

新生儿X连锁中央核肌病1例临床特征及遗传学分析并文献复习

王 晶, 孙晓琳, 刘琼玉, 韩 芳, 吴文红, 李亮亮*

青岛大学附属医院新生儿科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月17日

摘 要

目的: 总结1例新生儿X连锁中央核肌病临床及遗传学特征并进行文献复习。方法: 回顾性分析2024年4月临沂市妇幼保健院新生儿监护室收治的1例诊断为X连锁中央核肌病患儿的临床资料, 并复习相关文献。结果: 男性患儿, 胎龄34⁺¹周出生, 有出生窒息史。头围大, 隐睾, 肌张力低, 存在呼吸及吞咽功能障碍, 最终家长放弃后死亡。全外显子测序发现MTM1基因存在无义突变c.70C>T:p.Arg24*, 结合患儿临床特点, 确诊为X连锁中央核肌病(X-linked myotubular myopathy, XLMTM)。家系验证变异为新发变异。复习文献及检索数据库发现目前国内报道的MTM1突变所致XLMTM病例较少, 近5年来共18例, 国外相对较多。MTM1-Leiden开放数据库截止到2024年4月29日, 共发现568名变异个体的598个变异位点。国内外报道该类肌病多数表型较严重, 常在新生儿期发病并在婴儿期死亡。结论: 通过临床资料及基因分析确诊了1例新生儿期发病的X连锁中央核肌病, 基因分析证实了MTM1基因c.70C>T:p.Arg24*为该患儿的致病突变, 该突变为国内外首次报道, 拓展了MTM1基因的突变谱。

关键词

MTM1基因, X连锁中央核肌病, 全外显子测序, 新生儿

Clinical Characteristics and Genetic Analysis of a Case of Neonatal X-Linked Myotubular Myopathy and Literature Review

Jing Wang, Xiaolin Sun, Qiongyu Liu, Fang Han, Wenhong Wu, Liangliang Li*

Department of NICU, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 17th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王晶, 孙晓琳, 刘琼玉, 韩芳, 吴文红, 李亮亮. 新生儿X连锁中央核肌病1例临床特征及遗传学分析并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 717-725. DOI: 10.12677/acm.2024.14102718

Abstract

Objective: To summarize the clinical and genetic characteristics of a neonatal X-linked myotubular myopathy and review the literature. **Methods:** The clinical data of a case diagnosed with X-linked myotubular myopathy admitted to the neonatal care unit of Woman and Children's Healthcare Hospital of Linyi in April 2024 were retrospectively analyzed, and the relevant literature was also reviewed. **Results:** The male infant was born with a gestational age of 34⁺¹ weeks and had a history of birth asphyxia. He had a large head circumference, cryptorchidism, low muscle tone, respiratory and swallowing dysfunction, and eventually died after his parents gave up. Whole-exome sequencing found a nonsense mutation c.70C>T:p.Arg24* in the MTM1 gene. Based on the clinical characteristics of the child, the patient was diagnosed with X-linked myotubular myopathy (XLMTM). Family validation showed that the mutation was a new occurrence. Reviewing the literature and searching the database found that there are currently few cases of XLMTM caused by MTM1 mutations reported in China, with a total of 18 cases in the past five years, and relatively many cases abroad. As of April 29, 2024, the MTM1-Leiden open database has found a total of 598 mutation sites in 568 mutated individuals. It has been reported at home and abroad that most of the phenotypes of this type of myopathy are severe, often onset in the neonatal period and death in infancy. **Conclusion:** A case of neonatal-onset X-linked myotubular myopathy was diagnosed by clinical data and genetically confirmed, and the MTM1 gene c.70C>T:p.Arg24* was genetically confirmed to be the causative mutation in this child, which is the first report in China and abroad, and expands the spectrum of mutations in the MTM1 gene.

