

肌巨蛋白基因新位点突变致遗传性肌病伴早期呼吸衰竭 1 例并文献复习

熊明秀^{1,2}, 张静^{2*}

¹电子科技大学医学院, 四川成都 610054; ²四川省医学科学院·四川省人民医院呼吸与危重症医学科, 四川成都 610072

[中图分类号] R562.25 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.1122

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 熊明秀, 张静. 肌巨蛋白基因新位点突变致遗传性肌病伴早期呼吸衰竭 1 例并文献复习[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(6): 651-655.

[收稿日期] 2023-04-24

[录用日期] 2023-08-15

[上线日期] 2023-11-22

[摘要] **目的** 报道 1 例遗传性肌病伴早期呼吸衰竭(HMERF)的临床病理特征、基因突变位点、诊断与治疗情况并进行文献复习, 以提高对该病的认识。**方法** 回顾性分析 2021 年 4 月四川省人民医院收治的以呼吸衰竭为首表现的遗传性肌病 1 例的临床资料、影像学检查、组织病理和基因测序结果, 以及诊断与治疗情况。结合文献报道总结中国 HMERF 患者的临床特征。**结果** 本病例表现为四肢无力、呼吸困难进行性加重, 肌肉 MRI 显示小腿腓肠肌内侧头选择性脂肪浸润; 肌巨蛋白(TTN)基因的两个突变位点来自双亲, 分别为 341 外显子 c.94828G>A (P.a31610t) 和 50 外显子 c.14915C>T (P.S.4972L), 诊断为 HMERF; 采用支持性治疗措施。在 PubMed 数据库检索到近 10 年报道的诊断为 HMERF 的中国患者 15 例, 发病年龄(26.1±17.0)岁, 多为男性, 均检出 TTN 基因突变, 突变类型以 c.95195C>T (p.P31732L)较多, 其次为 c.95134T>C (p.C31712R)。**结论** HMERF 是由基因突变引起的罕见遗传性疾病, 骨骼肌无力和呼吸肌无力是主要临床表现, 临床症状可不典型, TTN 基因的 344 外显子是常见突变位点。本病例突变位点位于 TTN 基因的 341 外显子 c.94828G>A (P.a31610t)和 50 外显子 c.14915C>T (P.S.4972L), 可能为 HMERF 的新遗传标记。

[关键词] 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭; 肌巨蛋白; 基因突变

A case report of hereditary myopathy with early respiratory failure caused by new point mutations of TTN gene and literature review

Xiong Ming-Xiu^{1,2}, Zhang Jing^{2*}

¹School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610054, China

²Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China

*Corresponding author, E-mail: zhangjing1205@uestc.edu.cn

This work was supported by the Key Research and Development Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (2022YFS0107), and the Youth Innovation Fund of Sichuan Medical Association (S19011)

[Abstract] **Objective** To report the clinicopathological features, gene mutation sites, diagnosis and treatment of a case of hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF), and review the literature to enhance the understanding of the disease. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data, imaging examinations, histopathological and genetic sequencing results, as well as the diagnosis and treatment of a case of HMERF as the initial presenting symptom, admitted to Sichuan Provincial People's Hospital in April 2021. The clinical characteristics of Chinese patients with HMERF were summarized in conjunction with literature reports. **Results** This patient presented with limb weakness and progressive dyspnea. Magnetic

[基金项目] 四川省科技厅重点研发项目(2022YFS0107); 四川省医学会青年创新基金(S19011)

