

· 罕见病研究 ·

成人起病的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作1例报道

张 艳 林慧婷 曾文双*

香港大学深圳医院神经内科 (广东 深圳 518000)

【摘要】线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 (MELAS) 是一种线粒体结构和功能异常导致多系统受累的遗传性疾病, 通常以脑和肌肉系统受累为突出特点。现报道一例头痛后卒中样起病, 伴多次异常妊娠史、身材矮小、内分泌异常, 且外周血线粒体MT-TL1基因m.3243A>G突变, 突变来源于母亲的MELAS病例。

【关键词】线粒体脑肌病; 高乳酸血症; 卒中; 磁共振成像

【中图分类号】R596; R445.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.01.001

A Case Report: Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidemia and Stroke-like Episodes in Adult

ZHANG Yan, LIN Hui-ting, ZENG Wen-shuang*

Department of Neurology, Shenzhen Hospital, University of Hong Kong, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Mitochondrial encephalomyopathy, with hyperlactic acidemia and stroke-like episodes (MELAS) is an inherited mitochondrial disorder that classically characterized by multisystem involved, especially brain and muscle systems. We reported a case of MELAS presenting sequential stroke like symptoms after headache and other manifestations, including abnormal pregnancy history, short stature and endocrine disorders. Gene test showed maternally inherited mutation of MT-TL1 gene m.3243 A>G, confirming the diagnosis of MELAS.

Keywords: Mitochondrial Encephalomyopathy; Hyperlactic Acidemia; Stroke; Magnetic Resonance Imaging

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes, MELAS)是一种线粒体结构和功能异常导致多系统受累的遗传性疾病, 通常以脑和肌肉系统受累为突出特点。该病具有母系遗传的特点, 发病年龄多在40岁之前, 青年起病的患者可表现为反复卒中样发作^[1-2]。首次卒中样发作的MELAS患者容易误诊为急性脑梗死等其他脑部疾病。为探讨MELAS有别于其他脑部疾病的影像学特点, 为早期诊断和治疗提供可靠依据, 现回顾性分析1例MELAS患者的诊治经过, 具体报告如下。

1 临床资料

女性, 37岁, 以“头痛8d, 言语不利3d”于2019年3月就诊我院。患者8d前无明显诱因出现左侧颞部、后枕部持续性疼痛, 胀痛为主, VAS 8分, 疼痛持续3d后自行缓解。3d前无明显诱因突然出现言语不利, 表现为找词困难、不能完整表达, 理解力保留, 无发热、畏寒等感染症状。上述症状持续不缓解, 遂至我院住院。入院第2天患者开始出现理解力下降。既往有妊娠期高血压、糖尿病病史, 3次异常妊娠史(1次流产+1次死胎+1次足月儿出生后因“酸中毒”夭折)。家族中母亲有血糖升高病史。入院查体: T 37.1℃, P 96次/min, R 18次/min, BP 142/89mmHg。身高148cm, 体重35kg, BMI 16 kg/m²。神志清楚, 混合性失语, 高级神经活动检查不能配合, 四肢肌力V级, 肌张力适中, 无明显肌肉萎缩, 腱反射对称引出, 颈软无抵抗, 双下肢病理征阴性。入院后完善腰椎穿刺, 压力130mmH₂O, 脑脊液常规检查: 有核细胞1×10⁶个/L(正常范围0~6×10⁶个/L); 脑脊液生化检查: 蛋白339mg/L(正常范围

150~450mg/L), 葡萄糖 6.43mmol/L(同期血糖14.21mmol/L), 氯化物 129.90mmol/L; 血乳酸 4.2mmol/L(正常范围0.5~2.2mmol/L); 糖化血红蛋白 8.5%; 血常规、肝肾功能、凝血功能、D-二聚体、抗凝血酶III、蛋白S、蛋白C、抗核抗体均正常。头颅MRI可见左侧颞、顶叶斑片状长T₁、长T₂信号病灶, T₂-FLAIR、DWI信号增高, ADC信号减低不明显, 增强未见明显强化; CTP可见部分病灶区域内CBF、CBV增高; MRS可见病灶处出现倒置乳酸峰(图1-7)。结合患者临床特点及辅助检查结果, 考虑MELAS可能性大, 患者家属不同意行肌肉活检, 送外周血线粒体基因筛查, 同时启动L-精氨酸静脉输注治疗(负荷剂量0.5g/kg, 维持剂量0.5g/kg, 每天), 5d后治疗调整为L-精氨酸口服治疗[0.3g/(kg·d)], 同时予辅酶Q10、艾地苯醌、维生素B1、B2协同改善线粒体功能, 患者症状好转出院。外周血线粒体基因结果回复MT-TL1基因m.3243A>G突变(图8), 突变来源于母亲, MELAS诊断确立。患者出院1个月后复诊随访, 头痛、失语症状完全缓解(mRS 3分恢复至0分), 复查颅脑MRI提示左侧颞顶叶病灶较前明显缩小(图9)。

