

· 病例报告 ·

MUSK 基因突变致先天性肌无力综合征 1 例

宁俊杰 陈华友 李雪梅

643000 四川省自贡市第一人民医院 PICU

通信作者: 宁俊杰, Email: 196425984@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.015

【关键词】肌无力综合征, 先天性; 突变; MUSK 基因

A case of congenital myasthenic syndrome caused by MUSK gene mutation Ning Junjie, Chen Huayou, Li Xuemei

Pediatric Intensive Care Unit, Zigong First People's Hospital, Sichuan Province, Zigong 643000, China

Corresponding author: Ning Junjie, Email: 196425984@qq.com

【Key words】Myasthenic syndrome, congenital; Mutation; MUSK gene

先天性肌无力综合征(congenital myasthenic syndromes, CMS)是一组因基因缺陷所致的神经肌肉接头功能障碍性疾病,大多数CMS源自肌肉乙酰胆碱受体缺陷,其次最常见的原因是终板发育和维持缺陷,而突触前蛋白突变、突触基膜相关蛋白突变或蛋白糖基化缺陷亦可引起CMS^[1]。此病可发生在任何年龄段,新生儿期也可发病,英国一项研究显示18岁以下儿童CMS患病率为9.2例/100万,无性别差异^[2-3]。据目前文献报道,CMS多为常染色体隐性遗传,仅慢通道综合征为常染色体显性遗传^[4],迄今已明确20个致病基因^[5]。在全球CMS患者中,仅有20例患者被鉴定出存在MUSK突变^[6]。本文介绍一例中国CMS男性婴儿的临床、分子特征,为临床诊治提供参考。

临床资料 患者男,5月龄,因“生后四肢松软、活动量下降5个月,咳嗽1个月,加重伴发热7 d+”于2019年9月5日就诊于四川省自贡市第一人民医院。曾诊断为“脑性瘫痪”,但生后无窒息史,外院头颅MRI及脑电图亦无异常,生后即康复治疗,但至今仍不能抬头、竖颈、翻身。父亲体健,母亲不能承受重物,间断双下肢无力,休息后可缓解,未进一步诊治。父母非近亲结婚。入院查体:发育正常,营养中等,神志清楚,双侧瞳孔等大等圆,直径约3 mm,对光反射正常。咽充血,胸廓双侧对称,无局部隆起或凹陷,呼吸急促、规则,可见明显三凹征,双肺呼吸音粗,可闻及中量粗湿啰音和大量痰鸣音。心腹查体无特殊。颈部力弱,双上肢肌力Ⅲ级,双

下肢肌力Ⅱ级,四肢腱反射消失,肌张力明显减低。入院后辅助检查:肌酶谱正常,乙酰胆碱受体抗体、骨骼肌受体络氨酸激酶抗体、连接素抗体、兰尼碱受体钙释放通道抗体阴性。新斯的明试验阴性。胸部CT:右肺上叶后段实变,双肺见斑片、絮状密度增高影,以右肺上叶及下叶为主,病变边缘模糊,右肺上叶及下叶部分支气管显示欠佳。床旁肌电图提示神经源性损害(图1),重复神经电刺激提示波幅递减现象(图2)。患儿气促明显,入院后予以有创呼吸机辅助通气,并予以头孢哌酮钠舒巴坦钠联合万古霉素抗感染,丙种球蛋白2 g/kg联合甲强龙15 mg/kg冲击,并行支气管镜肺泡灌洗治疗。支气管镜镜检查结果仅提示气管支气管内膜炎,未见气道畸形。在父母签署知情同意后,取患儿腓肠肌做病理活检,光镜下HE染色可见散在肌纤维萎缩,未见炎性浸润或营养不良改变。住院10 d后患儿肺部湿啰音明显减少,复查双肺CT炎症明显吸收,但患儿四肢无力症状仍无改善,反复脱机试验均失败。住院14 d后家属要求出院,拔管后患儿次日死亡。

本研究通过我院伦理委员会批准,患儿监护人签署知情同意后完善遗传性神经肌肉病相关基因检测。9月29日基因结果示MUSK基因外显子10存在c.1356T > A(p.His452Gln)杂合变异,平均测序深度184x,该变异未收录于人类基因突变数据库(human gene mutation database, HGMD),健康人群中无突变频率数据。根据美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and