[作者简介] 熊明秀, 硕士研究生, 主要从事呼吸衰竭和肺血管疾病的临床研究

[通信作者] 张静, E-mail: zhangjing1205@uestc.edu.cn

resonance imaging (MRI) showed selective fat infiltration of the medial head of calf gastrocnemius muscle. Two mutation sites in titin (TTN) gene inherited from both parents were identified, exon 341 c.94828G>A (P.a31610t) and exon 50 c.14915C>T (P.S.4972L), leading to the diagnosis of HMERF. The patient received supportive therapy. The PubMed database was searched and 15 cases of HMERF were diagnosed in Chinese patients over the past decade. The onset age of these patients was (26.1±17.0) years, predominantly affecting males. All patients exhibited mutations in TTN gene. The most prevalent mutation was identified as c.95195C>T (p.P31732L), followed by c.95134T>C (p.C31712R). **Conclusions** HMERF is a rare genetic disease caused by genetic mutation, with skeletal muscle weakness and respiratory muscle weakness as the main clinical manifestations. Clinical symptoms can be atypical, and exon 344 of TTN gene is a common mutation site. The mutation sites in this case, located at exon 341 c.94828G>A (P.a31610t) and exon 50 c.14915C>T (P.S.4972L) of the TTN gene, may represent novel genetic markers for HMERF.

[**Key words**] hereditary myopathy with early respiratory failure; titin; gene mutation

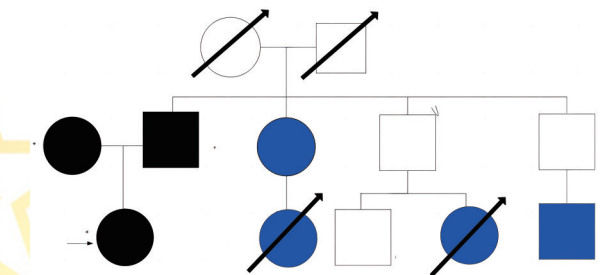
遗传性肌病伴早期呼吸衰竭(hereditary myopathy with early respiratory failure, HMERF)是一种较为罕见的遗传性肌病,与早期呼吸功能不全有关,主要临床表现为四肢骨骼肌无力和呼吸肌无力,常累及颈屈肌,常见基因突变位点为肌巨蛋白(titin, TTN)基因的344外显子^[1-3]。2021年4月,四川省人民医院呼吸内科收治HMERF患者1例,现报告其临床病理特征、基因突变位点、诊断与治疗情况,并进行相关文献复习,以增强对该病的认识。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者,女,42岁,以“进行性呼吸困难、乏力8年,加重2年”于2021年4月就诊于四川省人民医院呼吸内科。入院前8年,患者无明显诱因开始出现全身乏力,逐渐发展为活动后(在平地上行走约100m)疲劳伴呼吸困难,无咳嗽、咯痰,在当地医院就诊后诊断为“呼吸衰竭”。具体治疗不详,病情稍有好转后出院。此后长期给予家庭氧疗,鼻导管吸氧1~2 L/min、10~15 h/d,日常生活中轻度呼吸短促。入院前2年疲劳症状加重,休息时也出现呼吸困难,开始在夜间使用无创呼吸机。

患者否认有高血压、糖尿病或冠心病病史。家族中一位姨妈、两名成年的表妹和一名年长表兄有疲劳和呼吸困难病史,但未得到确切诊断或治疗。其中两名表亲在30多岁时病故,死因不详(图1)。患者否认其父母为近亲结婚。入院体格检查显示,体温36.5℃,脉搏82次/min,呼吸22次/min,血压122/78 mmHg;体重指数25.97 kg/m²;双肺呼吸音低,未闻及啰音;心界正常,心率82次/min;肌腱反射及感觉系统未见异常,双下肢肌力IV级,双上肢肌力V级。

1.2 辅助检查结果 动脉血气分析(ABG): pH 7.32, PCO₂ 88 mmHg, PO₂ 33 mmHg, 碱剩余(BE) 14.3 mmol/L, SaO₂ 0.58。血液生化指标:肌酐(Cr) 32.6 μmol/L,肌酶(CK)50 U/L,乳酸脱氢酶(LDH) 289 U/L,肌酸磷酸激酶同工酶(CKMB)39.5 U/L。血常规:白细胞计数(WBC)9.41×10⁹/L,中性粒细胞百



