

肢带型肌营养不良伴心肌损害家系的临床病理研究

袁沃亮¹, 聂如琼¹, 刘英梅¹, 周淑娴¹, 张 萌³, 王景峰¹, 陶恩祥²

(中山大学 1. 附属第二医院心内科, 2. 附属第二医院神经内科, 3. 中山医学院病理学教研室, 广东 广州 510120)

摘 要: 【目的】观察一个肢带型肌营养不良伴心肌损害家系患者的临床病理特点。【方法】行家系调查, 家系成员行心肌酶及肌钙蛋白 T、心电图、肌电图、彩超检查; 4 位患者取肌肉标本进行组织化学的病理观察。【结果】系谱显示 4 代共有 9 位患者, 每代都出现, 男女均受累及。健在 5 位患者, 均出现进行性肌肉无力、萎缩, 以肩带及盆带部明显; 心肌酶及肌钙蛋白 T 检查正常; 部分患者出现心脏扩大、心律失常、心力衰竭。病理检查见明显肌萎缩、核内移、肌裂等现象, 符合肌营养不良的典型表现, Dystrophin 免疫组化结果为 (+)。【结论】该家系符合常染色体显性遗传的特点; 根据患者临床及病理特点, 诊断为肢带型肌营养不良症伴心肌损害, 以肢带型肌营养不良症 B 型(LGMD-B)可能性大; 进一步明确其基因分型需行分子遗传学检查。

关键词: 肢带型肌营养不良/诊断; 病理学, 心肌损害; 家系调查

中图分类号: R741

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2007)03-0314-04

Clinical and Pathological Characteristics of a Limb-girdle Muscular Dystrophy and Myocardial Impairment Family

YUAN Wo-liang¹, NIE Ru-qiong¹, LIU Ying-mei¹, ZHOU Shu-xian¹, ZHANG Meng³,
WANG Jing-feng¹, TAO En-xiang²

(1. Cardiovascular Department of The Second Affiliated Hospital, 2. Neurology Department of The Second Affiliated Hospital, 3. Pathology Department of Zhongshan Medical School, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】To observe the clinical and pathological characteristics of a limb-girdle muscular dystrophy and myocardial impairment family. 【Methods】The family was investigated and every member of the family accepted serum creatine kinase and troponin T examination, electrocardiogram, electromyogram, and echocardiogram examination. Muscular biopsy and pathology were done in 4 patients. 【Results】In the pedigree there were total 9 patients in 4 generations. Patients were found in every generation, and men and women were involved. Five patients were alive, they appeared progressive muscular atony and atrophy, especially in shoulder and pelvic girdle, with normal serum creatine kinase and troponin T examination; some patients appeared heart enlargement, arrhythmia, and heart failure. Pathology examination showed obvious muscular atrophy, nucleus inner-movement and muscular split, answered for the characteristics of muscular dystrophy; immunohistochemistry of dystrophin test was positive. 【Conclusions】It showed that the family history was caused by autosomal dominant heredity. According to the clinical and pathological characteristics, the patients were diagnosed as limb-girdle muscular dystrophy with myocardial impairment, it may be limb-girdle muscular dystrophy B(LGMD-B), and molecular genetic examination is needed for accurate gene type.

Key words: limb-girdle muscular dystrophy/diagnosis; pathology; myocardial impairment; family investigation

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2007, 28(3):314-317]

肢带型肌营养不良(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD) 是临床上以肩胛带和骨盆带肌不同程度无力或萎缩为主要特点的一组疾病, 由 Walton 和 Natrass^[1]于 1954 年首先提出, 用以区别不同于

Duchenne/Becher 型、面肩肱型等已知的肌营养不良症; 是一组具有遗传和临床异质性的疾病, 可为常染色体显性或隐性遗传, 发病率约为 1/10 万; 本病在遗传方式、起病年龄、病情进展以及肌无力

收稿日期: 2006-12-20

作者简介: 袁沃亮(1973-), 男, 广东东莞人, 在职博士生, 主治医师, E-mail: dryuanwl@126.com; 王景峰, 教授, 通讯作者, 博士生导师

程度等方面既有差别又有共性。相对于杜/贝氏型肌营养不良,国内外对肢带型肌营养不良症的研究偏少,进展不多;国内对常染色体显性遗传的肢带型肌营养不良症鲜有报道。我们于2005年对一个LGMD家系进行调查分析,以研究常染色体遗传的LGMD的临床特点。

