

中国遗传性肌病伴早发呼吸衰竭一例并文献复习

李颖 漆学良 张巍 冯立群 刘广志 袁云

【摘要】 目的 回顾分析 1 例遗传性肌病伴早发呼吸衰竭患者症状与体征、组织病理学及基因型特征。方法与结果 患者为 26 岁女性,以双上肢近远端、双下肢远端肌无力伴肌肉疼痛症状发病,伴典型日间及夜间呼吸衰竭症状;血清肌酸激酶(258 U/L)、肌酸激酶同工酶(17.80 ng/ml)水平升高;肌电图呈肌源性损害;大腿肌肉 MRI 显示半腱肌受累;骨骼肌组织活检呈“项链”样排列于肌膜下的胞质体形成;基因检测存在 *TTN* 基因 c.90211T>C(p.Cys30071Arg)突变,确诊为遗传性肌病伴早发呼吸衰竭。结论 对于存在不明原因呼吸衰竭,尤其伴肌无力症状的患者,需考虑遗传性肌病伴早发呼吸衰竭可能;通过骨骼肌组织活检和基因检测确诊。

【关键词】 肌疾病; 遗传性疾病,先天性; 呼吸功能不全; 肌联蛋白; 病理学; 中国

Hereditary myopathy with early respiratory failure in China: one case report and literatures review

LI Ying¹, QI Xue-liang², ZHANG Wei³, FENG Li-qun¹, LIU Guang-zhi¹, YUAN Yun³

¹Department of Neurology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

²Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

³Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: LI Ying (Email: sancrystal@163.com)

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the clinical sign and symptom, pathological and genetic characteristics of a case of hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF). **Methods and Results** A 26-year-old female patient presented with muscle weakness (including the proximal and distal arms and lower legs) and myalgia, typical daytime and nighttime respiratory failure symptoms. The serum creatine kinase (CK, 258 U/L) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB, 17.80 ng/ml) levels were increased. The EMG showed myogenic changes, and thigh muscle MRI showed selective semitendinosus muscle involvement. The skeletal muscle biopsy showed the formation of cytoplasm arranged in the submuscular membrane like a "necklace". Gene test revealed a mutation of *TTN* gene with c.90211T>C (p.Cys30071Arg). The final diagnosis was HMERF. **Conclusions** The possibility of HMERF should be considered in patients with unexplained respiratory failure, especially with muscle weakness. Skeletal muscle biopsy and genetic test can make a definitive diagnosis.

【Key words】 Muscular diseases; Genetic diseases, inborn; Respiratory insufficiency; Connectin; Pathology; China

Conflicts of interest: none declared

呼吸衰竭是遗传性肌病较为常见的晚期症状和死亡原因之一,遗传性肌病伴早发呼吸衰竭(HMERF)为其中十分罕见的疾病类型,由 Edström 等^[1]于 1990 年首次报告,故亦称之为 Edström 肌病;患者可于发病早期尚具有行动能力时

即出现不同程度的呼吸衰竭,与扩张型心肌病、胫骨肌营养不良(TMD)、肢带型肌营养不良(LGMD) 2J 型同属于 Titin 蛋白 *TTN* 基因变异所致疾病。HMERF 是一种常染色体显性遗传性疾病,患者大多于成年期发病,临床表现为四肢肌力降低并于发病早期即出现呼吸衰竭,但较少累及周围神经和心脏;血清肌酸激酶(CK)水平可正常或轻度升高,肌电图以肌源性损害为主,亦可见混合性或神经源性损害^[2-4];肌肉组织活检肌膜下“项链”状胞质体为特征性病理表现。除最早报道的 Titin 蛋白 *TTN* 基因

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.007

作者单位:100029 首都医科大学附属北京安贞医院神经内科(李颖,冯立群,刘广志);330006 南昌大学第二附属医院神经内科(漆学良);100034 北京大学第一医院神经内科(张巍,袁云)

通讯作者:李颖,Email:sancrystal@163.com

p.Arg32450Trp 突变位于激酶区域外^[4],此后所报道的基因变异区域均位于 A 带外显子 344 第 119 个纤维连接蛋白结构域(FN3 119)^[5]。目前对 Titin 蛋白的结构功能变化和致病机制尚不清楚,国内相关报道亦较少。本文报告 1 例经首都医科大学附属北京安贞医院确诊的 HMERF 病例,并结合国内已报道病例的相关临床资料,对中国 HMERF 疾病群体的症状与体征、组织病理学特征以及基因变异区域进行总结,以为临床医师进一步了解疾病提供指导。

