

引用本文:张申,寿纪菲,杨朝燕,等.强直性肌营养不良一家系5例报告并文献复习[J].安徽医药,2023,27(7):1346-1348.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.07.015.



◇临床医学◇

强直性肌营养不良一家系5例报告并文献复习

张申,寿纪菲,杨朝燕,张帅,郭亚珂

作者单位:郑州大学附属郑州中心医院神经电生理科,河南 郑州 450000

基金项目:河南省医学科技攻关项目(2018020794)

摘要: **目的** 探讨强直性肌营养不良1型(DM1)一家系的临床表现和遗传学特点。**方法** 对郑州大学附属郑州中心医院2019年4月收治的该家系部分成员进行体格检查、血生化、肌电图和基因检测等检查,绘制家族系谱图,分析该家系的临床特点。**结果** 该家系共12人,其中5人为强直性肌营养不良(myotonic dystrophy, DM)病人,存在明显的遗传早现现象。5例DM病人均为慢性病程,以肌无力、肌强直为主要表现,伴心脏、内分泌、呼吸等多系统受累,肌电图可见特征性肌强直放电和肌源性损害,血清肌酶轻度增高或正常。**结论** DM主要以肌强直、肌无力、肌萎缩为主要表现的多系统受累疾病,临床表现复杂多样,肌电图、病理活检和基因检测有助于诊断和分型。

关键词: 营养不良性肌强直; 染色体障碍; 肌无力; 苯妥英钠; 基因检测

Hereditary report on 5 cases of myotonic dystrophy and literature review

ZHANG Shen, SHOU Jifei, YANG Chaoyan, ZHANG Shuai, GUO Yake

Author Affiliation: Department of Neurophysiology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and genetic characteristics of a family with myotonic dystrophy type 1 (DM1). **Methods** Physical examination, blood biochemistry, electromyography and gene test, were performed on some members of the family admitted to the Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University in April 2019 to draw a family pedigree map and analyze the clinical characteristics of the family. **Results** There were 12 members in this family, 5 of whom were patients with myotonic dystrophy (DM). Five patients with DM had a chronic course of disease, characterized by myasthenia and myotonia, accompanied by cardiac, endocrine and respiratory involvement. EMG showed characteristic myotonic discharge and myogenic damage, serum muscle enzymes were slightly elevated or normal. **Conclusion** The clinical manifestations of DM are complicated and varied. Electromyography, pathological biopsy and gene detection are helpful for the diagnosis and classification of DM.

Key words: Myotonic dystrophy; Chromosome disorders; Muscle weakness; Phenytoin sodium; Genetic testing

强直性肌营养不良(myotonic dystrophy, DM)是一组多系统受累的常染色体显性遗传病,以肌无力、肌萎缩、肌强直等骨骼肌受累为主。本研究对郑州大学附属郑州中心医院2019年4月收治一家系确诊的5例DM病人的临床特点进行分析,旨在提高对DM的诊断水平。

1 临床资料

先证者Ⅱ3,男性,47岁,10年前无明显诱因出现四肢无力,伴肌强直,主要表现为双上肢活动不灵活,精细动作笨拙,持续握拳后不能立即将手松开,重复数次后才能放松,行走稍拖地,易出汗,主要为头部大汗,无肢体麻木、肢体抽搐、肌肉跳动等,病情呈进行性加重。近4年出现言语不清,口角流涎、咽喉分泌物增多,症状持续不缓解。查体:神志清,精神差,面容瘦长,双侧颞肌、咬肌萎缩,秃

发,面部汗多,咽腔充血,双肺呼吸音粗,轻度构音障碍,悬雍垂居中,伸舌居中,咽反射正常,吞咽未见异常,双手握拳后不能立即将手松开,需重复数次后才能放松,双侧三角肌、骨间肌萎缩,肱二头肌叩击可见肌球形成,四肢肌张力稍降低,双上肢近端肌力Ⅳ+级,双手握力Ⅲ+级,双下肢近端肌力Ⅳ+级,远端肌力Ⅳ级,四肢腱反射减弱,双侧感觉、共济试验未见异常,病理征阴性,双足下垂,跨阈步态。辅助检查:心肌酶:肌红蛋白:154.4 μg/L,肌钙蛋白I:0.00 μg/L,肌酸激酶同工酶:2.8 μg/L;肝功能:丙氨酸氨基转移酶:71 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶:45 U/L,碱性磷酸酶:147 U/L,乳酸脱氢酶:330 U/L,α-羟丁酸脱氢酶:258 U/L;血脂:总胆固醇:6.62 mmol/L,三酰甘油:2.19 mmol/L,高密度脂蛋白:1.50 mmol/L,低密度脂蛋白:4.02 mmol/L,载脂

