

# CHRNA1基因变异先天性肌无力综合征1例报道及文献复习

## Congenital myasthenic syndrome associated with CHRNA1 gene variation: a case report and literature review

罗序峰, 罗智强, 段婧, 龙薇薇, 廖建湘

(中国医科大学深圳市儿童医院神经内科, 广东 深圳 518034)

**摘要** 总结1例CHRNA1基因变异先天性肌无力综合征患者的临床资料, 并复习文献。患儿出生后双眼睑下垂, 伴眼球斜视, 考虑先天性上睑下垂, 行眼科手术治疗, 效果不佳。近2年出现双下肢肌力下降, 查体双眼睑稍下垂, 眼球活动受限, 下肢近端肌力4级。基因检测结果: CHRNA1复合杂合突变。给予溴吡斯的明治疗, 效果良好。查阅国内外数据库, 总结既往报道病例: 部分出生后出现眼睑下垂, 眼球活动障碍, 肢体乏力, 可伴呼吸困难, 部分发病较晚, 表现为肢体无力。采用康复治疗+乙酰胆碱脂酶抑制剂治疗, 预后相对良好。

**关键词** 先天性肌无力综合征; CHRNA1; 临床特征

**中图分类号** R725.5 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2024) 07-0658-04

**网络出版地址** <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240625.1059.006>

**DOI:** 10.12007/j.issn.0258-4646.2024.07.014

先天性肌无力综合征是由于基因变异导致神经肌肉接头出现功能损害, 进而导致肌肉无力的一类罕见病。该病发病率约为25/1 000 000~125/1 000 000, 占重症肌无力的十分之一<sup>[1]</sup>。先天性肌无力综合征分为突触前膜缺陷、突触间隙缺陷、突触后膜缺陷及糖基化缺陷四大类, 其中部分属于可以治疗的遗传性神经肌肉疾病。我院诊断1例由于CHRNA1复合杂合变异所致的先天性肌无力综合征, 属于突触后膜病变, 采用溴吡斯的明治疗效果良好。查阅相关文献, 国内未见类似报道, 国外仅见零星报道。为了提高对此病的临床认识, 现报道如下:

### 1 临床资料

患儿, 男, 8岁, 因“眼球运动障碍7~8年, 伴下肢近端肌力下降2年”就诊。患儿出生后出现双眼睑下垂, 伴眼球斜视, 未见晨轻暮重现象, 伴手指弯曲。曾多次在当地医院就诊, 考虑先天性眼睑下垂, 2次

行眼科手术治疗, 效果不佳, 仍有反复的眼睑下垂。近2年患儿病情加重, 出现下肢近端肌力下降, 表现为爬楼困难, 下蹲后站立困难, 跑跳能力差, 耐力下降, 多次到当地医院就诊, 给予补锌、钙及多种维生素等治疗未见好转。查体: 神志清楚; 双眼睑轻度下垂, 上睑下垂覆盖至瞳孔下缘4 mm以内, 眼球活动障碍, 表现为外转受限及上转受限; 心肺未见异常; 轻度脊柱侧弯, Cobb角度16度。双手稍弯曲, 双上肢肌力5级, 双下肢近端肌力4级, 下蹲后站立困难, 远端肌力5级。病理征阴性。辅助检查: 多次肌酸肌酶(creatine kinase, CK)及肌酸肌酶同工酶(creatine kinase isoenzymes, CK-MB)检查结果正常, 未见升高。抗乙酰胆碱受体抗体(anti-acetylcholine receptor antibody, AchR-Ab)阴性。肺功能: 轻度呼吸功能受限。头颅、肌肉MRI未见异常。肌电图: 周围神经运动和感觉传导速度及波幅正常范围, 针电极肌电图提示肌源性损害可能。重频电刺激: 低频和高频刺激未见异常。经家属知情同意, 外送基因检测结果(图1)显示: 患儿CHRNA1基因2个位点出现杂合变异(c.779-1G>A和c.670C>G), 其中c.670C>G变异来自父亲, 母亲正常; c.779-1G>A变异来自母亲, 父亲正常。该患儿属于复合杂合变异。进一步对其弟进行验证, 发现其弟也携带c.670C>G变异, 未发病。根据美国医学遗传学与基因组学学会指南及ClinGen

