

LRP12 基因 5' 非翻译区 CGG 异常重复扩增变异致眼咽远端型肌病四例

于佳希 俞萌 张巍 袁云 邓健文 王朝霞

【摘要】 目的 回顾分析 LRP12 基因 5' 非翻译区(5'UTR)CGG 异常重复扩增变异致眼咽远端型肌病(OPDM)1 型患者临床经过,总结其临床和组织病理学特征。**方法与结果** 纳入对象均为 2008 年 1 月至 2023 年 8 月在北京大学第一医院就诊并经基因检测确诊的 OPDM1 型患者,临床表现为以闭目无力、构音障碍、吞咽困难、面肌无力和四肢远端肌肉受累为主的肌无力特征,无眼球固定,其中 2 例伴上睑下垂;病程中血清肌酸激酶轻至中度升高(190~1211 U/L);3 例患者下肢肌肉 MRI 呈不同程度脂肪化,以比目鱼肌和胫骨前肌受累明显。骨骼肌组织活检可见镶边空泡伴肌营养不良样改变;免疫荧光染色可见 p62 自噬蛋白和泛素蛋白阳性的核内包涵体形成。基因检测 4 例患者均携带 LRP12 基因 5' UTR 区 CGG 异常重复扩增变异,最终根据基因检测结果确诊为 OPDM1 型。**结论** OPDM1 型患者多以双下肢远端无力和构音障碍发病,下肢肌肉受累不对称,肌肉以外组织器官较少受累,其临床表型和病理特征与其他眼咽远端型肌病亚型具有一致性。

【关键词】 神经肌肉疾病; 三核苷酸重复扩增; 病理学

Oculopharyngodistal myopathy caused by CGG repeat expansion in 5'untranslated region of LRP12 gene: four cases report

YU Jia-xi, YU Meng, ZHANG Wei, YUAN Yun, DENG Jian-wen, WANG Zhao-xia
Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: WANG Zhao-xia (Email: drwangzx@163.com)

【Abstract】 Objective To report the clinical and pathological features of 4 patients with oculopharyngodistal myopathy type 1 (OPDM1) caused by CGG repeat expansion in the 5'untranslated region (5'UTR) of LRP12 gene. **Methods and Results** This study included 4 patients with OPDM1 who were admitted to Peking University First Hospital from January 2008 to August 2023. All 4 patients presented with weakness of eyes closed, dysarthria, dysphagia, facial muscle weakness and muscle weakness mainly involving distal muscles. None of 4 patients had restricted eye movements. Two of the patients had ptosis (Case 1 and Case 2). Serum creatine kinase (CK) levels were mildly to moderately elevated (190-1211 U/L) in 4 patients. Three patients (Case 1, Case 2 and Case 3) underwent lower extremity muscle MRI which showed varying degrees of fatty infiltration, with the soleus and tibialis anterior muscles being worst affected. Skeletal muscle biopsies in all 4 patients showed rimmed vacuoles with muscular dystrophy-like pathological changes. Immunofluorescence staining revealed p62 - positive and ubiquitin - positive intranuclear inclusions in all 4 patients. Genetic testing revealed that all 4 patients carried CGG repeat expansion in the 5'UTR of the LRP12 gene. **Conclusions** Most OPDM1 patients start with weakness in the distal extremities of both limbs and dysarthria. The involvement of muscles in the lower extremities is asymmetrical, and the involvement of tissues and organs other than muscles is not obvious. The remaining clinical phenotype and pathological features are consistent with other subtypes of OPDM.

【Key words】 Neuromuscular diseases; Trinucleotide repeat expansion; Pathology

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071409, U20A20356).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82071409);国家自然科学基金资助项目(项目编号:U20A20356)

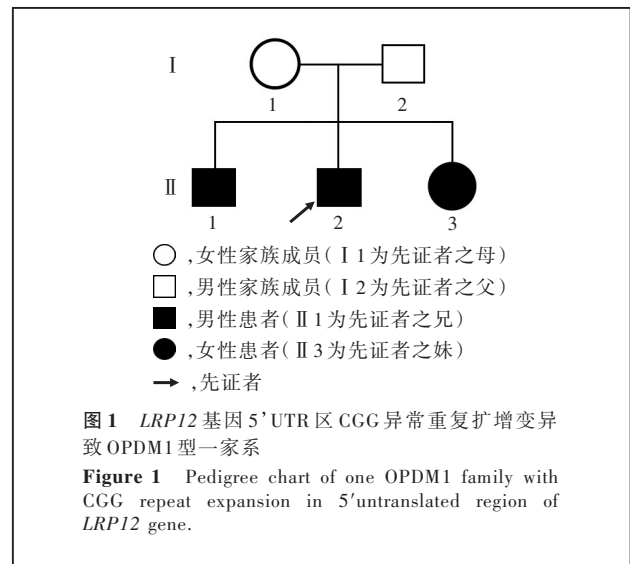
作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:王朝霞,Email:drwangzx@163.com

眼咽远端型肌病(OPDM)是一种成年早期发病的遗传性神经肌肉病,自1977年 Satoyoshi 等^[1]首次报告并命名以来,全球已报道逾300例^[2-5],典型临床表现为对称性上睑下垂、眼外肌麻痹、面肌无力、饮水呛咳、吞咽困难和以远端受累为主的四肢肌力减弱;肌纤维镶边空泡(RV)和管丝状包涵体形成是其主要病理改变^[6-7]。目前有关该病的致病基因尚不明确,诊断主要依靠典型症状及骨骼肌组织病理学特征,同时排除其他具有类似临床表现的疾病。2019年,日本 Ishiura 等^[8]首次明确 *LRP12* 基因5'端非翻译区(5'UTR)CGG异常重复扩增变异是眼咽远端型肌病的首个致病基因,25%(22/88)的日本家系携带此变异基因。其后,陆续发现 *GIPCI*、*NOTCH2NLC*、*RILPL1* 基因5'UTR区CGG异常重复扩增变异亦是眼咽远端型肌病的致病基因^[9-14],并根据发现顺序将上述基因动态突变导致的4种亚型称为OPDM1型、OPDM2型、OPDM3型和OPDM4型^[4],分别占中国患者的3.92%(2/51)、37.25%(19/51)、13.73%(7/51)和21.57%(11/51)^[13]。近期,日本一项涉及198个眼咽远端型肌病家系的临床研究发现,*LRP12*基因5'UTR区CGG异常重复扩增变异可能是日本眼咽远端型肌病患者最常见的致病基因,占日本基因确诊病例的78%。目前,我国尚无针对OPDM1型患者的临床和(或)组织病理学研究,基于此,本研究拟对北京大学第一医院近20年收治的一家系3例OPDM1型和1例散发OPDM1型患者诊断与治疗经过进行回顾,分析疾病演变特征、总结诊断与鉴别诊断要点,以期提高对OPDM1型的认识。

