

X连锁肌管肌病

NORD非常感谢James J. Dowling博士，多伦多大学副教授，病童医院的临床医生和资深科学家，为本报告的编写提供了帮助。

X连锁型肌管肌病的同义词

- MTM
- 肌管肌病
- XLCNM
- x连锁性中心核肌病
- XLMTM

一般讨论;一般交流

摘要

X连锁型肌管肌病（XLMTM）是一种罕见的遗传性神经肌肉疾病，其特征是肌肉无力，最常见的是严重的，但范围可能从轻度到严重。症状通常在出生时就出现，尽管可能在婴儿后期或儿童早期发展。很少有症状出现，直到青春期或成年。常见症状包括轻度至严重的肌肉无力，肌张力减弱（肌张力低下）或“懒散”，进食困难以及潜在的严重呼吸并发症（呼吸窘迫）。由于吞咽和呼吸中涉及的肌肉无力，导致进食困难和呼吸窘迫。该疾病的整体严重性范围从轻度受影响的个体到在婴儿期和幼儿期出现严重威胁生命的并发症的个体。大多数受影响的人患有该疾病的严重形式，并且呼吸衰竭几乎是统一发生的。XLMTM是由肌管蛋白（*MTM1*）基因突变引起的。该疾病被遗传为X连锁疾病。该疾病主要影响男性，但女性携带者虽然通常无症状，但会出现一系列症状。在极少数特定情况下，雌性会发展出与雄性相似的严重形式。

介绍

XLMTM属于较大的一组疾病，称为中心核肌病。除XLMTM之外，还有其他形式的中心核肌病遗传为常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传。通常，常染色体形式不如XLMTM严重。但是，在极少数情况下，常染色体形式的个体会出现严重的并发症，类似于XLMTM所见。中央核肌病的名称来源于细胞核在肌纤维（肌肉细胞）中心的异常位置，而不是边缘的正常位置。其他病理特征包括核周细胞器紊乱和氧化染色模式异常。中心核肌病可进一步分为先天性肌病的更大，更广泛的类别，先天性肌病是一组出生时出现的遗传性肌肉疾病。

在医学文献中，中心核肌病通常用于该疾病的常染色体形式，而肌管肌病通常用于X-连锁形式。区分X连锁（肌管）形式和常染色体形式是必不可少的，因为X连锁形式的症状通常更为严重。NORD有另一份有关中心核肌病的报告，其中更详细地描述了常染色体形式。该报告专门针对X连锁性中心核（肌管）肌病。

体征和症状

XLMTM的具体症状和严重程度可能因人而异，尽管大多数患有MTM的人表现得很严重。尽管该疾病可能在婴儿期或儿童期致命，但某些受影响的人只会出现轻度至中度症状。由于

XLMTM的可变性，父母应与孩子的医生和医疗团队讨论他们的具体情况，相关症状和总体预后。

一种分类将XLMTM细分为严重（经典）形式，中度形式和轻度形式。多数受影响的人患有XLMTM的严重（经典）形式。XLMTM的中度和轻度形式很少见。在严重的情况下，受影响的男婴在出生时或出生后不久表现出极度的肌肉无力和肌张力低下（松软）。用于呼吸和吞咽的肌肉无力可能会导致呼吸窘迫和婴儿期的进食困难，这通常在生命的头几天或几周内就很明显。出生时可能会出现呼吸窘迫，并可能导致受影响的婴儿在婴儿期需要持续不断的通气。患病的婴儿可能无法自行吮吸，吞咽或呼吸。在美国，尚存婴儿的最初住院时间约为90天。

一些患有XLMTM的孩子会在生命的最初几个月或几年内死亡。其他个体将在此初期生存下来，但需要24小时的呼吸机，进食和轮椅支持。但是，其他人将变得独立于呼吸机或仅需要定期辅助呼吸，例如在睡眠期间。一部分受影响的个体将生存到十几岁甚至更长时间。值得注意的是，婴儿期的长期通风会带来风险，包括反复感染，浅呼吸不足（通气不足）和血液中缺氧（缺氧）。

