的张力减退和全身肌肉无力。X-连锁肌管肌病是由 Xq28 上的 *MTM1* 基因突变引起的[2]。它编码一种酪氨酸磷酸酶，该酶已被证明参与控制细胞生长的转导途径，并在维持肌紧张中起重要作用[3]。XLMTM 患者表现为肌张力减退、呼吸衰竭、全身肌无力等临床特征，肌肉组织病理学上可见大量小而圆的肌纤维。XLMTM 的大多数突变可以在外显子 3、4、8、9、11 和 12 区被检测到[2]。本文报道 1 例新生儿肌管性肌病，其外显子 3 区存在 *MTM1* 基因突变。

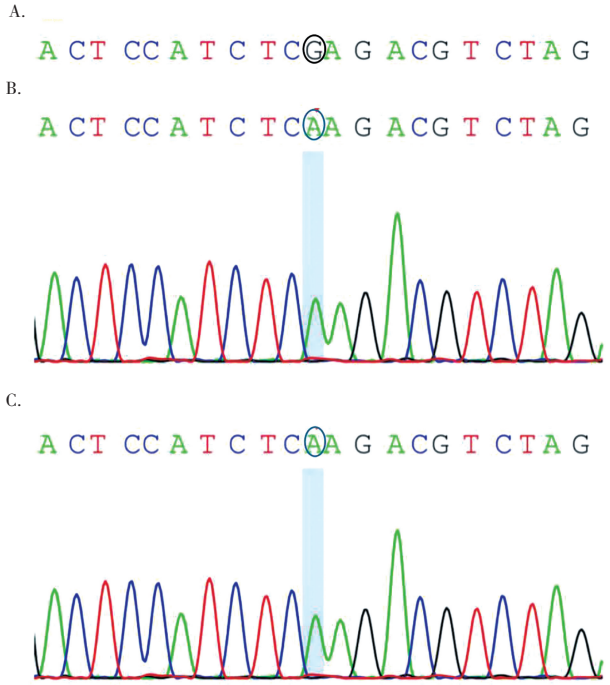
1 病例介绍

患儿，男，出生 2 h 29 min，因“生时无反应，复苏后 2 h 余”入院。患儿系 G_2P_2，胎龄 39^{+5} 周，于 2020 年 8 月 6 日 9 时 37 分在南通市如东县第一人民医院剖宫产娩出，出生体质量 2 850 g，生后无反应，予初步复苏后 1 min Apgar 评分 3 分（心率、皮肤、肌张力各 1 分），再次清理呼吸道，气囊正压通气后 5 min Apgar 评分 5 分（心率、皮肤各 2 分，肌张力 1 分），立即予气管插管、胸外心脏按压，1∶10 000 肾上腺素 0.2 mL 和地塞米松 0.2 mg 静脉推注，患儿经皮血氧饱和度可上升至 90%左右，予 120 复苏囊加压给氧转入南通大学附属医院新生儿病区进一步治疗。其母 2018 年 3 月 12 日剖宫产娩出一子，生后因“无自主呼吸、面色青紫 2 h 余”立即转入南通大学附属医院新生儿病区治疗。患儿出生时无自主呼吸，面色青紫，反应差，Apgar 评分不详，当地医院予气管插管、球囊加压给氧后由 120 救护车转运至我科。患儿入院后予气管插管、呼吸机辅助呼吸，胸片提示右侧大量气胸（压缩约 90%），纵隔明显左移，左肺膨胀不全，考虑纵隔疝，请胸外科会诊后予以右侧胸腔闭式引流，引流术后复查胸片提示右侧气胸基本复张，予以夹管，3 天后复查胸片提示左侧气胸伴左下肺膨胀不全（压缩约 45%），请胸外科会诊后建议左侧行胸腔闭式引流，家属拒绝，要求放弃治疗。

入院查体：神志清，新生儿貌，呼吸机辅助呼吸中，反应差，面及全身皮肤苍白，双足底青紫，四肢肌张力低。握持反射、吸吮反射、觅食反射均未引出。辅助检查：血常规、肝功能、电解质、凝血象、TORCH、甲状腺功能、甲状旁腺素水平未见明显异常。床旁心超提示卵圆孔未闭、动脉导管未闭、彩色血流二尖瓣轻中度返流，床旁颅超提示未见明显出血征象。患儿初步诊断为新生儿重度窒息、新生儿缺氧缺血性脑病。因患儿无法脱离氧源，未行头颅磁共振检查，因此缺氧缺血性脑病诊断缺乏影像学证据。

