



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.10.019

· 病例报告 ·

遗传性肌病伴早发性呼吸衰竭一例

周莹 解丽琼 陈成洋 谢敏

【关键词】 遗传性肌病伴早发性呼吸衰竭； 肌病； II 型呼吸衰竭； TTN 基因； 肌联蛋白

【中图分类号】 R746.9

【文献标识码】 B

患者,女,47岁。因“双下肢乏力2年余,发现肺部阴影2周余”于2020年6月5日入院。患者2余年前无明显诱因出现双下肢乏力,长时间行走后双下肢乏力加重,无感觉麻木,无肌肉及关节疼痛,无发热,无言语含糊、吞咽困难、饮水呛咳,未予处理。患者2周前于当地医院体检,胸部CT检查结果示右肺中叶感染。患者无咳嗽、咳痰、发热、胸闷、胸痛等不适,于当地医院门诊行抗感染治疗1周(头孢哌酮钠舒巴坦钠+左氧氟沙星)后复查胸部CT示右中叶节段性不张,左肺下叶结节。遂于9天前至当地医院住院,查肌酸激酶(CK)248 U/L(≤ 170 U/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),红细胞沉降率3 mm/h(0~20 mm/h),超敏C反应蛋白(hs-CRP)2.5 mg/L(<1.0 mg/L),降钙素原(PCT)<0.04 ng/ml(0.02~0.05 ng/ml)。予以抗感染治疗1周后,复查胸部CT示右肺中叶节段性不张,左肺下叶结节影同前。今为求进一步诊治来我院,门诊以“肺部感染”收入呼吸与危重症医学科。起病以来,患者体力较前下降。既往史:1993年7月产后大出血,行子宫切除术;2015年行左侧乳腺包块切除术。家族史:叔叔、哥哥、侄子和儿子均有类似肌无力病史。儿子于外出打工期间猝死。体格检查:神志清楚,步态正常,双瞳孔等大等圆,对光反射正常,眼球活动正常,双眼睑闭合有力,鼻唇沟等深,口角对称,鼓腮正常,张口伸舌正常。心、肺及腹部体格检查未见异常。四肢关节无畸形,肌肉无明显萎缩,四肢肌张力正常,四肢近端肌力V级,远端III级,无病理征,感觉、共济运动检查正常。实验室检查:CK 342 U/L。2020年6月5日血气分析示:pH 7.315(7.340~7.450), PaO_2 63 mmHg(80~100 mmHg), PaCO_2 57.4 mmHg(35~45 mmHg),全血剩余碱(BE)3 mmol/L(-3~3 mmol/L),实际碳酸氢根(HCO_3^-)29.2 mmol/L(21.0~27.0 mmol/L),二氧化碳总量(TCO_2)31 mmol/L(24~32 mmol/L),氧饱和度(SO_2)89%(91%~99%)。其后多次复查血气分析结果均提示II型呼吸衰竭,予以夜间无创呼吸机辅助通气,2020年6月17日血气分析示:pH 7.467, PaO_2 67 mmHg, PaCO_2 39.7 mmHg, BE 5 mmol/L, HCO_3^- 28.7 mmol/L, TCO_2 30 mmol/L, SO_2 94%。肺功能检查结果:1.轻度限制性肺通气功能障碍;2.最大通气量轻度下降。睡眠

监测结果:符合中度阻塞型睡眠呼吸暂停综合征。左侧大腿磁共振平扫检查结果:左侧大腿构成骨质结构及信号未见异常,左侧大腿各肌群及肌腱形态及信号正常,周围软组织未见异常。小腿磁共振平扫结果:双侧小腿诸肌群肿胀,并脂肪沉积,考虑肌病(图1)。肌电图检查结果:所检右侧三角肌、肱二头肌、背侧骨间肌、股四头肌、颈前肌、腓肠肌肌电图静息期均可见大量异常自发电位,可见复杂重复放电及肌强直电位,主动用力时部分所检肌可见运动单元动作电位(MUAP)时限缩窄,早期募集;提示:1.考虑广泛慢性活动性肌源性损害电生理表现;2.未见明显周围神经损害电生理表现;请结合临床考虑。肌肉病理检查结果:局部肌束横纹模糊,肌纤维粗细不均,肌细胞核链形成,可见核内移,局灶区域间质脂肪浸润,纤维增生并小血管增生,散在少许慢性炎症细胞浸润(图2)。血常规、肝功能、肾功能、尿常规、粪常规+隐血试验、肿瘤标志物、风湿全套、类风湿全套、血管炎相关自身抗体、免疫全套、肌炎抗体谱、结核感染T细胞检测(T-SPOT)结果均未见明显异常。患者外周血提取DNA进行检测,结果提示TTN基因变异为c.91600T>