病例资料

患者 女性,26 岁。主因四肢无力 2 个月,伴胸闷、憋喘 2 周,加重 1 天,于 2018 年 1 月 5 日入我院急诊重症监护病房(EICU)。患者 2 个月前无明显诱因出现上楼梯、上肢抬举及持物无力,伴四肢酸痛,偶感左侧大腿麻木,于外院服用中药(具体药物及治疗方案不详)1 个月未见好转;2 周前因精神压力大,体力活动诱发胸闷、憋气、心悸,夜间时常憋醒,呈端坐呼吸,伴失眠、日间过度思睡(EDS);5 天前出现咳嗽、咳痰,痰液呈白色、黏稠状且憋喘症状加重。当地医院超声心动图检查(2018 年 1 月 1 日)显示右心比例增大,右心房明显增大,室间隔受压向左移位,肺动脉高压,三尖瓣中度反流,少量心包积液,左心室射血分数(EF)64%(50%~75%);神经心理学测验(具体量表不详)提示焦虑抑郁状态、重度抑郁;心电图显示心电图轴右偏,窦性心动过速;血浆 D-二聚体 1.19 mg/L(0~0.55 mg/L);动脉血气分析 pH 值 7.20(7.35~7.45),二氧化碳分压(PaCO₂)为 115 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa, 35~45 mm Hg),动脉血氧分压(PaO₂)195 mm Hg(80~108 mm Hg),动脉血氧饱和度(SaO₂)98.50%(95%~99%),提示 II 型呼吸衰竭,治疗药物和治疗方案不详,当晚病情加重、昏迷,以“呼吸衰竭待查”急诊转入我院(2018 年 1 月 1 日 22 时)。入院后即刻行气管插管呼吸机辅助通气,并辅助抗感染药物亚胺培南 1 g/次(3 次/d)静脉滴注,2 天后(1 月 3 日)清醒(10:00),病情稳定遂改用无创呼吸机辅助通气(16:00),憋喘症状好转,为求进一步诊断与治疗,以“限制性通气障碍待查”收入 EICU 呼吸组。患者既往生长发育正常,1 岁时会行走,初中时体育成绩不达标,无法完成仰卧起坐;父母非近亲婚配,父母及其弟身体健康;无疫区居住史,无烟酒嗜好;家族中无类似疾病病史。

入院后辅助检查 体格检查:身高为 160 cm,体重为 40 kg,体温为 36.8 °C,脉搏 80 次/min,呼吸 20 次/min,血压 99/65 mm Hg;无创呼吸机辅助通气,双肺呼吸音粗,叩诊心界向右侧扩大;神志清楚,语言流利,颈屈及颈伸肌力 5 级,四肢近端肌力 3⁺级,上肢远端 3 级,足跖屈肌力 4 级,背屈肌力 3 级,四肢肌张力降低;全身肌肉均匀性欠丰满,可见轻度翼状肩胛,双侧胫骨前肌群萎缩,双侧腓肠肌略肥大(图 1),右侧腓肠肌压痛阳性。实验室检查:脑钠肽(BNP)319 pg/ml(0~100 pg/ml),丙氨酸转氨酶(ALT)1084 U/L(7~45 U/L),天冬氨酸转氨酶(AST)1046 U/L(13~40 U/L),肌酸激酶为 258 U/L(26~140 U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB)17.80 ng/ml(0.60~6.30 ng/ml),肌红蛋白 73.30 ng/ml(17.40~105.70 ng/ml),乳酸脱氢酶(LDH)924 U/L(140~271 U/L),其余各项指标无明显异常。超声心动图检查:右心房横纵径 46 mm × 48 mm,右心室前后径 20 mm、左右径 37 mm,左心室舒张末期内径 40 mm、收缩末期内径 24 mm,左心室射血分数 70%,提示右心比例增大,中度肺动脉高压,三尖瓣中度反流。影像学检查:头部 MRI 和 MRA 未见明显异常;双侧大腿肌肉 MRI 显示半腱肌、股四头肌萎缩(图 2)。肌电图检查:神经传导无明显异常,高频和低频(3、5、20 Hz)重复神经刺激(RNS)均未见异常递增或递减现象;针极肌电图显示右侧胫骨前肌、右侧肱二头肌、左侧胫骨前肌、左侧三角肌呈肌源性损害。左侧肱二头肌肌肉组织活检:HE 染色显示部分肌纤维萎缩,导致肌纤维直径轻度增大,部分肌膜下可见大小不一的空泡形成,部分肌纤维内可见嗜酸性胞质体(图 3a),少数肌纤维核内移;改良 Gomori 三色(MGT)染色胞质体呈环形分布于细胞膜下(图 3b);油红 O(ORO)染色可见个别肌纤维内脂肪滴轻度增多,含胞质体的肌纤维缺乏脂肪,着色较浅;酶组织化学染色部分肌纤维内局部氧化酶活性降低,呈“项链”样分布[图 3c,还原型辅酶 I 四氮唑还原酶(NADH-TR)染色],仅一个区域内存在肌纤维酶活性缺失[图 3d,琥珀酸脱氢酶(SDH)染色];dystrophin-C(图 3e)、dystrophin-R、dysferlin 和结蛋白染色显示部分肌纤维胞质体呈深染(免疫组化染色),炎性细胞观察提示个别 CD68⁺巨噬细胞浸润,但未见 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺淋巴细胞浸润(炎性细胞免疫组化染色),个别肌纤维胞质主要组织相容性复合体 I(MHC I)阳性,C5b9 染色无异常;透

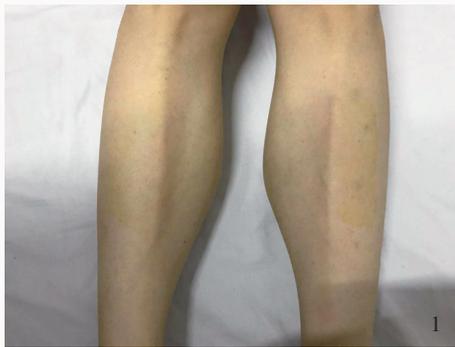


图1 双下肢腓肠肌轻度肥大

Figure 1 Mild hypertrophy of the gastrocnemius muscles of both lower limbs.

