

文章编号:1003-2754(2025)05-0470-03

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0088

无明显呼吸功能不全的HMERF 1例报告并文献复习

韩 叶, 魏晓晶, 孙 慧, 金睿珂, 于雪凡

摘要: 遗传性肌病伴早期呼吸衰竭(HMERF)是一种由 *TTN* 基因 A-band 变异导致的 *TTN*-相关肌病,具有标志性临床、病理特点及典型骨骼肌受累模式。本文报道1例43岁男性,进行性四肢远端无力3年。最初表现为双足上抬困难,1年后双手背伸费力,但是一直未出现呼吸困难症状。既往史无特殊,父母体健,否认遗传病家族史。查体垂腕,双小腿胫前肌明显萎缩,下肢近端肌力Ⅳ级,远端肌力Ⅱ级。实验室检查:肌酸激酶:375 U/L(50~310),肌电图显示双侧胫前肌、右手伸指总肌呈肌源性损伤。肌肉MRI出现半腱肌单独受累,重度脂肪化,小腿前侧肌肉明显脂肪化。先证者的肌肉活检显示肌膜下“项链”式胞质体以及NADH酶学染色下的“擦除”现象。心电图、心脏彩超未见异常。先证者的外显子组测序发现 *TTN* 基因 c. 95358C>G, p. Asn31786Lys 错义变异。Sanger测序证实了先证者父母均无该变异,属于新发突变。

关键词: 呼吸费力; 镶边空泡; 远端无力; *TTN* 基因

中图分类号:R746;R596 **文献标识码:**A

Hereditary myopathy with early respiratory failure without predominant respiratory insufficiency: A case report and literature review HAN Ye, WEI Xiaojing, SUN Hui, et al. (Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Hereditary myopathy with early respiratory failure is a titin (*TTN*)-related myopathy caused by mutations in the A-band of the *TTN* gene. This condition is characterized by distinctive clinical and pathological features, as well as a typical skeletal muscle involvement pattern. We report a 43-year-old male patient with progressive distal limb weakness over the past three years. The initial symptom was difficulty in lifting both feet, followed by difficulty in extending the dorsum of both hands one year later. However, the patient never experienced dyspnea. The patient's past medical history was unremarkable, and there was no family history of inherited diseases. His parents were healthy. Physical examination revealed wrist drop and noticeable atrophy of the tibialis anterior in both calves. Muscle strength in the lower limbs was graded at 4 for proximal muscles and 2 for distal muscles. Laboratory tests showed a creatine kinase level of 375 U/L (normal range: 50~310). Electromyography revealed myogenic injury in the bilateral tibialis anterior and the right extensor digitorum communis. Magnetic resonance imaging of the muscles showed isolated involvement of the semitendinosus muscle with severe fatty infiltration, along with significant fatty degeneration of the anterior calf muscles. Muscle biopsy of the proband showed subsarcolemmal “necklace-like” cytoplasmic bodies and the “erasure” phenomenon on NADH enzyme histochemistry. Both electrocardiogram and echocardiography showed no abnormalities. Exome sequencing of the proband identified a missense mutation in the *TTN* gene, c. 95358C>G, p. Asn31786Lys. Sanger sequencing confirmed that the mutation was absent in both parents of the proband, indicating a de novo mutation.

Key words: Weak breathing; Rimmed vacuole; Distal weakness; *TTN* gene

遗传性肌病伴早期呼吸衰竭(hereditary myopathy with early respiratory failure is a titin, HMERF)的特点是近端和/或远端肌无力,以及早期严重的呼吸肌功能不全^[1]。在HMERF中,呼吸衰竭可能是一个肢体功能良好的成人患者的早期表现,这在其他遗传性肌病中并不常见^[2]。报道显示,在疾病早期,半腱肌、闭孔肌和小腿前外侧肌群的脂肪变性为典型MRI表现^[3,4]。肌肉组织病理学显示肌膜下胞质体,镶边空泡,包涵体以及NADH酶学染色下的“擦除”现象。目前多数报告的HMERF患者在出现肌无力症状时即有呼吸功能不全症状。本文

报道1例HMERF患者早期无呼吸困难症状,并做相关文献复习。

1 病例资料

1.1 一般资料 患者,男,43岁。3年前出现双下肢远端无力,最初表现为足跟站立困难,肌无力

收稿日期:2025-01-17;修订日期:2025-04-25

基金项目:吉林省卫生人才专项项目(JLSWSRCZX2025-021);吉林省自然科学基金项目(YDZJ202401454ZYTS)

作者单位:(吉林大学白求恩第一医院神经内科,吉林 长春 130021)