Keywords

MTM1 Gene, X-Linked Myotubular Myopathy, Whole Exome Sequencing, Neonate

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中央核肌病(centronuclear myopathy, CNM)又称肌管肌病,是一组病理上明确的先天性肌病,其病理特点为肌纤维中央核比例明显增多,I型纤维萎缩并伴有I型纤维优势。1966年由Spiro首次报道[1]。CNM常见的致病基因有动力蛋白2(DNM2)、桥接整合因子1(BIN1)、肌微管蛋白1(MTM1),分别引起常染色体显性、常染色体隐性和X连锁隐性的中央核肌病,DNM2突变所致CNM最为常见,其次是MTM1突变所致X连锁隐性遗传中央核肌病(X-linked myotubular myopathy, XLMTM)。在这三种基因突变中,MTM1突变所致的XLMTM肌病表型最为严重,常在新生儿期起病并在婴儿期死亡[2]。发病人群中男性为主,女性携带者以无症状或表现为成年发病的轻度肌病为主[3][4]。新生儿期起病的XLMTM主要临床表现包括肌张力低下、喂养困难、自主呼吸功能障碍以及上睑下垂等[5][6]。本研究报道1例MTM1基因变异所致中央核肌病患儿的临床表型,对其进行全外显子测序(whole exome sequencing, WES)及Sanger测序验证,并对变异基因进行遗传学分析,深化临床医师对MTM1基因变异所致中央核肌病的认识。

2. 对象与方法

2.1. 对象

选取2024年就诊于临沂市妇幼保健院新生儿重症监护室的1例X连锁中央核肌病患者为研究对

象。本研究通过了医院医学伦理委员会的审查(QTL-YXLL-2024069), 患儿监护人均签署了临床研究知情同意书。

2.2. 方法

2.2.1. 临床资料收集

采集患儿临床资料, 包括: 母孕期病史及影像学检查; 患儿整个疾病过程及转归的病史采集、体格检查、实验室及影像学检查。实验室检查包括三大常规、生化、凝血功能, 影像学检查包括颅脑及心脏超声、阴囊双侧睾丸附睾超声、胸片及颅脑磁共振平扫等。

2.2.2. 全外显子测序(WES)

抽取患儿及父母外周血样 2 ml, 使用天根 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA。用 xGen®Exome Research Panel v1.0 (美国 IDT 公司)捕获试剂盒进行文库构建, 用 Illumina HiSeq 4000 平台(美国 Illumina 公司)进行高通量测序。平均测序深度为 150×, 所有区域均达到>20×的覆盖度。本次检测由上海浦东解码生物科学研究院完成。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)变异相关指南进行变异致病性判读。根据 WES 的结果, 对患儿及父母进行 Sanger 测序验证。

2.2.3. 文献回顾

在 CNKI、万方数据库及 PubMed 等进行文献检索, 中文检索词为“中央核肌病”, 英文检索词为“centronuclear myopathy”, 回顾并分析国内外患者变异的特点。根据 MTM1-Leiden 开放数据库了解 MTM1 基因国内外变异总数。

3. 结果

3.1. 临床资料

患儿, 男, 出生后因“胎龄 34⁺1 周, 窒息复苏术后 21 分钟”入院。患儿系第 1 胎第 1 产, 因“胎膜早破、胎儿宫内窘迫”剖宫产, 出生体重 1890 g, 羊水清, 脐带、胎盘正常。产前胎心监护异常, 孕妇自觉平素胎动少, 孕 25 周外院超声提示羊水过多(羊水指数 27.0 cm)。患儿生后皮肤青紫、无自主呼吸、无反应、四肢松软、心率 60 次/分, 予以窒息复苏抢救, 1 min、5 min、10 min、20 min Apgar 评分 5 分、6 分、7 分、8 分, 于生后 13 分钟, 手及足部才出现轻微活动, 肌张力仍极弱。入院查体: 反应差, 有创呼吸机辅助呼吸下自主呼吸弱, 全身散在多处淤青, 左上肢及左下肢较重, 双足十趾近端趾关节偏粗, 双侧阴囊空虚, 未触及睾丸。该患儿体型异常(图 1), 头围偏大, 测量指标: 体重 1890 g (约 P25), 身长 46 cm (约 P65), 头围 34 cm (P97), 胸围 26 cm, 腹围 23 cm。入院后有创呼吸机辅助通气下患儿自主呼吸弱, 气道及口腔分泌物多, 四肢松软, 自主活动极少, 垂腕(图 2), 管饲喂养可耐受。予以调整呼吸机模式为 SIMV + PSV 观察患儿几乎无自主呼吸, 无法撤机, 最终于生后 8 天, 家长要求放弃治疗, 拔管后约 30 min 患儿死亡。

