

GMPPB 基因变异致肢带型肌营养不良合并先天性肌无力综合征一例

李冉 邹慧敏 邢春叶 宋进 郝延磊

【关键词】 肌营养不良,肢带型; 肌无力综合征,先天性; 基因; 突变; 病例报告

【Key words】 Muscular dystrophies, limb-girdle; Myasthenic syndromes, congenital; Genes; Mutation; Case reports

Limb - girdle muscular dystrophy with congenital myasthenic syndrome caused by GMPPB gene mutation: one case report

LI Ran¹, ZOU Hui-min², XING Chun-ye², SONG Jin², HAO Yan-lei²

¹Grade 2022, School of Basic Medical Sciences, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong, China

²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Ji'ning Medical University, Ji'ning 272007, Shandong, China

Corresponding author: HAO Yan-lei (Email: yanleihao301@live.com)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771360), Science and Technology Plan of Colleges and Universities in Shandong (No. J18KA300), and Key Research and Development Plan of Ji'ning in Shandong (No. 2021YXNS130).

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 31 岁。因波动性四肢无力 10 余年、加重 1 年, 于 2020 年 10 月 15 日入院。患者 10 年前无明显诱因出现四肢无力, 自述双上肢抬举受限、行走困难, 无法长距离行走、蹲起费力, 休息后症状略有缓解, 呈晨轻暮重。近 1 年自觉上述症状加重, 为求进一步诊断与治疗, 于 2020 年 10 月 15 日至我院神经内科就诊, 门诊以“发作性下肢无力原因待查”收入院。患者自发病以来, 神志清楚、精神差, 饮食、睡眠一般, 大小便正常, 体重无明显变化。既往史、个人史及家族史无特殊。

诊断与治疗经过 体格检查: 体温 36.5 °C, 心率 73 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压为 116/76 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 心、肺、腹部无明显异常。神经系统检查: 神志清楚, 语言流利; 双侧瞳孔等

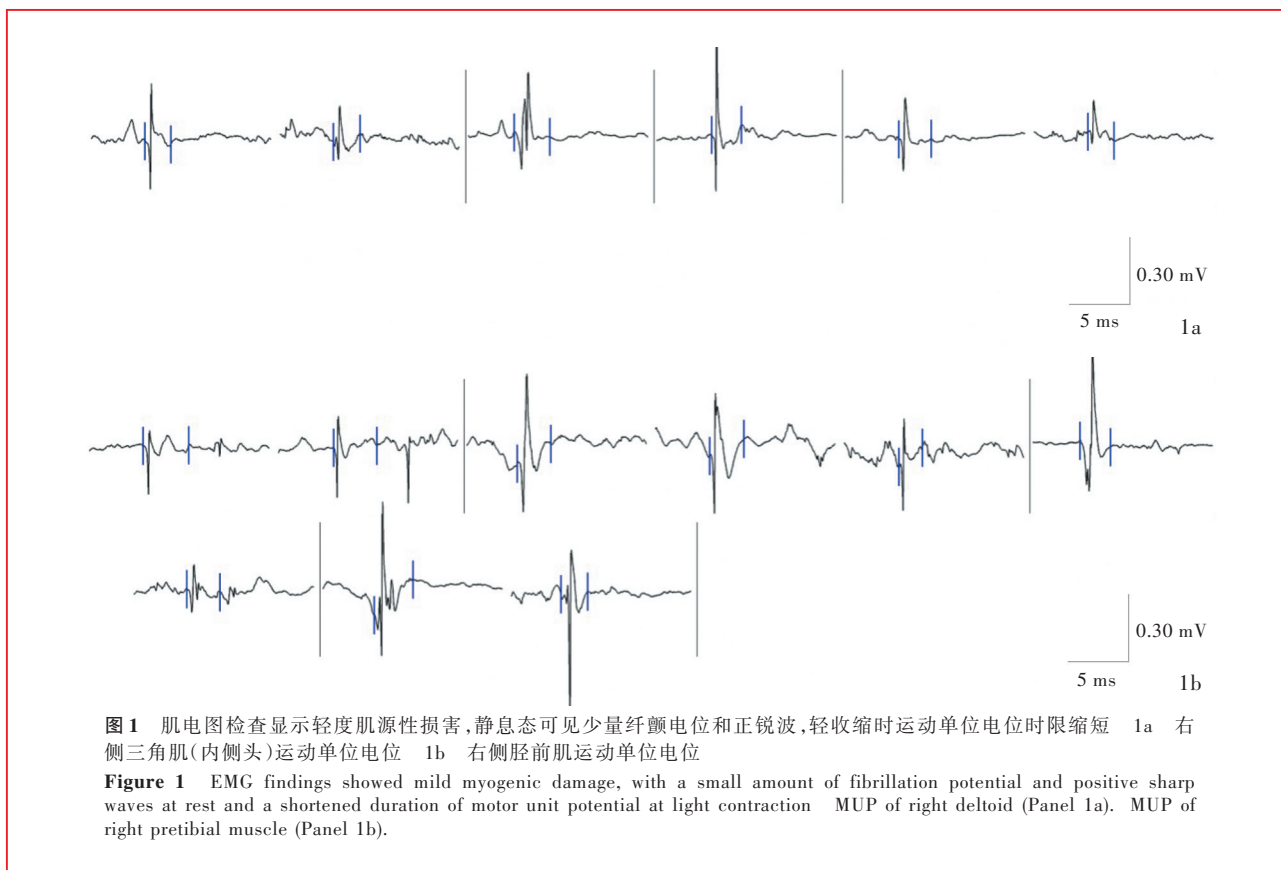
大、等圆, 直径约 3 mm, 对光反射灵敏, 无眼震; 高级皮质功能和脑神经检查未见明显异常; 四肢肌力近端 4 级、远端 4⁺级, 四肢肌张力正常、腱反射减弱; 新斯的明试验阳性, 共济运动、感觉系统正常, 双手轮替动作、双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准, 双侧病理征未引出, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血清肌酸激酶(CK) 1732 U/L (5 ~ 200 U/L)、肌酸激酶同工酶(CK-MB) 15.18 ng/ml (0 ~ 5 ng/ml)、乳酸脱氢酶(LDH) 268 U/L (90 ~ 240 U/L)、天冬氨酸氨基转移酶(AST) 36 U/L (13 ~ 35 U/L)。血清抗心肌抗体、抗骨骼肌抗体、抗 Titin 抗体、抗乙酰胆碱受体(AChR) 抗体、抗 Ryanodine 受体(RyR) 抗体、抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶(MuSK) 抗体、抗 Y 染色体性别决定区框蛋白 1(SOX1) 抗体、抗低密度脂蛋白受体相关蛋白 4(LRP4) 抗体、抗电压门控性钙离子通道(VGCC) 抗体均呈阴性, 余项指标未见异常。肌电图提示轻度肌源性损害, 运动及感觉神经传导检测四肢所检神经波形正常, 末端潜伏期、波幅及传导速度均于正常值范围; F 波显示, 四肢所检神经出现率、波形及最短潜伏期均在正常值范围; 针极肌电图显示, 静息时仅右侧股四头肌见少量纤颤电位和正锐波, 轻收缩时四肢近端肌可见运动单位电位