1 材料和方法

1.1 对象

2005年3月我科收治了一名肢带型肌营养不良伴扩张型心肌病的患者,收集病史时发现其家族中有多名类似患者;遂于2005年7月对其家族作了家系调查,从而发现了1个肢带型肌营养不良伴扩张型心肌病的家系。该家系共29人,成员为非近亲婚配,数代中均有肌营养不良患者,目前存活的患者共5人,病史在15~38年间。所有患者均表现为缓慢进展的四肢无力、肌肉萎缩、肌张力减退,以肩带及盆带部明显,走路呈“鸭步”,无腓肠肌假性肥大。另有一个显著特点是有数位患者合并扩张型心肌病表现,有两人发生猝死。所有成员无伴耳聋、构音障碍,无关节挛缩,智力发育正常。

1.2 方法

1.2.1 对该家系作家系调查 对所有家庭成员共27人(包括配偶)进行体检、心肌酶(谷草转氨酶、肌酸磷酸激酶、肌酸磷酸激酶-同工酶MB、乳酸脱氢酶、乳酸脱氢酶-同工酶1)、肌钙蛋白T、心电图检查;对部分成员行心电图、超声心动图检查;对其中的4位患者行肌肉活检及组织化学检查。肢带型肌营养不良诊断标准:是进行性肌营养不良症的一种类型,其特点是肌无力和肌萎缩首先出现在骨盆带和肩胛带的部分肌肉,逐渐影响上下肢带的全部肌群,腱反射减弱或消失,进展缓慢,具有遗传异质性,亚型的判断可通过检测异常基因或基因产物确定。需要鉴别进行性肌营养不良的其他类型、强直性肌营养不良症、脊肌萎缩症等。扩张型心肌病诊断标准:左室舒张末径55mm,室壁运动弥漫减弱,伴各种心律失常、心力衰竭,除外高血压、冠心病、风湿心、先天性心脏病等心血管系统疾病以及其他特异性心肌病。

1.2.2 肌肉标本采集及处理 患者肌肉标本取自上肢肱二头肌/三角肌或下肢股直肌受累的肌肉,

其肌力达3级以上,避免明显萎缩的部位。标本取出后置于冻存管内液氮中保存,低温恒冷切片机切成10 μm切片,然后检测以下项目。(1)苏木素-伊红染色(HE染色):观察细胞核及细胞质结构;(2)改良的Gomori三色染色(MGT):观察有无破碎红纤维;(3)还原型辅酶-四氮唑还原酶染色(NADH-TR):观察细胞质结构;(4)ATP酶(pH值4.3和10.4)染色:观察肌纤维分型及排列规律;(5)免疫组化Dystrophin染色:了解肌纤维dystrophin的表达。以上均于光学显微镜下观察肌肉组织的病理学变化特点。

2 结果

2.1 家系图

家系调查图如图1,先证者为5。共27人参与了调查,其中男性14人,女性13人;年龄0.5~72岁,平均年龄23.5(S=7.5)岁。

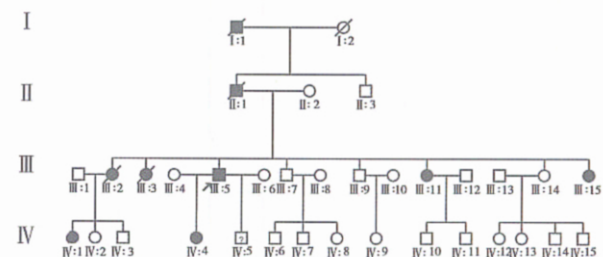


图1 家族系谱图

Fig.1 Drawing of the pedigree tree

2.2 临床特点

我们研究的肢带型肌营养不良合并心肌损害家系为中国血统。所有患者均有四肢肌无力和肌萎缩,以肩胛带和骨盆带明显,病程长者较病程短者萎缩更为明显;所有患者无关节挛缩,无腓肠肌假性肥大。

先证者为43岁男性,其肌营养不良病史已38年,目前尚可行走,但比较困难。患者有胸闷、心悸、活动后气促等病史一年余,经心电图证实为心房颤动并房室传导阻滞、室性早搏;行心脏彩超示心脏扩大,室壁活动普遍减弱,心功能减退。经排除相关疾病,诊断为肢带型肌营养不良合并扩张型心肌病,给予安置VVI起搏器后胸闷症状缓解。先证者的大姐和二姐均有肌营养不良病史30余年,均已发生猝死,其中二姐在医院死亡时经

心电图证实为窦性停搏。

结果显示所有家庭成员(患者及表型正常者)所检测的心肌酶谱和肌钙蛋白 T 均在正常范围;