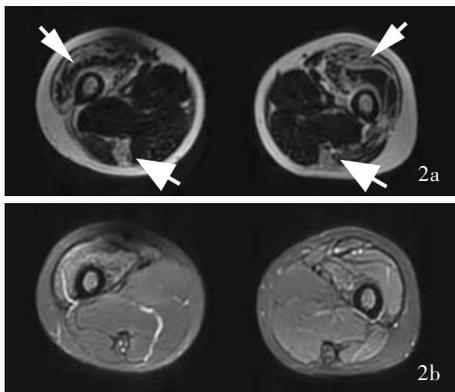


图2 双侧大腿肌肉MRI检查所见 2a 横断面T₁WI显示半腱肌、股四头肌呈脂肪化,提示选择性半腱肌(粗箭头所示)和股四头肌(细箭头所示)萎缩 2b 横断面抑脂T₂WI显示双侧大腿肌肉未见异常高信号

Figure 2 Bilateral thigh muscle MRI findings Axial T₁WI showed fatty infiltration in the semitendinosus and quadriceps femoris, indicating selective semitendinosus atrophy (thick arrows indicate) and quadriceps atrophy (thin arrows indicate, Panel 2a). Axial fat suppression T₂WI showed no abnormally hyperintensity in both thigh muscles (Panel 2b).

射电子显微镜提示肌原纤维破坏,肌膜下致密胞质体形成(图3f)。基因检测:入院后2周(2018年1月17日)经患者及其家属知情同意,采集患者及其父母肘静脉血各2 ml行全外显子组测序(WES,北京金准基因科技有限责任公司),结果显示,患者存在TTN基因c.90211T>C(p.Cys30071Arg)de novo突变(图4a),其父母无异常(图4b,4c)。进一步行三联重复引物-聚合酶链反应(TP-PCR)检测未见DMPK基因异常重复,排除强直性肌营养不良1型[未单独行咽咽远端型肌病(OPDM)基因检测]。结合患者临床表现和相关辅助检查结果,最终确诊为HMERF。

入院后治疗经过 治疗原则以无创呼吸机辅

助通气,辅以抗感染、化痰、抗焦虑和强心治疗:甲泼尼龙40 mg/d(×3 d)、盐酸氨溴索60 mg/d和莫西沙星400 mg/d(×7 d)静脉滴注,氟西汀(20 mg/d)、劳拉西泮(0.50 mg/d)、辅酶Q10(30 mg/d)和琥珀酸美托洛尔(47.50 mg/d)口服,连续治疗10天后,超声心动图显示右心房横纵径(29 mm×34 mm)和右心室左右径(35 mm)减小;2周后血清肝酶谱和心肌酶谱均恢复至正常参考值;肺功能提示以限制性为主的通气障碍(混合型),小气道功能障碍,用力肺活量(FVC)0.76(预测值3.52),第1秒用力呼气容积(FEV₁)为0.76(预测值3.07);睡眠呼吸监测最低动脉血氧饱和度74%,平均动脉血氧饱和度94.80%,提示夜间睡眠呈重度低氧血症。患者共住院23天,出院时无明显呼吸困难,四肢近端肌力4级,双上肢远端5级,跖屈肌力4级,背屈肌力4级;夜间仍需无创呼吸机辅助通气。出院后5年电话随访,近期肌无力症状加重,出现脊柱强直,颈屈肌力3级,足背屈肌力1级。转入北京大学第一医院继续治疗。

讨 论

本文患者于青年期发病,既往体育成绩较差,症状以上肢远端、下肢远端肌无力伴肌肉疼痛为主,伴典型的日间及夜间呼吸衰竭:日间过度思睡、疲劳感,活动后憋喘;夜间呈端坐呼吸,睡眠障碍,因感染于应激下出现急性二氧化碳潴留诱发昏迷。轻度肌无力伴早发呼吸衰竭是HMERF的典型临床表现^[1-4];辅助检查血清肌酸激酶及其同工酶水平升高,肌电图呈肌源性损害,MRI显示半腱肌受累,肌肉组织活检胞质体呈“项链”样排列于肌膜下,基因检测呈TTN基因c.90211T>C(p.Cys30071Arg)突变,符合HMERF诊断^[3,6]。在易出现早发呼吸衰竭的疾病中,鉴别诊断应首先考虑成年期发病的Pompe病,本文患者虽然表现有肌无力、消瘦等症状,但以胫骨前肌无力最为明显,无脊柱侧弯,骨骼肌组织病理学检查未见大量糖原沉积,故不支持Pompe病;强直性肌营养不良1型亦可引起中枢或外周呼吸衰竭,肌电图显示强直电位,肌肉组织活检可见大量肌纤维胞核发生内移,但本文患者无家族史,无肌强直以及糖尿病、白内障、脱发、心脏传导异常等系统性症状,组织病理和基因检测不支持该诊断;咽咽远端型肌病患者可在具有行走能力时即出现呼吸衰竭^[7],但该类患者以上睑下垂、咽喉肌