**基金项目:** 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助项目(SZGSP012); 广东省高水平医院建设项目; 深圳市医学重点学科建设经费资助项目(SZXK033); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZSM202311028)

**作者简介:** 罗序峰(1982-), 男, 主任医师, 博士研究生。

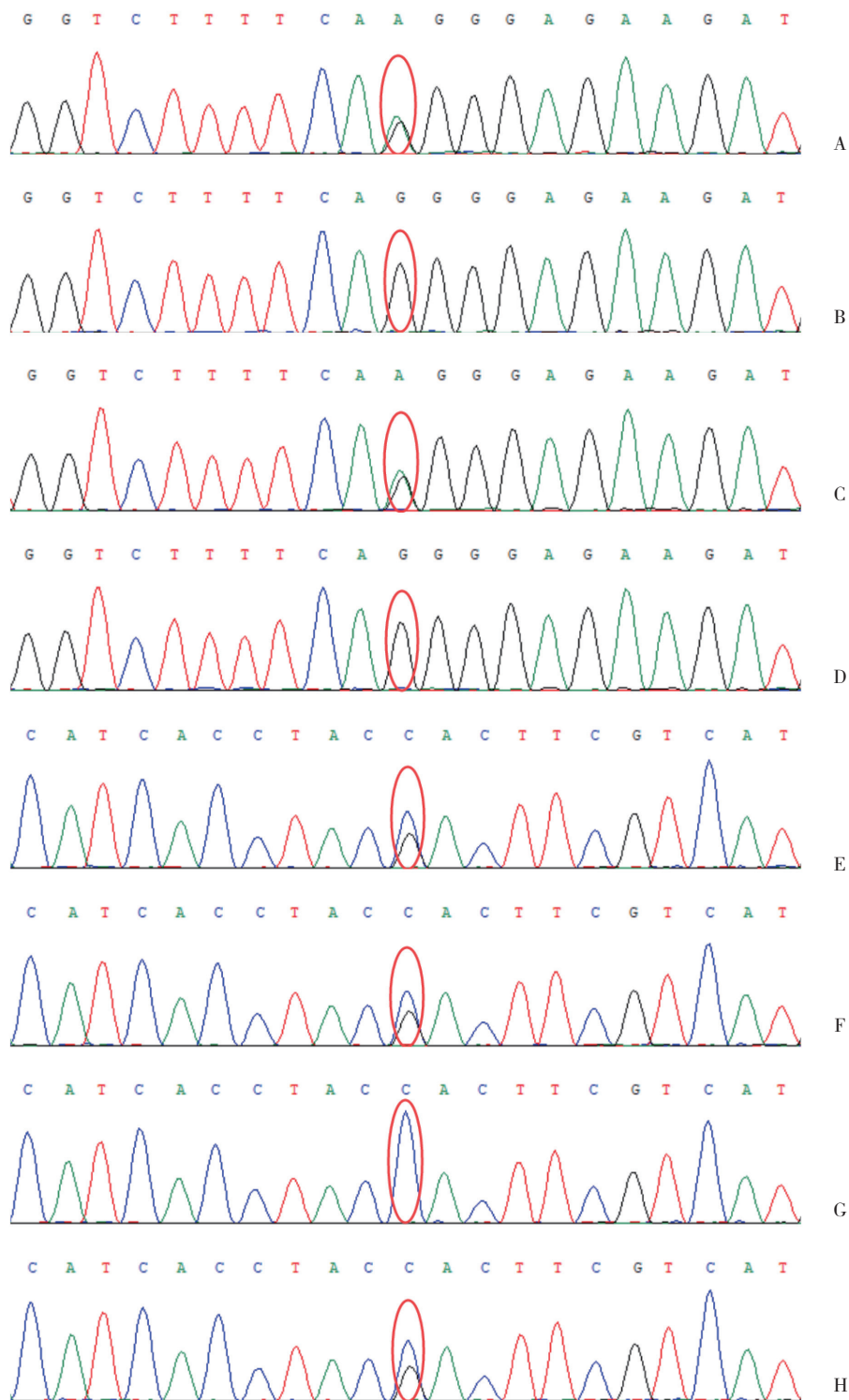
**通信作者:** 廖建湘, E-mail: epilepsycenter@vip.163.com