3.2. 实验室及影像学检查结果

三大常规未见异常, 血清肌酸激酶(CK)在正常范围, 胸片可见肋骨变细(图 3), 颅脑超声未见异常, 颅脑磁共振结论: 早产儿脑表现、双侧顶枕部头皮血肿, 阴囊双侧睾丸附睾超声考虑双侧隐睾。

3.3. 基因测序结果

全外显子组测序结果提示患儿 MTM1 基因存在 NM_000252.3:c.70C>T(p.Arg24*)变异, 该变异为新发变异(图 4)。根据 ACMG 变异相关指南评级为致病变异(PVS1 + PM2_Supporting + PM6), 具体证据



Figure 1. Abnormal body shape with oversized head circumference
图 1. 体型异常，头围偏大



Figure 2. Hanging wrist
图 2. 垂腕



Figure 3. Thin ribs
图 3. 肋骨细

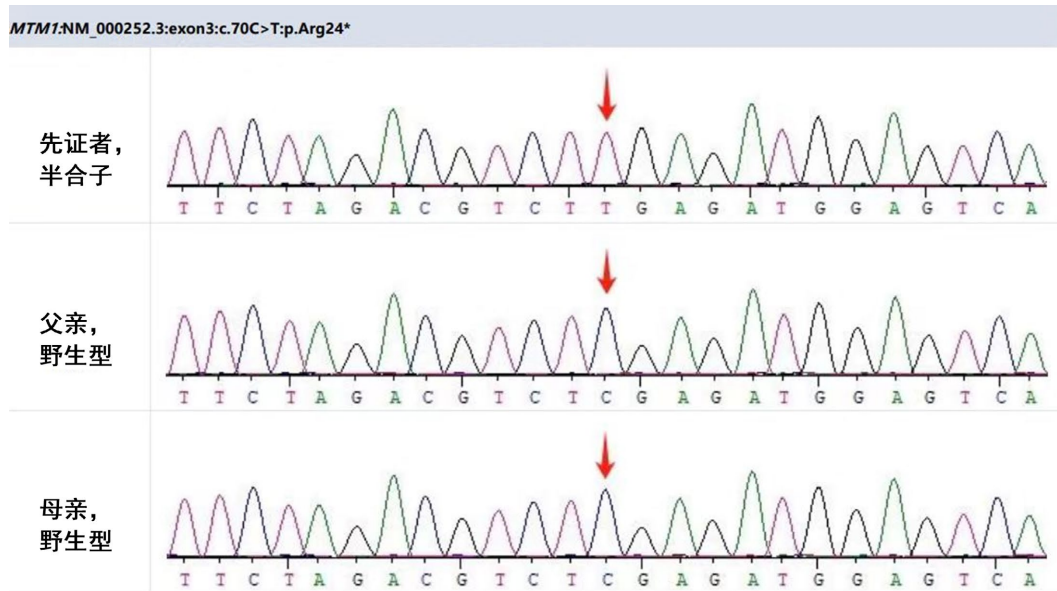


Figure 4. MTM1 gene mutation c.70C>T: p.Arg24*
图 4. MTM1 基因突变 c.70C>T:p.Arg24*

如下，PVS1：无义突变，变异导致提前出现终止密码子，使其编码的蛋白在第 24 位氨基酸处发生截短，预测发生无义介导的 mRNA 降解(NMD)；PM2_Supporting：根据 ESP 数据库、千人数据库、gnomAD 数据库分析，该变异位点的最高人群频率为 0；PM6：受检者携带新发变异。