2 讨论

MELAS最早是由Pavakis等^[3]于1984年首次发现及命名的一组母系遗传性疾病。其主要临床表现为反复出现的卒中样发作、偏头痛、癫痫、肌阵挛等, 同时伴有身材矮小、智能减退、神经性耳聋、血糖异常或胰岛素抵抗、血乳酸增高、心脏传导阻滞等多系统受累表现^[2]。该病为线粒体DNA(mtDNA)突变所致, 目前已报道20余种mtDNA突变与其相关, 其中MT-TL1 3243A>G为最常见的突变位点^[4]。目前研究发现, 由于线粒体DNA突变所致

【第一作者】张 艳, 女, 住院医师, 主要研究方向: 神经内科。E-mail: zhangy@khu-szh.org

【通讯作者】曾文双, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 周围神经病。E-mail: zengws@hku-szh.org

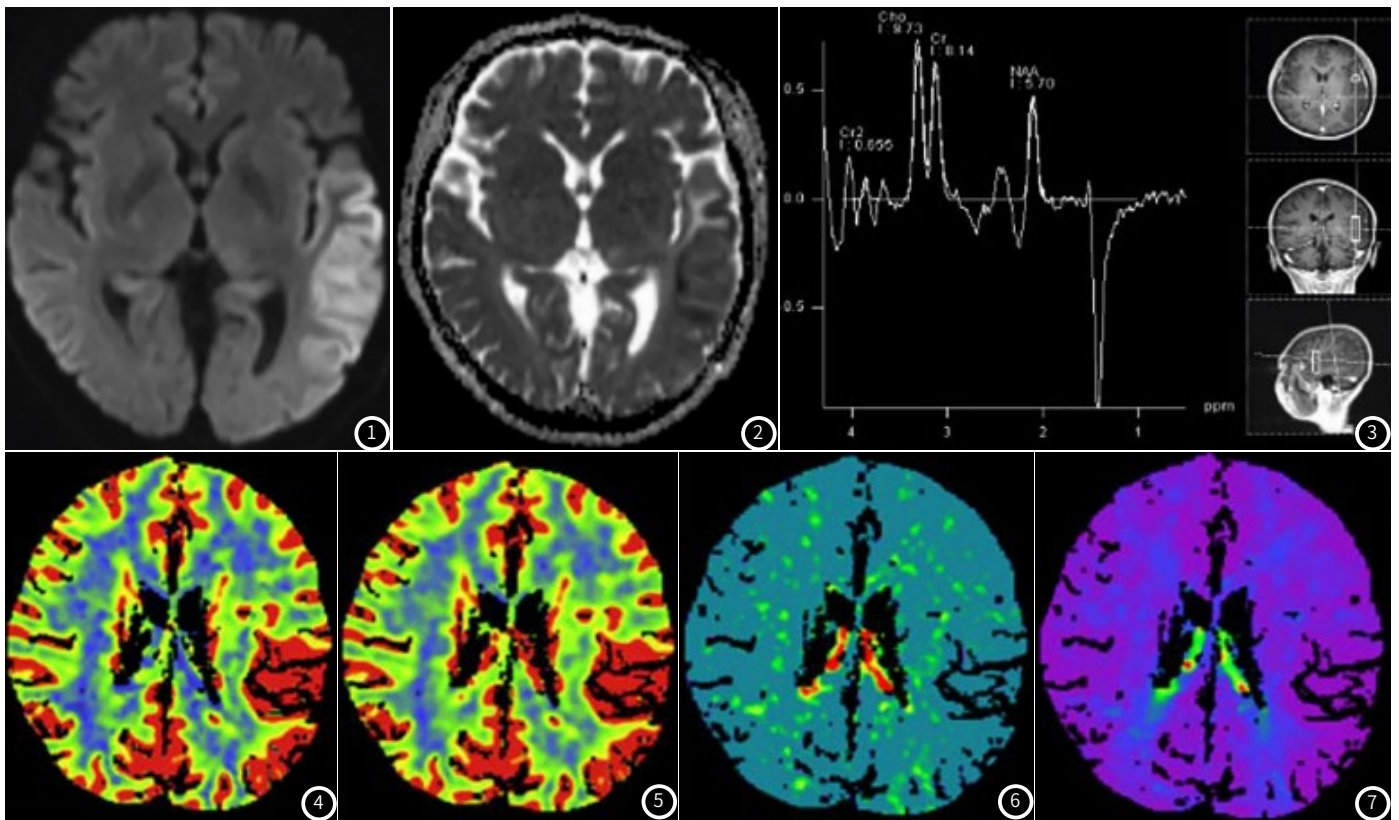


图1 2019-3-7颅脑MRI弥散加权成像(diffusion-weighted MRI, DWI)。