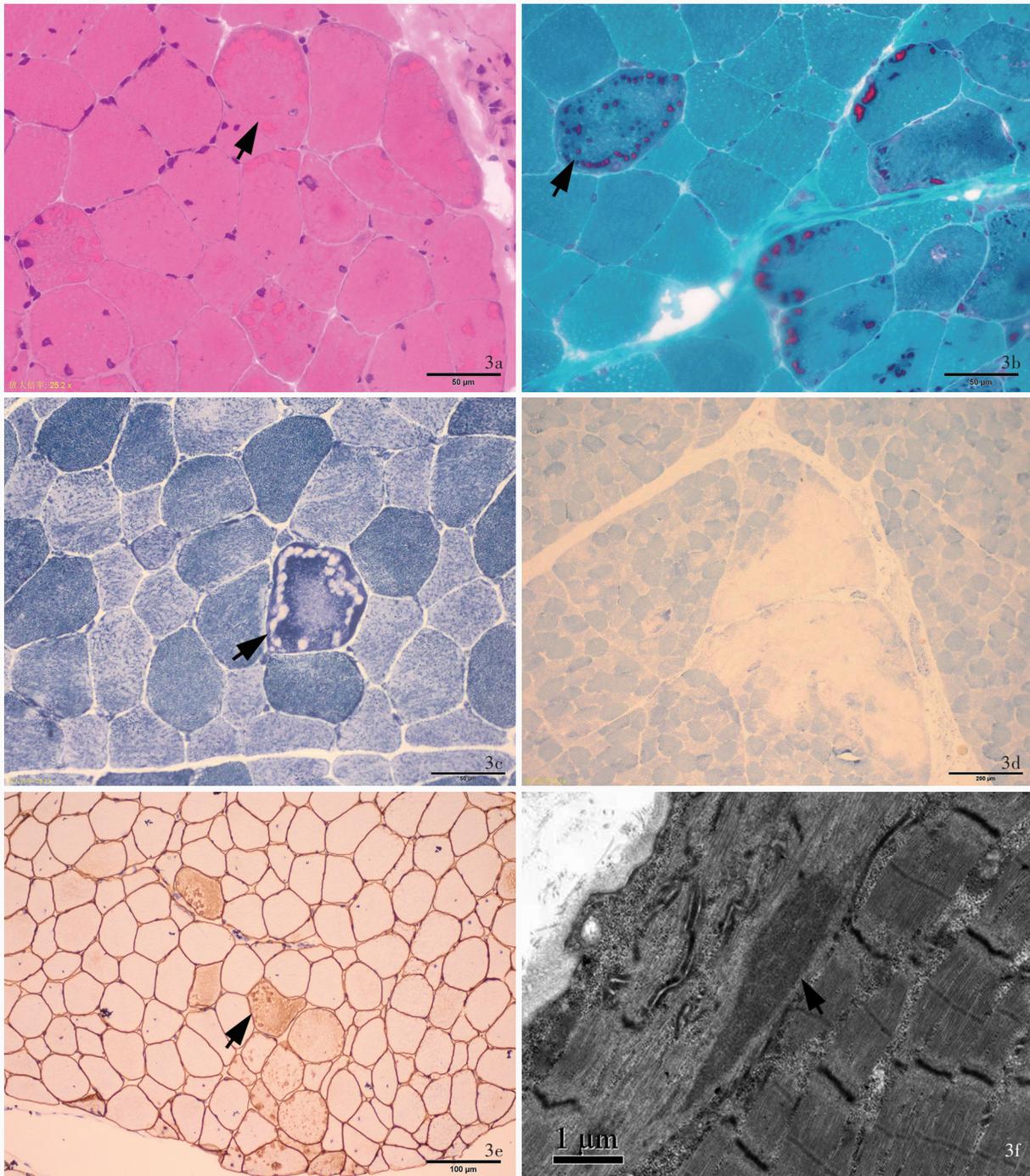
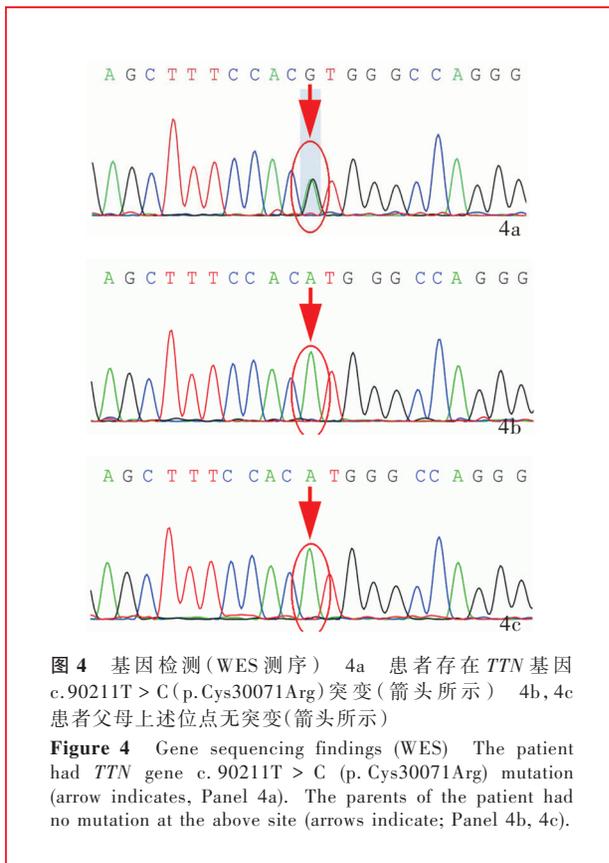


