doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2501068

论著·临床研究

# *MTM1*基因变异致5例新生儿中央核肌病的临床及遗传学分析

谢添[1]　葛佳静[1]　张子明[1]　吴鼎文[2]　许燕萍[1]　施丽萍[1]　马晓路[1]　陈正[1]

（1.浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，浙江杭州　310052；2.浙江大学医学院附属儿童医院遗传与代谢科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，浙江杭州　310052）

［摘要］**目的**　总结分析新生儿中央核肌病的临床表现及基因突变特点。**方法**　回顾性分析2020年1月—2024年8月在浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护室住院并明确诊断的5例中央核肌病新生儿的临床资料。包括性别、胎龄、出生体重、Apgar评分、临床表现、肌酸激酶、肌电图、基因检测结果及患儿结局等。**结果**　5例男性患儿均存在生后窒息复苏史，临床表现为肌张力减退、肌无力、呼吸衰竭，其中2例患儿存在吞咽功能障碍。肌酸激酶检测3例正常，2例轻度升高。3例患儿进行了肌电图检查，其中2例提示肌源性损害。5例患儿均通过基因检测明确为*MTM1*基因突变，包括2例无义突变、3例错义突变，其中1例变异位点既往未见报道。4例突变遗传自母亲，1例为新发突变。5例患儿治疗后病情无改善，撤机失败，最终放弃治疗后死亡。**结论**　*MTM1*基因突变所致的中央核肌病临床表型严重，预后不良。出生后存在肌张力减退、肌无力的患儿应考虑该疾病，并尽早完善基因检测以明确诊断。　［中国当代儿科杂志，2025，27（9）：1071-1075］

［关键词］中央核肌病；*MTM1*基因；新生儿

## Clinical and genetic features of 5 neonates with centronuclear myopathy caused by *MTM1* gene variation

*XIE Tian, GE Jia-Jing, ZHANG Zi-Ming, WU Ding-Wen, XU Yan-Ping, SHI Li-Ping, MA Xiao-Lu, CHEN Zheng. Department of Neonatal Intensive Care Unit, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine/National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China (Chen Z, Email: chenz@zju.edu.cn)*

**Abstract: Objective**　To study clinical manifestations and gene mutation features of neonates with centronuclear myopathy. **Methods**　A retrospective analysis was conducted on the medical data of 5 neonates with centronuclear myopathy diagnosed in the Neonatal Intensive Care Unit of Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine from January 2020 to August 2024. The data included gender, gestational age, birth weight, Apgar score, clinical manifestations, creatine kinase level, electromyography, genetic testing results and the outcomes of the infants. **Results**　All 5 male neonates had a history of postpartum asphyxia and resuscitation. They all presented with hypotonia, myasthenia, and respiratory failure; two neonates also had swallowing dysfunction. Of the five neonates, three had normal creatine kinase levels, while two had slightly elevated levels. Electromyography was performed for three neonates, among whom two had myogenic damage. *MTM1* gene mutations were identified by genetic testing in all five neonates, including two nonsense mutations and three missense mutations, among which one variant had not been previously reported. Four mutations were inherited from the mother, and the other one was a *de novo* mutation. The five neonates showed no clinical improvement following treatment, failed weaning from mechanical ventilation, and ultimately died after withdrawal of life-sustaining therapy. **Conclusions**　Centronuclear myopathy caused by *MTM1* gene mutation often has a severe phenotype and a poor prognosis, and it should be considered for neonates with hypotonia and myasthenia after birth. Genetic testing should be performed as soon as possible.

［收稿日期］2025-01-17；［接受日期］2025-07-24

［作者简介］谢添，男，硕士，主治医师。

［通信作者］陈正，男，主任医师。Email：chenz@zju.edu.cn。

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(9): 1071-1075]
**Key words:** Centronuclear myopathy; *MTM1* gene; Neonate