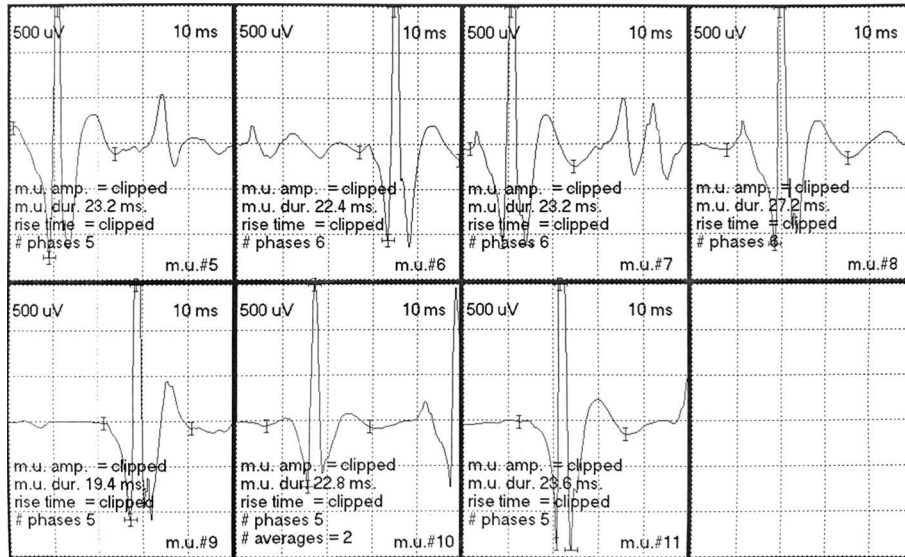


图1 肌电图提示神经源性损害

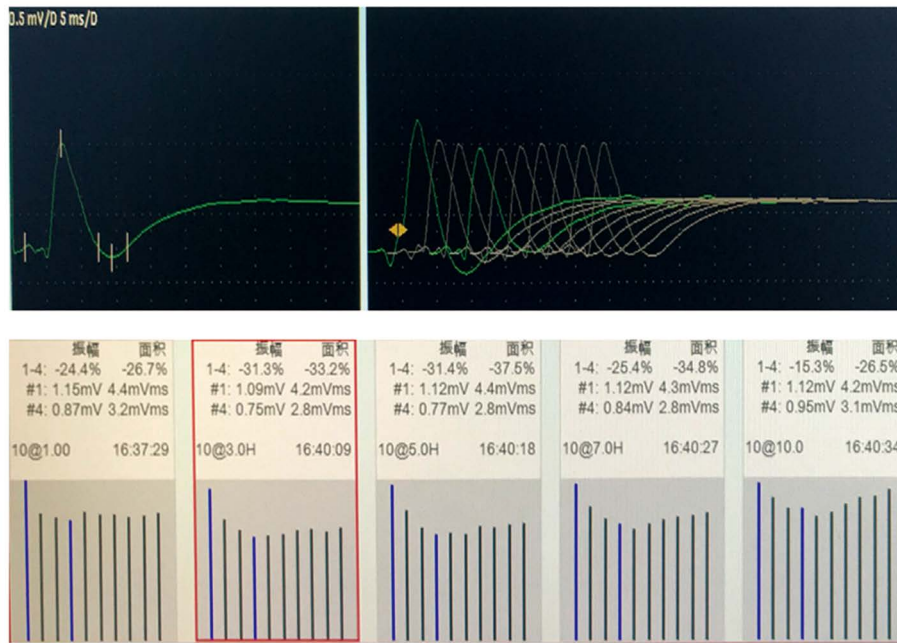
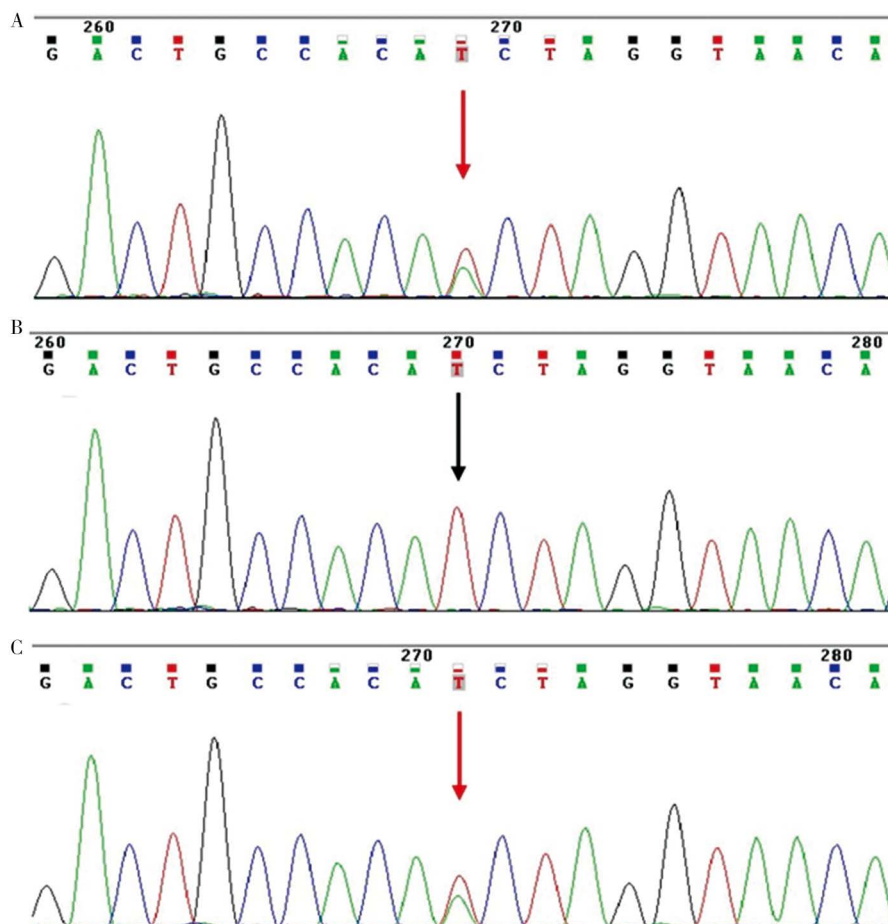


