

# 以新生儿期喉鸣为首发表现的先天性肌无力 1 例

唐英丽, 陈红燕, 王晓凤, 张美艳

作者单位: 276800 山东日照, 日照市人民医院新生儿科

作者简介: 唐英丽(1984—), 女, 副主任医师。研究方向: 新生儿疾病的诊治

通信作者: 陈红燕, E-mail: rzschy@126.com

**【摘要】** 患儿, 男性, 出生 21 h, 因发现嗓音异常 17 h 入院, 入院后未予特殊处理, 完善相关辅助检查未见异常, 患儿吃奶、反应好, 喉鸣音消失出院。出院后患儿反复发作呼吸困难, 完善全外显子基因检测, 发现 COLQ 基因有 2 个杂合突变, c. 806dup 杂合突变和 c. 706del 杂合突变, 初步判定为致病性变异, 与之相关联的疾病是先天性肌无力综合征 5 型, 属常染色体隐性遗传。

**【关键词】** 先天性肌无力; 喉鸣; COLQ 基因; 儿童

doi: 10.3969/j.issn.1674-3865.2024.04.012

**【中图分类号】** R722.19 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)04-0329-05

## Congenital myasthenia with neonatal laryngeal wheezing as the first manifestation: a case report

TANG Yingli, CHEN Hongyan, WANG Xiaofeng, ZHANG Meiyang

Rizhao People's Hospital, Rizhao 276800, China

Corresponding author: CHEN Hongyan, E-mail: rzschy@126.com

**【Abstract】** The patient, male, who was born 21 h before, was admitted to the hospital due to abnormal voice for 17 h. No special treatment was given after admission, and relevant auxiliary examinations were completed without showing any abnormalities. The patient was on breastfeeding normally and had a good reaction. The throat sounds disappeared before being discharged. After discharge, the patient experienced recurrent respiratory distress. Further whole-exon genetic testing showed that there were 2 heterozygous mutations of COLQ gene: heterozygous mutation of c. 806dup and heterozygous mutation of c. 706del, which was decided to be pathogenetic variation. The disease associated with it is congenital myasthenia syndrome type 5, belonging to autosomal recessive inheritance.

**【Keywords】** Congenital myasthenia; Laryngeal wheezing; COLQ gene; Child

先天性肌无力综合征 (congenital myasthenic syndromes, CMS) 是一组由神经肌肉接头遗传性疾病引起的疾病。多发生于新生儿或 2 岁以内的幼儿, 亦可见于成人, 临床上极罕见, 发病率为 1/50 万~1/20 万<sup>[1]</sup>。主要表现为骨骼肌疲劳性肌无力, 大多数发病年龄早, 常见死因为呼吸衰竭, 致残率高。随着基因测序技术的提高及有关致病蛋白结构和功能的深入研究, 过去 20 多年来对该病的发病机制有了更多认识, 早期诊断和治疗可明显改善患者的症状。

### 1 临床资料

病史: 患儿男, 生后 21 h, 因发现嗓音异常 17 h 入院。患儿胎龄 38 周, 其母孕期定期产检, 轻度贫血, 孕 32 周左右患甲型流感, 口服奥司他韦治疗。2023-04-25T14:46 在我院产科顺产出生, 出生体质量

2.85 kg, 无窒息, 羊水、脐带及胎盘无异常。患儿生后呼吸平稳, 体温正常, 生后约半小时开奶, 配方奶为主, 每次 10~15 mL, 每 2~4 小时喂养一次, 偶有呕吐, 呕吐物为黏液及奶液。17 h 前家长发现患儿声音异常, 哭闹时可闻及鸡鸣样声音, 无肤色青紫。以“上气道发育异常?”转入我科, 住院治疗 4 d (4 月 26~30 日)。患儿第一次出院后 1 d, 因皮肤青紫 1 h 入院, 住院 20 d (5 月 1~21 日), 转上级医院。患儿生后 51 d 因精神差、吃奶差 1 d, 第 3 次入院, 住院 2 d (6 月 15~17 日), 签字放弃治疗后再次到上级医院救治。患儿系第 3 胎第 2 产, 第 1 胎男孩, 生后 4 d, 因呼吸困难、肌张力低下夭折。第 2 胎男孩, 3 岁, 体健。