2 基因检测及预后

患儿在院治疗期间两度试撤机后呼吸表浅，血氧饱和度不能维持，予以重新插管、呼吸机辅助呼吸，结合患儿母亲第一胎情况，高度怀疑遗传代谢性疾病，为进一步明确病因，经患儿家属知情同意，抽取患儿及其父母外周血标本，送至厦门基源医学检验实验室进行外周血全外显子基因测序。使用二代测序技术检出的与患儿临床表型相关的致病变异，采用一代 Sanger 测序技术验证单核苷酸变异和（或）小片段插入缺失，实时荧光定量核酸扩增检测系统（real-time quantitative PCR detecting system，QPCR）验证拷贝数变异，同时进行双亲样本验证。二代测序发现患儿的母源 X 染色体上的外显子 3 区中存在 *MTM1* 基因突变，第 70 位碱基无义突变，即患儿 *MTM1* 基因 c.C70 X>T 的无义突变（见图 1）。



A 正常的 DNA 序列；B 患者的 DNA 显示 C.70c>T；C 母亲显示相同的突变，C.70cb>T；由于 Sanger 验证采用正向测序或反向测序，其峰值图可表示为正向互补序列或反向互补序列

图 1 患儿基因检测图谱

患儿呼吸机下生命体征平稳，自主呼吸存在，但患儿两度试撤机失败，家长考虑预后不佳等情况，要求出院。

3 讨论

1967 年 Spiro A J 等[1]首次对 1 例患有缓慢进行性肌无力和眼肌麻痹的年轻男孩进行临床病理学描述后不久，就开始出现关于一种具有类似肌管的突出中央核的先天性肌病的进一步报告。最初称为肌管肌病，后来这类先天性肌病被称为中枢性肌病。

先天性肌病以 X-连锁、常染色体隐性和常染色体显性形式存在。这三种形式在患者年龄、临床表现、严重程度和预后方面各不相同。XLMTM 的特征是从严重到轻微的肌无力。大约 80%的 X-连锁型男性患者表现为严重型 XLMTM，呼吸衰竭几乎是所有男性患者的统一症状，大多数人出生时总是需要插管和呼吸机辅助呼吸[4]。据估计，至少有 25%患有严重的 XLMTM 的男孩在出生后的第一年死亡，而幸存者很少能活到成年。患有轻度或中度 XLMTM 的男性（约 20%）比患有严重 XLMTM 的男性更快能达到运动里程碑，许多人可以独

立行走,并可能活到成年。女性 X-连锁型通常为携带者,成年期甚至老年期表现为近端肢体无力[5]。常染色体隐性遗传型的特征是面肌无力,包括严重累及散光肌以及眼部异常,如眼睑下垂和外眼肌麻痹[6]。常染色体显性基因型比 X 连锁或常染色体隐性基因型轻得多,主要表现为近端无力,眼球受累,尤其是上睑下垂[7]。大多数常染色体显性遗传型的先天性肌病患者比 X 连锁或常染色体隐性遗传型的患者受影响更轻。

XLMTM 是一种临床上和组织学特征为罕见的先天性疾病,国外发病率为 1/50 000[4]。自从第一次报告肌管性肌病以来[1],已经记录了数百例[8,14]。在中国,这种疾病的发病率尚不清楚。据查询这是中国第 1 例这种疾病的病例报告。由于异常肌纤维类似于早期胎儿肌管的肌纤维,提示该疾病可能是一种肌纤维发育障碍。X-连锁的肌管型肌病通常与严重的病程有关,导致患者死亡。男性 *MTM1* 基因突变患者的临床特征基本一致,表现为张力过低、全身肌肉无力、自主呼吸减少,多诊断为新生儿窒息。产前最常见的症状是胎儿运动减少和羊水过多。XLMTM 的诊断通常依赖于受影响男性肌肉活检的组织病理学特征。特征性肌肉活检显示细胞核中心有大量小而圆的肌纤维。引起 XLMTM 最常见的原因是无义、移码和剪接位点变异。大多数患者从出生开始就需要机械通气。目前尚无治疗这种疾病的方法。治疗方法主要是支持性和/或康复性治疗,需要采取多学科方法。在一些现有的研究中,受影响的男性在 18 个月内有 50%的死亡风险,约 75%的危重新生儿在出生后的最初几周或几个月内死于呼吸功能不全。