肌肉无力和肌肉发育不良也会导致达到运动里程碑的延迟。大多数受影响的人无法行走（非走动）。与XLMTM相关的肌肉无力被认为不是进行性的，但这尚未得到明确证实。拥有XLMTM的人比同龄人更容易感到疲劳。

患病的婴儿通常具有独特的面部特征，包括前额高，面部中部发育不良（面部中部发育不全），面部肌肉无力以及长脸不成比例的长而窄的头部（多头畸形）。一些婴儿的嘴顶呈狭窄，高弓形（上颌），后来又出现严重的牙齿错位（咬合不良）。控制眼睛运动的一种或多种肌肉的局部或完全麻痹（眼瘫）也很常见。上眼睑下垂（下垂）和近视（下视）也可能发生。

在某些个体中，生长参数可能异常。通常，头围要比根据年龄和性别（大头畸形）所预期的要大。患病的婴儿出生时的长度可能在90%。面部肌肉无力通常非常明显。

可能还会出现其他症状，包括手指和脚趾异常长，没有反射（无反射），组织变短或变硬，从而导致畸形并限制受影响区域（尤其是关节）的运动。睾丸无法进入阴囊（隐睾症）也可能发生。随着患病个体的长大，可能会出现更多症状，包括长骨骨折，髋关节畸形（髋关节发育不良）和脊柱左右弯曲异常（脊柱侧弯）。脊柱侧弯会使呼吸系统问题恶化，并导致不再需要辅助通气的人重新回到呼吸机的支持上。在某些情况下，先进的骨龄过早生产性激素称为雄激素（过早肾上腺功能）也有报道。

许多患有严重XLMTM的长期幸存者需要轮椅，并且需要进行日常日常活动的协助。长期幸存者中还报告了多种其他低发并发症。此类并发症包括连接胃和小肠的出口变窄（幽门狭窄），胆结石，肾结石，由于异常红细胞形成引起的轻度贫血（球囊增多），出血异常和肝功能障碍。一些人患上骨质疏松性肝炎，这是一种肝脏疾病，其特征是整个肝脏中随机分布的多个充满血液的腔。这种情况可能导致威胁生命的出血（出血）发作。

认知发展和智力通常不受影响，除非在极少数情况下或患有严重的低氧发作的人（大脑缺氧）除外。

轻度和中度的肌小管肌病

有些人可能患有轻度的疾病。XLMTM的中等形式通常具有与严重形式相似的体征和症状。但

是，个人将需要更长的时间来减少对呼吸机支持的需求。另外，受影响的个体比具有严重形式的个体更快地达到运动里程碑。

轻度XLMTM的人在达到运动里程碑方面只会经历一些延迟，并且大多数人会具有行走的能力。这些人可能仅在新生儿时期需要呼吸机支持。一些轻度体型的人没有在XLMTM的重度体型中看到的特征性面部特征，并且通常还患有眼球运动麻痹。

轻度或中度XLMTM的个体有呼吸问题的风险，尤其是夜间通气不足和睡眠呼吸暂停。另外，在治疗无关疾病时，可能会发生呼吸失代偿。这可能需要恢复或增加呼吸机支撑。

医学文献中至少描述了三个多代家庭，其中男性家庭成员患有轻度XLMTM病例，有时直到成年后才出现症状。

原因

XLMTM是由肌管蛋白 (*MTM1*) 基因突变引起的。基因提供了创建蛋白质的指令，这些蛋白质在人体的许多功能中起着至关重要的作用。当发生基因突变时，蛋白质产物可能有缺陷，效率低或不存。根据特定蛋白质的功能，这可能会影响身体的许多器官系统。