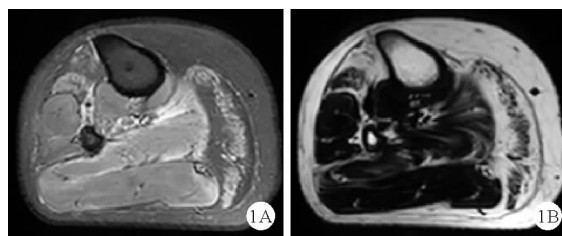


图1 患者小腿MRI检查结果(A:T2水像示双小腿内外侧腓肠肌、比目鱼肌、腓骨前肌、趾长伸肌水肿;B:T2脂像示双侧腓肠肌内侧头、腓骨前肌、趾长伸肌脂肪变性)

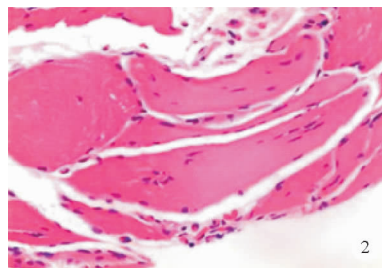


图2 患者肌肉病理检查结果[苏木素-伊红(HE)染色,×400]

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科(周莹、解丽琼、谢敏),放射科(陈成洋)

通讯作者:谢敏,E-mail:xie_m@126.com

C(p. Tyr30534His), 属于杂合变异。患者拒绝通知其他家属行基因检测。考虑诊断为遗传性肌病伴早发性呼吸衰竭(HMERF)。嘱患者出院后夜间长期使用无创呼吸机辅助通气,并嘱其半年后再次来院复查肺功能。出院后电话随访患者,患者目前仍有双下肢无力,但可行走,夜间持续使用无创呼吸机辅助通气,配合良好。目前患者仍在随访中。

讨 论

HMERF 是一种常染色体显性遗传的慢性进行性肌病,常在成年后发病。最常见的症状是与双下肢无力有关的步态障碍或呼吸肌无力引起的夜间呼吸症状。编码基因 TTN 的致病变异是导致该病的主要原因^[1]。TTN 基因编码的肌联蛋白(Titin)主要在骨骼肌和心肌中表达^[2],其有 4 个组成部分:Z-disc、I-band、A-band 及 M-line。肌联蛋白可以维持肌原纤维的完整性和稳定性,与粗肌丝的装配和位置固定有关,起着分子弹簧的作用,保证肌节的弹性,还具有信号传导的功能。目前发现的引起 HMERF 的突变均位于 TTN 基因的 A-band, A-band 是一个高度保守的区域,可以连接粗肌丝,调节其装配和长度^[3]。TTN 基因的其他部分突变可能导致其他疾病,如胫骨肌营养不良(TMD)^[4]、肢带肌营养不良 2 型(LGMD2J)^[4]及早发型肌病伴致命性心脏病^[5]等。

本例患者为中年女性,2 年前出现双下肢乏力,入院检查提示 II 型呼吸衰竭,肌酶谱检查提示 CK 轻度升高,肌电图检查提示肌源性损害,肌肉 MRI 检查提示双侧小腿诸肌肿胀并脂肪沉积,基因检测结果示 TTN 基因变异为 c. 91600T > C(p. Tyr30534His)。临床诊断 HMERF。追问病史,该患者叔叔、哥哥、侄子和儿子有类似肌无力病史。该位点基因变异未在之前的文献中发现,为首次报道,但需进一步对该家系其他成员进行病理、基因检测等相关检查后才能明确。

HMERF 最典型的症状为下肢肌肉无力或呼吸肌无力引起的呼吸衰竭。肌无力的范围和严重程度可能会有不同,但一般来说下肢比上肢受影响更大,呈对称性。颈屈肌和踝背屈肌(胫骨前肌)无力也具有特征性。然而,也有报道肌病早期和主要表现为臀带(髋部)无力^[6]。该疾病另一个临床特点是早期即会出现膈肌无力,常发生在患者还能行走时。劳力性呼吸困难和(或)端坐呼吸是十分典型的症状,肺功能检查可见限制性通气功能障碍。患者的肺功能和用力呼气量进行性下降,常会进展至需要夜间无创呼吸机支持^[6]。大多数患者在发病几年内需要步行辅助工具,一些患者在发病 10 年后可能进展到需要依赖轮椅。呼吸肌无力也会随着时间推移而加重,从夜间需要无创呼吸机辅助通气发展到全天需要无创呼吸机,甚至需要有创呼吸机辅助通气。患者因为肺功能恶化更易发生肺部感染。但不同杂合子患者的临床症状相差很大,即使在同一个家族中不同患者的表型也不一样^[6]:一些患者在 70 岁时还可以行走,而其他患者可能在 40 岁时就需要呼吸机支持。而纯合子患者的症状更严重,更早发病,进展也更快^[1,7]。实验室检查主要表现为 CK 正常或轻度升高。肌电图主要表现为肌源性损害,神经传导一般正常^[7]。