3.4. 文献检索结果

国内文献检索发现近 5 年我国共报道 18 例 XLMTM (见表 1)，包括临床症状较轻的 3 例家系患者。其中四川大学华西第二医院 1 例[7]、西北妇女儿童医院 2 例[8]、天津市中心妇产科医院 2 例[9]、复旦大学附属儿科医院 5 例[10] [11]、武汉市妇幼保健院 2 例[12]、成都市第一人民医院 1 例[13]、济宁医学院附属医院 2 例[14]以及山东齐鲁大学家系验证 3 例[15]。家系验证 3 例中先证者 28 岁，因“自幼肢体力量弱，不能跑步”就诊，对其进行家系基因验证并追溯 3 代，先证者弟弟及表弟均携带相同 MTM1 基因突变，位于 5 号外显子错义突变 c.251A>T(p.D84V)，临床表型相对较轻。另外 15 例均为新生儿期发病，且均为 MTM1 基因突变，但突变位点各不相同。多伴有出生窒息史及呼吸困难表现，12 例死亡，另 3 例未描述疾病转归情况。

MTM1-Leiden 开放数据库(<http://www.lovd.nl/MTM1>)截止到 2024 年 4 月 29 日，共发现 568 名变异个体的 598 个变异位点。突变位置广泛，其中大多数位于外显子 11 (16.2%)、8 (14.0%)、4 (9.9%)、9 (9.7%)、12 (8.4%)、3 (7.7%)，与国外文献报告一致[16] [17]。2013 年 Oliveira 等[18]整理了该开放数据库 472 名患者中发现的 474 个突变的数据(截至 2012 年 6 月)，发现发病率较高的外显子为 8、11、9、4 和 12 (按频率降序排列)，这些外显子的突变几乎占有所有报告的 XLMTM 病例的一半。其中最具代表性的突变组是单核苷酸替换(占总突变的 68.8%)，可细分为：错义、无义、影响剪接或翻译的突变。

4. 讨论

(1) XLMTM 概况

XLMTM 是一种罕见的、危及生命的先天性肌病，由编码肌管蛋白的 MTM1 基因突变引起，为 X 连锁隐性遗传。国外报道 XLMTM 发病率为 2/10 万男性新生儿[19]，我国尚无此病流行病学数据，至今

Table 1. Phenotypes and gene variations of 18 patients with centronuclear myopathy with MTM1 gene mutations
表 1. 18 例 MTM1 基因变异中央核肌病患者的表型及基因变异

例序	性别	临床表现	变异位点	变异类型	预后
1	男	36+2 周，羊水过多，重度窒息，四肢细长，双手垂腕，隐睾，呼吸及吞咽功能障碍	chrX-150649714, c.868-2A>C	剪接突变	生后 20 天死亡
2	男	39+5 周，腭弓高尖，隐睾，呼吸功能障碍	NM_000252:exon7:chrX-149809740 c.529_2A>G	-	死亡
3	男	40 周，重度窒息，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	NM_000252.3:exon8:chrX:149809877 c.664C>T(p.Arg222*)	-	死亡
4	男	34 周，轻度窒息，呼吸及吞咽功能障碍	chrX-149832040,c.1602G>A	-	未描述
5	男	39 周，轻度窒息，隐睾，呼吸及吞咽功能障碍	_ex13NM_000252.2,c.1420C>T	-	生后 48 天死亡
6	男	重度窒息，HIE，肌张力减低，呼吸衰竭	NM_000252:exon12:c.1262G>A	-	未描述
7	男	重度窒息，HIE，肌张力减低	NM_000252:exon10:c.1053+1G>A	-	未描述
8	男	38+4 周，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	Exon4:c.231+1G>T	-	死亡
9	男	36+2 周，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	Exon13:c.1446_1447delTG	-	死亡
10	男	38+3 周，轻度窒息，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	Exon9:c.832G>A(p.D278N)	-	死亡
11	男	39 周，轻度窒息，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	c.1261A>G	-	生后 21 天死亡
12	男	38+4 周，重度窒息，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	c.342delT	-	生后 1 月 18 天死亡
13	男	40+6 周，轻度窒息，上嘴唇呈倒“V”字形，下颌偏小，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	Exon9:c.142G>C(p.E48Q)	错义突变	生后 2 月 24 天死亡
14	男	37+4 周，重度窒息，羊水过多，双手垂腕，隐睾，呼吸及吞咽功能障碍	MTM1:c.584G>A p.Cys195Tyr RYR1:c.6251G>A(p.Arg2084Gln) 和 c.11516G>A(p.Ser3839Asn)	错义突变	生后 43 天死亡
15	男	37+5 周，轻度窒息，耳位低，小下颌，腭弓高，隐睾，呼吸及吞咽功能障碍	c.1116delT p.Val373fs	移码突变	生后 47 天死亡
16	男	先证者，28 岁，出生时有窒息缺氧史，自幼感觉肢体力弱，不能奔跑、抬举重物，眼睑下垂，面肌无力，脸型狭长，上嘴唇呈倒“V”字形，手指脚趾细长，症状呈进行性加重	Exon5:c.251A>T(p.D84V)	错义突变	存活
17	男	先证者弟弟，22 岁，出生时有窒息缺氧病史，症状与先证者类似，但较先证者略轻	Exon5:c.251A>T(p.D84V)	错义突变	存活
18	男	先证者表弟，18 岁，出生时有窒息缺氧病史，自幼肢体力量略弱，不影响日常生活，能跑跳，但较同龄人差，症状进行性加重，现上楼梯略费力，无需扶物	Exon5:c.251A>T(p.D84V)	错义突变	存活
本例	男	34+1 周，轻度窒息，头围大，隐睾，肋骨变薄，肌张力低，呼吸及吞咽功能障碍	NM_000252.3:c.70C>T(p.Arg24*)	无义突变	生后 8 天死亡