先天性肌张力减退在新生儿期并不少见,需要对其真正原因进行全面评估。因为大多都存在遗传基础,因此这也与复发风险相关。由于大多数先天性肌张力减退的婴儿可能无法存活很长时间,因此需要对这些新生儿进行快速评估。正如我们所报道的案例一样,一个家庭只有在一个或多个新生儿死亡后才寻找真正的病因。

由于肌管肌病相关 *MTM1* 基因突变的遗传模式为 X 连锁隐性遗传,如果母亲携带有致病基因,在再次怀孕期间男孩有 50%的致病风险,因此建议携带有致病基因且家族中有此先例者的母亲应进行产前遗传咨询和产前诊断。

参考文献:

[1] SPIRO A J, SHY G M, GONATAS N K. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy [J]. Arch Neurol, 1966, 14(1): 1-14.

[2] LAPORTE J, BIANCALANA V, TANNER S M, et al. *MTM1* mutations in X-linked myotubular myopathy [J]. Hum Mutat, 2000, 15(5): 393-409.

[3] LAPORTE J, GUIRAUD-CHAUMEIL C, TANNER S M, et al. Genomic organization of the *MTM1* gene implicated in X-linked myotubular myopathy [J]. Eur J Hum Genet, 1998, 6(4): 325-330.

[4] MCENTAGART M, PARSONS G, BUJ-BELLO A, et al. Genotype-phenotype correlations in X-linked myotubular myopathy [J]. Neuromuscul Disord, 2002, 12(10): 939-946.

[5] FELICE K J, WHITAKER C H, WU Q. Whole exome sequencing discloses a pathogenic *MTM1* gene mutation and ends the diagnostic odyssey in an older woman with a progressive and seemingly sporadic myopathy: case report and literature review of *MTM1* manifesting female carriers [J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(4): 339-345.

[6] JEANNET P Y, BASSEZ G, EYMARD B, et al. Clinical and histologic findings in autosomal centronuclear myopathy [J]. Neurology, 2004, 62(9): 1484-1490.

[7] BITOUN M, ROMERO N B, GUICHENEY P. Mutations in dynamin 2 cause dominant centronuclear myopathy [J]. Med Sci (Paris), 2006, 22(2): 101-102.

[8] WALLGREN-PETTERSSON C, THOMAS N S. Report on the 20th ENMC sponsored international workshop: myotubular/centronuclear myopathy [J]. Neuromuscul Disord, 1994, 4(1): 71-74.

[9] WALLGREN-PETTERSSON C, CLARKE A, SAMSON F, et al. The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies [J]. J Med Genet, 1995, 32(9): 673-679.

[10] THOMAS N, WALLGREN-PETTERSSON C. X-linked myotubular myopathy. 33rd ENMC International Workshop Soest. The Netherlands, 9-11 June 1995[J]. Neuromuscul Disord, 1996, 6(2): 129-132.

[11] BIJARNIA S, PURI R D, JAIN M, et al. Mutation studies in X-linked myotubular myopathy in three Indian families [J]. Indian J Pediatr, 2010, 77(4): 431-433.

[12] JEON J H, NAMGUNG R, PARK M S, et al. X-linked myotubular myopathy in a family with two infant siblings: a case with *MTM1* mutation[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(3): 547-550.

[13] HORTOBÁGYI T, SZABÓ H, KOVÁCS KS, et al. X-linked myotubular myopathy: report of a case with novel mutation[J]. J Child Neurol, 2007, 22(4): 447-451.

[14] LEE I C, SU P H, CHEN J Y, et al. Congenital myotubular myopathy with a novel *MTM1* gene mutation in a premature infant presenting with ventilator dependency and intrahepatic cholestasis [J]. J Child Neurol, 2012, 27(1): 99-104.

[15] HAN Y M, KWON K A, LEE Y J, et al. X-linked recessive myotubular myopathy with *MTM1* mutations [J]. Korean J Pediatr, 2013, 56(3): 139-142.

（编辑:曾敏莉）

（收稿日期:2021-06-02　修回日期:2021-09-25）

《儿科药学杂志》投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。