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.09.010

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81771360); 山东省高等学校科技计划项目(项目编号: J18KA300); 山东省济宁市重点研发计划项目(项目编号: 2021YXNS130)

作者单位: 250012 济南, 山东大学基础医学院 2022 级(李冉); 272007 济宁医学院附属医院神经内科(邹慧敏, 邢春叶, 宋进, 郝延磊)

通讯作者: 郝延磊, Email: yanleihao301@live.com



(MUP)时限缩短、波幅尚在正常值范围(图1)。低频重复神经刺激(RNS)显示,刺激频率为3 Hz时右侧小指展肌(右侧尺神经)、右侧斜方肌(右侧副神经)、右侧眼轮匝肌(右侧面神经)波幅分别下降1.75%、41.30%和2.40%。高频重复神经刺激,右侧小指展肌(右侧尺神经)刺激频率为10、30 Hz时波幅分别上升12.90%和22.90%;右侧斜方肌(右侧副神经)在刺激频率为10 Hz时波幅下降42.50%;右侧眼轮匝肌(右侧面神经)在刺激频率为5 Hz时波幅上升1.70%。注射新斯的明40分钟后,右侧斜方肌(右侧副神经)低频重复神经刺激(3 Hz)波幅下降13.60%,高频重复神经刺激(10 Hz)波幅下降9.90%。影像学检查:双下肢MRI显示双侧半腱肌、半膜肌及股二头肌长头对称性T₁WI高信号(图2a);抑脂T₁WI显示上述信号增高的肌肉组织信号降低(图2b);抑脂T₂WI未见明显异常,双侧大腿骨质结构完整,肌肉及其周围软组织无肿胀,其内未见异常信号(图2c)。考虑为双侧半腱肌、半膜肌及股二头肌长头结缔组织脂肪浸润。组织病理学观察:切除部分右侧大腿后侧半腱肌肌束行组织学染色和免疫组化染色。(1)HE染色:肌纤维大小不等,可见变性、坏死、再生肌纤维,部分肌内膜、肌束膜可见