蛋白 A1: 1.66 g/L; 空腹血糖: 3.41 mmol/L; 肿瘤标志物细胞角蛋白 19 片段测定: 3.35 $\mu\text{g/L}$; 同型半胱氨酸: 21.2 $\mu\text{mol/L}$ 。眼科检查有白内障和视网膜动脉硬化。心电图: 频发室早, II 度窦房传导阻滞。肌电图: 拇短展肌、胫前肌静息状态下可见肌强直电位发放, 轻收缩可见运动单位动作电位波幅降低、时限缩短, 符合肌源性损害改变。双侧尺神经运动传导速度减慢; 双颈神经 H 反射未引出。双下肢运动诱发电位皮层刺激时未引出波形。双下肢深感觉传导通路双侧 P40 潜时延迟。重复电刺激(右侧小指展肌记录)在高频阶段出现递减现象。基因检测: DMPK 基因 3' 端非编码区 CTG 三核苷酸重复次数大于 50 次, 诊断为强直性肌营养不良 I 型。予苯妥英钠、ATP、叶酸治疗, 肌强直稍有改善。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

2 家系调查

该家系成员共 12 人, 其中 5 人为 DM (男 4 人, 女 1 人), 成员非近亲婚配, 家系谱见图 1。先证者父亲 I 1, 四肢无力、肌强直症状多年, 斧状脸、秃顶, 已去世。先证者哥哥 II 2 有明显肌无力、肌强直症状, 斧状脸、秃顶, 曾多次因呼吸肌无力就诊于呼吸科。先证者妹妹 II 5 斧状脸, 无脱发, 肌无力、肌强直症状轻, 先证者儿子 III 3 因年龄幼小, 除轻度肌无力, 暂未观察到其他临床表现。

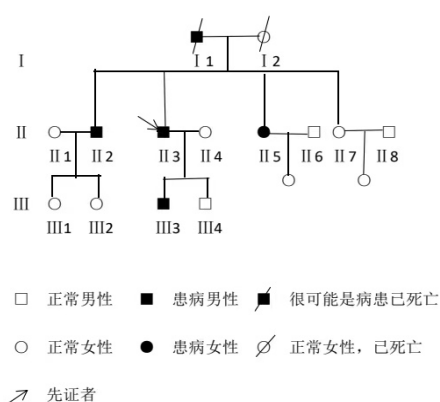


图1 先证者 II 3, 男性, 47 岁, 其强直性肌营养不良家系谱

3 讨论

强直性肌营养不良主要分为 DM1 型和 DM2 型^[1]。DM1 型也称 Steinert 病, 是由于 DM 激酶 (DMPK) 基因的 3' 端非编码区 CTG 三核苷酸重复序列异常扩增所致, 致病基因位于染色体 19q13.3。而 DM2 型也称为近端肌强直性肌病 (PROMM), 则是由于锌指蛋白 9 (ZNF9) 或细胞核结合蛋白 (CNBP) 基因中 CCTG 核苷酸序列重复扩增引起, 致病基因位于染色体 3q21。目前研究认为发病机制主要为重复 RNA 的毒性反应, 异常扩增的 CUG 或 CCUG 在细胞

核中异常聚集, 影响剪切因子水平, 使 mRNA 剪接缺陷所致, 进而引起多系统受累的临床表现^[2-3]。

DM1 型是成年人中最常见的类型, 发病率较 DM2 型高, 男性高于女性。DM1 病人主要表现为肌无力、肌萎缩、肌强直; 初期以远端肌肉受累为主, 表现为手的无力、萎缩, 精细动作不能, 踝背曲力弱, 足下垂; 随着疾病进展逐渐累及头面部及近端肌肉, 出现吞咽困难、饮水呛咳、上下楼梯困难等症状。颈部肌肉萎缩、头稍前屈, 形成“鹅颈”, 累及胫前肌肌群出现跨越步态及足下垂表现。颞肌、咬肌无力合并面部肌肉萎缩形成刀削样面容, 构成 MD 独特的“斧头脸”。本研究 3 代 14 人中 5 例发病, 均诉有肌无力、肌强直症状。I 1、II 2、II 3、II 5 均表现为斧状脸。II 3 有明显的足下垂, 行走呈跨阈步态。符合 DM 病人的典型临床表现^[4-5]。