通信作者:于雪凡,E-mail:xuefan@jlu.edu.cn

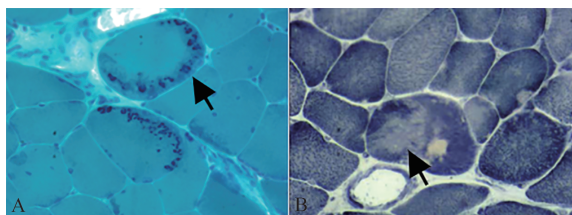
向近端进展,逐渐蹲起困难,爬楼梯费力,双下肢萎缩。1年前双手背伸无力,持物困难,逐渐出现穿衣笨拙,但可独立进行日常生活活动。既往史无特殊,家族史阴性,父母非近亲。体格检查:垂腕,双手伸直困难(见图1A),双侧肩胛肌萎缩,双侧胫前肌明显萎缩(见图1B)。双侧上肢近端肌力Ⅳ级;双手背屈Ⅲ级;双手握力Ⅳ级;髋外展肌Ⅳ级;髋屈肌和伸肌为Ⅳ级;膝关节伸、屈肌Ⅳ级;足跖屈肌和背屈肌Ⅱ级。



A: 双手背伸无力,双手手指伸直困难;B: 双侧胫前肌明显萎缩。

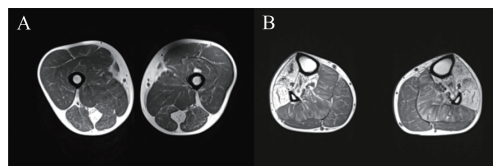
图1 患者疾病图像

1.2 检查 心电图、心脏彩超未见明显异常。血清肌酸激酶:375 U/L。肺功能FVC%:82%。肌电图:上下肢运动和感觉传导速度正常,CMAP波幅降低,双侧胫前肌,右侧伸指总肌,三角肌MUP时限偏窄,伴波幅降低,呈肌源性损害表现。静息未见纤颤电位及正锐波。左侧三角肌病理:大量肌纤维被脂肪组织替代,残留肌纤维大小不一,未见明显变性、坏死及再生肌纤维。可见轻度核内移。Gomri染色可见“项链”式胞质体,NADH酶学染色可见擦除样改变(见图2)。骨骼肌核磁:在大腿水平,半腱肌单独受累,重度脂肪化;小腿前侧肌肉明显脂肪化(见图3)。在获得知情同意后,对患者及其父母的基因进行全外显子测序,发现TTN基因在343号外显子处一个错义突变c. 95358C>G,导致天冬酰胺被赖氨酸取代(p. Asn31786Lys),父母均未发现此变异,属于新发突变(见图4)。



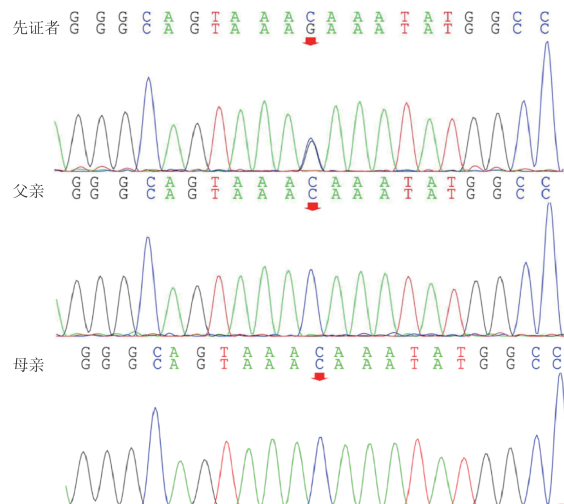
A: 部分肌纤维膜下可见“项链”式胞浆体(Gomri染色×200);B: 部分肌纤维内擦除样改变(NADH染色,×200)。

图2 骨骼肌病理



A: 双大腿半腱肌重度脂肪化;B: 双小腿前外侧室重度脂肪化,比目鱼肌轻度脂肪化。

图3 患者双下肢骨骼肌核磁T₁W序列



先证者:TTN基因:c. 95358C>G。父母均未发现该变异。

图4 外显子测序

1.3 诊断与鉴别诊断 患者以四肢远端肌无力为主,进行性加重,血清CK轻度增高,肌电图示肌源性损害,骨骼肌病理可见“项链”式胞质体及擦除样改变。本例患者根据临床特点和病理线索诊断为远端肌病。患者下肢MRI大腿仅出现半腱肌脂肪化,小腿前侧室肌群脂肪化明显。根据下肢肌肉MRI特点考虑为HMERF、Desmin肌病或胫骨肌营养不良(tibial muscular dystrophy, TMD)可能。采集外周血后行全外显子测序并经一代测序验证结果:TTN(NM_001267550)c. 95358C>G,定性为该致病性突变,已在HMERF家系中明确报道^[5],该变异位于A-band区,最终通过分子诊断确诊为HMERF。

1.4 治疗 患者静点左卡尼汀,口服中药、艾地苯醌、辅酶Q10治疗。

1.5 治疗结果、随访及转归 患者出院后3个月随访,自觉偶有轻微喘憋感,其他症状未见明显变化。

2 讨论

HMERF呈常染色体显性遗传,通常在成年期发病。本病例家系中,家系验证显示患者父母不具有该突变,判断该突变为新生突变(de novo突变),为致病性突变。

HMERF临床累及远端或近端肌群,表现为足背屈无力,双手指伸肌和下肢近端肌无力。除骨骼肌受累外,呼吸肌受累最具特异性,可发生在骨骼肌无力之前、同时或随疾病进展出现^[3]。呼吸功能不全常为早期表现,这在其他遗传性肌病中并不常见。既往报道的HMERF患者多数在肌无力初期便出现呼吸功能不全,小部分患者随着病情的发展逐渐进展为呼吸衰竭。Palmio等^[6]对19例基因诊断明确的HMERF患者的呼吸功能进行分析,发现呼吸功能不全的平均发病年龄为50.3岁(30~68岁)。