为止国内共报道了 18 例 MTM1 突变所致 XLMTM。MTM1 基因变异是导致 X 连锁隐性遗传 CNM 的重要因素，但大约 30% 的 XLMTM 患者基因测序未发现异常[14]，诊断依赖于其典型的病理特征。MTM1

位于 X 染色体长臂 Xq28 近端, 由 15 个外显子组成, 编码肌管蛋白和酪氨酸磷酸酶结构域。肌管蛋白在肌纤维中起着关键的磷酸酶作用, 参与肌细胞骨架的调控和肌肉收缩的调节[20]。因此 MTM1 基因的突变可能会破坏肌管蛋白在肌细胞发育和维持中的作用, 导致明显的虚弱、肌张力低和呼吸衰竭。实验室检验结果方面 CNM 患者可表现为肌酶正常或轻度升高[21], 其他检验结果无特征性。有报道观察到影像学方面可见肋骨变细[8] [22]。有关 XLMTM 胎儿期相关研究[23] [24]提示本病在胎儿期可表现为羊水过多、胎动减少、心律失常等。

MTM1 突变致 XLMTM 家族可有自发性流产史或男性新生儿死亡史, 新生儿常是巨大儿, 睾丸常不能降至阴囊, 存活患者常表现为巨颅、狭长脸型及手指脚趾细长[6] [8] [9] [14]。大约 80% 的 X 连锁隐性遗传中央核肌病男孩在出生时出现严重的肌肉无力和张力减退, 导致呼吸困难和慢性呼吸机依赖(即典型症状)。大约一半具有典型严重新生儿症状的男婴在 18 个月前死亡。呼吸功能不全是 XLMTM 患者常见的死亡原因[6]。MTM1 突变女性携带者与男性患者相比病情较轻, 大部分女性携带者无任何临床表现, 当 X 染色体失活发生偏倚时女性携带者会表现出较严重的症状[3] [6]。本研究中患儿产前检查提示羊水过多, 伴有胎动减少, 出生时有窒息史, 临床表现为呼吸困难、肌张力低、自主活动极少、吞咽功能障碍等, 体格查体可见头围偏大, 影像学检查提示肋骨变细, 与参考文献基本一致。基因结果提示患儿 MTM1 基因存在 NM_000252.3:c.70C>T(p.Arg24*)变异, 尽管本例患儿未进行肌肉组织病理学检查, 但结合患儿典型临床特征及基因结果, 可明确诊断。