查体: 第 1 次入院查体阳性体征: 哭闹时喉中发出鸡鸣样声音。

第 2 次入院查体阳性体征:哭闹时喉中发出鸡鸣样声音,呼吸困难,点头状呼吸,三凹征阳性。

第 3 次入院查体阳性体征:精神反应差,全身皮肤花纹,面部青紫,呼吸困难,点头状呼吸,三凹征阳性。双肺呼吸音粗,闻及喉鸣音。

主要辅助检查:第 1 次入院:血常规:白细胞计数  $23.70 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比率 76.5%,血红蛋白  $165 \times 10^9/L$ ,血小板计数  $279 \times 10^9/L$ ,C 反应蛋白 0.73 mg/L。血气分析:pH 7.361,PCO<sub>2</sub> 46 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),PO<sub>2</sub> 64.6 mmHg,剩余碱 0.6 mmol/L,乳酸 1.6 mmol/L。心脏彩超:动脉导管未关闭(2.1 mm),卵圆孔尚未关闭(2.3 mm),三尖瓣反流(少量)。喉部彩超:喉部未见明显异常。胸部 X 线片:双肺纹理增强,见有小斑片影,双肺门未见明显增大。

第 2 次入院:血常规:白细胞计数  $10.12 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比率 55.3%,血红蛋白  $160 \times 10^9/L$ ,血小板计数  $244 \times 10^9/L$ ,C 反应蛋白 0.53 mg/L。血气分析(5 月 1 日):pH 7.297,PCO<sub>2</sub> 58.5 mmHg,PO<sub>2</sub> 44.2 mmHg,剩余碱 2.1 mmol/L,乳酸 3.0 mmol/L。

血气分析(5 月 19 日):pH 7.125,PCO<sub>2</sub> 84.9 mmHg,PO<sub>2</sub> 37.6 mmHg,剩余碱 -3.3 mmol/L,乳酸 1.8 mmol/L。胸部 X 线片:双肺纹理增强模糊。

第 3 次住院:血常规:白细胞计数  $11.43 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比率 55.2%,淋巴细胞比率 41.6%,红细胞计数  $2.72 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 82 g/L,血小板计数  $524 \times 10^9/L$ ,C 反应蛋白 0.20 mg/L。血气分析:pH 7.186,PCO<sub>2</sub> 64 mmHg,PO<sub>2</sub> 102 mmHg,剩余碱 -4.4 mmol/L,乳酸 3.6 mmol/L。胸腹部平片:考虑右肺肺炎,腹部肠管积气。上级医院检查结果:支气管镜检查:(1)舌根后坠(轻度);(2)咽喉反流;(3)气管、支气管内膜炎症(双侧、灌洗治疗)。见图 1。

2023 年 6 月 30 日全外显子基因检测:发现 COLQ 基因有 2 个杂合突变:(1)c.806dup 杂合突变,导致氨基酸发生移码突变(p. Pro270ThrfsTer32),经家系验证分析,受检人之父该位点杂合变异,受检人之母该位点无变异,见图 2;(2)c.706del 杂合突变,导致氨基酸发生移码突变(p. Arg236GlufsTer40),经家系验证分析,受检人之父该位点无变异,受检人之母该位点杂合变异,见图 3。