病例资料

例1 先证者(图1, II 2),男性,40岁。主因四肢无力3年余,加重伴言语鼻音、饮水呛咳6月余,于2011年12月首次就诊。患者3年前(2008年)无明显诱因出现四肢无力,以下肢显著,右侧重于左侧;1个月前(2011年11月)自觉言语过程中伴鼻音,偶有饮水呛咳,四肢无力症状呈进行性加重但无明显晨轻暮重现象,遂于2011年12月初次至我院就诊,此后至2018年6月一直在我院进行相关随访并接受治疗。先证者为早产儿(周龄不详),生长发育里程碑正常;父母(I 1及I 2)非近亲婚配,身体健康;其兄(II 1)妹(II 3)均表现同样症状与体征(双下肢无力、言语鼻音),家族其他成员无类似症状。自患病以来,精神尚可,软食为主,睡眠如常,



体重减轻(具体不详)。首诊体格检查:神志清楚,各向眼动充分,双眼闭合无力,睫毛征阳性,言语鼻音,余脑神经检查未见明显异常;四肢无明显肌萎缩;颈屈肌力5级,双上肢近端肌力5级、远端4级,双侧屈髋肌力4级,内收肌力4级,外展肌力5级,伸膝肌力4级,足背伸肌力4级,跖屈肌力5级;四肢浅深感觉无异常;四肢腱反射对称减弱;双侧病理征阴性。实验室检查:血清肌酸激酶(CK)1211 U/L(25~170 U/L)。神经电生理检测:针极肌电图显示右侧三角肌、双侧股四头肌内侧头肌源性损害;右下肢胫神经、腓神经运动神经传导速度(MNCV)无明显异常,右下肢腓肠神经、腓浅神经感觉神经传导速度(SNCV)无明显异常。心电图无明显异常。影像学检查(2013年9月):双下肢肌肉MRI均可见脂肪浸润,以大腿股外侧肌、股中间肌、股二头肌长头、半膜肌、大收肌受累程度严重,而股直肌、股薄肌、半腱肌相对保留;小腿比目鱼肌受累程度最重,胫骨后肌相对保留(图2)。右侧肱二头肌组织活检(2011年12月):HE染色显示肌纤维内镶边空泡形成,伴肌纤维直径变异加大(图3);进一步免疫荧光染色可见肌纤维核内p62自噬蛋白和泛素蛋白阳性标记的包涵体(图4)。基因检测(2019年12月):采集4 ml外周血(2018年6月)提取DNA,第三代长读长测序(北京希望组生物科技有限公司)结果显示,先证者携带*LRP12*基因5'UTR区CGG异常重复扩增变异,重复次数为126次;之后(2020年12月)采用重复引物聚合酶链反应(RP-PCR)对患者外周血DNA进一步行目的基因特异性扩增和毛细管电泳分析(北京大学第一医院神经内科实验室),再次证

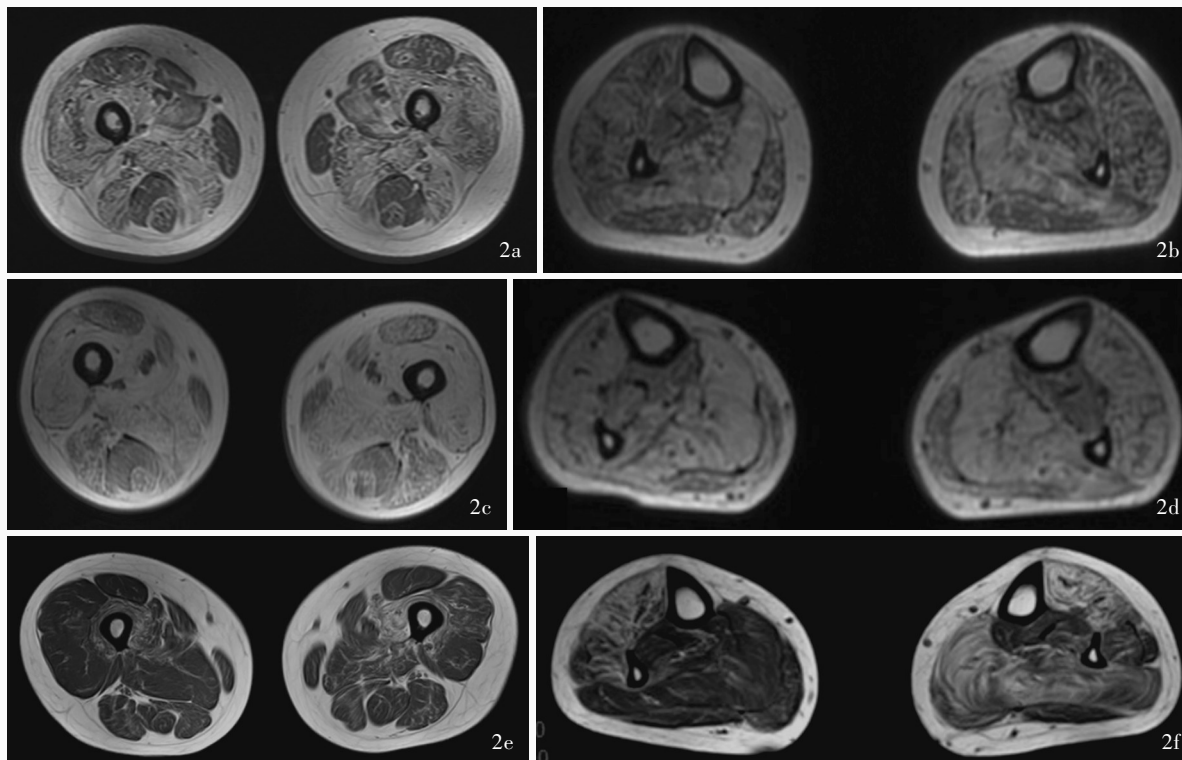


图2 OPDM1型患者肌肉MRI显示,下肢肌肉脂肪浸润,远端肌肉较近端肌肉受累更重。例1(先证者)和例2患者大腿股外侧肌、股中间肌、股二头肌长头、半膜肌、大收肌重度脂肪化,而股直肌、股薄肌、半腱肌相对保留;小腿比目鱼肌、腓肠肌、胫骨前肌重度脂肪化,而胫骨后肌相对保留;例3患者小腿股中间肌、胫骨前肌、趾长伸肌以及左侧比目鱼肌、右侧腓骨长肌轻至中度脂肪化 2a 例1(先证者)双侧大腿横断面T₂-FLAIR成像 2b 例1(先证者)双侧小腿横断面T₂-FLAIR成像 2c 例2双侧大腿横断面T₂-FLAIR成像 2d 例2双侧小腿横断面T₂-FLAIR成像 2e 例3双侧大腿横断面T₂-FLAIR成像 2f 例3双侧小腿横断面T₂-FLAIR成像