图 3 骨骼肌组织病理学检查所见 3a 光学显微镜下可见肌膜下嗜酸性胞质体形成(箭头所示) HE 染色 $\times 400$ 3b 光学显微镜下可见肌膜下“项链”样胞质体形成(箭头所示) MGT 染色 $\times 400$ 3c 光学显微镜下可见肌纤维膜下“项链”样胞质体形成(箭头所示) NADH 染色 $\times 400$ 3d 光学显微镜下可见肌纤维呈片状酶活性缺乏 SDH 染色 $\times 100$ 3e 光学显微镜下胞质体内可见 dystrophin-C 阳性蛋白沉积(箭头所示) dystrophin-C 染色 $\times 200$ 3f 透射电子显微镜下可见包涵体沉积(箭头所示) 枸橼酸铅与醋酸铀双重染色 $\times 25\ 000$

Figure 3 Skeletal muscle pathology findings The formation of eosinophilic cytoplasm was observed under muscle fiber membrane by light microscopy (arrow indicates, Panel 3a). HE staining $\times 400$ The formation of "necklace" like cytoplasm was observed under muscle fiber membrane by light microscopy (arrow indicates, Panel 3b). MGT staining $\times 400$ The formation of "necklace" like cytoplasm was observed under muscle fiber membrane by light microscopy (arrow indicates, Panel 3c). NADH staining $\times 400$ The muscle fibers showed a lamellar lack of enzyme activity by light microscopy (Panel 3d). SDH staining $\times 100$ The deposition of dystrophin-C positive protein was observed in the cytoplasm by light microscopy (arrow indicates, Panel 3e). dystrophin-C staining $\times 200$ Inclusion body deposition was observed under transmission electron microscopy (arrow indicates, Panel 3f). Lead citrate and uranyl acetate double staining $\times 25\ 000$



受累为主要特征,与本文病例不相符;肌营养不良导致的早发呼吸衰竭极为罕见,包括LGMD2 I型(*FKRP*基因变异)和LGMD2C型、LGMD2D型、LGMD2F型(*sarcoglycan*基因变异)^[8],患者均为常染色体隐性遗传,临床表现为四肢近端肌无力,血清肌酸激酶水平明显升高,肌肉组织活检呈肌营养不良样特征性改变、蛋白丢失(免疫组化染色),基因检测可明确诊断。

笔者以中文“遗传性肌病伴早发呼吸衰竭”和英文“hereditary myopathy with early respiratory failure”为关键词,时间限定于1990年5月至2022年11月初次发表的中国HMERF病例,文献类型选择病例报告或个案分析,同时排除HMERF相关综述以及不相关、重复和不符合诊断标准的文献,分别检索中国知网中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据知识服务平台、中国临床案例成果数据库、美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed),最终获得中文文献1篇^[9](1例)、英文文献3篇^[4,10-11](11例);结合本文患者,共计总结中国HMERF病例13例(表1)。

由表1可见,我国遗传性肌病伴早发呼吸衰竭患者以男性居多(男女比例10:3),较少有家族遗传

病史(4例);临床上多以四肢无力为首发症状,近远端肌群可同时受累(9例),随病情进展可出现脊柱强直(4例)^[4,10-11],鲜有腹肌受累(仅本文病例);部分患者(6/6例)血清肌酸激酶水平轻度升高(258~630 IU/L)^[4,10-11]。肌电图可呈肌源性(4/6例)^[9-10]、神经源性(1/6例)^[10]或混合性损害(1/6例)^[4]。肌肉MRI主要表现为选择性半腱肌和大腿后群肌受累(7/7例),鲜有股四头肌脂肪化(1/8例)或股四头肌肥大(1/8例)^[11];小腿主要累及胫骨前肌或腓骨长肌^[11]。肌肉组织病理学检查以肌纤维“项链”样排列的胞质体结构(11/11例)和不同程度核内移(12/12例)为重要病理学特征,胞质体内可见蛋白沉积(8/11例)^[4,10-11],偶有轻度糖原沉积(2/11例)^[4,11]或脂肪滴增多(2/11例)^[11]。基因检测均存在*TTN*基因变异(13/13例)^[4,10-11],突变位点与国外文献报道基本一致。

根据文献分析,HMERF发病年龄为10~71岁,以20~50岁居多;病程数年至数十年^[1,3-13];首发症状主要为肌无力和呼吸衰竭,约23%患者以足下垂发病^[14-15]。下肢远端肌无力即胫骨前肌受累是常见临床表现,颈屈肌受累次之,但与肌营养不良相比,一般无固定受累模式;也有肢近远端肌群同时受累者,因此54.5%患者可出现翼状肩胛、30%发生腓肠肌肥大^[15];肌肉疼痛同样十分常见^[15-17];腹肌受累国外有类似报道^[18],但本组中国病例仅见于本文患者,无面肌、吞咽肌受累。呼吸衰竭以日间过度思睡、夜间憋喘、端坐呼吸为主,甚至可因II型呼吸衰竭而导致意识障碍,此与国外研究基本一致^[2]。HMERF患者血清肌酸激酶可正常或轻度升高,一般不超过正常参考值的3倍^[2,4,10-12],可因疾病状态而波动。肌电图以肌源性损害为主,少数呈混合性或神经源性损害,但周围神经传导速度无异常,提示与其他肌原纤维肌病相比,HMERF患者较少出现周围神经损害,本组13例中仅1例肌电图呈肌强直电位^[9]。大腿肌肉MRI检查,以选择性半腱肌萎缩为主,可合并髂腰肌、闭孔外肌、半腱肌、股薄肌和缝匠肌脂肪化^[12,14],本文患者股四头肌脂肪化较为少见。根据文献报道,HMERF患者选择性半腱肌受累的病理学机制可能与包含A带外显子的转录本过表达有关^[18];但desmin和 α - β crystallin相关肌病亦有类似的肌肉损害表现,推测可能与这些肌原纤维肌病均可导致肌节Z盘改变继而诱发功能障碍有关^[14]。HMERF患者小腿肌肉以前侧肌群受累为

