

·疑难病案·

MTM1 基因突变致新生儿中央核性肌病 2 例

郑 珊, 刘雪静, 田秀英

(天津市中心妇产科医院/天津市人类发育与生殖调控重点实验室新生儿科, 天津 300100)

关键词: 新生儿; 肌张力低下; 基因突变; 中央核性肌病

中图分类号: R746

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.06.054

文章编号: 1006-1959(2021)06-0191-02

1 临床资料

1.1 病例 1 患儿男, 生后因“肌张力低下、自主呼吸不规律 34 分钟”入我科。患儿为第 1 胎第 1 产, 胎龄 34 周, 顺产, 出生体重 2120 g, 胎膜早破 5 天, 羊水清亮, 产前胎心胎动无异常。未提供异常家族史。患儿生后四肢松软、自主呼吸不规律, 予窒息复苏, 1 分钟 Apgar 评分 4 分, 5 分钟 6 分。入室查体精神反应弱, 自主呼吸表浅不规则, 四肢肌张力弱, 颈部细, 四肢细长, 原始反射阴性。初步诊断: 早产儿、先天发育异常、新生儿窒息。入院后患儿表现为全身肌无力, 四肢松软, 呼吸不规则, 无法吞咽, 无自主运动。予呼吸机辅助通气治疗, 生后 1 天查肌酶示肌酸激酶 1971 U/L, 肌酸激酶同工酶 164 U/L。查脑电图示脑电活动成熟度轻度延迟, 睡眠周期未出现, 原始脑电为不连续波形。生后 13 天复查脑电图示脑电活动成熟度轻度延迟, 电压偏低, 睡眠周期出现, QS 期为不连续波形, AS 期为交替波形。生后 22 天查头颅 B 超示双侧脑室增宽(左侧 7.1 mm, 右侧 6.8 mm)。遗传代谢病检查: 无异常。考虑不排除基因遗传病, 建议行基因检测。家属同意后提取受试者外周血基因组 DNA, 制备文库, 通过芯片对目标基因编码区及邻近剪切区的 DNA 进行捕获和富集, 最后使用高通量测序平台进行突变检测, 目标测序总体覆盖率可达 95% 以上。采用美国医学遗传学与基因组学学会 (american college of medical genetics and genomics, ACMG) 基因变异分级体系对数据进行分析。对目标序列进行 PCR 后, 进行 Sanger 测序验证, 并经序列分析软件得到验证结果。患儿在 X 连锁中央核性肌病相关基因 MTM1 (chrX-149832040) 存在一处半合子突变 (c.1602G>A), 导致氨基酸改变 (色氨酸>终止)。该基因突变与 X 连锁中央核性肌病 (centronuclear myopathy, CNM) 相关, 为 X 连锁染色体隐性遗传, 其母为 MTM1 基因的杂合突变 (图 1)。

1.2 病例 2 患儿男, 患儿为第 1 胎第 1 产, 胎龄 39 周, 剖宫产出, 出生体重 2900 g, 产前胎心监护示频繁

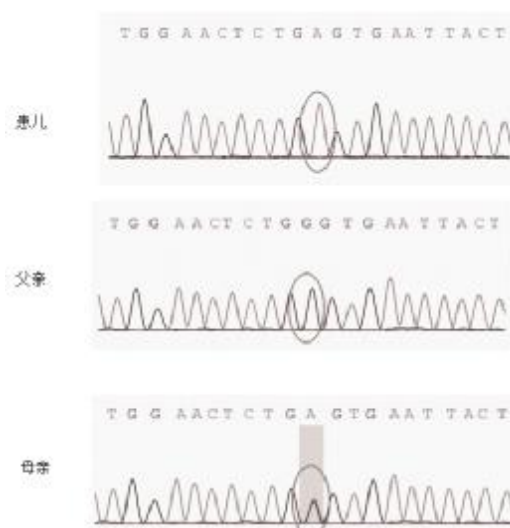
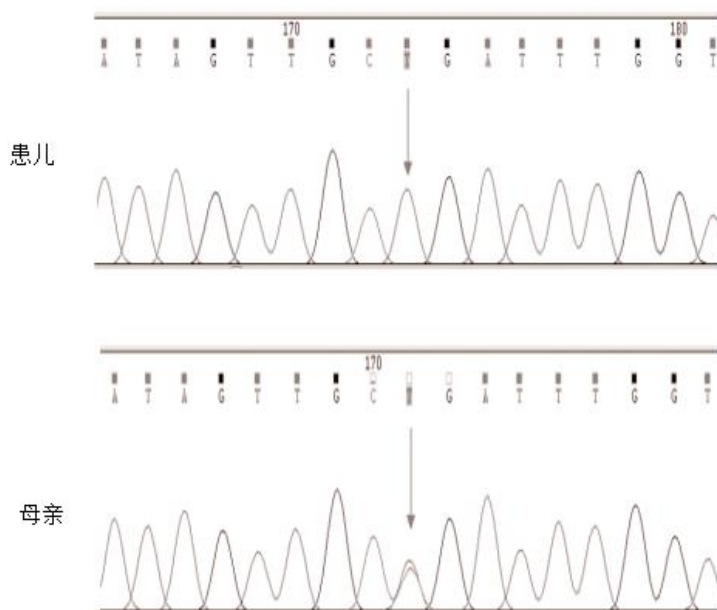