Figure 2 Muscle MRI findings of OPDM1 Muscle MRI of OPDM1 patients showed fatty infiltration of lower limb muscles, with the distal muscles more severely affected than the proximal muscles. Axial T₂-FLAIR of both lower limbs of Case 1 and Case 2 showed different degrees of fatty replacement in thigh and calf muscles. In thigh lateralis, intermedius, biceps femoris longhead, semimembranosus and adductor maximus, while the rectus femoris, gracilis and semitendinosus were relatively preserved. The soleus, gastrocnemius and anterior tibialis muscles of the lower leg were severely affected by fatty replacement, while the posterior tibialis muscles were relatively preserved. Axial T₂-FLAIR in both lower extremities of Case 3 showed light to moderate fatty replacement in the vastus intermedius, tibialis anterior, and extensor digitorum longus, as well as in the left soleus and right peroneus longus. Axial T₂-FLAIR of both thigh of Case 1 (Panel 2a). Axial T₂-FLAIR of both calf of Case 1 (Panel 2b). Axial T₂-FLAIR of both thigh of Case 2 (Panel 2c). Axial T₂-FLAIR of both calf of Case 2 (Panel 2d). Axial T₂-FLAIR of both thigh of Case 3 (Panel 2e). Axial T₂-FLAIR of both calf of Case 3 (Panel 2f).

实先证者携带 *LRP12* 基因 5' UTR 区 CGG 异常重复扩增变异(图 5),至此例 1 确诊为 OPDM1 型。干预手段以适度运动为主,同时辅以辅酶 Q10 100 mg/次(2次/d)口服,症状缓慢加重。2018 年 6 月门诊随访时体格检查:症状加重,伴随出现上睑下垂,尚能独立行走;无四肢麻木,无疼痛、发热,无意识障碍;脑神经检查无异常,睫毛征阳性,双眼闭目无力,吹口哨不能,Gower 征阳性;颈屈肌力 4 级,握力 4 级,屈肘肌力 4 级、伸肘 5 级,肩内收外展肌力 5 级,屈髋肌力 4 级、内收 3 级、外展 4 级,伸膝肌力 3 级,足背伸肌力 4 级,跖屈肌力 4 级;四肢浅深感觉正常;四肢腱反射降低,双侧病理征阴性。目前已无法进行门诊随访。

例 2 先证者之兄(图 1, II 1),男性,44 岁。主因四肢无力 6 年并渐进性加重,伴饮水呛咳、吞咽困难和上睑下垂 5 年余,于 2020 年 9 月 22 日就诊。患者 6 年前(2014 年 11 月)无明显诱因出现四肢无力,以右下肢显著,同时自觉言语鼻音、饮水呛咳、吞咽困难,遂至我院就诊。患者为早产儿(周龄不详),生长发育里程碑正常。自患病以来精神尚可,进软食,睡眠可,大小便正常,体重减轻超过 10 kg。体格检查:神志清楚;双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,对光反射正常,各向眼动充分,双眼闭合无力,睫毛征阳性;鼓腮费力,吹口哨不能,言语鼻音,余脑神经检查未见异常;四肢远端肌萎缩,颈屈肌力 4 级,肩外展肌力 4 级,屈肘肌力 3 级、伸肘 4 级,屈腕肌力