炎性细胞浸润,未见肌周核增多及束周萎缩(图3a)。(2)改良Gomori三色(MGT)染色:未见破碎红纤维(RRF)及镶边空泡。(3)还原型辅酶I四氮唑还原酶(NADH-TR)和琥珀酸脱氢酶(SDH)染色:均未见肌纤维酶活性降低或缺失。(4)免疫组化染色(EnVision二步法):抗dysferlin抗体染色呈阳性反应,肌膜着色减弱;抗 α -dystroglycan抗体染色呈阳性反应, α -dystroglycan表达减少(图3b)。组织病理学检查结果符合肌营养不良病理改变,遂行基因检测。采集患者及其父母外周静脉血(各3 ml)行第二代测序(NGS),结果显示,患者存在GMPPB基因c.1151G>A(p.Arg384His)杂合突变,为错义突变,以及c.181_183 delins AAGGAAA(p.E61Kfs*21)杂合突变,为移码突变;前者突变与其父相同(图4a, 4b),后者突变与其母相同(图4c, 4d)。根据中国《遗传变异分类标准与指南》^[1]疾病证据等级进行美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)分级,患者为第2级“很可能致病(likely pathogenic)”。结合临床表现及各项辅助检查,最终确诊为肢带型肌营养不良(LGMD)合并先天性肌无力综合征(CMS)。治疗原则以改善脑代谢、营养神经为主,予乙酰谷酰胺600 mg/d静脉滴注,甲钴胺500 μ g/次(3次/d)、维