(2) MTM1 基因功能与致病性

MTM1 蛋白属于磷酸肌醇磷酸酶家族, 该家族中目前有 14 个成员, 其中 MTMR2 及 MTM13 突变可导致腓骨肌萎缩症。MTM1 基因位于 X 染色体 q28 位, 基因全长 104570 个碱基, 含 15 个外显子, 编码肌微管蛋白, 属于特异性磷酸酶家族。MTM1 蛋白由 4 个结构域组成: 蛋白酪氨酸磷酸酶结构域、葡萄糖基转移酶结构域、Rac 诱导的募集结构域、SET 相互作用结构域, 肌管蛋白特异性地作用 2 种磷酸肌醇(PIs)即 PtdIns3P 和 PtdIns(3, 5)P₂, 后两者通过结合效应蛋白的 PIs 结合结构域参与囊泡运输调节和成熟[25]。本例患儿为无义突变, 变异导致提前出现终止密码子, 使其编码的蛋白在第 24 位氨基酸处发生截短, 预测发生无义介导的 mRNA 降解。

迄今为止, 国内外已鉴定出近 600 个 MTM1 突变, 突变位置广泛, 其中大多数位于外显子 3, 4, 8, 9, 11, 12。突变类型亦广泛多样, 包括点突变、插入、缺失、剪接位点变异以及大片段重排等。有些病例报道中发现的突变涉及编码区的单个基因替换, 导致氨基酸序列的改变, 如错义突变或无义突变; 还有一些突变可能影响剪接机制, 如内含子中的剪接点突变, 可能导致异常的 mRNA 剪接, 进而产生非功能性蛋白。从基因型和表型之间的关系来看, 错义变异导致的临床表现多数较轻, 而无义变异、剪接位点变异和小插入/缺失等导致的临床表现大部分较为严重[16] [18]。在本案例中, 突变基因 c.70C>T:p.Arg24* 是在外显子 3 中发现的, 在既往的病例报道中尚未出现过该基因的无义突变。虽然该患儿未行肌肉活检, 但根据产前表现(羊水过多及胎动减少)、临床特点(头围大、阴囊空虚、肋骨变细、四肢肌张力低、呼吸及吞咽功能障碍)结合既往报道, 该患儿仍考虑为 c.70C>T:p.Arg24* 基因无义突变所致的 XLMTM。

(3) XLMTM 的治疗与预后

目前, X 连锁隐性遗传中央核肌病尚无批准的治疗方法, 患者管理主要是支持性的, 需要复杂的多学科方法, 旨在最大限度地提高功能能力和减少医疗并发症。X 连锁肌管肌病儿童的自然史研究报告称, 在出生后的前 2 年内死亡率很高; 广泛依赖永久性(每天>16 小时)侵入性机械通气和胃管鼻饲喂养[6]。XLMTM 基因治疗于 2018 年进入临床试验, 一项纳入 26 名 X 连锁肌管肌病基因替代疗法的临床试验显示[26], 大多数接受 MTM1 基因替代治疗的 X 连锁肌管肌病儿童在呼吸机依赖性和运动功能方面有了重要改善, 超过一半的受试者实现了呼吸机独立性, 一些人实现了独立行走的能力。但却存在一些致死

性胆汁淤积性肝衰竭等不良事件, 所以该病的治疗办法仍需更多的研究来支持。在先天性肌病和肌肉营养不良的产前诊断中, 全外显子组测序在大多数情况下能够快速鉴定致病性遗传缺陷[27], 目前建议对该病患者及携带者进行遗传咨询, 对于孕期羊水过多不能排除由遗传缺陷引起时, 可尽快完成基因(WES)检测和产前诊断。