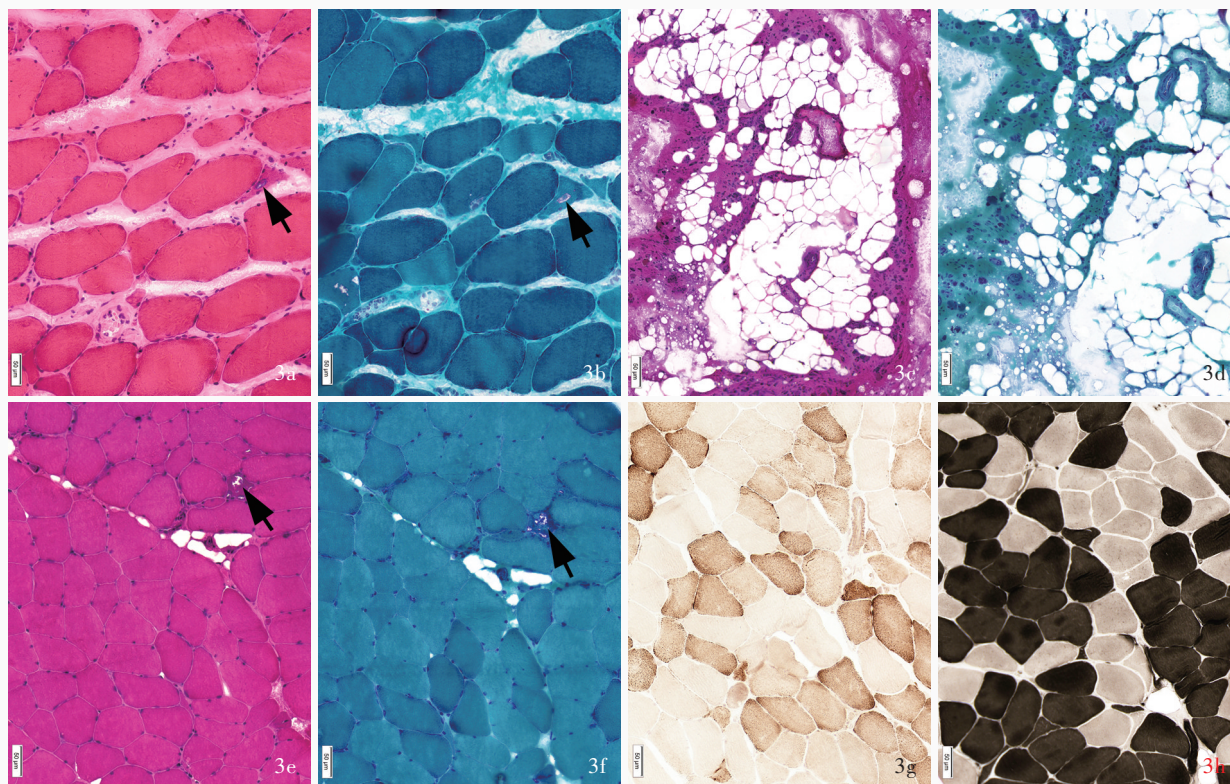


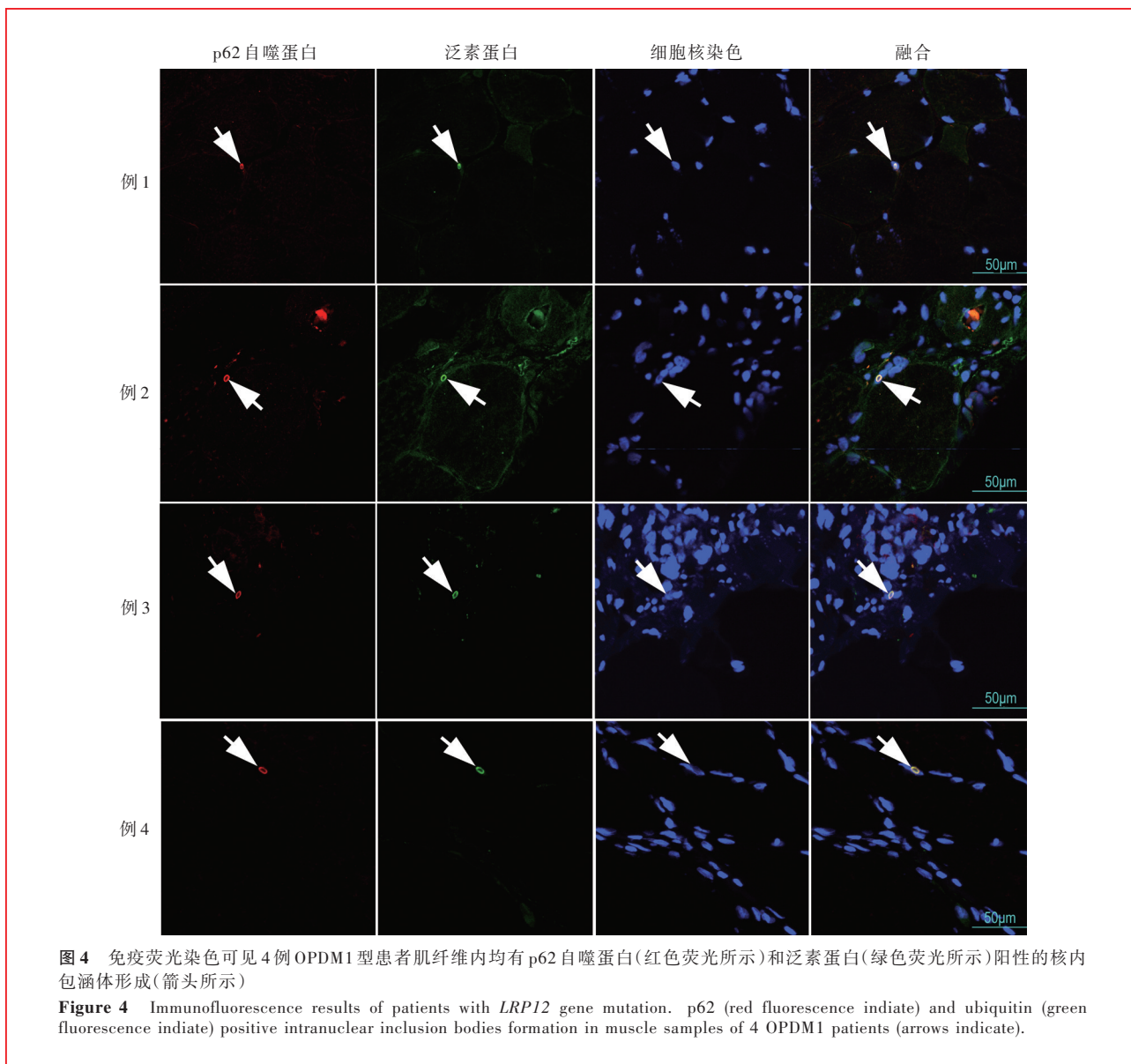
图3 OPDM1型患者骨骼肌组织病理学所见 中倍放大 3a 例1(先证者)肌肉组织可见角状萎缩肌纤维内镶边空泡形成(箭头所示) HE染色 3b 例1(先证者)肌肉组织可见角状萎缩肌纤维内镶边空泡呈红染(箭头所示) MGT染色 3c 例2肌肉组织被增生的结缔组织所改建,呈终末期病理改变 HE染色 3d 例2肌肉组织被增生的结缔组织所改建,呈终末期病理改变 MGT染色 3e 例3肌肉组织可见萎缩肌纤维内镶边空泡形成(箭头所示) HE染色 3f 例3肌肉组织可见萎缩肌纤维内镶边空泡呈红染(箭头所示) MGT染色 3g 例3肌肉组织未观察到COX阴性肌纤维 COX染色 3h 例3肌肉组织内可见I型和II型肌纤维成分分布 ATP4.4染色

Figure 3 Muscle pathological changes of OPDM1 patients Median power magnified The muscle tissue of Case 1 showed the formation of rimmed vacuoles in the angular atrophy muscle fibers (arrow indicates, Panel 3a). HE staining The muscle tissue of Case 1 showed the formation of rimmed vacuoles in the angular atrophy muscle fibers (arrow indicates, Panel 3b). MGT staining The muscle tissue of Case 2 was reconstructed by hyperplasia of connective tissue, presenting end-stage pathological changes (Panel 3c). HE staining The muscle tissue of Case 2 was reconstructed by hyperplasia of connective tissue, presenting end-stage pathological changes (Panel 3d). MGT staining The muscle tissue of Case 3 showed the formation of rimmed vacuoles in the angular atrophy muscle fibers (arrow indicates, Panel 3e). HE staining The muscle tissue of Case 3 showed the formation of rimmed vacuoles in the angular atrophy muscle fibers (arrow indicates, Panel 3f). MGT staining The muscle tissue of Case 3 showed no COX-negative muscle fibers (Panel 3g). COX staining The muscle tissue of Case 3 showed the group distribution scale of type I and type II muscle fibers (Panel 3h). ATP4.4 staining

4级、伸腕3级,指屈、指伸肌力3级,下肢近端肌力为3级,屈膝肌力4级,足背伸肌力2级,足趾屈、趾伸肌力4级;四肢浅深感觉无异常;四肢腱反射消失;双侧病理征阴性。实验室检查:血清肌酸激酶为633 U/L。神经电生理检测:针极肌电图呈肌源性损害;双侧正中神经、腓总神经运动神经传导速度无异常,双侧正中神经、腓肠神经感觉神经传导速度无异常。影像学检查:双下肢肌肉MRI均可见脂肪浸润,大腿以股外侧肌、股中间肌、股二头肌长头、半膜肌、大收肌受累严重,而股直肌、股薄肌、半腱肌相对保留;小腿比目鱼肌受累最重,胫骨后肌相对保留(图2)。头部MRI未见明显异常。右侧肱