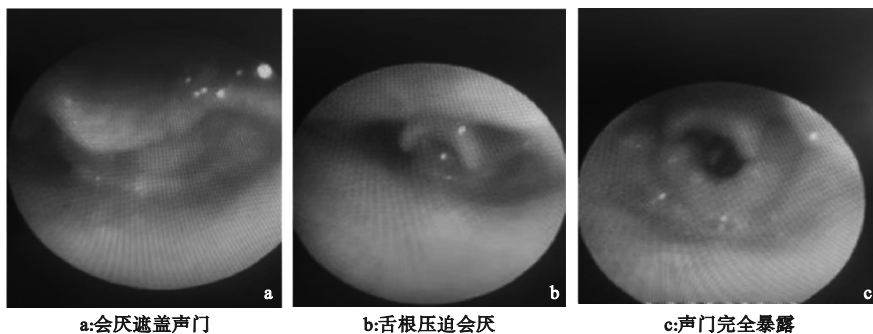
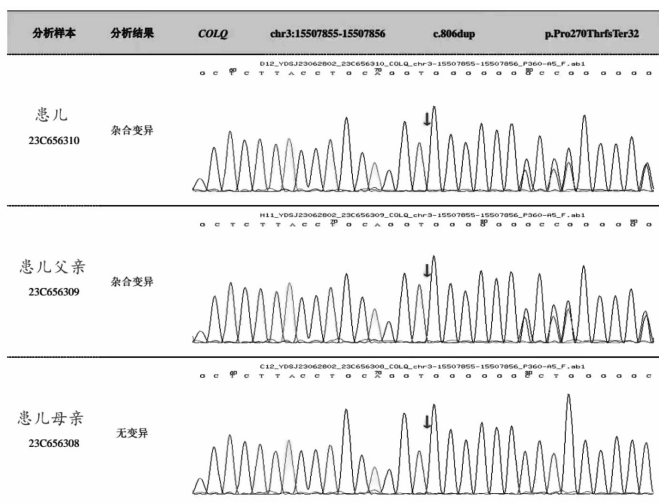


图 1 支气管镜喉部截图



注:由于 Sanger 验证采用正向测序或反向测序,峰图显示的碱基有可能为被检测碱基的反向互补序列,如:c.163G>A,峰图可显示为 G>A 或其反向互补序列 C>T。

图 2 全外显子基因检测 c.806dup 杂合突变



臂上,长度约为 50 kb<sup>[21]</sup>。COLQ 负责将乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)锚定在神经肌肉接头的突触空间中,从而使 AChE 将从突触前神经末梢释放的乙酰胆碱降解为胆碱和乙酸,完成神经-肌肉接头兴奋传递<sup>[22]</sup>。该基因突变可能会阻止 AChE 尾部亚基与催化亚基连接或无法插入突触基层,使乙酰胆碱长期作用于受体,导致神经和肌肉细胞之间的信号传导延长,从而损害肌肉细胞并导致肌肉无力<sup>[7,23]</sup>。COLQ 由 455 个氨基酸编码,包括结合 AChE 四聚体的 N 端结构域、胶原蛋白结构域、负责形成三螺旋的近端 C 端结构域和远端 C 端结构域。C 端结构域的突变可能会损害酶在突触基层内的锚定;胶原结构域的突变可能会阻止胶原尾部的三聚化;N 端结构域突变会阻止 AChE 催化亚基附着到胶原尾部<sup>[24]</sup>。根据本患儿基因突变位点,阅读相关文献,应属于胶原结构域的突变<sup>[24]</sup>。

准确的分子分类对于患者的诊断和治疗非常重要,对 CMS 许多亚型而言,AChE 抑制剂可增加乙酰胆碱的突触反应,使患者临床症状缓解。然而,COLQ 基因突变引起的是 AChE 功能不全,国外已有病例报道,AChE 抑制剂不能缓解 CMS 5 型患者症状,甚至会加重病情<sup>[25]</sup>。COLQ 基因突变致 CMS 5 型对  $\beta$  肾上腺素能激动剂麻黄碱或沙丁胺醇治疗有效,动物实验发现沙丁胺醇可以明显改善突触后形态学缺陷,包括突触面积、乙酰胆碱受体面积和密度,以及连接后褶皱的程度,从而使肌肉力量逐步提高<sup>[25-26]</sup>。大部分患者在用药后可见症状好转,但在长期应用沙丁胺醇治疗的患者中,发现有效果减弱的现象。COLQ 突变型患者有复发的倾向,特别是劳累后、青春期和孕期,复发概率与体内激素水平有关。经过对 COLQ 突变型患儿长期随访发现,接近 80% 的患者无明显呼吸困难,可以独立行走,能够正常生活,预后相对较好<sup>[27]</sup>。本病例患者 CMS 5 型诊断明确,病程中累及呼吸肌,新生儿期出现反复呼吸困难,家长放弃治疗。