图2 2019-3-7颅脑MRI表观弥散系数成像(apparent diffusion coefficient, ADC)。图3 2019-3-7颅脑MRI波普成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)。图4 2019-3-7颅脑CT灌注注脑血流流量(cerebral blood flow, CBF)。图5 2019-3-7颅脑CT灌注注脑血容量(cerebral blood volume, CBV)。图6 2019-3-7颅脑CT灌注平均通过时间(mean transit time, MTT)。图7 2019-3-7颅脑CT灌注峰值时间(time to peak, TTP)。

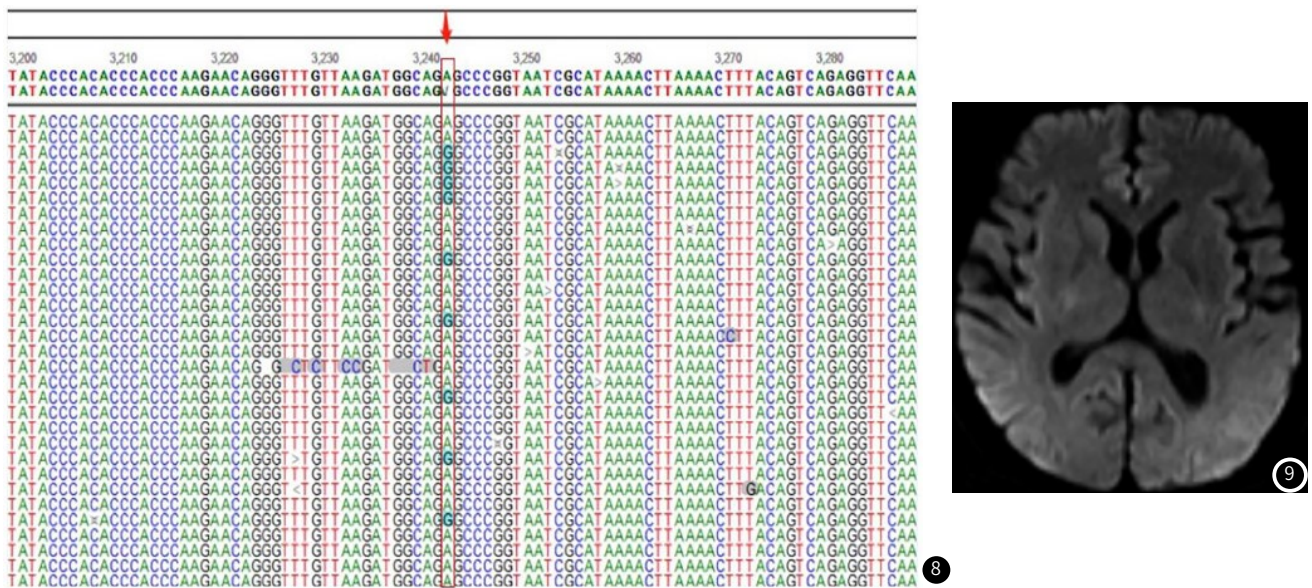


图8 外周血线粒体基因二代测序示MT-TL1基因m. 3243A>G突变。图9 2019-4-28(Diffusion-weighted MRI, DWI)。

线粒体酶复合体功能异常,导致脑小血管功能障碍、血脑屏障异常、代谢产物乳酸堆积所致毛细血管通透性增加、离子转运功能障碍等因素引起神经细胞血管源性水肿改变,从而产生卒中样发作的临床表现^[5]。