二头肌组织活检:光学显微镜下观察骨骼肌被增生的结缔组织所改建,呈终末期病理改变(图3);进一步行免疫荧光染色可见p62自噬蛋白和泛素蛋白阳性的肌纤维核内包涵体(图4)。基因检测(2020年12月):采用RP-PCR对首诊时提取并保留的外周血DNA行目的基因特异性扩增和毛细管电泳分析(北京大学第一医院神经内科实验室),结果显示,患者携带*LRP12*基因5'UTR区CGG异常重复扩增变异(图5),确诊为OPDM1型。嘱患者适度运动,予辅酶Q10 100 mg/次(2次/d)口服,未行随访。

例3 先证者之妹(图1, II 3),女性,39岁。因言语鼻音伴右下肢无力1年余,于2020年9月22日



与例 2 同至我院就诊。个人史无特殊。自患病以来精神可, 饮食如常, 睡眠可, 大小便正常, 体重变化不详。体格检查: 神志清楚; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射正常, 各向眼动充分, 睫毛征阴性; 言语伴鼻音, 面肌肌力减弱, 余脑神经检查未见异常; 四肢无明显肌萎缩, 双上肢肌力 5 级、双下肢近端 5 级, 右侧足背屈肌力 3 级、左侧 4 级, 足跖屈肌力 5 级, 右侧足趾屈肌力 3 级、左侧 4 级, 足趾跖屈肌力 5 级; 四肢浅深感觉无异常; 双下肢腱反射消失; 双侧病理征阴性。实验室检查: 血清肌酸激酶 645 U/L。神经电生理检测: 针极肌电图显示肌源性损害; 双侧正中神经、腓总神经运动神经传导速度未见异常, 双侧正中神经、腓肠神经感觉神经传导

速度未见异常。影像学检查: 双下肢 MRI 显示部分肌肉轻度脂肪浸润, 双侧股中间肌、胫骨前肌、趾长伸肌以及左侧比目鱼肌、右侧腓骨长肌受累明显(图 2)。头部 MRI 未见明显异常。右侧肱二头肌组织活检: HE 染色及改良 Gomori 三色(MGT)染色显示, 肌纤维直径变异加大, 并可见少数镶边空泡肌纤维和个别再生肌纤维(图 2); 细胞色素 C 氧化酶(COX)染色未见 COX 阴性肌纤维(图 3); ATP 染色可见成组分布并累及两型的角状萎缩肌纤维(图 3), 提示伴神经源性骨骼肌损害; 免疫荧光染色可见肌纤维核内 p62 自噬蛋白和泛素蛋白阳性包涵体(图 4)。基因检测: 患者携带 *LRP12* 基因 5' UTR 区 CGG 异常重复扩增变异(图 5), 确诊为 OPDM1 型。

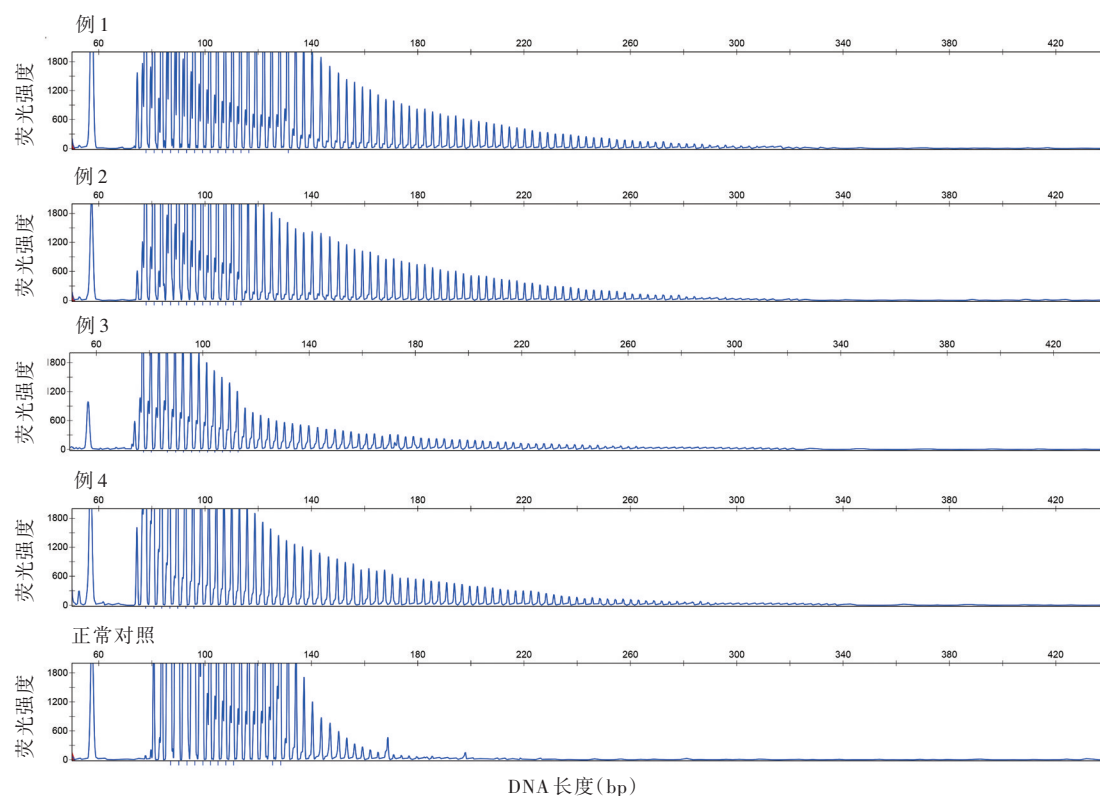


图5 与正常对照RP-PCR毛细管电泳图相比,OPDM1型患者峰图呈“锯齿”状逐步降低(横坐标>220 bp)

Figure 5 Compared with normal control, RP-PCR analysis in the 5' UTR of *LRP12* gene showed a "saw-tooth tail" pattern of the repeat expansion more than 200 bp in OPDM1 patients.