### 3 结语

本患儿早期考虑先天性喉软骨发育不全,上级医院支气管镜考虑舌后坠,最终基因检测确诊为 CMS 5 型,先后住院 5 次,历时 65 d。CMS 5 型因临床表现多变,症状波动,容易误诊、漏诊,如早期治疗预后相对较好。希望通过我们报道的本例患儿,提高新生儿科医护人员对 CMS 的认识,提高该疾病的诊断率。对于不明原因的发音异常,呼吸困难,特别是有家族史的患者尽早行基因检测,实现罕见病的早期评估和干预,改善预后。

### 参考文献

- [1] Rodriguez Cruz PM,Palace J,Beeson D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction[J]. *Curr Opin Neurol*,2014,27(5):566-575.
- [2] Ohno K,Ohkawara B,Shen XM,et al. Clinical and pathologic features of congenital myasthenic syndromes caused by 35 genes-a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(4):3730-3778.
- [3] Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes[J]. *Orphanet J Rare Dis*,2019,14(1):57-79.
- [4] Rodriguez Cruz PM,Palace J,Beeson D. The neuromuscular junction and wide heterogeneity of congenital myasthenic syndromes[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(6):1677-1700.
- [5] Engel AG,Shen XM,Selcen D. The unfolding landscape of the congenital myasthenic syndromes[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2018,1413(1):25-34.
- [6] Abicht A,Dusl M,Gallenmüller C,et al. Congenital myasthenic syndromes: achievements and limitations of phenotype-guided gene-after-gene sequencing in diagnostic practice:a study of 680 patients[J]. *Hum Mutat*,2012,33(10):1474-1484.
- [7] Polavarapu K,Sunitha B,Töpf A,et al. Clinical and genetic characterisation of a large Indian congenital myasthenic syndrome cohort[J]. *Brain*,2024,147(1):281-296.
- [8] Al-Muhaizea MA,Al-Mobarak SB. COLQ-mutant congenital myasthenic syndrome with microcephaly:a unique case with literature review[J]. *Transl Neurosci*,2017,8:65-69.
- [9] Al-Shahoumi R,Brady LI,Schwartzentruber J,et al. Two cases of congenital myasthenic syndrome with vocal cord paralysis[J]. *Neurology*,2015,84(12):1281-1282.
- [10] El Kadiri Y,Ratbi I,Sefiani A,et al. Novel copy number variation of COLQ gene in a Moroccan patient with congenital myasthenic syndrome:a case report and review of the literature[J]. *BMC Neurol*,2022,22(1):292-301.
- [11] Eshaghian T,Rabbani B,Badv RS,et al. COLQ-related congenital myasthenic syndrome:An integrative view[J]. *Neurogenetics*,2023,24(3):189-200.
- [12] Horibe T,Shimomura H,Tokunaga S,et al. A pediatric case of COLQ-related congenital myasthenic syndrome with marked fatigue[J]. *Children (Basel)*,2023,10(5):769-775.
- [13] Vrinten C,van der Zwaag AM,Weinreich SS,et al. Ephedrine for myasthenia gravis,neonatal myasthenia and the congenital myasthenic syndromes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2014,2014(12):CD010028.
- [14] Pugliese A,Holland SH,Rodolico C,et al. Presynaptic congenital myasthenic syndromes: understanding clinical phenotypes through in vivo models[J]. *J Neuromuscul Dis*,2023,10(5):731-759.
- [15] Gajda A,Szabó H,Gergev G,et al. Congenital myasthenic syndromes and transient myasthenia gravis[J]. *Ideggyogy Sz*,2013,66(5-6):200-203.
- [16] Murali C,Li D,Grand K,et al. Isolated vocal cord paralysis in two siblings with compound heterozygous variants in MUSK: Expanding the phenotypic spectrum[J]. *Am J Med Genet A*,2019,179(4):655-658.