表 1 中国 13 例患者临床特征

Table 1. The clinical features of 13 Chinese patients

患者	性别	年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	受累肌群				脊柱强直	心脏受累	肺功能	无创呼吸机	
				部位	颈屈肌	腹肌	翼状肩胛					腓肠肌肥大
1 ^[9]	女性	47	45	四肢远端肌	-	-	-	-	-	-	+	
2 ^[10]	男性	23	青春期	四肢近远端肌	3 级	-	+	+	+	FVC19%	+	
3 ^[10]	男性	44	34	下肢远端肌	3 级	-	-	+	-	-	-	
4 ^[4]	男性	-	15	上肢近远端肌和 下肢远端肌	-	-	-	-	+	房间隔缺损	-	
5 ^[4]	男性	-	40	四肢近远端肌	-	-	-	-	-	左心房扩大	+	
6 ^[11]	男性	18	14	四肢近远端肌	+	-	-	-	+	-	+	
7 ^[11]	女性	64	54	上肢近端肌、 下肢近远端肌	-	-	-	-	-	-	-	
8 ^[11]	男性	61	47	四肢近远端肌	+	-	-	+	-	-	+	
9 ^[11]	男性	19	18	四肢近端肌	+	-	-	-	-	-	+	
10 ^[11]	男性	27	26	肌力正常	-	-	-	-	-	-	-	
11 ^[11]	男性	52	50	肌力正常	-	-	-	-	-	-	-	
12 ^[11]	男性	41	35	下肢近远端肌	-	-	-	-	-	-	-	
13*	女性	26	26	四肢近远端肌	-	+	+	+	-	可逆性右心房增大	FVC22%	+

患者	性别	发病年龄 (岁)	肌酸激酶 (U/L)	针极肌电图	MRI		组织病理学			TTN 突变位点	氨基酸异常
					大腿肌肉	小腿肌肉	“项链”样胞质体	镶边空泡	核内移		
1 ^[9]	女性	45	342	肌源性	-	+	-	-	+	c.91600T>C	p.Y30534H
2 ^[10]	男性	青春期	630	肌源性	+	+	-	-	-	c.90272C>T	p.P30091L
3 ^[10]	男性	34	487	肌源性	+	+	+	+	+	c.90211T>C	p.C30071R
4 ^[4]	男性	15	341	混合性	-	-	+	+	+	c.95185T>C	p.W31729R
5 ^[4]	男性	40	302	神经源性	-	-	+	+	+	c.95134T>C	p.C31711R
6 ^[11]	男性	14	-	-	-	-	+	+	+	c.95358C>G	p.N31786K
7 ^[11]	女性	54	-	-	-	-	+	+	+	c.95135G>A	p.C31711Y
8 ^[11]	男性	47	-	-	+	+	+	+	+	c.95195C>T	p.P31732L
9 ^[11]	男性	18	-	-	+	+	+	+	+	c.95358C>A	p.N31786K
10 ^[11]	男性	26	+	-	+	+	+	+	+	c.95195C>T	p.P31732L
11 ^[11]	男性	50	-	-	+	-	+	+	+	c.95195C>T	p.P31732L
12 ^[11]	男性	35	-	-	-	-	+	-	+	c.95134T>C	p.C31712R
13*	女性	26	正常~258	肌源性	+	-	+	+	+	c.90211T>C	p.C30071R

* , present case, 本文病例; -, not recorded, 未记录。+, abnormal, 异常; -, normal, 正常。FVC, forced vital capacity, 用力肺活量

主^[13,15],英国对 10 例 HMERF 患者临床特征分析显示,有 4 例存在脊柱强直或脊柱后凸畸形^[13]。

目前报告的中国 HMERF 患者中,仅 1 例发生左心房扩大^[4],本文患者病程中出现的窦性心动过速和可逆性右心房扩大可能继发于呼吸衰竭。日本一项针对 HMERF 的研究表明,17 例患者中 4 例表现为呼吸衰竭引起的右心衰并窦性心动过速^[14],而积极的呼吸机辅助通气则可避免继发性心脏损害。据英国开展的一项针对 HMERF 的临床研究,22 例 TTN 基因 p.Cys31712Tyr 突变患者中 6 例并发房颤、心室期前收缩等心律失常,4 例出现左心室射血分

数下降等心肌病表现^[17];亦有扩张型心肌病的个案报道^[15]。上述研究表明,HMERF 患者鲜有心脏受累,但仍需关注心脏节律及结构的变化。中国 13 例患者中仅 7 例需呼吸机辅助通气,严重呼吸衰竭比例明显低于日本(17/17)^[14],提示对于四肢近远端肌力均降低的患者需密切监测呼吸功能和睡眠呼吸情况。此外,13 例患者中 4 例表现有限制性通气障碍,且用力肺活量和第 1 秒用力呼气量明显降低,提示呼吸肌无力,睡眠呼吸监测显示夜间低氧血症,与仰卧位时呼吸功能下降有关^[6,15]。此类患者肌肉受累异质性较大,缺乏特异性治疗方法,但一般无