*TTN*基因位于人类第2号染色体(2q31.2),A-band位于*TTN*基因的中部,编码肌联蛋白的刚性部分,主要与肌球蛋白纤维相互作用,该区域的突变与多种肌肉疾病相关,在344号外显子变异的20多个家系中,确诊时尚无呼吸症状出现的患者占24%。本研究为先证者就诊年龄为43岁,否认胸闷、气促等症状,在吉林大学第一医院对其进行了肺功能检测,FVC%值为82%,故本研究中的HMERF患者不伴有呼吸功能不全,但最终能否发展为呼吸衰竭,这有待于我们随诊密切关注患者呼吸状态。值得注意的是,Pfeffer等^[5]报道的患者中,携带该变异的患者(39岁)呼吸功能亦是正常的。该基因型是否会引起相对较轻的呼吸表型尚需进一步研究。

HMERF的典型病理学特征包括:镶边空泡,胞质体,擦除样肌纤维。常规检查可能不易发现,因为胞质体和边缘空泡只存在于部分肌纤维中。本例患者肌活检突出的病理表现是“项链”式胞质体,NADH染色可见“擦除”肌纤维。上述病理特点符合HMERF。

HMERF典型的肌肉受累模式为双大腿半腱肌选择性受累,双小腿前群明显脂肪化^[1,7]。同样的肌肉受累也见于TMD及Desmin肌病,不同的是,TMD双大腿后群肌肉均可出现脂肪化改变^[8],而Desmin肌病大腿股薄肌、缝匠肌会有受累。

与HMERF类似的遗传性肌病包括肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)、肌原纤维肌病(myofibrillar myopathy, MFM)、杆状体肌病等,这些肌病都是近端肌肉受累,表现为近端肌无力,部分累及呼吸肌,在肌病的发展过程中可能伴随呼吸困难^[9]。实验室检查LGMD、MFM和杆状体肌病均可导致CK升高,区别在于LGMD的CK水平通常显著升高、MFM的CK水平轻度至中度升高、杆状体肌病的CK水平通常正常或轻度升高。影像学肌肉核磁3种肌病均可出现肌肉脂肪浸润,提示慢性肌肉退化和纤维脂肪替代。肌肉活检LGMD主要表现为肌纤维的坏死和再生,MFM主要表现为肌纤维内出现肌原纤维聚集,杆状体肌病主要表现为杆状体结构。HMERF的诊断要注意与这些的鉴别,早期

呼吸衰竭和典型的病理特征是其区别于其他肌病的关键特征。

本病例40岁出现双侧下肢远端无力,主要表现为脚跟站立困难。肌肉病理中可见“项链”式胞浆体和擦除样改变。骨骼肌核磁:双大腿半腱肌及双小腿前群明显脂肪化。经二代测序及Sanger验证最终确定*TTN*基因致病突变c. 95358C>G (p. Asn31786 Lys)。HMERF并不罕见,在世界范围内均有报道,但仍存在诊断不足。诊断过程复杂,结合近期研究显示,部分患者因肌无力就诊时可能并无呼吸功能不全症状以及显性家族史。

伦理学声明:患者已签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:韩叶负责论文设计、数据收集、撰写论文;魏晓晶负责文献收集、指导撰写论文、参与部分结果分析;孙慧负责数据验证、论文修改;金睿珂负责论文修改、图表审核;于雪凡负责拟定写作思路、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Pfeffer G, Povitz M, Gibson GJ, et al. Diagnosis of muscle diseases presenting with early respiratory failure [J]. *J Neurol*, 2015, 262(5): 1101-1114.
- [3] 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.
- [4] Tasca G, Udd B. Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF): Still rare, but common enough [J]. *Neuromuscul Disord*. 2018, 28(3): 268-276.
- [5] Pfeffer G, Barresi R, Wilson IJ, Hardy SA, 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.
- [6] Palmio J, Leonard-Louis S, Sacconi S, et al. Expanding the importance of HMERF titinopathy: new mutations and clinical aspects [J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 680-690.
- [7] 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.
- [8] Lillback V, Savarese M, Sandholm N, et al. Long-term favorable prognosis in late onset dominant distal titinopathy: Tibial muscular dystrophy [J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(4): 1080-1088.
- [9] 郑洁, 徐晓薇, 张新杰, 等. 一个2A型肢带型肌营养不良家系CAPN3基因的突变分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(4): 314-316.

引证本文:韩叶,魏晓晶,孙慧,等. 无明显呼吸功能不全的HMERF 1例报告并文献复习 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(5): 470-472.