中央核肌病（centronuclear myopathy, CNM）是一组具有临床和遗传异质性的疾病，于1966年由Spiro等[1]首先报道。CNM的发病年龄及病情轻重因致病基因不同而各异，临床上主要表现为肌张力减低、肌无力、眼外肌麻痹、眼睑下垂、呼吸衰竭及吞咽功能障碍等。其典型病理特征为具有中央核的肌纤维比例明显增多，Ⅰ型纤维萎缩占优势，核周肌浆带放射状排列[2-4]。根据临床表现和遗传模式，CNM分为3类：（1）*DNM2*基因突变所致常染色体显性遗传；（2）*RYR1*、*BIN1*和*TTN*基因突变等引起的常染色体隐性遗传；（3）*MTM1*基因突变引起的X连锁隐性遗传[5]。其中*MTM1*突变所致CNM亦称为X连锁肌管性肌病（X-linked myotubular myopathy, XLMTM, OMIM#310400），此类CNM临床表型最重，发病最早，多于出生后1年内死亡，存活者约90%需要呼吸支持[6]。国外研究报道，XLMTM的发病率约为1/50 000[7]，在所有类型的CNM中占56.7%左右[8]，国内相关研究较少，尚无流行病学调查数据。本文总结了5例经基因检测明确诊断的新生儿CNM，分析其临床表现及遗传学特点，以提高对该疾病的认识。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

纳入2020年1月—2024年8月在浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护室住院治疗并经基因检测明确诊断为CNM的5例新生儿。

### 1.2 方法

1.2.1 临床资料收集　收集患儿临床资料进行总结分析，包括性别、胎龄、出生体重、Apgar评分、临床表现、肌酸激酶、肌电图、基因检测结果及患儿结局等。该研究经浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会批准（2024-IRB-0406），并豁免患儿家属知情同意。

1.2.2 基因检测　采集患儿及其父母外周血一同检测（trio模式），提取基因组DNA，利用序列捕获技术将全基因组外显子区域DNA捕获并富集后进行高通量测序，目标区域捕获覆盖度>99%，平均测序深度>180×，20×以上覆盖区间>99%。检测的高质量变异位点不再进行Sanger测序验证。测序结果依据美国医学遗传学和基因组学学院相关指南进行解读[9]。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

共纳入5例男性患儿，其中4例足月儿，1例晚期早产儿，出生体重为2 010~3 650 g，年龄为1~13 d。5例患儿均有出生后窒息复苏史。临床表现为呼吸衰竭、肌张力降低及肌无力，其中2例患儿存在吞咽功能障碍（病例1、3）。2例患儿肌酸激酶轻度升高（病例4、5），其余3例正常。3例患儿进行了肌电图检查，其中2例提示肌源性损害（病例3、4），另1例肌电图未提示异常。4例患儿行振幅整合脑电图检查，结果未见异常。5例患儿行头颅磁共振检查，其中3例存在颅内出血，另2例未见异常。5例患儿入院后均予呼吸机通气、鼻饲喂养等治疗，但肌张力减退和肌无力无改善，尝试撤机后患儿自主呼吸弱，反复撤机失败，最终放弃治疗后死亡。见表1。

### 2.2 基因检测结果

5例患儿基因检测均存在*MTM1*突变，分别位于3、4、8、12、13号外显子上，其中2例为无义突变，3例为错义突变。4例患儿的变异遗传自母亲，1例为新发突变（病例3）。4例患儿的突变位点已有文献报道[10-13]。病例1患儿的变异位点既往未见报道，依据指南评估为可能致病（PVS1+PM2）。其具体依据为：对患儿及其父母进行家系全外显子组测序，检测到患儿*MTM1*基因有1个半合子突变，第1 462号核苷酸由腺嘌呤A变为胸腺嘧啶T（c.1462A>T），导致氨基酸发生无义突变（p.Arg488*）；该变异可能导致基因功能丧失（PVS1），在GnomAD正常人群数据库中未检索到该变异（PM2）。见表2。

表 1　5 例 CNM 患儿的临床资料

| 病例 | 年龄(d) | 胎龄(周) | 出生体重(g) | Apgar 评分(1 min, 5 min) | 临床表现 | 肌酸激酶(U/L)* | 肌电图 | 胆汁淤积/肝功能异常 | 振幅整合脑电图 | 头颅磁共振成像 | 结局 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | $37^{+2}$ | 2 310 | 3, 5 | 呼吸衰竭、肌张力减低、吞咽功能障碍 | 92 | 未做 | 无 | 未做 | 未见异常 | 死亡 |
| 2 | 13 | $36^{+5}$ | 2 010 | 4, 5 | 呼吸衰竭、肌张力减低、肌无力 | 33 | 未做 | 无 | 未见异常 | 脑室内积血 | 死亡 |
| 3 | 11 | $39^{+6}$ | 3 650 | 6, 7 | 呼吸衰竭、肌张力减低、肌无力、吞咽功能障碍 | 64 | 肌源性损害 | 无 | 未见异常 | 枕部少许硬膜下出血 | 死亡 |
| 4 | 3 | $40^{+5}$ | 3 120 | 2, 6 | 呼吸衰竭、肌张力减低、肌无力 | 347 | 肌源性损害 | 无 | 未见异常 | 顶枕部硬膜下出血 | 死亡 |
| 5 | 1 | 38 | 2 970 | 4, 6 | 呼吸衰竭、肌张力减低、肌无力 | 474 | 未见异常 | 无 | 未见异常 | 未见异常 | 死亡 |