DNA采集自标记有星号*的个体;短箭头示本例患者;长箭头示家族中的死亡成员;黑色示有基因突变的家族成员,白色示未受影响的家族成员,蓝色示可能受影响的家族成员

图1 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭1例的家族谱系

Fig.1 The family tree of a patient with hereditary myopathy with early respiratory failure

分比90.7%,C反应蛋白(CRP)2.41 mg/L。抗感染治疗后,患者血常规完全正常。免疫球蛋白、脑钠肽(BNP)、降钙素原正常。自身免疫抗体阴性。胸部CT示双肺下叶条状影,邻近胸膜粘连,考虑慢性炎症(图2)。CT肺血管造影显示无肺栓塞征象。支气管镜检查未见异常。心电图正常。心血管超声检查示左心房略大,肺动脉主动脉较宽[三尖瓣反流(TR)2.5,主肺动脉内径(MPA)28 mm,右心室(RV)22 mm]。超声检查膈肌运动:右侧膈肌厚度3.4 mm,左侧膈肌厚度4.4 mm,膈肌活动度1.4 cm。肺功能:中度至重度限制性通气功能障碍[肺总量(TLC)3.19 L,肺活量(VC)1.62 L,残气量(RV)1.57 L,功能残气量(FRC)0.13 L,用力肺活量(FVC)1.52 L,第一秒用力呼气量(FEV1)1.36 L,残总气量百分比(RV/TLC)49.22%]。肌电图无异常。肌肉MRI示小腿腓肠肌内侧头选择性脂肪变性(图3)。肌肉活检:小腿腓肠肌组织纤维化退变,部分淋巴细胞浸润,散在肌内膜之间;免疫组织化学鉴定为CD20(-)、CD8(T淋巴细胞+)、CD4(T淋巴细胞+)、CD68(组织病理学+)(图4)。

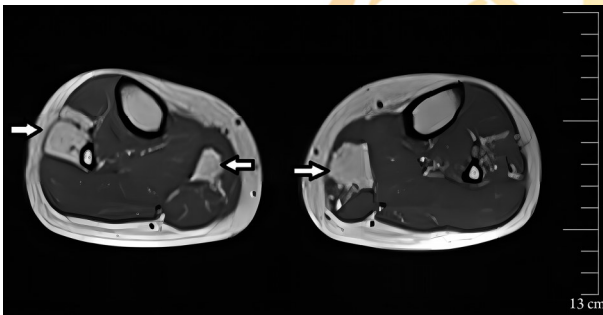
1.3 基因突变位点 该患者有两个基因突变位点:TTN基因的341外显子c.94828G>A (P.a31610t)和50外显子c.14915C>T (P.S.4972L)。其父母均未见呼吸



双肺下叶条状影，邻近胸膜粘连，考虑慢性炎症

图2 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭1例的胸部CT图像

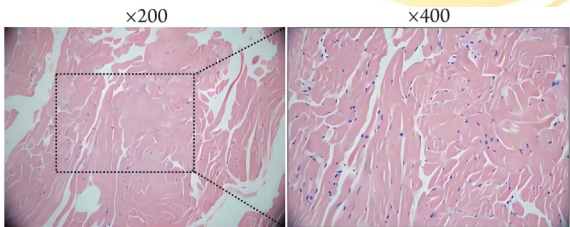
Fig.2 The chest CT of a patient with hereditary myopathy with early respiratory failure



箭头示小腿腓肠肌内侧头选择性脂肪变性

图3 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭1例的小腿腓肠肌MRI图

Fig.3 MRI image of calf gastrocnemius muscle of a patient with hereditary myopathy with early respiratory failure