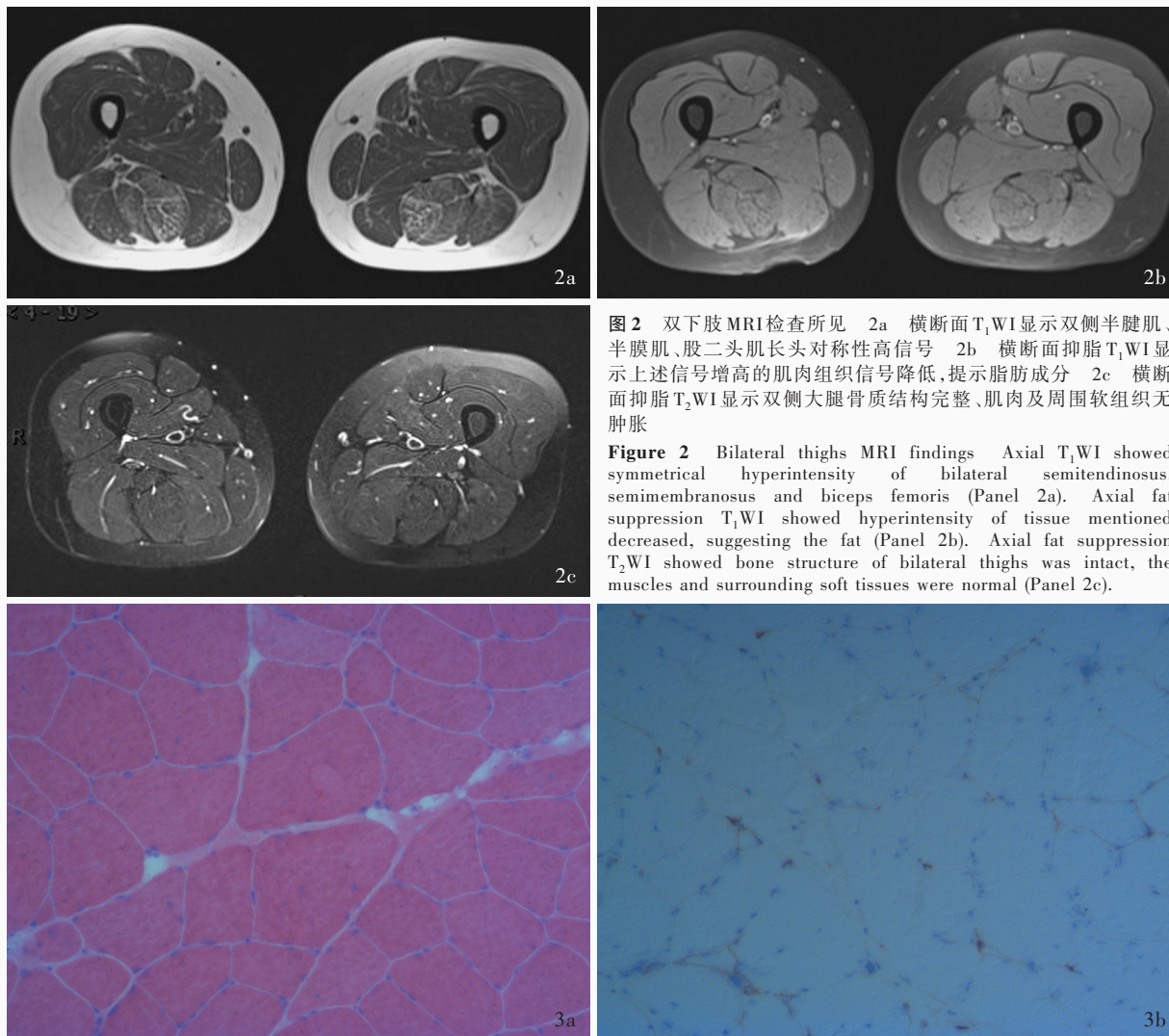


图2 双下肢MRI检查所见 2a 横断面T₁WI显示双侧半腱肌、半膜肌、股二头肌长头对称性高信号 2b 横断面抑脂T₁WI显示上述信号增高的肌肉组织信号降低,提示脂肪成分 2c 横断面抑脂T₂WI显示双侧大腿骨质结构完整,肌肉及周围软组织无肿胀

Figure 2 Bilateral thighs MRI findings Axial T₁WI showed symmetrical hyperintensity of bilateral semitendinosus, semimembranosus and biceps femoris (Panel 2a). Axial fat suppression T₁WI showed hyperintensity of tissue mentioned decreased, suggesting the fat (Panel 2b). Axial fat suppression T₂WI showed bone structure of bilateral thighs was intact, the muscles and surrounding soft tissues were normal (Panel 2c).

图3 光学显微镜下骨骼肌组织病理学检查所见 ×100 3a 肌纤维大小不等,可见变性、坏死、再生肌纤维 HE染色 3b 肌膜着色减弱,α-dystroglycan表达下降 免疫组化染色(EnVision二步法)

Figure 3 Skeletal muscle pathology findings by light microscopy ×100 Muscle fibers varied in size, while degeneration, necrosis and regenerated muscle fibers were seen (Panel 3a). HE staining The muscle fiber membrane was less colored and the protein expression of α-dystroglycan decreased (Panel 3b). Immunohistochemical staining (EnVision)

生素B₁ 10 mg/次(3次/d)口服,同时辅以辅酶Q10 10 mg/次(3次/d)和左卡尼汀 1 g/次(3次/d)口服对症治疗。患者共住院4天,自觉四肢无力症状减轻,故自行要求出院,出院后继续服用左卡尼汀 1 g/次(3次/d)、溴化吡啶斯的明 60 mg/次(3次/d)、辅酶Q10 10 mg(3次/d)、维生素B₁ 10 mg/次(3次/d)和甲钴胺 500 μg/次(3次/d)。出院后2个月(12月9日)门诊复诊,无特殊不适;出院后18个月(2022年4月10日)电话随访,继续服药,剂量同前,恢复良好。

讨 论

肢带型肌营养不良发病率在临床常见的进行

性肌营养不良(PMD)中居第4位,特征性表现为四肢近端肌进行性波动性无力、萎缩和疼痛^[2];以散发病例多见,是一种具有高度异质性的常染色体遗传性肌病,分为显性遗传和隐性遗传两种,后者较为常见,且发病更早、症状更严重,通常于10~20岁发病^[3-4]。首发症状多为骨盆带肌萎缩、腰椎前凸、下肢近端无力,可出现上楼困难、鸭步;然后逐渐进展为肩胛带肌萎缩,出现上肢抬举困难、翼状肩胛,但面肌较少受累,膝反射较踝反射消失早。组织病理学特征主要为进行性肌纤维坏死、再生及结缔组织增生;血清酶谱显著升高;神经电生理检测可表现为肌源性损害,神经传导正常;患者病情进展缓