XLMTM是作为X连锁遗传病遗传的。X连锁遗传病是由X染色体上的基因改变引起的疾病。雌性有两个X染色体，但X染色体之一被“关闭”，并且该染色体上的所有基因均被灭活。这是正常的过程，称为随机X染色体失活。X染色体之一上存在疾病基因改变的女性是该疾病的携带者。携带雌性病毒的人通常不会表现出这种疾病的症状，因为具有异常基因改变的X染色体在大约50%的人体细胞中被“关闭”了。男性只有一个X染色体，如果他继承了包含疾病基因改变的X染色体，他就会患上这种疾病。患有X连锁疾病的男性将疾病基因改变传递给所有女儿，如果母亲的另一条X染色体正常，她们将成为携带者。雄性不能将X连锁基因传递给儿子，因为雄性总是将Y染色体而不是X染色体传递给雄性后代。与X连锁症的女性携带者每次怀孕都有25%的机会拥有像自己一样的携带者女儿，有25%的机会拥有非携带者的女儿，有25%的机会让儿子受到疾病的感染，有25%的机会生一个未受影响的儿子。在少数情况下，导致疾病的*MTM1* 基因突变无明显原因随机发生（从头突变）。在这些情况下，母亲不是携带者，并且在随后的怀孕中再次发生突变的风险非常低。

由于X染色体随机失活，大多数具有*MTM1* 突变的雌性不会出现症状，尽管某些雌性会表现出轻度的症状，例如某些肌肉的轻度无力。在极少数情况下，女性可能会形成一种严重的XLMTM形式，类似于男性所见的那种形式。这可能是由于X染色体失活而没有基因改变引起的。因此，肌管蛋白的大多数说明都来自具有基因变化的X染色体。

在医学文献中最近报道的一些儿童中，患有XLMTM的男性儿童患这种疾病的原因不是因为突变，而是因为涉及*MTM1* 基因的重复。复制是结构性染色体异常，其中X染色体的一部分在人体细胞中出现3次，而不是2次。研究人员认为，某些人患有XLMTM但没有*MTM1* 基因突变的情况是由涉及*MTM1* 基因的X染色体重复引起的。现在也有证据表明在*MTM1* 基因位点发生的改变/突变发生在蛋白质制造区域之外，但影响*MTM1* RNA的加工。

研究人员已确定*MTM1* 基因位于X染色体X (Xq28) 的长臂 (q) 上。存在于人类细胞核中的染色体携带着每个个体的遗传信息。人体细胞通常具有46条染色体。人类染色体对的编号从1到22，性染色体分别命名为X和Y。雄性有一个X和一个Y染色体，雌性有两个X染色体。每个

染色体都有一个短臂，标为“p”，一个长臂，标为“q”。染色体被进一步细分为许多编号的带。例如，“染色体Xq28”是指X染色体长臂上的带28。带编号的条带指定每个染色体上存在的数千个基因的位置。

的*MTMI* 基因创建（编码）被称为蛋白肌管。人们认为这种蛋白质对于肌肉组织的正常发育，维持和功能至关重要。尽管最近的研究表明该蛋白在维持肌肉结构方面起着作用，包括负责激发-收缩偶联的肌肉纤维部分，这是骨骼肌参与的正常过程，但尚未完全了解该蛋白的确切特异性功能。肌肉收缩。*MTMI* 基因的突变导致低水平的功能性肌管蛋白。

受影响人口

XLMTM主要影响男性。一些携带者女性可能会出现与该疾病有关的轻度症状。目前尚不清楚该疾病的确切发病率，但据估计，该疾病在普通人群中每50,000例男性出生就有1例。它是中央核肌病的最常见形式。

相关疾病

以下疾病的症状可能与XLMTM相似。比较可能有助于鉴别诊断。

XLMTM属于一组称为中心核肌病（CNM）的疾病。CNM的其他类型包括常染色体显性形式和三种常染色体隐性形式，这是由与每种形式相关的突变基因所知。当前，已经鉴定出一种主要的常染色体显性形式，并且被称为与*DNM2*相关的CNM。已鉴定出三种常染色体隐性形式，分别为*RYR1*相关CNM，*BIN1*-CNM和*SPEG* 相关CNM（仅在少数家庭中发现。值得注意的是，已发现少数具有*BINI* 突变的个体具有常染色体显性遗传CNM。一些患有CNM的个体在这些基因中均没有突变，这表明其他基因可能会导致常染色体形式的CNM。常染色体形式的严重性通常不如X连锁型肌管肌病，并且通常不显示异常的生长参数但是，常染色体形式的严重性因人而异，在某些情况下，常染色体形式的个体会出现严重的并发症，其表现与严重的XLMTM非常相似。（有关这些疾病的更多信息，在“罕见病数据库”中选择“中心核肌病”作为搜索词。）