图2 重复神经电刺激提示波幅递减现象

Genomics, ACMG)遗传变异分类标准指南, c.1356T>A 变异为临床意义未明变异, 支持致病证据: 中等PM2, 在ESP数据库、千人数据库、ExAC数据库中健康对照人群中未发现的变异(或隐性遗传病中极低频位点)。家系分析表明, 受检者母亲存在 c.1356T>A (p.His452Gln) 杂合变异, 父亲为野生型(图3), 经文献复习, 该突变CMS相关。最后结合病史、查体及辅助检查结果考虑为MUSK基因突变所致CMS。

讨论 MUSK基因突变所致CMS非常罕见, 于2004年进行了首次报道, 基因分析确定了两个异源等位基因突变, 一个移码突变(c.220insC)和一个错

义突变(V790M)。肌肉活检显示突触前和突触后神经肌肉接头结构异常, 乙酰胆碱受体(AChR) ε 亚基和MUSK表达严重降低。错义突变不会影响MUSK催化酶活性, 但会降低MUSK的表达和稳定性, 从而导致凝集素依赖性AChR聚集减少, 这是神经肌肉接头形成中的关键步骤。在电穿孔的小鼠肌肉中, 错义突变的过表达在一周内引起了类似于患者肌肉活检的表型, 即突触AChR严重降低和轴突异常生长。这些结果强烈表明在其他等位基因上存在无效突变的情况下, 错义突变是导致患者突触变化的原因^[7-8]。另一项研究表明MUSK基因突变影响



注: A 患儿在染色体位置Chr9: 113538239存在杂合突变, MUSK, c.1356T > A(箭头); B 患儿父亲在染色体Chr9: 113538239位置为野生型(箭头); C 患儿母亲在染色体位置Chr9: 113538239存在杂合突变, MUSK, c.1356T > A(箭头)

图3 先天性肌无力综合征患儿及其父母基因测序图

MUSK和Dok-7(一种必需的细胞内结合蛋白)之间的正常相互作用并损害MUSK磷酸化过程^[9]。至今为止,全世界报道的MUSK基因突变患者均起病于3岁之前,有6例在新生儿期发病,除了面部无力、眼睑下垂和眼肌麻痹等常见临床表现外,也记录了对溴吡斯的明无反应、喘鸣/声带麻痹及需要通气支持的临床表现,这些症状尤其在新生儿期和感染期间尤为明显,其中有6例患者甚至出现了延髓肌受累表现^[10]。

该患儿出生后即有明显的肌无力表现,既往肌电图示肌源性损害,复查肌电图为神经源性损害,出现此种改变原因考虑为疾病晚期患儿出现了神经退行性变和神经再生,使得肌电图检查出现神经源性损害;加之患儿重复神经电刺激提示波幅递减现象,头颅MRI提示正常,多次肌酸激酶检查均正常,肌肉活检无特异性,常见的重症肌无力相关抗体阴性,新斯的明试验阴性,予以丙种球蛋白及甲

强龙冲击治疗后症状无缓解,临床排除重症肌无力、肌营养不良、炎性肌病可能,完善遗传性神经肌肉病相关基因检测提示MUSK基因突变,位点位于c.1356T > A,未见先天性肌病相关基因突变,最终结合病史、查体及辅助检查考虑诊断为MUSK基因突变所致CMS。