肌强直是该病典型的体征, 如用力闭眼不能立即松开, 咀嚼时张口困难, 叩击大小鱼际肌、肱二头肌等可出现局部肌肉隆起, 形成肌球征。肌强直在反复活动后强直症状可有所缓解, 称为“热身现象”。目前研究显示, 肌强直是由于骨骼肌细胞膜氯离子通道异常, 细胞去极化异常, 影响肌细胞兴奋性而引起的^[6-8]。肌电图是诊断 DM 的重要辅助检查, 典型的肌强直放电对诊断具有重要意义。本组 II 3、II 5 肌电图提示拇短展肌、胫前肌、三角肌内侧头、股四头肌内侧头安静状态下可见失神经电位, 伴肌强直电位发放, 呈飞机俯冲样或摩托车发动声音, 轻收缩可见复合肌肉动作电位 (CMAPs) 呈低波幅短时限, 大力收缩见早募集, 提示肌源性损害, 符合 DM1 肌电图特征表现。同时有研究显示, 在无肌强直症状的亚临床 DM 病人中也可见肌强直放电, 提示肌电图有助于 DM 的早期诊断^[9-10]。

DM 本质上是一种多系统受累的疾病, 大部分成年 DM1 病人在早期可有白内障症状, 甚至以白内障为首发或唯一临床症状。本组 II 3 眼科检查提示白内障和视网膜动脉硬化。研究显示 DM 死亡原因中 40% 为吸入性肺炎引起呼吸衰竭所致, 呼吸系统受累出现肺泡通气不足, 呼吸困难; 由于肌肉组织营养不良, 横纹肌、平滑肌等肌纤维丧失, 呼吸肌、膈肌无力, 出现排痰困难、误吸, 易导致病人肺部反复感染^[11-12]。本组 II 2 病人因呼吸无力、肺部感染曾多次就诊于呼吸科。DM1 病人对心脏的影响主要是浦肯野系统以及窦房结和房室结, 表现为房颤、I 度或 II 度房室传导阻滞等, 本组 II 3 心电图提示: 频发室早, II 度窦房传导阻滞, 心脏受累为该病的主要死因之一。肝功能异常也很常见, 表现为丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸转移酶及 γ -谷氨酸转移

酶升高,与本组Ⅱ3相符。DM1病人也会出现代谢紊乱,如引起胰岛素抵抗、胆固醇升高、高三酰甘油血症。本组5例病人血糖正常,2例病人高三酰甘油血症。内分泌受累主要影响性腺的发育,男性多表现为早秃、睾丸萎缩、阳痿,女性表现为不孕、习惯性流产、卵巢功能不全等,男性症状较女性重,本组3例男性病人均出现早秃现象,6例女性暂未发现异常。

研究表明,由于导致DM1型发病的异常扩增(CTG)_n重复序列是一种不稳定的DNA序列,使得同一家系在代间传递时,(CTG)_n扩增数量逐代增加,而发病年龄逐代提前,症状逐代由轻到重,即DM1的“遗传早现”现象^[13]。本组Ⅲ3患儿发病年龄11岁,Ⅱ2、Ⅱ3、Ⅱ5发病年龄为20~30岁,均不同程度累及心脏、内分泌、骨骼肌等系统,其父Ⅰ1可见斧头脸、脱发,无其他体征,考虑轻型或晚发型。该家系符合“遗传早现”现象。由此可见,成人型DM1第一代病人可能出现无症状或症状轻微而被漏诊,应引起重视,避免延误诊断。

DM病人的典型骨骼肌病理特点为肌纤维大小不等,形态不一,相嵌分布,由大量核内移、核聚集、核链形成,部分肌原纤维萎缩、肿胀呈肌浆块。国外文献显示^[14-15],确诊的DM病人中肌浆块检出率不足50%,提示,未见到肌浆块形成不能排除该病的可能。ATP酶染色显示Ⅰ型以肌纤维萎缩为主,Ⅱ型为肌纤维肥大。研究显示CTG重复数目越多,肌肉病理核内移受累程度越重,间接提示肌肉病理检测的重要性。本组病人未行肌肉病理活检,待随访后完善^[16-17]。