肌肉 MRI 检查对疾病早期的诊断十分重要,具有特异性,主要表现为脂肪变性。早期常伴半腱肌受累,除此之外还可能

累及闭孔肌、缝匠肌、股薄肌和髂腰肌^[8]。即使患者无肌无力症状,肌肉 MRI 检查结果可能表现为轻~中度脂肪变性^[7]。在疾病后期,许多肌肉均会受累,肌肉 MRI 检查不再具有特异性^[6]。

肌肉病理检查是诊断 HMERF 的另一个关键方法。肌肉活检的病理特征包括包浆小体(CBs)和镶边空泡^[6]。CBs 和镶边空泡不会出现在同一肌纤维中。CBs 主要位于肌膜下,大小不一,呈项链样排布,其免疫组化的特性一致,抗肌收缩蛋白、抗 α B-晶体蛋白抗体阳性,还含有肌动蛋白和肌养蛋白^[7]。镶边空泡包含泛素、TDP-43、p62/SQSTM1 和 LC3 阳性的成分^[7]。除此之外,还可以见到横纹肌裂解、核内移等情况,但并不具有特异性^[9]。但因为肌纤维疾病中病变分布不均匀的特性,CBs 和镶边空泡不是在所有患者中均能找到^[10]。

通常在出现以下情况时需要怀疑 HMERF^[1,6,11]:(1)成年发病的疾病,发病年龄通常为 30~50 岁,首发症状通常与远端下肢肌肉无力相关,可能包括足下垂或频繁跌倒。后期肌无力可能进展至近端下肢肌肉、近端和(或)远端上肢肌肉及中轴肌。血浆 CK 通常轻度升高。(2)在疾病早期即可出现呼吸肌无力的症状。需要特别询问关于端坐呼吸、劳力性呼吸困难及白天过度嗜睡的情况。(3)家族史符合常染色体显性异常。

目前已发现 10 余种 TTN 基因变异可以导致 HMERF 的发生,该病目前无有效的治疗方法,主要通过肢体功能锻炼和呼吸机辅助通气来改善临床症状^[11]。

参 考 文 献

- [1] Pfeffer G, Barresi R, Wilson IJ, et al. Titin founder mutation is a common cause of myofibrillar myopathy with early respiratory failure [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(3):331-338.
- [2] Ottenheijm CA, Granzier H. Role of titin in skeletal muscle function and disease [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 682:105-122.
- [3] Labeit S, Barlow DP, Gautel M, et al. A regular pattern of two types of 100-residue motif in the sequence of titin [J]. Nature, 1990, 345(6272):273-276.
- [4] Hackman P, Vihola A, Haravuori H, et al. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin [J]. Am J Hum Genet, 2002, 71(3):492-500.
- [5] Carmignac V, Salih MA, Quijano-Roy S, et al. C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy [J]. Ann Neurol, 2007, 61(4):340-351.
- [6] Pfeffer G, Elliott HR, Griffin H, et al. Titin mutation segregates with hereditary myopathy with early respiratory failure [J]. Brain, 2012, 135(Pt 6):1695-1713.
- [7] Palmio J, Evila A, Chapon F, et al. Hereditary myopathy with early respiratory failure: occurrence in various populations [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(3):345-353.
- [8] Palmio J, Leonard-Louis S, Sacconi S, et al. Expanding the importance of HMERF titinopathy: new mutations and clinical aspects [J]. J Neurology, 2019, 266(3):680-690.
- [9] Selcen D. Myofibrillar myopathies [J]. Neuromuscul Disord, 2011, 21(3):161-171.
- [10] Ohlsson M, Hedberg C, Bradvik B, et al. Hereditary myopathy with early respiratory failure associated with a mutation in A-band titin [J]. Brain, 2012, 135(Pt 6):1682-1694.
- [11] Toro C, Olivé M, Dalakas MC, et al. 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.

(收稿日期:2020-08-03)

(本文编辑:周三凤)