延髓肌肉受累,鲜有心脏损害,若及时予以呼吸机辅助通气,部分患者仍可保持一定行走能力,但本文患者出院后 5 年随访时即已出现脊柱强直、背屈肌力下降(2 级),病情呈不良进展。

结合文献,中国 HMERF 患者具有以下典型的组织病理改变。(1)胞质体:嗜酸性,MGT 染色呈红染^[16-22],似“项链”样排列沉积于肌膜下,NADH 染色白色并呈空泡样排列如“项链”,其诊断灵敏度为 82%、特异度 99%^[14]。伴胞质体沉积的肌纤维分布具有一定的区域化特性,与国外同类研究结果相一致^[4,14-15]。此外,中国 13 例 HMERF 患者胞质体分别表达 dystrophin - C、dystrophin - R、 α - β crystallin、myotilin、Calpain-3、VCP、P53 和 PDL1 等蛋白;国外病例除表达上述蛋白质外,还可表达 sarcoglycan- α 、 β 、 γ 和 Actin^[4,14-15]。(2)镶边空泡:13 例患者中 10 例可见镶边或非镶边空泡,较日本(8/17)和一项多国(4/20)研究更为常见^[13];而且 TDP-43 染色的聚集物也可出现在空泡性肌病的受累肌纤维中,包括包涵体肌炎、GNE 肌病、肌原纤维肌病和眼咽远端型肌病^[16]。(3)肌纤维胞核内移^[11,14]:HMERF 患者通常 Titin 蛋白表达正常,不发生异常聚集,有研究显示,肌纤维胞核内移提示下游调节机制障碍,继而影响相邻蛋白的动力作用,产生吞噬过程导致其他蛋白继发性沉积、镶边空泡形成;最终可使肌动蛋白聚合困难、Z 盘间长度明显增加。光学显微镜和透射电子显微镜研究发现,有胞质体沉积的肌纤维内可见大量膜蛋白成分,Titin 蛋白可能在分子水平参与肌膜的合成。中国 13 例 HMERF 患者中有 4 例存在轻度糖原或脂肪滴增多现象,即与继发性代谢改变有关^[11],本文患者肌肉组织病理观察存在大片 SDH 活性缺失肌纤维,与意大利报道的个案十分相似,后者肌肉组织内存在大片 COX 染色呈阴性的肌纤维^[2],其内缺乏糖原和脂肪滴成分,患者病程中出现呼吸衰竭、昏迷,是否为代谢危象以及是否可逆,尚需进一步研究。

尽管最早报道的引起 HMERF 的基因突变位点为位于激酶区域的 p.Arg34091Trp,但此后的报道均集中于 Titin 蛋白 A 带 FN3 119 区域,大多为错义突变,如 g.274436C > T(p.Pro30091Leu)、g.274426T > C(p.Trp30088Arg)、g.274428G > C(p.Trp30088Cys)^[6];此外,日本报告 1 例患者为非移码缺失突变(c.95346_95354del;p.R31783_V31785del)^[14]。本文总结的 13 例中国 HMERF 患者基因变异类型(*TTN*

基因 p.Pro31732Leu、p.Cys31712 和 p.Cys30071Arg)在欧美、日本等国家亦十分常见^[13-14],且部分患者为 de novo 突变^[13]。然而,Titin 蛋白 A 带的功能尚不十分清楚,目前已知 Titin 蛋白 A 带具有稳定的连接功能,通过与肌球蛋白的多种生物学作用,用于粗肌丝的组装^[4,12]。

HMERF 目前尚无特效治疗方法,积极发现潜在呼吸功能异常,及时予以无创呼吸机辅助通气,避免应激、压力、感染等因素,可以改善患者预后,本文患者经呼吸机辅助通气后,出院时四肢肌力有所恢复,及时确诊十分必要。总之,HMERF 具有典型的临床特征,对于不明原因的呼吸衰竭,尤其是伴肌无力患者,应考虑 HMERF 可能,鉴于该病具有遗传异质性,通过骨骼肌组织活检和基因检测可明确诊断。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Edström L, Thornell LE, Albo J, Landin S, Samuelsson M. Myopathy with respiratory failure and typical myofibrillar lesions [J]. *J Neurol Sci*, 1990, 96:211-228.
- [2] Tasca G, Mirabella M, Broccolini A, Monforte M, Sabatelli M, Biscione GL, Piluso G, Gualandi F, Tonali PA, Udd B, Ricci E. An Italian case of hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) not associated with the titin kinase domain R279W mutation [J]. *Neuromuscul Disord*, 2010, 20:730-734.
- [3] Ohlsson M, Hedberg C, Brådvik B, Lindberg C, Tajsharghi H, Danielsson O, Melberg A, Udd B, Martinsson T, Oldfors A. Hereditary myopathy with early respiratory failure associated with a mutation in A-band titin [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 6):1682-1694.
- [4] Huang K, Duan HQ, Li QX, Luo YB, Bi FF, Yang H. Clinicopathological features of titinopathy from a Chinese neuromuscular center [J]. *Neuropathology*, 2021, 41:349-356.
- [5] Yeo Y, Park JE, Kwon HS. A novel *TTN* gene variant c. 95136T > G (p. Cys31712Trp) and associated clinical characteristics in a family with suspected hereditary myopathy with early respiratory failure [J]. *Ann Lab Med*, 2021, 41:604-607.
- [6] Palmio J, Leonard-Louis S, Sacconi S, Savarese M, Penttilä S, Semmler AL, Kress W, Mozaffar T, Lai T, Stojkovic T, Berardo A, Reisin R, Attarian S, Urtizberea A, Cobo AM, Maggi L, Kurbatov S, Nikitin S, Milisenda JC, Fatehi F, Raimondi M, Silveira F, Hackman P, Claeys KG, Udd B. Expanding the importance of HMERF titinopathy: new mutations and clinical aspects [J]. *J Neurol*, 2019, 266:680-690.
- [7] 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 - Oflazer P. Oculopharyngodistal myopathy is a distinct entity: clinical and genetic features of 47 patients [J]. *Neurology*, 2011, 76:227-235.
- [8] Naddaf E, Milone M. Hereditary myopathies with early respiratory insufficiency in adults [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56: 881-886.
- [9] Zhou Y, Xie LQ, Chen CY, Xie M. A case report of hereditary