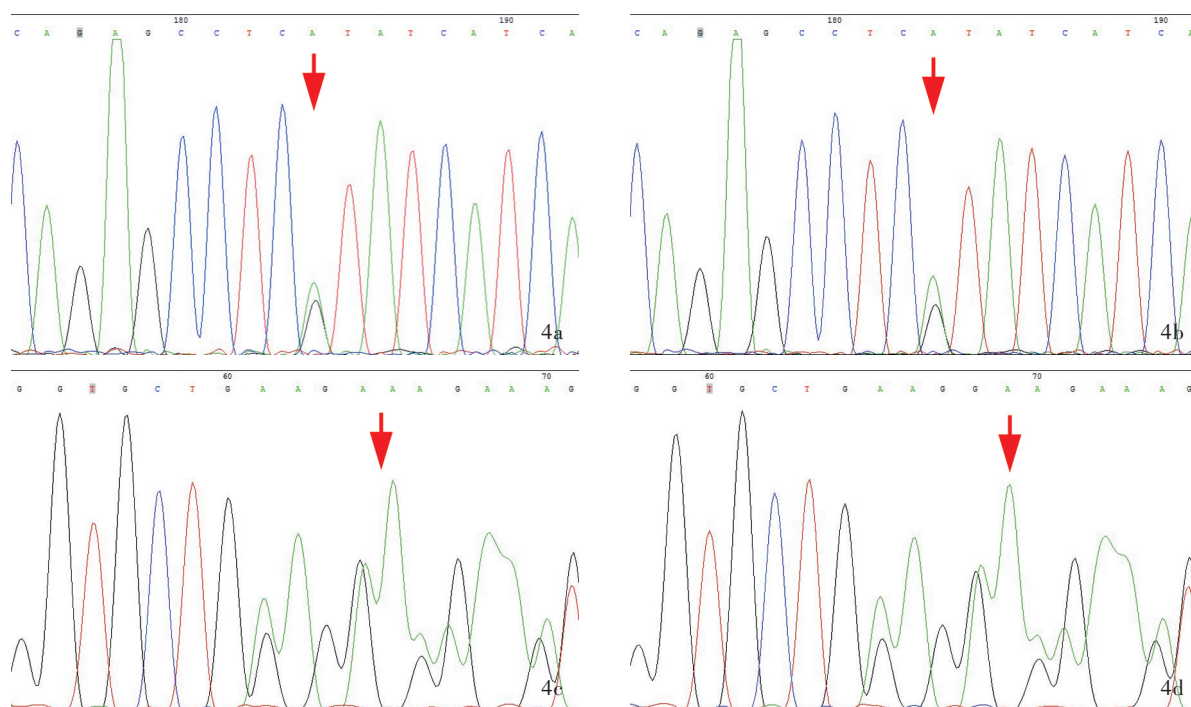


图4 基因检测结果 4a 患者存在 *GMPBB* 基因 c.1151G > A (p.Arg384His) 杂合突变(箭头所示) 4b 患者之父携带 *GMPBB* 基因 c.1151G > A (p.Arg384His) 杂合突变(箭头所示) 4c 患者存在 *GMPBB* 基因 c.181_183 delins AAGGAAA (p.E61Kfs*21) 杂合突变(箭头所示) 4d 患者之母携带 *GMPBB* 基因 c.181_183 delins AAGGAAA (p.E61Kfs*21) 杂合突变(箭头所示)

Figure 4 NGS sequencing findings The patient had a heterozygous mutation of c.1151G > A (p.Arg384His) of *GMPBB* gene (arrow indicates, Panel 4a). The patient's father carried a heterozygous mutation of c.1151G > A (p.Arg384His) of *GMPBB* gene (arrow indicates, Panel 4b). The patient had a heterozygous mutation of c.181_183 delins AAGGAAA (p.E61Kfs*21) of *GMPBB* gene (arrow indicates, Panel 4c). The patient's mother carried a heterozygous mutation of c.181_183 delins AAGGAAA (p.E61Kfs*21) of *GMPBB* gene (arrow indicates, Panel 4d).

慢,平均发病后约20年方丧失劳动能力^[2-4]。先天性肌无力综合征是一种罕见的异质性遗传性肌病,具有疲劳性肌无力特征,典型临床特征为局限于肢体近端肌群出现不同程度的束带型肌无力,极少见面部和眼部肌肉异常^[2]。先天性肌无力综合征的肌电图异常可能在眼部和面部肌肉中缺失,但在四肢近端肌群存在。多数情况下,肌电图可检测到神经传导受损,重复神经刺激增加引起的复合肌肉动作电位振幅降低是重要诊断标准^[2,5-6]。

肌膜上分布着一组被称为抗肌萎缩蛋白结合蛋白的骨架蛋白,主要包括 dystrophin、dystroglycan 复合体、sarcoglycan 复合体、syntrophin 复合体等,这些蛋白质与细胞外基质蛋白发生交联,共同维持细胞膜稳定性^[7-10]。dystroglycan 是一种由 α 和 β 亚单位组成的蛋白质复合物,由 *DAG1* 基因编码并翻译,其中, α -dystroglycan 作为一种细胞外周蛋白,具有丰富的 N-糖基化和 O-糖基化, α -dystroglycan 蛋白翻译后糖基化修饰可与层黏连蛋白-2、巢蛋白等细胞

外配体相互作用; α -dystroglycan 与 β -dystroglycan 通过非共价键连接所形成的蛋白质复合物在维持细胞膜发育、神经元迁移和神经肌肉接头(NMJ)形成中发挥重要作用,可以联系细胞内外基质^[7-10]。神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体(AChR)对信号转导至关重要, AChR 表达异常可引起先天性肌无力综合征,而 N-糖基化对于 AChR 亚基的正确折叠、五聚体复合体的正确组装,以及信号转导等功能均具有重要作用^[11]。