**收稿日期:** 2023-08-16

**网络出版时间:** 2024-06-26 10:06:53

序列变异解释专家组对指南标准的应用建议,提示 c.779-1G>A变异致病(PVS1+PM2+PP4),c.670C>G临床意义未明(PM2+PM3+PP4)。结合临床表现,考虑该患儿诊断为先天性肌无力综合征。给予溴吡斯

的明口服(30 mg/次,3次/d)治疗,1周后病情明显改善。门诊随访至今口服药物治疗2年,双眼活动正常,下肢肌力5级。本研究获得医院伦理委员会批准[深儿医伦审2024(001)]和患儿家属知情同意。



A, 先证者chr2:175614898存在c.779-1G>A的杂合变异;B, 先证者之父chr2:175614898未发现变异;C, 先证者之母chr2:175614898存在c.779-1G>A的杂合变异;D, 先证者之弟chr2:175614898未发现变异;E, 先证者chr2:175618339存在c.670C>G的杂合变异;F, 先证者之父chr2:175618339存在c.670C>G的杂合变异;G, 先证者之母chr2:175618339未发现变异;H, 先证者之弟chr2:175618339存在c.670C>G的杂合变异。

图1 基因测序结果

## 2 文献总结

文献检索方式:以“肌无力综合征”为检索词限于标题或摘要,查询中国知网数据库(<https://www.cnki.net/>)、万方数据库(<https://www.wanfangdata.com.cn/>)自建库至2023年2月相关文献报道;同时,以“congenital myasthenic syndromes and CHRNA1”限于标题或摘要,查询PubMed数据库(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)。国内未见相关病例报道。国外报道9例,其

中2例为兄妹,4例出生后即出现临床症状,4例儿童期发病,1例成年后发病。临床表现为出生后呼吸窘迫,哭声小,吞咽困难,伴眼睑下垂,眼球活动障碍,远端和近端肌力均可受累,近端受累相对更容易出现。基因检测结果表现为纯合突变、错义突变、杂合突变、复合杂合突变。治疗方面,抗胆碱酯酶部分有效,部分患者长时间治疗后出现耐药,疗效下降,加用3,4-二氨基吡啶可能有效,麻黄碱治疗无效。见表1。