图 1 Sanger 测序结果

晚期减速。未提供异常家族史。患儿生后 1 分钟 Apgar 评分 5 分, 5 min 评分 3 分, 10 min 评分 3 分, 予复苏后气管插管下由外院转运至我科。患儿入院时精神反应差, 偶有自主呼吸, 四肢肌张力弱, 双侧睾丸未触及。初步诊断: 新生儿窒息, 新生儿缺氧缺血性脑病。入院后予亚低温及呼吸机辅助通气治疗, 亚低温治疗 72 h 停用, 因患儿自主呼吸弱, 住院期间长期使用呼吸机治疗, 患儿四肢肌力及肌张力弱, 无改善, 原始反射阴性, 不能吞咽。生后 1 天查肌酶示肌酸激酶 235 U/L, 肌酸激酶同工酶 50.1 U/L。查振幅整合脑电图示脑电活动轻度异常, 睡眠周期未出现, 原始脑电为不连续波形。生后 3 天查头颅 B 超示双侧侧脑室增宽(左侧宽 5.8 mm, 右侧宽 5.2 mm), 双侧脑室旁白质回声轻度增强。生后 33 天查头颅 MRI 检查示双侧大脑半球白质轻度水肿, 双侧脑室及第三脑室稍增宽, 左枕部硬膜下异常信号, 不排除少量出血。生后 37 天复查振幅整合脑电图示脑电活动成熟度好转, 睡眠周期出现, QS 期为交替波形, AS 期为连续波形。血尿代谢病检查无异常。因患儿肌力、肌张力低下与检查结果不符, 常规临床思维不足以解释病情, 故行基因检查。家属于生后 48 天要求放弃治疗, 停止治疗后患儿死亡。取受试者外周血 DNA 行 Trio 全外显子高通量测序检测, 检测出此患儿存在 1 个致病基因 (MTM1_ex13NM_000252.2), 核苷酸变异位点位于 c.

作者简介: 郑珊 (1986.12-), 女, 山东淄博人, 硕士, 住院医师, 主要从事危重症新生儿救治方面的研究

通讯作者: 田秀英 (1962.7-), 女, 天津人, 本科, 主任医师, 主要从事超早产儿及危重症新生儿救治方面的研究



注:患儿 MTM1_ex13c.1420C>T 半合子突变,其母存在杂合突变

图2 Sanger 测序结果

1420C>T,为半合子突变,与该种基因突变相关的疾病为中央核性肌病,其母为此基因的杂合突变,遗传方式为X染色体隐性遗传(图2)。

2 讨论

中央核性肌病(CNM)是一种遗传性神经肌肉疾病,其病理特点是肌肉活检中可见中央核^[1]。CNM按遗传方式不同,分为常染色体隐性、常染色体显性以及X连锁隐性遗传^[2]。其中前两者的发病时间、严重程度、临床特点及预后均不同于X连锁遗传方式。一般来说,常染色体显性比X连锁遗传起病晚,病情轻,常染色体隐性遗传介于两者中间。

X-连锁CNM主要见于男性,其临床表现多变,在出生时表现为明显肌无力和肌张力减退、外部眼肌麻痹和呼吸衰竭。大部分的患儿在生后第1个月内死亡。若给予呼吸支持和药物后,部分患儿可幸存到青少年时期或者更长^[3]。产前的迹象包括胎动减少,羊水过多,易发生出生窒息。受影响的婴儿通常是巨大儿,身长在第90百分位以上,头围较大,通常存在隐睾^[4]。此两例患儿临床表现典型,基因检测结果也符合X-连锁CNM基因突变类型。

研究发现,有超过90%的X-连锁CNM患儿,其致病基因位于肌管蛋白(MTM1)的xq28突变,男性患儿肌无力在新生儿时期发作,临床医生足以提出X-连锁CNM的假设,并应行MTM1基因分析^[5]。MTM1基因位于Xq28近端,长度约100 kb,包括15个外显子,范围在44~207 bp,突变分布于整个编码序列,但最常见于12、4、11、8、9外显子^[6]。女性携带者中MTM1基因突变约占85%,因此,致病基因要多于严重X连锁疾病中统计的数据,且女性携带者可出现较轻的临床症状^[6],对于临床症状轻微或无临

床症状但有家族史的女性,应行MTM1基因筛查,对未来的产前诊断及基因咨询有重大意义^[7]。

多数报道提示由肌肉活检提供病理学依据,此病病理特点为细胞核位于肌细胞中央,呈多核或双核。因中央核自身并无特殊性,可见于多种病理过程,如失神经支配、肌营养不良、代谢性肌病、中毒性肌病等,因此本病的诊断需结合遗传学特征、临床表现综合判断。文中两例患儿均未行肌肉组织病理学检查。

综上所述,X-连锁CNM发病时间早,症状严重,预后差,死亡率高。临床医生应向此类患儿的家属提供遗传咨询,进行产前诊断,避免同样疾病的再次发生。

参考文献:

- [1]Jungbluth H,Wallgren-Pettersson C,Laporte J.Centronuclear (myotubular) myopathy [J].Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008,3(1):26-28.
- [2]Romero NB.Centronuclear myopathies:a widening concept [J].Neuromuscul Disord,2010,20(4):223-228.
- [3]董景新,刘洁玉,张瑜,等.儿童中央核肌病临床基因型分析及随访研究[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(19):1476-1479.
- [4]Savarese ML,Musumeci O,Giugliano T,et al.Novel findings associated with MTM1 suggest a higher number of female symptomatic carriers[J].Neuromuscul Disord,2016,26(4-5):292-299.
- [5]Wang H,Castiglioni C,Kacar Bayram A,et al.Insights from genotype-phenotype correlations by novel SPEG mutations causing centronuclear myopathy[J].Neuromuscul Disord,2017,27(9):836-842.
- [6]张晓辉,宋佳,张杰文,等.1例进行性四肢无力的中央核肌病患者病理及影像学特征[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,3(32):291-292.

收稿日期:2020-09-21;修回日期:2020-10-10

编辑/林瑞颖