XLMTM 整体预后较差。Smith BK [28]等研究发现, 80%~85%的 XLMTM 患儿需要机械通气来维持气体交换; 一项多中心研究[21]统计 90%的 XLMTM 患者出生时需呼吸支持, 48%的患者 24 小时依赖呼吸机, 60%的患者气管切开术, 在出生后的第一年里, 患者平均接受了 3.7 次手术, 并且有 35%的时间在医院里度过。XLMTM 患者的平均预期寿命为 29 个月, 部分可以存活至成年[14]。Sabine Hoffffjan [29]等也报道了一例 XLMTM 存活到 67 岁的患者。本例患儿系由于其家属签字放弃治疗, 于出生后 8d 死亡。

(4) 总结

XLMTM 是由 MTM1 突变引起的, 其死亡率很高, 目前尚无有效治疗方案, 应重在预防, 尤其是对于有产前症状(包括胎动不良、羊水过多、胎儿心律失常等)的孕妇应高度重视产前诊断及遗传咨询。本研究总结了 1 例 XLMTM 患者的临床及基因特点, 患儿 MTM1 基因 c.70C>T:p.Arg24*的致病突变为国内外首次报道, 拓展了 MTM1 基因的突变谱, 为今后此类疾病提供了参考依据。

参考文献

- [1] Spiro, A.J. (1966) Myotubular Myopathy. *Archives of Neurology*, **14**, 1-14. <https://doi.org/10.1001/archneur.1966.00470070005001>
- [2] Romero, N.B. (2010) Centronuclear Myopathies: A Widening Concept. *Neuromuscular Disorders*, **20**, 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.01.014>
- [3] Biancalana, V., Scheidecker, S., Miguët, M., Laquerrière, A., Romero, N.B., Stojkovic, T., *et al.* (2017) Affected Female Carriers of MTM1 Mutations Display a Wide Spectrum of Clinical and Pathological Involvement: Delineating Diagnostic Clues. *Acta Neuropathologica*, **134**, 889-904. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1748-0>
- [4] Zhao, Y., Zhao, Z., Shen, H., Bing, Q. and Hu, J. (2018) Characterization and Genetic Diagnosis of Centronuclear Myopathies in Seven Chinese Patients. *Neurological Sciences*, **39**, 2043-2051. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3534-8>
- [5] Tsai, T., Horinouchi, H., Noguchi, S., Minami, N., Murayama, K., Hayashi, Y.K., *et al.* (2005) Characterization of MTM1 Mutations in 31 Japanese Families with Myotubular Myopathy, Including a Patient Carrying 240kb Deletion in Xq28 without Male Hypogonadism. *Neuromuscular Disorders*, **15**, 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.12.005>
- [6] Lawlor, M.W. and Dowling, J.J. (2021) X-Linked Myotubular Myopathy. *Neuromuscular Disorders*, **31**, 1004-1012. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.08.003>
- [7] 胡勇, 黄希. 新发突变基因的新生儿 X-连锁肌小管肌病 1 例并文献回顾[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(3): 491-496.
- [8] 马金旗, 张娟, 李占魁, 等. 新生儿中央核肌病 2 例并文献复习[J]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 4(1): E01303.
- [9] 郑珊, 刘雪静, 田秀英. MTM1 基因突变致新生儿中央核性肌病 2 例[J]. 医学信息, 2021, 34(6): 191-192.
- [10] 肖甜甜, 杨琳, 吴冰冰, 等. 合并围生期缺氧的新生儿脑病遗传因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(4): 280-285.
- [11] 张鹏, 杨琳, 赵蕾, 等. 新生儿神经肌肉疾病 25 例病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2020, 15(3): 177-181.
- [12] 王劲, 王丹, 李婷婷, 曾凌空, 王石. TMTM1 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.
- [13] 田雯, 尹梦笛, 秦怀雪, 等. MTM1 基因突变致中央核肌病 1 例并文献复习[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(17): 1310-1314.
- [14] 王钿钿, 王瑜, 王化彬. MTM1 基因半合子突变及 RYR1 基因杂合突变致新生儿 X-连锁肌管肌病 2 例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(7): 722-726.
- [15] 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.
- [16] Ogasawara, M. and Nishino, I. (2022) A Review of Major Causative Genes in Congenital Myopathies. *Journal of Human Genetics*, **68**, 215-225. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01045-w>