注：*肌酸激酶参考值范围为 39~308 U/L。

表 2　5 例 CNM 患儿的基因变异信息

| 病例 | 基因 | 外显子 | 核苷酸改变 | 氨基酸改变 | 变异类型 | 致病性分析 | 变异来源 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | *MTM1* | exon13 | c.1462A>T | p.Arg488* | 无义突变 | 可能致病 | 母亲 |
| 2 | *MTM1* | exon12 | c.1262G>A | p.Arg421Gln | 错义突变 | 致病 | 母亲 |
| 3 | *MTM1* | exon4 | c.205C>G | p.Arg69Gly | 错义突变 | 致病 | 新发，父母未检出 |
| 4 | *MTM1* | exon8 | c.614C>T | p.Pro205Leu | 错义突变 | 致病 | 母亲 |
| 5 | *MTM1* | exon3 | c.85C>T | p.Arg29* | 无义突变 | 致病 | 母亲 |

## 3　讨论

*MTM1* 基因突变所致 CNM 是一种罕见的、危及生命的先天性肌病，为 X 连锁隐性遗传，男性患儿生后即可出现严重的肌张力减退和肌无力，四肢松软，常存在窒息复苏史，延髓受累可伴有吞咽功能障碍，呼吸衰竭是最常见的死亡原因。部分可表现为肌病面容，如面容狭长、高腭弓、眼睑下垂等，存活者远期可出现关节挛缩、脊柱侧弯[14-15]。少数男性患者症状较轻，甚至存活至成年方明确诊断[16]。本研究中 5 例男性患儿均在新生儿期起病，呈现严重的肌张力减退及肌无力，需呼吸机辅助通气，2 例患儿存在吞咽功能障碍，故入院后积极完善基因检测。女性携带者通常无症状，但有研究表明部分携带者女性会出现肌无力、疲劳及运动不耐受等症状，甚至类似男性患者的严重表型，这可能是由于 X 染色体失活所致[17-18]。CNM 患儿肌酸激酶水平通常在正常范围内或轻度升高，有助于区别先天性肌营养不良，而肌电图呈肌源性损害可鉴别于神经源性损害疾病[2, 19]。本研究 5 例患儿中有 2 例肌酸激酶轻度升高，其余 3 例正常，3 例肌电图检查中有 2 例提示肌源性损害，与文献所述相符。另据报道，XLMTM 患儿可出现胆汁淤积、转氨酶升高，甚至肝功能衰竭及严重出血而死亡，具体发病机制尚不清楚[20]。本研究中 5 例患儿均未见胆汁淤积及肝酶升高，可能与样本量小及患儿存活时间短有关。

CNM 的临床表现及预后与致病基因密切相关，而具有中央核的肌纤维亦非 CNM 特有的病理表现。随着二代测序技术的发展，CNM 的诊断越来越多地依靠基因检测。1996 年，Laporte 等[12] 发现 *MTM1* 基因为 CNM 的致病基因，该基因位于 Xq28 上，包含 15 个外显子，其编码的肌管蛋白是肌细胞分化所必需的一种蛋白酪氨酸磷酸酶。*MTM1* 基因变异的类型包括无义突变、移码突变、错义突变、剪接突变、缺失/插入等，有研究认为无义突变、移码突变、缺失/插入常与严重表型相关，而错义突变中约 45% 为轻中度表型[15, 21]。但本研究中 3 例错义突变和 2 例无义突变新生儿均表现为严重的肌无力、肌张力减退及呼吸衰竭且最终死亡，基因型–表型的相关性仍需大样本研究进一步证实。*MTM1* 基因变异多遗传自母亲，仅 10%~20% 为新发突变[18, 22]。本文纳入的 5 例患儿有 4 例突变遗传自母亲，1 例（病例 3）为新发突变，与既往研究结果相符。但该 4 例突变遗传自母亲的患儿，家长均否认家族内有类似疾病史或男性患儿死亡史。