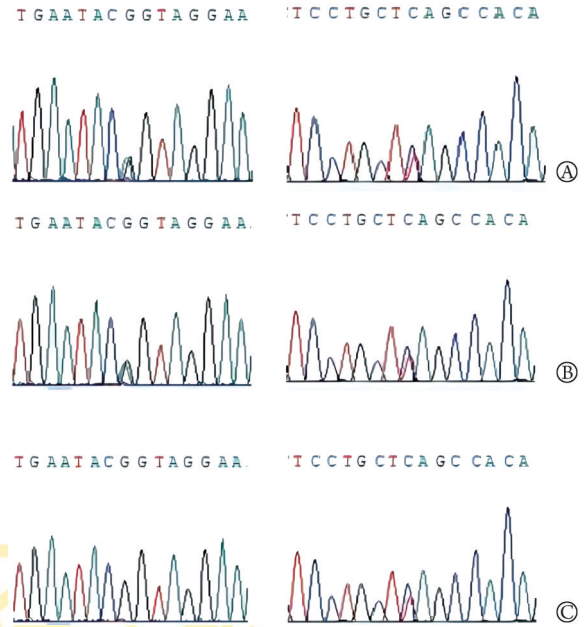
小腿腓肠肌组织纤维化退变，部分淋巴细胞浸润，散在肌内膜之间，免疫组织化学鉴定为 CD20(-)、CD8 (T 淋巴细胞+)、CD4 (T 淋巴细胞+)、CD68(组织病理学+)

图4 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭1例的右侧腓肠肌组织(HE染色)

Fig.4 The tissue of right gastrocnemius muscle of a patient with hereditary myopathy with early respiratory failure (HE staining)

困难或神经损伤的临床症状；基因测序结果显示，双亲均为杂合子，父亲 *TTN* 基因突变位点为 c.94828G>A (P.a31610t)，母亲 *TTN* 基因突变位点为 c.14915C>T (P.S.4972L)(图5)。

1.4 诊断、治疗与随访 患者呼吸困难和疲劳逐渐加重。排除其他病因，基因筛查提示 *TTN* 基因 341 和 50 外显子突变，是 HMERF 疾病的常见突变基因，



患者及其父亲存在杂合子变异：*TTN*, CHR2-179411327, c.94828G>A (P.a31610t)；患者及其母亲存在杂合子变异：*TTN*, CHR2-179600258, c.14915>T (P.S4972L)；A.患者；B.父亲；C.母亲

图5 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭1例及其父母的基因检测结果

Fig.5 The gene testing results of a patient with hereditary myopathy with early respiratory failure and her parents

并有疑似家族病例，最终诊断为 HMERF。建议患者定期进行肺功能检测和长期家庭氧疗，必要时进行机械通气。为预防急性呼吸衰竭，嘱患者均衡饮食，适当运动并避免感染。出院后，本例患者进行长期家庭氧疗，以鼻导管吸氧为主，氧流量 2~4 L/min，10~15 h/d。夜间间歇无创呼吸机辅助通气，FiO₂ 40%~50%。本例于出院后 6 个月通过电话随访：疲劳症状加重，早晨起床困难，但能独立行走，呼吸衰竭等症状未能缓解；站立时血氧饱和度约为 0.85，仰卧时血氧饱和度 0.64~0.67。间歇无创呼吸机辅助通气的 SpO₂ 为 97%。

2 文献检索及复习

HMERF 常见发病年龄为 20~50 岁，典型临床特征为呼吸衰竭伴不同程度肌无力，后期通常需要机械通气支持。

TTN 错义突变是不同起源的家族中 HMERF 的原因。Lange 及同事在瑞典家庭中发现了第一个引起 HMERF 的 *TTN* 突变^[4]。目前，HMERF 患者较多见的 *TTN* 基因突变是 c.95134tt>C.P.C31712R 突变^[1]。

HMERF 的主要特点：(1)患者起病多为亚急性，常伴有早期呼吸衰竭；(2)主要累及颈椎屈肌和足伸肌，肢体肌无力呈束状分布；(3)通常无神经病变或心脏受累；(4)血清肌酸激酶水平正常或轻微升高；

(5)本病为常染色体显性遗传^[2]。

HMERF的主要临床表现为呼吸衰竭和疲劳，并呈进行性加重，多累及半腱肌、闭孔肌或小腿前骨筋膜室，而这在其他肌病中并不常见；其次是在小腿水平的腓肌和腿前外侧筋膜隔室^[5-7]。HMERF目