- [17] Laporte, J., Biancalana, V., Tanner, S.M., Kress, W., Schneider, V., Wallgren-Pettersson, C., *et al.* (2000) MTM1 Mutations in X-Linked Myotubular Myopathy. *Human Mutation*, **15**, 393-409. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(200005\)15:5<393::aid-humu1>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1004(200005)15:5<393::aid-humu1>3.0.co;2-r)
- [18] Oliveira, J., Oliveira, M.E., Kress, W., Taipa, R., Pires, M.M., Hilbert, P., *et al.* (2012) Expanding the MTM1 Mutational Spectrum: Novel Variants Including the First Multi-Exonic Duplication and Development of a Locus-Specific Database. *European Journal of Human Genetics*, **21**, 540-549. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.201>
- [19] Jungbluth, H., Wallgren-Pettersson, C. and Laporte, J. (2008) Centronuclear (Myotubular) Myopathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **3**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-26>
- [20] Laporte, J. (2001) The Myotubularin Family: From Genetic Disease to Phosphoinositide Metabolism. *Trends in Genetics*, **17**, 221-228. [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(01\)02245-4](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(01)02245-4)
- [21] Chen, T., Pu, C., Wang, Q., Liu, J., Mao, Y. and Shi, Q. (2014) Clinical, Pathological, and Genetic Features of Dynamin-2-Related Centronuclear Myopathy in China. *Neurological Sciences*, **36**, 735-741. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-2028-6>
- [22] Beggs, A.H., Byrne, B.J., De Chastonay, S., Haselkorn, T., Hughes, I., James, E.S., *et al.* (2017) A Multicenter, Retrospective Medical Record Review of X-Linked Myotubular Myopathy: The Recensus Study. *Muscle & Nerve*, **57**, 550-560. <https://doi.org/10.1002/mus.26018>
- [23] Jin, N., Xv, D., Xv, Y., Li, X., Jiang, Y., Zhu, J., *et al.* (2023) Whole Exome Sequencing Discloses a Pathogenic MTM1 Gene Mutation in a Continuous Polyhydramnios Family in China: Case Report and Literature Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **291**, 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.001>
- [24] Pons Espinal, M., Clotet Caba, J., Cesar Díaz, S. and Yubero Siles, D. (2023) Arritmias en pacientes con miopatía miotubular ligada al cromosoma X. *Revista de Neurología*, **77**, 79-81. <https://doi.org/10.33588/rn.7703.2022222>
- [25] McEntagart, M., Parsons, G., Buj-Bello, A., Biancalana, V., Fenton, I., Little, M., *et al.* (2002) Genotype-Phenotype Correlations in X-Linked Myotubular Myopathy. *Neuromuscular Disorders*, **12**, 939-946. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(02\)00153-0](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(02)00153-0)
- [26] Shieh, P.B., Kuntz, N.L., Dowling, J.J., Müller-Felber, W., Bönnemann, C.G., Seferian, A.M., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Gene Replacement Therapy for X-Linked Myotubular Myopathy (ASPIRO): A Multinational, Open-Label, Dose-Escalation Trial. *The Lancet Neurology*, **22**, 1125-1139. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00313-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00313-7)
- [27] Massalska, D., Zimowski, J.G., Bijok, J., Kucińska-Chahwan, A., Łusakowska, A., Jakiel, G., *et al.* (2016) Prenatal Diagnosis of Congenital Myopathies and Muscular Dystrophies. *Clinical Genetics*, **90**, 199-210. <https://doi.org/10.1111/cge.12801>
- [28] Smith, B.K., Goddard, M. and Childers, M.K. (2014) Respiratory Assessment in Centronuclear Myopathies. *Muscle & Nerve*, **50**, 315-326. <https://doi.org/10.1002/mus.24249>
- [29] Hoffjan, S., Thiels, C., Vorgerd, M., Neuen-Jacob, E., Epplen, J.T. and Kress, W. (2006) Extreme Phenotypic Variability in a German Family with X-Linked Myotubular Myopathy Associated with E404K Mutation in MTM1. *Neuromuscular Disorders*, **16**, 749-753. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.07.020>