- myopathy with early respiratory failure[J]. Lin Chuang Nei Ke Za Zhi, 2021, 38:706-707.[周莹, 解丽琼, 陈成洋, 谢敏. 遗传性肌病伴早发性呼吸衰竭一例[J]. 临床内科杂志, 2021, 38: 706-707.]
- [10] Yue D, Gao M, Zhu W, Luo S, Xi J, Wang B, Li Y, Cai S, Li J, Wang Y, Lu J, Zhao C. New disease allele and de novo mutation indicate mutational vulnerability of titin exon 343 in hereditary myopathy with early respiratory failure [J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25:172-176.
- [11] Lv X, Zhao B, Xu L, Jiang W, Dai T, Zhao D, Lin P, Yan C. Clinical, pathological, and molecular genetic analysis of 7 Chinese patients with hereditary myopathy with early respiratory failure[J]. Neurol Sci, 2022, 43:3371-3380.
- [12] Palmio J, Evilä A, Chapon F, Tasca G, Xiang F, Brådvik B, Eymard B, Echaniz-Laguna A, Laporte J, Kärppä M, Mahjneh I, Quinlivan R, Laforêt P, Damian M, Berardo A, Taratuto AL, Bueri JA, Tommiska J, Raivio T, Tuerk M, Göllitz P, Chevessier F, Sewry C, Norwood F, Hedberg C, Schröder R, Edström L, Oldfors A, Hackman P, Udd B. Hereditary myopathy with early respiratory failure: occurrence in various populations [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85:345-353.
- [13] Pfeffer G, Sambuughin N, Olivé M, Tyndel F, Toro C, Goldfarb LG, Chinnery PF. A new disease allele for the p.C30071R mutation in titin causing hereditary myopathy with early respiratory failure[J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24:241-244.
- [14] Uruha A, Hayashi YK, Oya Y, Mori-Yoshimura M, Kanai M, Murata M, Kawamura M, Ogata K, Matsumura T, Suzuki S, Takahashi Y, Kondo T, Kawarabayashi T, Ishii Y, Kokubun N, Yokoi S, Yasuda R, Kira J, Mitsuhashi S, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I. Necklace cytoplasmic bodies in hereditary myopathy with early respiratory failure[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86:483-489.
- [15] Pfeffer G, Barresi R, Wilson IJ, Hardy SA, Griffin H, Hudson J, Elliott HR, Ramesh AV, Radunovic A, Winer JB, Vaidya S, Raman A, Busby M, Farrugia ME, Ming A, Everett C, Emsley HC, Horvath R, Straub V, Bushby K, Lochmüller H, Chinnery PF, Sarkozy A. Titin founder mutation is a common cause of myofibrillar myopathy with early respiratory failure[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85:331-338.
- [16] Toro C, Olivé M, Dalakas MC, Sivakumar K, Bilbao JM, Tyndel F, Vidal N, Farrero E, Sambuughin N, Goldfarb LG. Exome sequencing identifies titin mutations causing hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF) in families of diverse ethnic origins[J]. BMC Neurol, 2013, 13:29.
- [17] Steele HE, Harris E, Barresi R, Marsh J, Beattie A, Bourke JP, Straub V, Chinnery PF. Cardiac involvement in hereditary myopathy with early respiratory failure: a cohort study [J]. Neurology, 2016, 87:1031-1035.
- [18] Tasca G, Udd B. Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF): still rare, but common enough [J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28:268-276.
- [19] Sano Y, Ota S, Oishi M, Honda M, Omoto M, Kawai M, Okubo M, Nishino I, Kanda T. A Japanese patient with hereditary myopathy with early respiratory failure due to the p.P31732L mutation of titin[J]. Intern Med, 2022, 61:1587-1592.
- [20] Morais J, Oliveira AA, Pires O, Burmester I, Regadas MJ, Gouveia P. Titinopathy, an atypical respiratory failure[J]. BMJ Case Rep, 2020, 13:e235378.
- [21] Chertcoff A, Saucedo M, Bando L, Pantiu F, León Cejas L, Borsini E, Reisin R, Udd B. Clinical reasoning: a 54-year-old man with dyspnea and muscle weakness [J]. Neurology, 2019, 92:e1136-e1140.
- [22] Feng M, Yu X, Yue Y, Zhong J, Wang L. Novel mutations in RSPH4A and TTN genes lead to primary ciliary dyskinesia - hereditary myopathy with early respiratory failure overlap syndrome[J]. Genes Dis, 2022, 10:743-745.

(收稿日期:2023-07-07)

(本文编辑:袁云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示近似服从正态分布的计量资料,采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示呈偏态分布的计量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的P值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%CI。