研究发现, *GMPBB* 基因是除 *ALG2*、*ALG14*、*DPAGT1* 和 *GFPT1* 外的第 5 个糖基化基因^[12]。*GMPBB* 基因编码的 GMPPB 蛋白是一种重要的细胞质蛋白,其催化甘露糖-1-磷酸和 GTP 生成鸟苷二磷酸甘露糖,而后者是合成 N-聚糖核心结构所需的细胞溶质甘露糖基转移酶的底物,也是内质网膜中合成 Dol-P-Man 蛋白所需的底物,且 Dol-P-Man 蛋白是在内质网发生的包括 O-糖基化、C-糖基化、N-糖基化和糖基磷脂酰肌醇锚定形成在内的 4 种不同糖基

化反应所需的供体,故 *GMPPB* 基因间接参与内质网中 4 种不同糖基化反应^[7-9]。编码上述蛋白质的任何基因突变均可导致蛋白质功能减弱、肌营养不良蛋白聚糖糖基化水平降低,从而破坏分子间相互作用,使肌肉细胞功能和完整性受到损害,致使肌膜不稳定,最终导致肌肉收缩时损伤^[7-10]。

肢带型肌营养不良发病机制与肌膜蛋白和四肢近端膜蛋白异常相关,是一组由 α -dystroglycan 糖基化缺陷所致遗传性肌肉退行性变,2013 年的一项研究发现,*GMPPB* 基因变异可以导致肢带型肌营养不良,进而确定 LGMD2T 型^[13]。先天性肌无力综合征作为一组神经肌肉接头疾病,其发病机制与突触前蛋白、突触后蛋白和突触基底膜相关蛋白缺陷以及蛋白糖基化缺陷等相关,研究显示,*GMPPB* 基因变异亦可导致先天性肌无力综合征^[11],其肌源性损害肌电图表现主要具有以下 3 种特点:(1)出现自发电位、纤颤电位和正锐波。(2)运动单位电位时限短、波幅低,多相波百分比增加。(3)大力收缩,呈早期募集,病理干扰相。细胞实验和动物模型显示,*GMPPB* 基因隐性变异可导致 α -dystroglycan 等的糖基化途径缺陷,造成肌膜蛋白、四肢近端膜蛋白以及神经肌肉接头处信号转导所必需蛋白质的异常,从而引起多种骨骼肌疾病如肢带型肌营养不良、先天性肌无力综合征、先天性肌营养不良等^[12,14]。*GMPPB* 基因变异导致的先天性肌无力综合征发病年龄比其他类型的先天性肌无力综合征晚,但可通过肌电图、肌肉组织活检术、MRI 和血清肌酸激酶等水平升高进行鉴别诊断;同时,血清抗 AChR 和肌肉特异性激酶抗体检测也有助于排除重症肌无力等疾病^[5-6,12,15-17]。

GMPPB 基因变异还可以导致不同临床表型的重叠,本文患者正是由于 *GMPPB* 基因变异使细胞膜 α -dystroglycan 糖基化水平降低,导致骨架蛋白稳定性减弱,进而损害肌肉细胞功能和完整性,使肌膜不稳定,造成肌肉收缩时损伤,最终导致肢带型肌营养不良合并先天性肌无力综合征^[15,18]。据文献报道,*GMPPB* 基因变异属于常染色体隐性遗传,理论上必须在 2 个等位基因上均发生突变才可能致病^[19]。NGS 测序作为一项热门技术,可以对大量碱基行大规模并行测序,可同时检测基因异质性疾病中的多个基因,是一种经济有效的检测方法^[20]。截至 2017 年,新兴的 NGS 测序技术极大地拓宽了基因型谱,至少有 41 例 *GMPPB* 基因变异病例见诸文献,

其中白种人最为常见的 2 种突变类型为 c.79G > C (p.Asp27His) 和 c.860G > A (p.Arg287Gln)^[14]。此外,外显子组测序或基因组测序也有助于发现与各种疾病相关的新基因。本文患者在 *GMPPB* 基因中发现 2 个突变位点,已证实其中一个突变位点来自其父,另一个来自其母,符合遗传定律,理论上可能致病。结合临床进一步分析,其临床症状相对较轻,表现为成年发病、进行性疲劳肢带无力和中度躯干无力,血清肌酸激酶水平中度升高,肌肉组织活检显示肌营养不良病理改变,重复神经刺激显示近端肢体肌肉反应显著减少,肌电图符合肌源性损害特征,影像学检查呈双侧半腱肌、半膜肌及股二头肌长头脂肪化模式,亦无特征性;且血清中各种抗体均呈阴性亦可排除其他疾病,最终明确诊断为肢带型肌营养不良合并先天性肌无力综合征;此外,本文患者新斯的明试验阳性,左卡尼汀、溴化吡啶斯的明等药物治疗效果良好,其临床特征与 Montagnese 等^[21]报告的 1 例肢带型肌营养不良合并先天性肌无力综合征病例临床表现相似。