基因检测是DM病人确诊及分型的重要依据。正常人CTG序列重复扩增拷贝数为5~37次,而DM病人CTG序列可扩增至50到几百个、几千个不等,目前认为CTG序列重复扩增数目大于50即为异常^[18-19]。本研究中4例病人基因检测结果提示CTG重复扩增序列拷贝数均大于50,结合典型临床表现,证实为DM1型。

DM在临床上较为罕见,依据肌强直、肌无力等临床表现,结合心电图、肌肉活检、基因检测可作出早期诊断。

参考文献

- [1] WAHBI K, BABUTY D, PROBST V, et al. Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1 388 patients with myotonic dystrophy type 1[J]. Eur Heart J, 2017, 38(10): 751-758.
- [2] GOURDON G, MEOLA G. Myotonic dystrophies: state of the art of new therapeutic developments for the CNS[J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 101.
- [3] NOJSZEWSKA M, ŁUSAKOWSKA A, SZMIDT-SALKOWSKA

- E, et al. Peripheral nerve involvement in myotonic dystrophy type 2 - similar or different than in myotonic dystrophy type 1? [J]. Neurol Neurochir Pol, 2015, 49: 164-170.
- [4] LIU Q, ZHENG YF, ZHU YP, et al. Clinical, pathological and genetic characteristics of a pedigree with myotonic dystrophy type 1[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(5): 1931-1936.
- [5] LORUSSO S, WEINER B, ARNOLD WD. Myotonic dystrophies: targeting therapies for multisystem disease[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(4): 872-884.
- [6] LÓPEZ CASTEL A, OVERBY SJ, ARTERO R. MicroRNA-Based therapeutic perspectives in myotonic dystrophy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5600.
- [7] MEOLA G, CARDANI R. Myotonic dystrophy type 2 and modifier genes: an update on clinical and pathomolecular aspects[J]. Neurol Sci, 2017, 38(4): 535-546.
- [8] HOGREL JY, OLLIVIER G, LEDOUX I, et al. Relationships between grip strength, myotonia, and CTG expansion in myotonic dystrophy type 1[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2017, 4(12): 921-925.
- [9] FLOWER M, LOMEIKAITIS V, CIOSSI M, et al. MSH3 modifies somatic instability and disease severity in Huntington's and myotonic dystrophy type 1 [J]. Brain, 2019, 142(7): 1876-1886.
- [10] GASZYNSKI T. Opioid-free general anesthesia in patient with Steinert syndrome (myotonic dystrophy): case report [J/OL]. Medicine, 2016, 95 (37) : e4885. DOI: 10.1097/MD.0000000000004885.
- [11] SZNAJDER LJ, SWANSON MS. Short tandem repeat expansions and RNA-Mediated Pathogenesis in myotonic dystrophy [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3365.
- [12] HILBERT JE, BAROHN RJ, CLEMENS PR, et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2[J]. Neurology, 2017, 89(13): 1348-1354.
- [13] BURAKGAZI AZ. Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: a study on 12 patients[J]. Neurol Int, 2019, 11(4): 8205.
- [14] JIA YX, DONG CL, XUE JW, et al. Myotonic dystrophy type 1 presenting with dyspnea: a case report[J]. World Journal of Clinical Cases, 2022, 10(20): 7060-7067.
- [15] TANAKA N, KIMURA T, FUJIMORI N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease later diagnosed as myotonic dystrophy [J]. World Journal of Hepatology, 2020, 12(9): 685-692.
- [16] SANTORO M, PIACENTINI R, PERNA A, et al. Resveratrol corrects aberrant splicing of RYR1 pre-mRNA and Ca²⁺ signal in myotonic dystrophy type 1 myotubes[J]. Neural Regeneration Research, 2020, 15(9): 1757-1766.
- [17] LAN X, LI N, WAN H, et al. Developing a one-step triplet-repeat primed PCR assay for diagnosing myotonic dystrophy [J]. Journal of Genetics and Genomics, 2018, 45(10): 549-552.
- [18] COSTANTINI A, TREVI E, PALA IM, et al. Can long-term thiamine treatment improve the clinical outcomes of myotonic dystrophy type 1? [J]. Neural Regeneration Research, 2016, 11 (9) : 1487-1491.
- [19] HO G, CARDAMONE M, FARRAR M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: current aspects of disease and future directions[J]. World Journal of Clinical Pediatrics, 2015, 4(4): 66-80.

(收稿日期:2022-04-15,修回日期:2022-05-22)