先天性肌病是一组肌肉疾病（肌病），在出生时通常会出现症状（先天性）。这些状况通常通过肌肉活检，血液中的肌酸磷酸激酶（CPK）水平和基因检测结果的特征与其他早期发作的肌肉疾病（如先天性肌营养不良和先天性肌强直性营养不良）区分开。这些疾病的特征是肌肉无力，肌张力低下（肌张力低下），反射减弱和达到运动里程碑（例如，步行）的延迟。在某些疾病中，肌肉无力是进行性的。这些疾病的严重程度可以从轻度到严重的威胁生命的并发症。这组疾病包括肾上腺肌病，中枢核心疾病，先天性纤维类型失调，微型多核肌病和中心核肌病。先天性肌病通常在新生儿（新生儿）时期就很明显，但可能会在生命的后期出现，甚至在成年期也是如此。在大多数情况下，这些疾病的遗传是常染色体隐性遗传或常染色体显性遗传或X连锁。值得注意的是，先天性肌强直性营养不良在临床上可能类似于严重的CNM，并且在肌肉活检中可能包含CNM样模式。因此，该疾病是在MTM的鉴别诊断中要考虑的重要条件。

（有关这些疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择特定的疾病名称作为搜索词。）

先天性肌无力综合症是一组罕见的遗传疾病，其特征是影响神经肌肉接头的异常，这是神经和肌肉细胞相遇的地方。这些疾病的潜在缺陷可能涉及神经细胞，肌肉细胞或它们之间的空间。这些疾病的特征是肌肉无力和骨骼肌疲劳。发病通常在出生时，婴儿期或儿童早期。这些疾病

的严重程度变化很大，从轻度症状到严重的致残症状。与这些疾病有关的症状包括呼吸功能不全或困扰，进食困难，眼球运动麻痹，上眼睑下垂（上睑下垂）和多个关节挛缩。受影响的婴儿和儿童可能会延迟达到运动里程碑。他们可能会因爬楼梯或跑步等正常活动而迅速疲劳。通常还会出现其他症状。由于CNM与先天性肌无力综合症之间的症状和体征重叠，并且由于许多先天性肌无力综合症患者对特定疗法反应良好，因此在鉴别中心核肌病时必须始终考虑这些情况。先天性肌无力综合征可以遗传为常染色体隐性遗传病，也可以不常见为常染色体显性遗传病。

1型强直性肌营养不良症（DM1）是常染色体显性遗传的多系统疾病，会影响平滑肌和骨骼肌，并可能影响中枢神经系统，心脏，眼睛和/或内分泌系统。DM1有三种类型，以疾病的严重程度和发病年龄来区分。轻度DM1的特征是白内障和持续的肌肉收缩（肌强直）。经典DM1的特点是肌肉无力和消瘦（萎缩），白内障，肌强直和心脏电脉冲传导异常。先天性DM1的特征是肌肉无力（肌张力低下），呼吸困难，智力障碍和早期死亡。（有关更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“强直性营养不良”作为搜索词。）

诊断

XLMTM应该被怀疑在患有肌张力低下和肌肉无力的新生儿以及年龄较大的男性儿童中，其手脚和腿无力并且肌肉体积减小。诊断是基于其他特征性症状（例如隐睾症，手指和脚趾长，大头畸形），详细的家族史，全面的临床评估以及各种专门的检查。

临床测试和检查

可以进行肌肉活检以帮助获得诊断。活检包括手术去除受影响肌肉组织的一小部分样本，并在显微镜下检查该样本。这使医生可以注意到肌肉组织的特征性，微观变化，尤其是在肌肉纤维（肌肉细胞）中心而不是边缘的核中。

XLMTM的诊断通过分子遗传学测试得以证实，该分子遗传学测试可以检测出引起该疾病的 *MTM1* 基因突变。分子遗传学检测可以检测到约60%-98%的受影响个体发生突变，并且可以在临床上使用。

标准疗法

治疗

XLMTM的治疗针对每个人中明显的特定症状。治疗可能需要具有治疗神经肌肉疾病专长的专家团队的共同努力。儿科医生，肺科医生，神经科医生，骨科医生，眼科专家，牙科专家和其他医疗保健专业人员可能需要系统地，全面地计划对儿童的治疗。遗传咨询将对受影响的个人及其家人有益。