前尚无有效治疗方法，呼吸衰竭患者通常需要夜间无创机械通气。

2015年以来，中国报道的HMERF 15例的发病年龄为1~54(26.1±17.0)岁，均检出TTN基因突变，相关的突变位点见表1^[8-11]。

表1 2015年以来中国HMERF患者的临床和遗传特征

Tab.1 Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with HMERF since 2015

病例编号	性别	发病年龄(岁)	呼吸肌是否受累	突变基因	基因突变位点	基因型
1 ^[8]	男	23	是	TTN	chr2: 179410768	c.90272C>T p.P30091L, NM_001256850.1
2 ^[8]	男	34	是	TTN	未报告	c.90211T>C p.C30071R, NM_001256850.1
3 ^[9]	男	14	是, 无创正压通气	TTN	chr2: 17953549	c.95358C>G (p.N31786K)
4 ^[9]	女	54	不清楚	TTN	chr2: 179410768	c.95135G>A (p.C31712Y)
5 ^[9]	男	47	是, 无创正压通气	TTN	chr2: 179239179	c.95195C>T (p.P31732L)
6 ^[9]	男	18	是, 无创正压通气	TTN	chr2: 179213872	c.95358C>A (p.N31786K)
7 ^[9]	男	26	是, 无创正压通气	TTN	chr2: 178863260	c.95195C>T (p.P31732L)
8 ^[9]	男	50	不清楚	TTN	chr2: 178862673	c.95195C>T (p.P31732L)
9 ^[9]	男	41	不清楚	TTN	chr2: 178861742	c.95134 T>C (p.C31712R)
10 ^[10]	男	15	是, 呼吸衰竭	TTN	chr2: 179410880	c.95185 T>C (p.W31729R)
11 ^[10]	男	40	是, 呼吸衰竭	TTN	chr2: 179410829	c.95134 T>C (p.C31712R)
12 ^[11]	女	1	不清楚	TTN	chr2: 179392307-179392308, chr2: 179592312	c.107545delG (p.A35849Qfs*16), c.19993G>T (p.E6665*)
13 ^[10]	男	9	否	TTN	chr2: 179613873, chr2: 179436998	c.13254 T>G (p.Y4418*), c.73861G>C (p.G24621R)
14 ^[10]	男	10	否	TTN	chr2: 179614436-179614437, chr2: 179459358	c.12690delA (p.K4230Nfs*17), c.57863C>G (p.P19288R)
15 ^[10]	男	10	不清楚	TTN	chr2: 179655434, chr2: 179640551, chr2: 179399634	c.1800+1G>A, c.6040A>G (p.T2014A), c.94004G>A (p.R31335H)

HMERF. 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭; TTN. 肌巨蛋白

3 讨 论

既往病例报道显示，HMERF患者上肢和下肢的肌肉力量都可受到影响。Huang等^[10]报道来自中国的6例HMERF患者，其中5例以疲劳为主，上下肢肌力均降低；可见近端和远端肌无力，远端肌无力更多见；肌电图(神经肌电图)结果显示，4例出现肌源性病变，2例并发神经源性病变，1例肌电图正常。虽然HMERF一般与心脏受累无关，但TTN基因突变可导致几种不同的骨骼和心肌疾病，例如，由c.951434tc引起的心脏和骨骼肌受累的情况并不少见，建议所有HMERF患者定期进行心脏监测^[7]。本病例的肌肉MRI表现为小腿腓肠肌内侧头选择性脂肪浸润，是HMERF的典型肌肉表现，与既往HMERF报道的肌肉影像学改变一致^[3,5,12-13]。

此外，HMERF的一个独特的病理特征是存在细胞质小体^[1]，表现为电镜下肌肉组织呈致密颗粒，液泡线粒体增多；肌肉活检，显微镜下显示肌纤维紊乱，周围滤泡，散在的细胞核混乱。虽然细胞质