嘱患者适度运动,并予辅酶Q10 100 mg/次(2次/d)口服,未行随访。

例4 男性,57岁。因言语不清8年余、四肢无力6年余,于2008年11月就诊。患者于8年前(2000年8月)无明显诱因出现言语不清;6年前(2002年10月)自觉四肢无力并渐进性加重,表现为平地行走时双侧足尖下垂、抬起无力,双手持物无力,伴吞咽困难,未曾就诊;2年前(2006年5月)出现声嘶和四肢远端肌萎缩。外院骨骼肌组织活检(部位不详)呈慢性肌源性改变,伴神经源性肌纤维萎缩,肌纤维内可见镶边空泡和可疑破碎红纤维;透射电子显微镜下肌纤维内线粒体异常增多并伴轻度糖原颗粒增多,个别肌纤维变性。拟诊远端型肌病、可疑线粒体异常,其余各项检查和治疗过程不明。因四肢无力症状进展,遂至我院就诊。既往史、个人史均无特殊,父母非近亲婚配,身体健康,家族成员中无类似疾病。自患病以来精神尚可,进软食,睡眠可,大小便正常,体重变化不详。我院门诊体格检查:神志清楚,言语不清,声音嘶哑;双眼

外展露白约3 mm,其余各向眼动充分;双侧Bell现象阳性,鼓腮费力,吹口哨不能,软腭上抬差;双侧前臂肌、胫骨前肌萎缩,双足下垂,双上肢近端肌力4级、远端3级,双下肢近端肌力4级,足背伸肌力为4级,跖屈肌力2级;四肢浅深感觉无异常;四肢腱反射对称减弱;双侧病理征阴性。实验室检查:血清肌酸激酶190 U/L。神经电生理检测:针极肌电图呈肌源性损害。左侧肱二头肌组织活检:HE染色肌纤维内可见大量镶边空泡,伴肌纤维直径变异加大和结缔组织增生,成组分布累及两型角状萎缩肌纤维提示伴神经源性骨骼肌损害,未见破碎红纤维;免疫荧光染色可见肌纤维核内p62自噬蛋白和泛素蛋白阳性标记的包涵体(图4)。基因检测:2008年11月抽取2 ml外周血并提取DNA保存于北京大学第一医院神经内科标本库备用;2020年12月采用RP-PCR行特异性基因检测,结果显示,患者携带*LRP12*基因5' UTR区CGG异常重复扩增变异(图5),确诊为OPDM1型。嘱患者适度运动,并予辅酶Q10 100 mg/次(2次/d)口服,目前已失访。

讨 论

OPDM1 型于 2019 年由日本学者首次报道^[8], 迄今尚未见中文文献的相关报道。本组 4 例中国 OPDM1 型病例均于中青年期发病, 发病年龄为 26~36 岁, 平均(28.19±10.64)岁; 以远端肢体无力和咽喉部症状首发, 同时伴隐匿性闭目力减弱、面肌无力, 以眼外肌、面肌、咽喉肌以及肢体远端或近端受累为主征, 病情进展缓慢, 与日本 OPDM1 型患者临床表型相似^[15]; 骨骼肌 MRI 显示下肢远端肌肉脂肪化; 骨骼肌组织活检可见镶边空泡, 符合眼咽远端型肌病典型临床与组织病理学特征; 基因检测显示 4 例患者均存在 *LRP12* 基因 CGG 异常重复扩增变异, 确诊为 OPDM1 型。

本组患者均呈常染色体隐性遗传, 但日本大样本队列研究获得 OPDM1 型患者不全外显遗传的证据: (1) 该项研究观察的 OPDM1 型队列有 11 个家系中连续多代直系亲属均有发病^[15]。(2) 1 例日本 OPDM1 型患者父亲的 *LRP12* 基因分别存在 336 和 364 次 CGG 重复扩增, 但无临床症状^[15]。类似 CGG 重复次数较高但无症状的携带者, 中国 OPDM2 型和 OPDM3 型患者中也有报道^[10,12]; 此外, 在 OPDM4 型中国一家系中先证者母亲仅表现为震颤表型, 但其 *RILPL1* 基因存在 86 次 CGG 重复扩增, 重复次数处于正常人群(<16 次)与患者(139~197 次)之间^[13]。提示中国 OPDM1 型可能与其他眼咽远端型肌病亚型一样, 为不全外显遗传模式, 遗憾的是, 本组先证者(例 1)父母无法配合验证 *LRP12* 基因重复次数, 未来尚需长期随访并纳入更多样本以验证中国 OPDM1 型患者的遗传模式。

本组患者主要以双下肢远端肌无力和构音障碍为首发症状, 与日本既往报道的 OPDM1 型患者临床表型略有差异, 后者以肢体无力和上睑下垂首发更为常见(37%), 以构音障碍发病者较少(11%)^[15], 可能与本研究病例数较少有关, 未来需进一步扩大样本量纳入更多病例, 以比较中国与日本 OPDM1 型患者首发症状之差异。此外, 本组前 3 例患者 MRI 均显示双下肢肌肉受累程度不对称, 如双侧腓肠肌脂肪化程度不同, 类似现象亦见于中国 OPDM2 型和日本 OPDM3 型患者^[10-11]。本组 4 例患者眼部初始症状均为闭目无力, 而上睑下垂、眼外肌麻痹等症状由于出现较晚且较隐蔽易被忽略, 上述眼部受累特征也可见于部分中国 OPDM2 型患者^[10]。提示不

同基因型 CGG 异常重复扩增变异所致临床表型具有一致性, CGG 异常重复扩增变异可能通过类似的机制介导眼咽远端型肌病各亚型的肌纤维变性, 从而引起相似临床症状, 此机制可能与发生 CGG 异常重复扩增变异的基因本身无关^[13]。眼咽远端型肌病临床表型并不具有特异性, 以上睑下垂、吞咽困难和远端肌肉受累为主的肢体无力症状亦可见于其他神经肌肉病, 需注意鉴别。(1) 眼咽型肌营养不良(OPMD): 与眼咽远端型肌病具有相似的临床表型, 临床上同样以眼肌、面肌、咽喉肌和肢体肌无力症状首发, 但此类患者发病年龄较晚, 肌无力最先出现于四肢近端, 而致病基因为 *PABPN1* 基因 GCN 异常重复扩增变异, 此为其与眼咽远端型肌病的重要鉴别点^[4,16]。(2) 远端型肌病伴镶边空泡: 临床表型呈缓慢进展的双下肢无力但股四头肌不受累, 亦鲜见眼肌、咽喉肌或面肌受累者, 基因检测显示 *GNE* 基因变异, 可资鉴别^[17]。(3) 线粒体病所致进行性眼外肌瘫痪: 相关疾病包括慢性进行性眼外肌麻痹和 Kearns-Sayre 综合征(KSS)等, 临床表现为眼外肌麻痹和上睑下垂, 但较少出现咽喉肌或肢体远端无力症状, MGT 染色和琥珀酸脱氢酶(SDH)染色分别可见破碎红纤维和破碎蓝纤维, COX 染色可见 COX 阴性肌纤维, 此为其组织病理学特征^[18]。