表型正常者肌电图正常, 而患者肌电图均提示为肌源性损害。患者的其他相关检查结果见表 1。

表 1 肌营养不良患者临床特点

Table 1 Clinical characteristics of muscular dystrophy patients

Patient	Gender	Age	t _s (year) ³⁾	ECG	LVEDD(mm)	EF%
2 ¹⁾	F	45	37			
3 ²⁾	F	42	36	Sinus arrest		
5	M	43	38	Af, AVB, ventricular premature beat	63.4	45
11	F	37	30	AVB, atrial premature beat	59	55
15	F	28	25	Af, tachycardia	42.7	68
1	F	22	15	Sinus tachycardia	41.6	74

1) The patient suffered sudden death when she was 45 years old; 2) The patient suffered sudden death in hospital when she was 42 years old, while ECG showed sinus arrest; 3) Time of suffering muscular dystrophy; F: female; M: male; Af: atrial fibrillation; AVB: atrioventricular block; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; EF: ejection fraction

2.3 病理特点

和正常人比较, 患者骨骼肌肌肉活检病理结果提示符合肌营养不良; Gomori 染色未见破碎红

纤维, 行 Dystrophin 免疫组化结果为(+); 结合临床特点, 故排除杜氏型肌营养不良, 诊断为肢带型肌营养不良(图 2)。

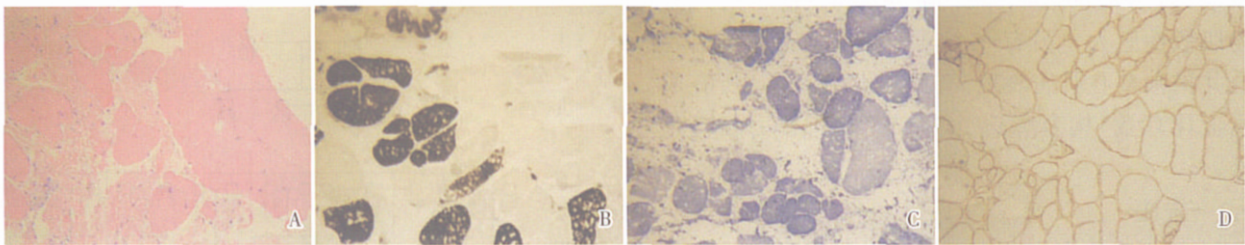


图 2 肢带型肌营养不良病理检查结果

Fig.2 Pathology examination for limb-girdle muscular dystrophy

A: HE staining, muscular fibre are in different size, some of them show obvious atrophy, phenomena of nucleus inner-movement, muscular split and adipose tissue hyperplasia can be seen; B: ATP-ase staining, the two kind of muscular fibre distribute normally, atrophy of -type fibre is obvious; C: NADH-TR staining, mitochondrial enzyme is distributing normally; D: Immunohistochemistry of dystrophin staining; $\times 200$

3 讨论

3.1 对肢带型肌营养不良症的目前认识

进行性肌营养不良症是一种常见的神经肌肉系统疾病, 其最常见的类型是 Duchenne 型肌营养不良^[2]; 肢带型肌营养不良相对少见, 国内报道的不多。该家系所有的患者表现为进行性肌营养不良, 病史较长, 发展缓慢。从系谱看, 每代均有患者; 第三代中患者占子代人数一半; 患者中男、女性别人数接近; 第四代中患者比例较低, 可能因为有 8 个个体年龄均小于 10 岁, 有可能为延迟显性。所以, 从遗传学角度, 这符合常染色体显性遗

传的特点。同时, 根据患者肌营养不良的病史特点、检查结果、病理特点、合并心脏损害, 符合肢带型肌营养不良。根据 1995 年欧洲神经肌病中心工作组的意见^[3], 按照遗传方式, 目前把肢带型肌营养不良症分为 1 型(常染色体显性)和 2 型(常染色体隐性), 每一型根据不同基因缺陷又分为许多亚型, 目前已确认的有 16 个亚型。1 型有 6 个亚型(1A-1F), 2 型有 10 个(2A-2J)^[4]。结合本家系的临床特点, 其临床分型以 LGMD-B 可能性大。根据分子生物学研究的结果提示, LGMD-B 与位于 1q21 上的核纤层蛋白 LaminA/C 编码基因突变相关。本肌病有可能为该基因异常所致, 但确诊需要行 DNA 分析^[5]。