患病个体的治疗通常需要深入的医学干预。一些受影响的个体将需要长期持续的通风支持。有多种通气方法，包括非侵入性和侵入性技术。家庭最好根据患者的具体情况，与患者的医生和医疗团队的其他成员进行仔细协商，以决定呼吸支持的持续时间。

在某些个体中，进食困难将需要插入进食管（胃造口术）。该过程包括通过腹壁上的一个小手术开口将一根管子直接插入胃中。

建议进行物理和职业疗法以提高肌肉强度并预防挛缩。可能需要采取特殊措施来使依赖呼吸机的个人进行交流。其他疗法是对症和支持性的。例如，脊柱侧弯可能需要手术干预。

研究疗法

基因治疗正在作为XLMTM的治疗方法进行研究。1998年MTM1 基因的发现使研究人员能够探索这种潜在的疗法。在基因治疗中，将患者体内存在的缺陷基因替换为正常基因，以产生活性酶并防止所讨论疾病的发展和进展。鉴于正常基因的永久转移能够在疾病的所有部位产生活性酶，因此这种治疗形式在理论上最有可能导致“治愈”。在MTM的小鼠和犬模型中对MTM1 基因疗法的研究都显示出了巨大的希望，并且该治疗策略的临床试验计划在不久的将来进行。然而，目前，在可以主张基因治疗为可行的替代方法之前，需要进行此类临床研究。

另一个考虑因素是蛋白质替代疗法。利用MTM小鼠模型进行的研究表明，系统注射基因改造的（重组）MTM1蛋白可以预防该模型中的疾病发作和进展。

目前正在进行研究，以确定针对神经肌肉接头（神经细胞和肌肉细胞相遇的部位）的治疗方法是否可以帮助XLMTM患者。研究人员正在研究针对神经肌肉接头蛋白的药物的使用。对斑马鱼和小鼠（鼠）模型的初步研究显示，可改善的弱点显着改善。需要更多的研究，包括人体试验，来确定这种潜在的疗法是否在XLMTM患者的治疗中起作用。

约书亚弗雷斯基基金会（Joshua Frase Foundation）维护着国际家庭登记中心的核和肌管肌病。此新注册表的目的是建立研究者与患者之间的关系，以使研究人员可以更好地了解CNM / MTM 并为临床试验定位受试者。以下个人有资格注册：

患有中心核肌病（CNM）的
个体患有X连锁肌管肌病（XLMTM）
的个体XLMTM的女性携带者

可在此处获取更多信息：<https://www.joshuafrase.org/research/get-involved/global-map.php>

当前，正在进行对XLMTM个体的前瞻性自然史研究。这项研究旨在阐明和定义随着时间的流逝，该疾病的具体特征，并有助于确定可能的结局指标，以用于将来的介入试验。此外，MTM有多个患者注册表，包括通过Myotubular Trust 组织的疾病特定注册表和涵盖所有包括XLMTM的先天性肌肉疾病（称为CMDIR）的注册表。鼓励患者和家属通过以下两种注册机制进行注册：

先天性肌营养不良国际注册处（CMDIR）

电话：800.363.2630

传真：310.872.5374

电子邮件：counselor@cmdir.org

网站：www.cmdir.org

有关当前临床试验的信息已发布在Internet上，网址为www.clinicaltrials.gov。所有接受美国政府资助的研究，以及一些由私营企业支持的研究，都发布在此政府网站上。

有关在马里兰州贝塞斯达市NIH临床中心进行的临床试验的信息，请联系NIH患者招募办公室：

免费电话：（800）411-1222

TTY：（866）411-1010

电子邮件：prpl@cc.nih.gov

某些最新的临床试验也发布在了NORD网站的下一页上：[https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/news- Patient-recruitment](https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/news-Patient-recruitment/)

/

有关由私人来源赞助的临床试验的信息，请联系：

www.centerwatch.com

有关在欧洲进行的临床试验的信息，请联系：[https :](https://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[//www.clinicaltrialsregister.eu/](https://www.clinicaltrialsregister.eu/)