本组 4 例患者骨骼肌组织活检均观察到肌纤维内镶边空泡和核内包涵体形成, 与既往文献报道的其他亚型一致^[4]; 影像学检查 OPDM1 型患者下肢远端肌肉受累较近端明显, 疾病初期以小腿胫骨前肌受累为主, 其次是比目鱼肌和腓肠肌内侧头, 而腓肠肌外侧头和胫骨后肌相对保留, 大腿受累程度较轻、较晚; 随着病情进展, 小腿肌肉脂肪化水平逐渐加重, 并累及大腿, 大腿各肌群均可发生脂肪浸润, 而股直肌、股薄肌、半腱肌相对保留, OPDM1 型患者尚可见不对称性肌肉受累现象, 此与中国眼咽远端型肌病其他亚型以及日本 OPDM1 型或 OPDM3 型所观察到的肌肉受累模式相似^[4], 提示这种受累模式普遍存在于眼咽远端型肌病各亚型。

根据文献分析显示, 眼咽远端型肌病各亚型的临床表型和组织病理改变基本相似, 但也存在一定差异。(1) 临床表型: OPDM4 型患者肢体无力出现的时间较晚, 大多于发病后 10 年才表现出明显的四肢肌肉受累症状; 但其他 3 种亚型双下肢无力在病程早期即可观察到^[13]。此外, *NOTCH2NLC* 基因 CGG 异常重复扩增变异可以导致多系统受累^[19], 携带此

基因变异的日本 OPDM3 型患者均存在中枢神经系统异常,如脑白质病变、听力障碍或小脑共济失调等^[11],1 例中国 OPDM3 型患者头部 MRI 同样观察到脑白质病变^[12],而本研究和日本相关临床研究中,OPDM1 型患者并未观察到中枢神经系统症状及与年龄不符的头部 MRI 改变^[15],故与 OPDM3 型相比,OPDM1 型可能是更具有骨骼肌特异性表现的亚型。(2)组织病理改变:日本一项 OPDM1 型患者尸检研究显示,p62 自噬蛋白阳性的核内包涵体广泛存在于中枢和周围神经系统多组织中^[20],提示 CGG 三核苷酸异常重复扩增变异可能通过相似的机制导致核内包涵体形成,且这是一种非骨骼肌特异性组织病理改变;而本组仅在 2 例 OPDM1 型患者中观察到神经源性骨骼肌损害的病理改变,随着病情进展,OPDM1 型患者是否出现神经系统异常尚待进一步研究。此外,对北京大学第一医院 51 个眼咽远端型肌病家系分析发现,OPDM1 型在各亚型中仅占 3.84%(2 个不相关 OPDM1 型家系/51 个眼咽远端型肌病家系),是目前中国眼咽远端型肌病发生率最低的亚型。与之相比,日本 OPDM1 型在基因明确的眼咽远端型肌病家系中占比高达 78%(65/83)^[15],而中国发生率最高的 OPDM2 型(37.3%,19/51)在日本仅为 3.61%(7/194)^[13],加之,日本的研究发现 OPDM1 型患者共享一个特定的单倍型等位基因^[8],提示中国和日本眼咽远端型肌病亚型比例的不同可能与祖先基因的奠基者效应有关。

本研究首次报告中国 4 例 *LRP12* 基因 5'UTR 区 CGG 异常重复扩增变异导致的 OPDM1 病例,其主要临床特征是眼肌、面肌、咽喉肌无力和以胫骨前肌、比目鱼肌受累为主的远端肌无力,以及镶边空泡形成。临床上对于存在上述症状的患者应加以重视,以期尽早诊断。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Satoyoshi E, Kinoshita M, Suzuki Y, Kawasaki K. Oculopharyngodistal myopathy: study of 4 families[J]. Rinsho Shinkeigaku, 1977, 17:17-24.
- [2] Durmus H, Laval SH, Deymeer F, Parman Y, Kiyani E, Gokyigit M, Ertekin C, Ercan I, Solakoglu S, Karcagi V, Straub V, Bushby K, Lochmüller H, Serdaroglu O, Oflazer P. Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients[J]. Neurology, 2011, 76:227-235.
- [3] Zhao J, Liu J, Xiao J, Du J, Que C, Shi X, Liang W, Sun W, Zhang W, Lv H, Yuan Y, Wang Z. Clinical and muscle imaging findings in 14 mainland Chinese patients with oculopharyngodistal myopathy [J]. PLoS One, 2015, 10: e0128629.
- [4] Yu J, Deng J, Wang Z. Oculopharyngodistal myopathy[J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35:637-644.
- [5] Jaspas HH, Bastiaensen LA, ter Laak HJ, Joosten EM, Horstink MW, Stadhouders AM. Oculopharyngodistal myopathy with early onset and neurogenic features[J]. Clin Neurol Neurosurg, 1977, 80:272-282.
- [6] Minami N, Ikezoe K, Kuroda H, Nakabayashi H, Satoyoshi E, Nonaka I. Oculopharyngodistal myopathy is genetically heterogeneous and most cases are distinct from oculopharyngeal muscular dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 2001, 11:699-702.
- [7] Uyama E, Uchino M, Chateau D, Tomé FM. Autosomal recessive oculopharyngodistal myopathy in light of distal myopathy with rimmed vacuoles and oculopharyngeal muscular dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 1998, 8:119-125.
- [8] Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, Almansour MA, Kikuchi JK, Taira M, Mitsui J, Takahashi Y, Ichikawa Y, Mano T, Iwata A, Harigaya Y, Matsukawa MK, Matsukawa T, Tanaka M, Shirota Y, Ohtomo R, Kowa H, Date H, Mitsue A, Hatsuta H, Morimoto S, Murayama S, Shiio Y, Saito Y, Mitsutake A, Kawai M, Sasaki T, Sugiyama Y, Hamada M, Ohtomo G, Terao Y, Nakazato Y, Takeda A, Sakiyama Y, Umeda-Kameyama Y, Shinmi J, Ogata K, Kohno Y, Lim SY, Tan AH, Shimizu J, Goto J, Nishino I, Toda T, Morishita S, Tsuji S. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease[J]. Nat Genet, 2019, 51:1222-1232.
- [9] Xi J, Wang X, Yue D, Dou T, Wu Q, Lu J, Liu Y, Yu W, Qiao K, Lin J, Luo S, Li J, Du A, Dong J, Chen Y, Luo L, Yang J, Niu Z, Liang Z, Zhao C, Lu J, Zhu W, Zhou Y. 5' UTR CGG repeat expansion in *GIPC1* is associated with oculopharyngodistal myopathy[J]. Brain, 2021, 144:601-614.
- [10] Deng J, Yu J, Li P, Luan X, Cao L, Zhao J, Yu M, Zhang W, Lv H, Xie Z, Meng L, Zheng Y, Zhao Y, Gang Q, Wang Q, Liu J, Zhu M, Guo X, Su Y, Liang Y, Liang F, Hayashi T, Maeda MH, Sato T, Ura S, Oya Y, Ogasawara M, Iida A, Nishino I, Zhou C, Yan C, Yuan Y, Hong D, Wang Z. Expansion of GCG repeat in *GIPC1* is associated with oculopharyngodistal myopathy[J]. Am J Hum Genet, 2020, 106:793-804.
- [11] Ogasawara M, Iida A, Kumutponpanich T, Ozaki A, Oya Y, Konishi H, Nakamura A, Abe R, Takai H, Hanajima R, Doi H, Tanaka F, Nakamura H, Nonaka I, Wang Z, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I. CGG expansion in *NOTCH2NL1* is associated with oculopharyngodistal myopathy with neurological manifestations[J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8:204.
- [12] Yu J, Deng J, Guo X, Shan J, Luan X, Cao L, Zhao J, Yu M, Zhang W, Lv H, Xie Z, Meng L, Zheng Y, Zhao Y, Gang Q, Wang Q, Liu J, Zhu M, Zhou B, Li P, Liu Y, Wang Y, Yan C, Hong D, Yuan Y, Wang Z. The GCG repeat expansion in *NOTCH2NL1* is associated with oculopharyngodistal myopathy type 3[J]. Brain, 2021, 144:1819-1832.
- [13] Yu J, Shan J, Yu M, Di L, Xie Z, Zhang W, Lv H, Meng L, Zheng Y, Zhao Y, Gang Q, Guo X, Wang Y, Xi J, Zhu W, Da Y, Hong D, Yuan Y, Yan C, Wang Z, Deng J. The CGG repeat expansion in *RILPL1* is associated with oculopharyngodistal myopathy type 4[J]. Am J Hum Genet, 2022, 109:533-541.
- [14] Zeng YH, Yang K, Du GQ, Chen YK, Cao CY, Qiu YS, He J, Lv HD, Qu QQ, Chen JN, Xu GR, Chen L, Zheng FZ, Zhao M, Lin MT, Chen WJ, Hu J, Wang ZQ, Wang N. GCG repeat expansion of *RILPL1* is associated with oculopharyngodistal myopathy[J]. Ann Neurol, 2022, 92:512-526.
- [15] Kumutponpanich T, Ogasawara M, Ozaki A, Ishiura H, Tsuji

