拒绝或无法 (死亡) 行基因检测, 无法配合完成家系调查, 未能进一步行家系验证。DM1 型肌肉外症状较多, 心脏是其主要受累器官之一, 超过 75% 的成年患者存在心脏传导阻滞<sup>[22]</sup>, 本文患者就诊时以肌无力及肌萎缩为主要表现, 考虑患者年龄较轻, 后续应注意随访是否合并其他系统症状。

肌电图在强直性肌营养不良症的诊断中具有重要作用, 主要表现为运动单位时限缩短, 可见高度特异性肌强直电位, 伴肌源性损害, 肌强直电位在远端肌肉更加明显<sup>[23-24]</sup>。强直性肌营养不良症患者 MRI 主要表现为肌萎缩和肌肉脂肪化, 尤以远端肌群为著。肌肉组织活检可见肌纤维萎缩, 伴肌纤维胞核内移、肌浆块和环状肌纤维。临床考虑强直性肌营养不良症时应行基因检测以明确诊断。由于强直性肌营养不良症患者常存在多器官系统损害, 心电图可见 PR 间期延长、QRS 波增宽或房性心动过速, 且随年龄增长, 逐渐出现心功能障碍和左心室收缩障碍。白内障是强直性肌营养不良症患者的常见眼部症状, 眼科检查可见晶状体混浊。头部 MRI 检查常无特异性表现, 但部分患者可见广泛性脑白质高信号 (WMH), 尤以额颞叶显著<sup>[25-26]</sup>。

强直性肌营养不良症目前尚无特异性治疗方案, 无法从根本上阻止病程进展, 临床主要采取对症治疗及康复治疗。DM2 型患者临床症状较轻微, 疾病后期可在工具辅助下行走; 而 DM1 型患者预后与发病年龄及 CTG 重复序列异常扩增次数相关, 发病越早、异常扩增次数越多, 预后越差, 超过 50% 患者疾病后期依赖轮椅, 肌无力致呼吸衰竭和心血管并发症是其主要死因<sup>[10]</sup>。

综上所述, 强直性肌营养不良症临床表现多样, 具有家族遗传性, 部分患者早期肌肉症状不明显, 易出现误诊、漏诊, 对于疑似患者应尽早行基因检测以明确诊断, 及时治疗, 改善患者预后, 提高生活质量。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Yanovsky - Dagan S, Cohen E, Megalli P, Altarescu G, Schonberger O, Eldar - Geva T, Epsztejn - Litman S, Eiges R. DMPK hypermethylation in sperm cells of myotonic dystrophy type 1 patients[J]. Eur J Hum Genet, 2022, 30:980-983.
- [2] Pascual - Gilabert M, López - Castel A, Artero R. Myotonic dystrophy type 1 drug development: a pipeline toward the market[J]. Drug Discov Today, 2021, 26:1765-1772.
- [3] Wahbi K, Furling D. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30:232-238.
- [4] Zhang RR, Wang SH, Bai YY, Zhang JW, Zhang HJ. Dystrophia myotonia type 1 with excessive daytime sleepiness: one case report[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2020, 20:659-662.[张蕊蕊, 王升辉, 白莹莹, 张杰文, 张红菊. 伴白天过度嗜睡的 I 型强直性肌营养不良症一例[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20:659-662.]
- [5] Joosten IBT, Hellebrekers DMEI, de Greef BTA, Smeets HJM, de Die-Smulders CEM, Faber CG, Gerrits MM. Parental repeat length instability in myotonic dystrophy type 1 pre - and protomutations[J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28:956-962.
- [6] Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, Newcomb T, Imburgia C, Dunn D, Duval B, Feldkamp ML, Weiss RB. Population-based prevalence of myotonic dystrophy type 1 using genetic analysis of statewide blood screening program[J]. Neurology, 2021, 96: e1045-1053.
- [7] Turner C, Hilton - Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies[J]. Curr Opin Neurol, 2014, 27: 599-606.
- [8] Machuca - Tzili L, Brook D, Hilton - Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review [J]. Muscle Nerve, 2005, 32:1-18.
- [9] Otten AD, Tapscott SJ. Triplet repeat expansion in myotonic dystrophy alters the adjacent chromatin structure[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92:5465-5469.
- [10] Vydra DG, Rayi A. Myotonic dystrophy [M/OL]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022 (2022-08-22) [2022-02-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557446/>.
- [11] Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 29: 284-288.
- [12] Echenne B, Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy[J]. Handb Clin Neurol, 2013, 113:1387-1393.
- [13] Ho G, Carey KA, Cardamone M, Farrar MA. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents[J]. Arch Dis Child, 2019, 104:48-52.
- [14] Thornton CA. Myotonic dystrophy[J]. Neurol Clin, 2014, 32:705-719.
- [15] Bird TD. Myotonic dystrophy type 1 [M/OL]. Seattle (WA): University of Washington, 1999 (2021-03-25) [2022-02-15]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301344/>.
- [16] Logigian EL, Blood CL, Dilek N, Martens WB, Moxley RT 4th, Wiegner AW, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1[J]. Muscle Nerve, 2005, 32:35-42.
- [17] Johnson NE. Myotonic muscular dystrophies [J]. Continuum (Minneapolis), 2019, 25:1682-1695.
- [18] Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophy type 2: an update on clinical aspects, genetic and pathomolecular mechanism [J]. J Neuromuscul Dis, 2015, 2:S59-71.
- [19] van Vliet J, Tieleman AA, Verrips A, Timmerman H, van Dongen RTM, van Engelen BGM, Wilder - Smith OHG. Qualitative and quantitative aspects of pain in patients with myotonic dystrophy type 2[J]. J Pain, 2018, 19:920-930.
- [20] Soltanzadeh P. Myotonic dystrophies: a genetic overview [J]. Genes (Basel), 2022, 13:367.
- [21] Meola G. Myotonic dystrophy type 2: the 2020 update[J]. Acta Myol, 2020, 39:222-234.
- [22] Mahadevan MS, Yadava RS, Mandal M. Cardiac pathology in myotonic dystrophy type 1[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22:11874.
- [23] Nojszewska M, Lusakowska A, Gawel M, Sierdzinski J, Sulek A, Krysa W, Elert-Dobkowska E, Seroka A, Kaminska AM, Kostera-Pruszczyk A. The needle EMG findings in myotonia congenita[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2019, 49:102362.
- [24] Burakgazi AZ. Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: a study on 12 patients[J]. Neurol Int, 2019, 11:8205.
- [25] Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, Roeske S, Mirbach S, Anspach C, Schneider - Gold C, Betz RC, Helmstaedter C, Tittgemeyer M, Klockgether T, Kornblum C. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease[J]. Brain, 2011, 134(Pt 12):3530-3546.
- [26] Wozniak JR, Mueller BA, Bell CJ, Muetzel RL, Lim KO, Day JW. Diffusion tensor imaging reveals widespread white matter abnormalities in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1[J]. J Neurol, 2013, 260:1122-1131.

(收稿日期:2023-06-07)

(本文编辑:柏钰)