CNM 目前尚无治愈方法，主要为对症支持，包括气管切开、呼吸机辅助通气，存在喂养困难的患儿需进行鼻饲或胃造瘘术，如发生脊柱侧弯、关节挛缩可通过手术矫正，患儿存活时间及生存质量与积极的干预措施直接相关。Abath 等[23]报道了 6 例 XLMTM，所有患者最终都需要进行气管切开术和胃造瘘术。德国的一项研究共纳入 13 例 XLMTM 患儿，其中 12 例需要通气支持，9 例接受了气管切开术，10 例进行了胃造瘘术[24]。而国内关于新生儿的病例报道，患儿均在放弃治疗后死亡[25-26]，可能与家长对于气管切开及胃造瘘术的接受度低且考虑到疾病预后差有关。此外，一些新的治疗策略正在临床试验阶段，包括口服药物吡斯的明、他莫昔芬、酶替代治疗，以及基因替代疗法等[27]。最近，国外一项针对 XLMTM 的多中心开放标签临床试验表明，基因替代治疗（AT132）能够明显改善患儿运动功能及减少呼吸机依赖，但因部分受试者出现严重的胆汁淤积及肝功能衰竭，目前该项研究被暂停[28]。本文中的 5 例患儿在入院后均予以积极的呼吸支持及鼻饲喂养等治疗，但病情无改善，家长放弃治疗后患儿死亡。

综上所述，*MTM1* 基因突变所致 CNM 的临床表型严重，预后差，出生后存在肌张力减退、肌无力的患儿应考虑到该疾病，并尽早完善基因检测。除常规支持性治疗外，最新的基因替代疗法有望改善 CNM 患儿的预后。

作者贡献声明：谢添负责数据分析、论文撰写；葛佳静、张子明、吴鼎文负责数据收集、整理和分析；许燕萍、施丽萍、马晓路、陈正负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

## ［参　考　文　献］

[1] Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK. Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy[J]. Arch Neurol, 1966, 14(1): 1-14. PMID: 4954227. DOI: 10.1001/archneur.1966.00470070005001.

[2] Reumers SFI, Erasmus CE, Bouman K, et al. Clinical, genetic, and histological features of centronuclear myopathy in the Netherlands[J]. Clin Genet, 2021, 100(6): 692-702. PMID: 34463354. PMCID: PMC9292987. DOI: 10.1111/cge.14054.

[3] Lawlor MW, Dowling JJ. X-linked myotubular myopathy[J]. Neuromuscul Disord, 2021, 31(10): 1004-1012. PMID: 34736623. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.08.003.

[4] 陈婷, 蒲传强, 汪茜, 等. 中央核肌病 16 例临床及病理特点[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 408-411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.06.012.

[5] Gineste C, Laporte J. Therapeutic approaches in different congenital myopathies[J]. Curr Opin Pharmacol, 2023, 68: 102328. PMID: 36512981. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102328.

[6] Beggs AH, Byrne BJ, De Chastonay S, et al. A multicenter, retrospective medical record review of X-linked myotubular myopathy: the recensus study[J]. Muscle Nerve, 2018, 57(4): 550-560. PMID: 29149770. PMCID: PMC5900738. DOI: 10.1002/mus.26018.

[7] Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy[J]. Orphanet J Rare Dis, 2008, 3: 26. PMID: 18817572. PMCID: PMC2572588. DOI: 10.1186/1750-1172-3-26.

[8] Vandersmissen I, Biancalana V, Servais L, et al. An integrated modelling methodology for estimating the prevalence of centronuclear myopathy[J]. Neuromuscul Disord, 2018, 28(9): 766-777. PMID: 30122513. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.06.012.

[9] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[10] de Gouyon BM, Zhao W, Laporte J, et al. Characterization of mutations in the myotubularin gene in twenty six patients with X-linked myotubular myopathy[J]. Hum Mol Genet, 1997, 6(9): 1499-1504. PMID: 9285787. DOI: 10.1093/hmg/6.9.1499.

[11] Penon M, Zahed H, Berger V, et al. Using exome sequencing to decipher family history in a healthy individual: comparison of pathogenic and population *MTM1* variants[J]. Mol Genet Genomic Med, 2018, 6(5): 722-727. PMID: 30047259. PMCID: PMC6160706. DOI: 10.1002/mgg3.405.

[12] Laporte J, Hu LJ, Kretz C, et al. A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast[J]. Nat Genet, 1996, 13 (2): 175-182. PMID: 8640223. DOI: 10.1038/ng0696-175.