- S, Minami N, Hayashi S, Noguchi S, Iida A, Nishino I; OPDM_LRP12 Study Group; Mori-Yoshimura M, Oya Y, Ono K, Shimizu T, Kawata A, Shimohama S, Toyooka K, Endo K, Toru S, Sasaki O, Isahaya K, Takahashi MP, Iwasa K, Kira JI, Yamamoto T, Kawamoto M, Hamano T, Sugie K, Eura N, Shiota T, Koide M, Sekiya K, Kishi H, Hideyama T, Kawai S, Yanagimoto S, Sato H, Arahata H, Murayama S, Saito K, Hara H, Kanda T, Yaguchi H, Imai N, Kawagashira Y, Sanada M, Obara K, Kaido M, Furuta M, Kurashige T, Hara W, Kuzume D, Yamamoto M, Tsugawa J, Kishida H, Ishizuka N, Morimoto K, Tsuji Y, Tsuneyama A, Matsuno A, Sasaki R, Tamakoshi D, Abe E, Yamada S, Uzawa A. Clinicopathologic features of oculopharyngodistal myopathy with LRP12 CGG repeat expansions compared with other oculopharyngodistal myopathy subtypes[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:853-863.
- [16] Richard P, Trollet C, Stojkovic T, de Beccdelievre A, Perie S, Pouget J, Eymard B; Neurologists of French Neuromuscular Reference Centers CORNEMUS and FILNEMUS. Correlation between PABPN1 genotype and disease severity in oculopharyngeal muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2017, 88: 359-365.
- [17] Lv XQ, Xu L, Lin PF, Yan CZ. Clinical, genetic, and pathological characterization of GNE myopathy in China [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43:4483-4491.
- [18] Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Rossi A, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial syndromes revisited[J]. *J Clin Med*, 2021, 10: 1249.
- [19] Liufu T, Zheng Y, Yu J, Yuan Y, Wang Z, Deng J, Hong D. The polyG diseases: a new disease entity[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10:79.
- [20] Saito R, Shimizu H, Miura T, Hara N, Mezaki N, Higuchi Y, Miyashita A, Kawachi I, Sanpei K, Honma Y, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. Oculopharyngodistal myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in LRP12 [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8:75.
- (收稿日期:2023-07-25)
(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
氨基末端B型利尿钠肽前体
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP)
斑块内出血 intraplaque hemorrhage(IPH)
伴脑白质病变的眼咽肌病
oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy (OPML)
背外侧前额皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
丙氨酰 tRNA 合成酶 alanyl tRNA synthetase(PL-12)
不对称二甲基精氨酸 asymmetric dimethylarginine(ADMA)
重复神经刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
重复引物聚合酶链反应
repeat-primed polymerase chain reaction(RP-PCR)
初级运动皮质 primary motor cortex(M1)
促性腺激素释放激素
gonadotropin-releasing hormone(GnRH)
单核细胞趋化蛋白-1
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
蛋白酶 3 proteinase 3(PR3)
低密度脂蛋白受体 low-density lipoprotein receptor(LDLR)
第 1 秒用力呼气容积
forced expiratory volume in one second(FEV₁)
第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)
动脉血氧饱和度 artery oxygen saturation(SaO₂)
动脉血氧分压 arterial partial pressure of oxygen(PaO₂)
短串联重复序列 short tandem repeat(STR)
短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
多重连接探针扩增技术
multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)
多导睡眠图 polysomnography(PSG)
多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
多学科诊疗模式 multi-disciplinary team(MDT)
多灶性获得性脱髓鞘性感觉运动神经病
multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy(MADSAM)
多灶性运动神经病 multifocal motor neuropathy(MMN)
额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
二氧化碳分压 partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂)
5'非翻译区 5'untranslated region(5'UTR)
腓骨肌萎缩症 Charcot-Marie-Tooth disease(CMT)
肺活量 vital capacity(VC)
肺弥散功能 diffusion of lung(DL)
分泌型磷脂酶 A2 secretory phospholipase A2(sPLA2)
辅助性 T 细胞 helper T cell(Th)
辅助运动区 supplementary motor area(SMA)
复合重复放电 complex repetitive discharge(CRD)
复合动作电位 compound action potential(CAP)
复合肌肉动作电位
compound muscle action potential(CMAP)
复杂区域疼痛综合征
complex regional pain syndrome(CRPS)
富脂坏死核心 lipid-rich necrotic core(LRNC)
改良 Gomori 三色 modified Gomori trichrome(MGT)