3.2 临床特点

该家系的肌病患者呈现两个特点。一是肌病随病程逐步加重。此病虽进展缓慢,但病程长达数十年后,患者的肌萎缩逐步明显,肌无力进行性加重,行动越发困难,后期可能需要轮椅,严重者可死于呼吸困难。二是心脏损害随病程逐步出现并加重。如结果示,患者 1 病程 15 年,还没有明显的心脏损害;而患者 15 病程 25 年,已开始出现心律失常,但彩超未见心脏扩大,没有心功能减退;患者 11 病程 30 年,已开始出现心律失常,同时彩超提示心脏扩大,但心功能尚正常;患者 5 病程 38 年,已出现威胁生命的心律失常,且同时心脏扩大,心功能减退,是典型的扩张型心肌病表现了。而 2、3 分别在其病程的 37 年、36 年发生猝死, 3 更被证实死于窦性停搏,可以推测这两位患者在后期都合并了严重的心脏损害,最终死于恶性心律失常或心衰。文献报道大部分肢带型肌营养不良患者进展较缓慢,但假如合并扩张型心肌病改变,则大多死于心脏病如心衰、心律失常。治疗方面往往只能采用对症治疗,对于以心脏传导阻滞为主要表现的病人,可行起搏器植入^[6]。

3.3 病理检查在肌病的鉴别诊断中的意义

如常规 HE 染色结合 ATP 酶法染色和 NADH-DR 法染色,用于鉴别神经源性和肌源性病变;油红 O 脂肪染色(ORO)和糖原染色(PAS)分别为反映肌纤维中脂质和糖原含量的最佳方法,对诊断代谢障碍性肌病具有确诊价值;结合相应的免疫组化方法用于检测相关的蛋白,可进一步明确肌病病因。本组对肌肉活检标本行常规 HE 染色,发现病程短者见有轻度肌萎缩,而病情重者可见明显肌萎缩、核内移、肌裂等现象,符合肌营养不良的典型表现,并与临床发病规律一致。ATP 酶法染色和 NADH-DR 法染色可用于显示 I 型和 II 型肌纤维,以了解其比例及萎缩的程度。本组病例显示两型肌纤维分布和比例大致正常,两型均有萎缩,某些病例呈现为 I 型肌纤维萎缩明显。以上说明本组病例符合肌营养不良表现。Dystrophin 免疫组化均阳性,故可排除常见的 Duchenne/Becher 型肌营养不良。故结合临床特点和病理结果,该家系的患者被诊断为肢带型肌营养不良症。但是正如文献报道,和其他类型的肌营养不良症比较,肢带型肌营养不良症并没有特征性的病理

特点;而肢带型肌营养不良中的亚型之间亦难以以病理结果鉴别^[7]。所以,必须结合患者的临床资料如家系特征、病史、体检、肌酶、肌电图、免疫组化等结果进行综合分析,以得出正确结论^[8]。而且,由于现代分子遗传学的进展,基因检测给准确的分型提供了依据。所以,为明确肌营养不良的诊断,最好行分子遗传学检查。

综上所述,我们发现了 1 个肌营养不良症家系,其临床特点及病理结果符合典型肢带型肌营养不良表现,合并出现心肌损害,呈扩张型心肌病表现;根据其临床及病理特点,考虑其为肢带型肌营养不良症 B 型(LGMD-B)可能性大,但确诊需行分子遗传学检查。

(非常感谢中山大学病理教研室文剑明教授在病理检查方面给予的无私帮助!)

参考文献:

- [1] YATES J R, EMERY A E. A population study of adult onset limb-girdle muscular dystrophy [J]. *J Med Genet*, 1985, 22(4): 250-257.
- [2] 张成, 刘焯霖, 梁秀龄, 等. Duchenne 型肌营养不良症 [J]. *中山医科大学学报*, 1994, 15(1): 1-6.
- [3] BUSHBY K M D. Diagnostic criteria for the limb-girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle muscular dystrophies [J]. *Neuromuscul Disord*, 1995, 5(1):71-74.
- [4] ZATZ M, PAULA F, STARLING A L, et al. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies [J]. *Neuromuscul Disord*, 2003, 13(7-8): 532-544.
- [5] ROUX K J, BURKE B. Nuclear envelope defects in muscular dystrophy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1772(2):118-127.
- [6] VYTOPIK M, BENEDETTI S, RICCI E, et al. Mutation analysis of the lamin A/C gene (LMNA) among patients with different cardiomyopathy phenotypes [J]. *J Med Genet*, 2003, 40(12):132-136.
- [7] LAVAL S H, BUSHBY K M D. Review limb-girdle muscular dystrophies-from genetics to molecular pathology [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004, 30(2): 91-105.
- [8] 赵重波, 卢家红, 吕传真. 肢带型肌营养不良症 [J]. *中国临床神经科学*, 2005, 13(2): 198-201.

(编辑 刘清海)