迄今为止,大多数遗传性肌病无针对性治疗方案,只能采取对症、支持治疗。物理疗法和矫形治疗可预防及改善脊柱畸形和关节挛缩,对维持运动功能至关重要,应鼓励患者积极从事日常活动,避免长期卧床。基因治疗及干细胞移植治疗在未来有望成为有效治疗方法。由于目前尚无有效治疗方法,给患者、家庭和社会带来沉重负担,故基因检测显得尤为重要。利用测序技术鉴定致病基因和突变通常是遗传咨询和产前诊断、改善疾病护理、获得更具体治疗,以及纳入临床试验的先决条件;进一步鉴定相关基因是目前研究重点,有助于了解其病理机制和确定新的药物靶点^[20]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Wang QJ, Shen YP, Chen SK, Chen ZJ, Fang XD, Fu SB, Gong YQ, Hao XK, Huang GY, Huang GN, Huang HF, Huang S, Huang TS, Ji XP, Li H, Liang B, Liao C, Qiao J, Qin SY, Su DW, Wang L, Wang SY, Wang XH, Wei J, Wu LQ, Xing QH, Xu XM, Yang ZL, Yu SH, Yuan HJ, Zhang XJ, Zheng Q, Zhou CR, Zhou WH, Zeng Y, Guan J, Wang HY, Wang DY, Zhao LD, Wang HJ, Kong LY, Xuan LM, Mao Y, Zhu YJ, Xu JL, Wang JQ, Wang L, Zhao T, Qin YD, Xia YY, Fan LX, Zhao DD, Qiu H, He L. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants [J]. Zhongguo Ke Xue (Sheng Ming Ke Xue), 2017, 47:668-688.[王秋菊,沈亦平,陈少科,陈子江,方向东,傅松滨,龚瑶琴,郝晓柯,黄国英,黄国宁,黄荷凤,黄山,黄涛生,冀小平,李红,梁波,廖灿,乔杰,