小体是独特的病理特征，Huang等^[10]报道的6例患者中4例在电镜下未见异常，但肌肉活检均有异常。本例肌肉活检样本仅来自腓肠肌，未发现上述典型变化，可能与采样点有关，增加采样点可能会增高检测的阳性率。同时，病理标本的阳性率也与取样后组织处理方法是否得当有关。目前通用的组织样本处理方式，从常用肌肉活检部位(如腓肠肌、肱二头肌)取肌肉组织标本后立即用异戊烷冷冻，以液氮冷却运输，-80℃冰柜保存；实验室取肌肉标本制备8 μm厚的冷冻切片，采用免疫组化染色行组织学分析^[9]。

既往HMERF病例报道的突变基因均为TTN基因，但突变位点不同。本例的两个TTN突变位点与以往报道的HMERF常见突变位点不同。本例患者为杂合子患者，双亲均有TTN基因突变；患者的3名亲属出现呼吸困难和疲劳症状，其中2名在30多岁时病故，推测为与患者父母存在的两个TTN基因突变有关。由于个人原因，其他家庭成员不愿意进行进一步的临床和遗传分析。

HMERF可能以脊柱僵硬等非典型临床表现为首发症状，对其不典型临床症状的认识可能提高对该疾病的识别和确诊。近年来，基因检测尤其是宏基因检测的应用，使该疾病相关的不同突变位点被记载，也使HMERF的病例报道增多，但该疾病的诊断和鉴别诊断仍然较为困难，需要结合遗传模式、临床表型、病理特征、基因突变区域等综合考虑。目前，主要的诊断依据是基因测序的结果。

总之，HMERF以往被认为是罕见疾病，随着新一代基因检测技术的推广和对该疾病认识的增加，全球各地HMERF的相关报道逐渐增多。家族遗传史排查和基因检测对其诊断具有重要价值，甚至可能发现不同的突变位点。本例基因检测显示TTN基因的341外显子c.94828G>A (P.a31610t)和50外显子c.14915C>T (P.S4972L)突变，可能被列为HMERF疾病新的遗传标记。

【参考文献】

- [1] Palmio J, Leonard-Louis S, Palmio SS, *et al.* Expanding the importance of HMERF titinopathy: new mutations and clinical aspects[J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 680-690.
- [2] Tasca G, Udd B. Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF): still rare, but common enough[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(3): 268-276.
- [3] Ohlsson M, Hedberg C, Brådvik 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.
- [4] Edström L, Thornell LE, Albo J, *et al.* Myopathy with respiratory failure and typical myofibrillar lesions[J]. *J Neurol Sci*, 1990, 96(2-3): 211-228.
- [5] Palmio J, Evilä 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.
- [6] Izumi R, Niihori T, Aoki Y, *et al.* Exome sequencing identifies a novel TTN mutation in a family with hereditary myopathy with early respiratory failure[J]. *J Hum Genet*, 2013, 58(5): 259-266.
- [7] Steele HE, Harris E, Barresi R, *et al.* Cardiac involvement in hereditary myopathy with early respiratory failure: a cohort study [J]. *Neurology*, 2016, 87(10): 1031-1035.
- [8] Yue D, Gao M, Zhu W, *et al.* 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(2): 172-176.
- [9] Lv X, Zhao B, Xu L, *et al.* Clinical, pathological, and molecular genetic analysis of 7 Chinese patients with hereditary myopathy with early respiratory failure[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(5): 3371-3380.
- [10] Huang K, Duan HQ, Li QX, *et al.* Clinicopathological features of titinopathy from a Chinese neuromuscular center[J]. *Neuropathology*, 2021, 41(5): 349-356.
- [11] Huang K, Li J, Ito M, *et al.* Gene expression profile at the motor endplate of the neuromuscular junction of fast-twitch muscle[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 154.
- [12] Uruha A, Hayashi YK, Oya Y, *et al.* Necklace cytoplasmic bodies in hereditary myopathy with early respiratory failure[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(5): 483-489.
- [13] 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.

(责任编辑：蒋铭敏)