CMS基因报道常为纯合子或复合杂合突变所致,本例报道的患儿为常染色体隐性遗传单点杂合突变,其遗传模式不符合常染色体显性遗传模式,亦难以用常染色体隐性遗传来解释。但目前Bastos等^[11]报道了1例仅影响1个等位基因单一杂合突变DOK7位点c.1378dup的CMS患者。另一项COLQ基因突变致终板乙酰胆碱酯酶缺乏杂合子携带者存在家族先天性上睑下垂症状,表现出显性负效应现象^[12]。Yeung等^[13]研究发现即使在同胞之间存在同一基因突变,肌无力程度也可能存在轻重差异,显示致病变异对不同携带者的影响程度是不尽相同的,额

外的修饰因子或者环境因素的存在可能参与其中。患儿与其母亲基因型相同而肌无力表现不同可用上述说法来解释。

尽管基因诊断目前已取得了巨大进步,但大多数罕见的遗传疾病,包括大多数神经肌肉疾病至今尚无有效的基因疗法。与自身免疫性重症肌无力不同,免疫调节剂对CMS无效,临床上可选用乙酰胆碱酯酶抑制剂(主要是溴吡斯的明)、 β 肾上腺素能药物(沙丁胺醇)和开放通道阻断剂(氟西汀、奎尼丁)作为一线治疗药物^[14-15]。

综上所述, MUSK 基因常染色体隐性遗传单点杂合突变可能导致 CMS, c.1356T > A 可能是新发现的致病突变。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写、数据收集、文献调研与整理为宁俊杰, 案例提供为陈华友、李雪梅、宁俊杰

参 考 文 献

- [1] Engel AG, Shen XM, Selcen D, et al. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 420-434. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70201-7.
- [2] Middleton LT. Congenital myasthenic syndromes 34th ENMC international workshop, 10-11 June 1995 [J]. *Neuromuscular Disord*, 1996, 6(2): 133-136. DOI: 10.1016/0960-8966(95)00037-2.
- [3] Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, et al. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia[J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99(6): 539-542. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304788.
- [4] Nicole S, Azuma Y, Bauché S, et al. Congenital myasthenic syndromes or inherited disorders of neuromuscular transmission: recent discoveries and open questions[J]. *J Neuromuscular Dis*, 2017, 4(4): 269-284. DOI: 10.3233/JND-170257.
- [5] Aharoni S, Sadeh M, Shapira Y, et al. Congenital myasthenic syndrome in Israel: genetic and clinical characterization[J]. *Neuromuscular Disord*, 2017, 27(2): 136-140. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.11.014.
- [6] Owen D, Töpf A, Preethish-Kumar V, et al. Recessive variants of MuSK are associated with late onset CMS and predominant limb girdle weakness [J]. *Am J Med Genet*, 2018, 176(7): 1594-1601. DOI: 10.1002/ajmg.a.38707.
- [7] Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A, et al. MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(24): 3229-3240. DOI: 10.1093/hmg/ddh333.
- [8] Gautam M, DeChiara TM, Glass DJ, et al. Distinct phenotypes of mutant mice lacking agrin, MuSK, or rapsyn[J]. *Dev Brain Res*, 1999, 114(2): 171-178. DOI: 10.1016/S0165-3806(99)00013-9.
- [9] Maselli RA, Arredondo J, Cagney O, et al. Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok-7 interaction [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(12): 2370-2379. DOI: 10.1093/hmg/ddq110.
- [10] Giarrana ML, Joset P, Sticht H, et al. A severe congenital myasthenic syndrome with "dropped head" caused by novel MUSK mutations[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(4): 668-673. DOI: 10.1002/mus.24687.
- [11] Bastos P, Barbosa R, Fernandes M, et al. A late-onset congenital myasthenic syndrome due to a heterozygous DOK7 mutation[J]. *Neuromuscular Disord*, 2020. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.02.009.
- [12] Schreiner F, Hoppenz M, Klaeren R, et al. Novel COLQ mutation 950delC in synaptic congenital myasthenic syndrome and symptomatic heterozygous relatives[J]. *Neuromuscular Disord*, 2007, 17(3): 262-265. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.11.010.
- [13] Yeung WL, Lam CW, Ng PC. Intra-familial variation in clinical manifestations and response to ephedrine in siblings with congenital myasthenic syndrome caused by novel COLQ mutations[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(10). DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03663.x.
- [14] Lee M, Beeson D, Palace J. Therapeutic strategies for congenital myasthenic syndromes[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1412(1): 129-136. DOI: 10.1111/nyas.13538.
- [15] Farmakidis C, Pasnoor M, Barohn RJ, et al. Congenital myasthenic syndromes: a clinical and treatment approach[J]. *Curr Treat Option Neurol*, 2018, 20(9): 36. DOI: 10.1007/s11940-018-0520-7.

(收稿日期: 2020-01-27)

(本文编辑: 赵金鑫)