表1 CHRNA1基因变异先天性肌无力综合征患儿临床资料汇总

| 年龄(岁) | 性别 | 临床表现   | 基因检测结果                  | 治疗及预后  | 参考文献                       |
|-------|----|--|-------------------------|--|----------------------------|
| 18    | 女  | 出生后肌无力,治疗后部分好转   | IVS3-8G:A<br>c.937C>T   | 3,4-二氨基吡啶+抗胆碱酯酶药物,部分有效                               | MASUDA等 <sup>[2]</sup>     |
| 18    | 男  | 出生后呼吸窘迫,哭声小,吞咽困难,3岁出现上睑下垂。眼肌麻痹,9岁时面神经重频电刺激阳性   | c.1133G>A<br>纯合错义突变     | 溴比斯的明,四肢肌力恢复正常,上睑下垂,发音困难,吞咽困难仍存在                     | BRUGNONI等 <sup>[3]</sup>   |
| 5     | 女  | 出生后呼吸窘迫,哭声小,吞咽困难,上睑下垂,肌张力降低伴双足畸形及手腕挛缩  | c.257G>A,p.R86H<br>纯合突变 | 溴比斯的明,症状部分改善   | IRUMUDOMON等 <sup>[4]</sup> |
| 13    | 女  | 1岁发病,四肢无力,鸭步,肌肉萎缩。重频电刺激阳性  | G153SG>A<br>杂合突变        | 溴比斯的明,症状部分改善   | MIHAYLOVA等 <sup>[5]</sup>  |
| 28    | 女  | 1岁半发病,四肢无力,颈部和近端肌无力,18岁后不能行走,35岁明确诊断从小学发病,症状呈波动性,四肢无力,面肌无力,眼睑下垂,容易疲劳。不能负重。重频电刺激阳性,新斯的明试验阳性 | c.592G>A                | 麻黄碱,治疗无效   | BENITO等 <sup>[6]</sup>     |
| 27    | 女  | 四肢无力,面肌无力,眼睑下垂,容易疲劳。不能负重。新斯的明试验阳性  | 复合杂合突变<br>F256L + R55H  | 起初溴比斯的明治疗有效,症状改善,10年后加重,添加3,4-二氨基吡啶改善                | GARG等 <sup>[7]</sup>       |
| 21    | 男  | 四肢无力,面肌无力,眼睑下垂,容易疲劳。不能负重。新斯的明试验阳性  | 复合杂合突变<br>F256L + R55H  | 胸腺切除+泼尼松+溴比斯的明,症状改善                                  | GARG等 <sup>[7]</sup>       |
| 14    | 女  | 出生后喂养困难,眼睑下垂,眼球活动受限,肌力下降。运动发育落后。重频电刺激阳性  | c.812T>G<br>杂合新发突变      | 未提供治疗方案相关信息  | GARG等 <sup>[8]</sup>       |
| 42    | 男  | 眼睑下垂,眼球活动障碍,四肢及面部,颈部无力及易疲劳,呈波动性  | 杂合变异<br>c.806T>G        | 泼尼松+溴比斯的明+硫唑嘌呤14年,眼球活动障碍和眼睑下垂好转,四肢肌力下降仍然存在(远端和近端均受累) | GOONERATNE等 <sup>[9]</sup> |

## 3 讨论

### 3.1 先天性肌无力综合征病因

先天性肌无力综合征由于基因变异致病,表现为肌无力和易疲劳,可累及眼轮匝肌、面部肌肉、中轴肌和四肢。临床异质性大,发病年龄时间跨度大,相同临床表现可能由不同的基因导致,或相同的基因变异导致不同的临床表现,容易误诊和漏诊。可分为常染色体显性遗传(autosomal dominant inheritance, AD)及常染色隐性遗传(autosomal recessive inheritance, AR)。已发现与先天性肌病有关的基因

突变32个,其中突触前膜基因变异8个,突触间隙基因变异4个,突触后膜变异15个。另外5个表现为糖基化缺陷<sup>[1]</sup>。本病例的CHRNA1基因变异属于突触后膜范围。

### 3.2 CHRNA1基因及致病性

CHRNA1基因位于人2号染色体长臂3区1带1亚带(2q31.1),含10个外显子。主要功能是编码肌肉乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)的α亚单位(AChR由4种不同类型的5个亚单位组成,包括2个α亚单位和1个β亚单位、γ亚单位和δ亚单位)。α亚单位在乙酰胆碱结合/通道门控中发挥作用,同时

参与编码不同亚型的剪接转录。该基因发生变异,导致 AChR 离子通道的表达丧失,减少突触后膜中 AChR 的数量,从而导致原发性 AChR 缺乏症;也可使离子通道功能发生变化,导致通道开放时间延长(慢通道综合征)或通道开放时间缩短(快通道综合征),即 AChR 动力学异常。从而导致3种临床综合征的发生<sup>[10]</sup>,包括先天性慢通道肌无力综合征1A型、先天性快通道肌无力综合征1B型、致死性多发性翼状皮综合征。其中先天性慢通道肌无力综合征1A型表现为AR,致死性多发性翼状皮综合征表现为AD,先天性快通道肌无力综合征1B型既可以表现为AD,也可以表现为AR。本例患儿表现为复合杂合变异,符合AR遗传规律。先天性快通道肌无力综合征1B型发病早,呼吸功能严重受损,在新生儿期表现为反复呼吸暂停及反复呼吸道感染,严重时需要呼吸机支持治疗。结合本例患儿临床表现,呼吸功能表现为轻度受限,早期主要眼肌受累,故本病例属于先天性慢通道肌无力综合征1A型。