[13] Tanner SM, Schneider V, Thomas NS, et al. Characterization of 34 novel and six known *MTM1* gene mutations in 47 unrelated X-linked myotubular myopathy patients[J]. Neuromuscul Disord, 1999, 9(1): 41-49. PMID: 10063835. DOI: 10.1016/s0960-8966(98)00090-x.

[14] Amburgey K, Tsuchiya E, de Chastonay S, et al. A natural history study of X-linked myotubular myopathy[J]. Neurology, 2017, 89(13): 1355-1364. PMID: 28842446. PMCID: PMC5649758. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004415.

[15] Annoussamy M, Lilien C, Gidaro T, et al. X-linked myotubular myopathy: a prospective international natural history study[J]. Neurology, 2019, 92(16): e1852-e1867. PMID: 30902907. PMCID: PMC6550499.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000007319.

[16] 耿洪志, 李伟, 焉传祝, 等. *MTM1* 基因突变致中央核肌病一家系的临床、肌肉病理及基因突变特点[J]. 山东大学学报（医学版）, 2020, 58(6): 1-7.

[17] Biancalana V, Scheidecker S, Miguet M, et al. Affected female carriers of *MTM1* mutations display a wide spectrum of clinical and pathological involvement: delineating diagnostic clues[J]. Acta Neuropathol, 2017, 134(6): 889-904. PMID: 28685322. DOI: 10.1007/s00401-017-1748-0.

[18] Reumers SFI, Braun F, Spillane JE, et al. Spectrum of clinical features in X-linked myotubular myopathy carriers: an international questionnaire study[J]. Neurology, 2021, 97(5): e501-e512. PMID: 34011573. PMCID: PMC8356379. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012236.

[19] Claeys KG. Congenital myopathies: an update[J]. Dev Med Child Neurol, 2020, 62(3): 297-302. PMID: 31578728. DOI: 10.1111/dmcn.14365.

[20] Molera C, Sarishvili T, Nascimento A, et al. Intrahepatic cholestasis is a clinically significant feature associated with natural history of X-linked myotubular myopathy (XLMTM): a case series and biopsy report[J]. J Neuromuscul Dis, 2022, 9(1): 73-82. PMCID: PMC8842755. DOI: 10.3233/JND-210712.

[21] Kušíková K, Šoltýsová A, Ficek A, et al. Prognostic value of genotype-phenotype correlations in X-Linked myotubular myopathy and the use of the face2gene application as an effective non-invasive diagnostic tool[J]. Genes (Basel), 2023, 14 (12): 2174. PMID: 38136996. PMCID: PMC10742680. DOI: 10.3390/genes14122174.

[22] Laporte J, Biancalana V, Tanner SM, et al. *MTM1* mutations in X-linked myotubular myopathy[J]. Hum Mutat, 2000, 15(5): 393-409. PMID: 10790201. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200005)15: 5<393:: AID-HUMU1 >3.0.CO;2-R.

[23] Abath Neto O, Silva MR, Martins Cde A, et al. A study of a cohort of X-linked myotubular myopathy at the clinical, histologic, and genetic levels[J]. Pediatr Neurol, 2016, 58: 107-112. PMID: 26995067. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.023.

[24] Gangfuss A, Schmitt D, Roos A, et al. Diagnosing X-linked myotubular myopathy: a German 20-year follow up experience [J]. J Neuromuscul Dis, 2021, 8(1): 79-90. PMID: 33164942. PMCID: PMC7902950. DOI: 10.3233/JND-200539.

[25] 张钰琦, 强荣, 王林, 等. *MTM1* 缺失突变致X-连锁中央核性肌病的临床与遗传学分析 1 例[J]. 国际遗传学杂志, 2023, 46(3): 240-243. DOI: 10.3760/cma.j.cn231536-20230119-00004.

[26] 王劲, 王丹, 李婷婷, 等. *MTM1* 基因变异致X连锁中央核肌病患者 2 例的临床特征及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2024, 41(7): 812-816. PMID: 38946363. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20230606-00345.

[27] Gómez-Oca R, Cowling BS, Laporte J. Common pathogenic mechanisms in centronuclear and myotubular myopathies and latest treatment advances[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11377. PMID: 34768808. PMCID: PMC8583656. DOI: 10.3390/ijms222111377.

[28] Shieh PB, Kuntz NL, Dowling JJ, et al. Safety and efficacy of gene replacement therapy for X-linked myotubular myopathy (ASPIRO): a multinational, open-label, dose-escalation trial[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(12): 1125-1139. PMID: 37977713. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00313-7.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）