针对首次卒中样起病的患者,是否存在家族史、合并多系统受累可作为指向MELAS诊断的重要特点。此外,影像学检查也可作为协助诊断MELAS的有用工具。总结文献病例及该例患者资料,发现MELAS患者的颅脑影像学具有以下特征^[6-7]:(1)病灶处呈现T₂-FLAIR、DWI高信号,与脑梗死信号相似,但受累部位在ADC上多表现为高信号,提示病灶处多为血管源性水肿,有助于区分急性脑梗死的细胞毒性水肿(受累部位ADC呈低信号);(2)

病灶多分布于颞、顶、枕叶皮层及皮层下白质,其范围往往不符合解剖血管分布,而急性脑梗死则累及血管分布区内的灰质和白质;(3)在急性期到亚急性期的转化过程中,病灶可出现明显的波动、迁移甚至完全消失;(4)MRS可检测到病灶区域甚至其他未受累区域乳酸水平的显著升高,呈现出明显的正向或倒置的乳酸峰。

越来越多关于MELAS的影像学研究发现,卒中样发病的MELAS患者也可出现病灶内ADC信号减低,提示可以同时合并细胞毒性水肿。因此,当同时存在ADC高信号和低信号时,区别MELAS与急性脑梗死存在一定难度。在近年研究及本例患者

(下转第4页)

(上接第2页)

中,发现灌注显像可协助区别MELAS和急性脑梗死,MELAS患者多出现病灶处高灌注,而急性脑梗死患者则表现为低灌注。可能是因为在MELAS卒中样发作期,线粒体功能障碍引起局部乳酸堆积,进而导致毛细血管通透性增加及病变部位高灌注。对于慢性期患者,由于持续性ATP生成障碍,可导致持续性细胞损伤,最终导致神经元凋亡,引起病灶处慢性阶段出现CBF、CBV减低^[6-9]。此外,在以往的研究中,对MELAS患者行动态灌注显像可发现,在患者出现临床卒中样发作前期,即可出现局部高灌注的潜在病灶,这是常规MRI检查无法检测到的病变,对于MELAS的早期诊断和治疗具有重要预测价值^[10]。

3 结 论

对于首次卒中样发作的MELAS患者,临床特点结合颅脑影像学检查有助于区别MELAS和急性脑梗死,进而更好地引导肌肉病理、基因检查及急性期静脉L-精氨酸治疗,为患者争取更好的临床预后创造条件。

参考文献

[1] Zhang Z, Zhao D, Zhang X, et al. Survival analysis of a cohort of Chinese patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic

acidosis and stroke-like episodes (MELAS) based on clinical features[J]. J Neurol Sci, 2018, 385: 151-155.

[2] 张哲, 赵丹华, 刘靖, 等. 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作190例的临床特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(3): 237-242.

[3] Pavlakis S G, Phillips P C, Dimauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome[J]. Ann Neurol, 1984, 16(4): 481-488.

[4] Wang Z, Liu S, Yang Y, et al. Detection of A3242G point mutation in mitochondrial DNA from 10 cases of MELAS[J]. Chin Med j (Engl), 2002, 115(7): 995-997.

[5] 赵丹华, 陈靖, 王朝霞. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征患者卒中样发作的发病机制[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(5): 347-350.

[6] 赵丹华, 王朝霞, 于磊, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征患者的脑磁共振成像改变动态演变规律[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(4): 229-231.

[7] Hye K J, Kwan L M, Yeon J T, et al. Diffusion and Perfusion Characteristics of MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episode) in Thirteen Patients[J]. Korean J Radiol, 2011, 12(1): 15-24.

[8] Kolb S J, Costello F, Lee A G, et al. Distinguishing ischemic stroke from the stroke-like lesions of MELAS using apparent diffusion coefficient mapping[J]. J Neurol Sci, 2003, 216(1): 11-15.

[9] Ikawa M, Yoneda M, Muramatsu T, et al. Detection of preclinically latent hyperperfusion due to stroke-like episodes by arterial spin-labeling perfusion MRI in MELAS patients[J]. Mitochondrion, 2013, 13(6): 676-680.

[10] Li R, Xiao H F, Lyu J H, et al. Differential diagnosis of mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and ischemic stroke using 3D pseudocontinuous arterial spin labeling[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(1): 199-206.

(收稿日期: 2019-12-05)