### 3.3 *CHRNA1*基因变异先天性肌无力综合征临床表现<sup>[9]</sup>

先天性肌无力综合征主要影响中轴肌和四肢肌肉(伴有早发性张力减退)、眼部肌肉(导致眼睑下垂和眼肌麻痹)、面部和延髓肌肉(影响吮吸和吞咽,导致发音困难),症状会随着体力变化而波动和恶化。本例患儿首发症状为眼睑下垂伴眼球活动障碍,随后出现中轴肌和双下肢的肌力减弱,表现为脊柱侧弯和上楼困难,下蹲站立困难。

### 3.4 治疗

分为药物治疗和物理对症支持治疗。治疗先天性肌无力综合征的药物目前主要分为4类,即乙酰胆碱脂酶抑制剂(溴吡斯的明、新斯的明),钾离子通道阻滞剂(3,4-二氨基吡啶), $\beta$ 肾上腺素能受体激动剂(麻黄碱、沙丁胺醇),AChR通道阻滞剂(氟西汀、奎尼丁)。针对不同发病机制采用不同的治疗药物。大部分病例对乙酰胆碱脂酶抑制剂反应良好,本病例的治疗药物溴吡斯的明即属于此类。目前本例患

者随访效果良好。如果使用乙酰胆碱脂酶抑制剂病情加重,则提示可能是*COLQ*、*LAMB2*、*DOK7*、*MUSK*和*LRP4*基因相关的先天性肌无力综合征。对乙酰胆碱脂酶抑制剂无效的病例可尝试 $\beta$ 肾上腺素能受体激动剂,如麻黄碱、沙丁胺醇等。物理对症支持治疗包括语言训练、运动功能维持、呼吸功能维持、心理调整。基因治疗目前正在研发中,尚未应用于临床。

### 参考文献:

- [1] 肖婷,吴丽文. 先天性肌无力综合征的诊治进展[J]. 中国当代儿科杂志,2020,22(6):672-677. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.1912095.
- [2] MASUDA A, SHEN XM, ITO M, et al. hnRNP H enhances skipping of a nonfunctional exon P3A in *CHRNA1* and a mutation disrupting its binding causes congenital myasthenic syndrome [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(24):4022-4035. DOI:10.1093/hmg/ddn305.
- [3] BRUGNONI R, MAGGI L, CANIONI E, et al. Identification of previously unreported mutations in *CHRNA1*, *CHRNE* and *RAPSN* genes in three unrelated Italian patients with congenital myasthenic syndromes [J]. *J Neurol*, 2010, 257(7):1119-1123. DOI:10.1007/s00415-010-5472-0.
- [4] IRUMUDOMON O, GHOSH PS. Clinical reasoning: a child with arthrogyriposis: congenital myasthenic syndrome - *CHRNA1* mutation [J]. *Neurology*, 2018, 91(10):e995-e998. DOI:10.1212/WNL.0000000000006126.
- [5] MIHAYLOVA VM, SCOLA R, MUELLER JS, et al. M.P.1.01 Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Southern Brazil [J]. *Neuromuscul Disord*, 2008, 18(9/10):747. DOI:10.1016/j.nmd.2008.06.081.
- [6] BENITO DND, TÖPF A, VILCHEZ JJ, et al. Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(12):1087-1098. DOI:10.1016/j.nmd.2017.08.003.
- [7] GARG N, YIANNIKAS C, HARDY TA, et al. Late presentations of congenital myasthenic syndromes: how many do we miss? [J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(4):721-727. DOI:10.1002/mus.25085.
- [8] CETIN H, EPSTEIN M, LIU WW, et al. Muscle acetylcholine receptor conversion into chloride conductance at positive potentials by a single mutation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(42):21228-21235. DOI:10.1073/pnas.1908284116.
- [9] GOONERATNE IK, NANDASIRI S, MAXWELL S, et al. Slow-channel congenital myasthenic syndrome due to a novel mutation in the acetylcholine receptor alpha subunit in a south asian: a case report [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2021, 8(1):163-167. DOI:10.3233/JND-200566.
- [10] FINSTERER J. Congenital myasthenic syndromes [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):57. DOI:10.1186/s13023-019-1025-5.

(编辑 王又冬)