- 秦胜营, 汪道文, 王磊, 王树玉, 王晓红, 魏军, 鄢玲仟, 邢清和, 徐湘民, 杨正林, 于世辉, 袁慧军, 张学军, 郑茜, 周从容, 周文浩, 曾勇, 关静, 王洪阳, 王大勇, 赵立东, 王慧君, 孔令印, 宣黎明, 冒燕, 祝轶君, 徐君玲, 王剑青, 王莉, 赵婷, 秦一丁, 夏滢颖, 樊丽霞, 赵丁丁, 邱浩, 贺林. 遗传变异分类标准与指南[J]. 中国科学(生命科学), 2017, 47:668-688.]
- [2] Witherick J, Brady S. Update on muscle disease[J]. *J Neurol*, 2018, 265:1717-1725.
- [3] Angelini C. LGMD: identification, description and classification [J]. *Acta Myol*, 2020, 39:207-217.
- [4] Wicklund MP. The limb - girdle muscular dystrophies [J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2019, 25:1599-1618.
- [5] Iyadurai SJP. Congenital myasthenic syndromes [J]. *Neurol Clin*, 2020, 38:541-552.
- [6] Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. The neuromuscular junction and wide heterogeneity of congenital myasthenic syndromes[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:1677.
- [7] Tian WT, Zhou HY, Zhan FX, Zhu ZY, Yang J, Chen SD, Luan XH, Cao L. Lysosomal degradation of GMPPB is associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2T[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6:1062-1071.
- [8] Sarkozy A, Torelli S, Mein R, Henderson M, Phadke R, Feng L, Sewry C, Ala P, Yau M, Bertoli M, Willis T, Hammans S, Manzur A, Sframeli M, Norwood F, Rakowicz W, Radunovic A, Vaidya SS, Parton M, Walker M, Marino S, Offiah C, Farrugia ME, Mamutse G, Marini - Bettolo C, Wraige E, Beeson D, Lochmüller H, Straub V, Bushby K, Barresi R, Muntoni F. Mobility shift of beta-dystroglycan as a marker of GMPPB gene-related muscular dystrophy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89:762-768.
- [9] Fecarotta S, Gragnaniello V, Della Casa R, Romano A, Raiano E, Torella A, Savarese M, Nigro V, Strisciunglio P, Andria G, Parenti G. Steroid therapy in an alpha-dystroglycanopathy due to GMPPB gene mutations: a case report [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28:956-960.
- [10] Sun L, Shen D, Xiong T, Zhou Z, Lu X, Cui F. Limb-girdle muscular dystrophy due to GMPPB mutations: a case report and comprehensive literature review [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20:275-280.
- [11] Zhao Y, Li Y, Bian Y, Yao S, Liu P, Yu M, Zhang W, Wang Z, Yuan Y. Congenital myasthenic syndrome in China: genetic and myopathological characterization [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8:898-907.
- [12] Bobadilla-Quesada EJ, Natera-de Benito D, Carrera-García L, Ortez C, Exposito-Escudero J, Jimenez-Mallebrera C, Jou C, Codina A, Corbera J, Moya O, Saez V, Gonzalez-Quereda L, Gallano P, Colomer J, Cuadras D, Medina J, Yoldi ME, Nascimento A. Early and long-term effect of the treatment with pyridostigmine in patients with GMPPB - related congenital myasthenic syndrome [J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30:719-726.
- [13] Carss KJ, Stevens E, Foley AR, Cirak S, Riemersma M, Torelli S, Hoischen A, Willer T, van Scherpenzeel M, Moore SA, Messina S, Bertini E, Bönnemann CG, Abdenur JE, Grosman CM, Kesari A, Punetha J, Quinlivan R, Waddell LB, Young HK, Wraige E, Yau S, Brodd L, Feng L, Sewry C, MacArthur DG, North KN, Hoffman E, Stemple DL, Hurles ME, van Bokhoven H, Campbell KP, Lefeber DJ, Lin YY, Muntoni F; UK10K Consortium. Mutations in GDP: mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of α -dystroglycan [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 93:29-41.
- [14] Luo S, Cai S, Maxwell S, Yue D, Zhu W, Qiao K, Zhu Z, Zhou L, Xi J, Lu J, Beeson D, Zhao C. Novel mutations in the C-terminal region of GMPPB causing limb - girdle muscular dystrophy overlapping with congenital myasthenic syndrome [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27:557-564.
- [15] Bouchet - Séraphin C, Vuillaumier - Barrot S, Seta N. Dystroglycanopathies: about numerous genes involved in glycosylation of one single glycoprotein [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2015, 2:27-38.
- [16] Rodríguez Cruz PM, Belaya K, Basiri K, Sedghi M, Farrugia ME, Holton JL, Liu WW, Maxwell S, Petty R, Walls TJ, Kennett R, Pitt M, Sarkozy A, Parton M, Lochmüller H, Muntoni F, Palace J, Beeson D. Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87:802-809.
- [17] Belaya K, Rodríguez Cruz PM, Liu WW, Maxwell S, McGowan S, Farrugia ME, Petty R, Walls TJ, Sedghi M, Basiri K, Yue WW, Sarkozy A, Bertoli M, Pitt M, Kennett R, Schaefer A, Bushby K, Parton M, Lochmüller H, Palace J, Muntoni F, Beeson D. Mutations in GMPPB cause congenital myasthenic syndrome and bridge myasthenic disorders with dystroglycanopathies [J]. *Brain*, 2015, 138:2493-2504.
- [18] Astrea G, Romano A, Angelini C, Antozzi CG, Barresi R, Battini R, Battisti C, Bertini E, Bruno C, Cassandrini D, Fanin M, Fattori F, Fiorillo C, Guerrini R, Maggi L, Mercuri E, Morani F, Mora M, Moro F, Pezzini I, Picillo E, Pinelli M, Politano L, Rubegni A, Sanseverino W, Savarese M, Striano P, Torella A, Trevisan CP, Trovato R, Zazaieva I, Muntoni F, Nigro V, D'Amico A, Santorelli FM; Italian CMD Network. Broad phenotypic spectrum and genotype - phenotype correlations in GMPPB-related dystroglycanopathies: an Italian cross-sectional study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13:170.
- [19] Polavarapu K, Mathur A, Joshi A, Nashi S, Preethish-Kumar V, Bardhan M, Sharma P, Parveen S, Seth M, Vengalil S, Chawla T, Shingavi L, Shamim U, Nayak S, Vivekanand A, Töpf A, Roos A, Horvath R, Lochmüller H, Nandeesh B, Arunachal G, Nalini A, Faruq M. A founder mutation in the GMPPB gene [c.1000G > A (p.Asp334Asn)] causes a mild form of limb-girdle muscular dystrophy/congenital myasthenic syndrome (LGMD/CMS) in South Indian patients [J]. *Neurogenetics*, 2021, 22:271-285.
- [20] Özyilmaz B, Kirbiyik Ö, Özdemir TR, Kaya Özer Ö, Kutbay YB, Erdogan KM, Güvenç MS, Kale MY, Gazeteci H, Kiliç B, Sertpoyraz F, Dimiz G, Baydan F, Gençpinar P, Dündar NO, Yiş U. Impact of next - generation sequencing panels in the evaluation of limb-girdle muscular dystrophies [J]. *Ann Hum Genet*, 2019, 83:331-347.
- [21] Montagnese F, Klupp E, Karampinos DC, Biskup S, Gläser D, Kirschke JS, Schoser B. Two patients with GMPPB mutation: the overlapping phenotypes of limb-girdle myasthenic syndrome and limb-girdle muscular dystrophy dystroglycanopathy [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56:334-340.

(收稿日期:2022-08-01)

(本文编辑:柏钰)