

论 著

探讨多模态MRI检查对成人MELAS型线粒体脑肌病的诊断价值*

王 嫚¹ 沈中原² 阚 宏^{2,*}
张小艳² 李 飞²

1.安徽医科大学附属阜阳医院核医学科
(安徽 阜阳 236000)
2.安徽医科大学附属阜阳医院放射科
(安徽 阜阳 236000)

【摘要】目的 探讨多种功能磁共振成像的联合应用在成人线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy, lactate acidosis and stroke-like episodes, MELAS)中的诊断价值。方法 1例MELAS患者,除了CT平扫、常规MRI检查序列,补充了病人MR血管成像(MRA)、DWI、MRS和CASL-PWI的影像资料。结果 病灶呈片状不对称分布脑实质,以颞叶、顶叶、枕叶较多;MRI T₁序列稍低信号、T₂序列稍高信号,FLAIR、DWI信号较高,ADC图显示信号稍偏低。MRA未见病变相应区域血管异常改变;病变可同时累及Willis两支血管供血区。MRS示病灶区乳酸峰升高,MRI平扫无异常信号的脑组织亦出现乳酸峰轻度升高。CASL-PWI显示病变区高灌注。结论 多模态核磁共振检查对诊断成人MELAS综合征极大价值。

【关键词】线粒体脑肌病;伴乳酸血症和卒中样发作;多模态;磁共振波谱;连续动脉自旋标记;灌注
【中图分类号】R445.2
【文献标识码】A
【基金项目】安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2021b138)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.02.007

To Investigate the Diagnostic Value of Multimodal MRI in Adult MELAS Mitochondrial Encephalomyopathy*

WANG Man¹, SHEN Zhong-yuan², KAN Hong^{2,*}, ZHANG Xiao-yan², LI Fei².
1.Department of Nuclear Medicine, Fuyang Hospital of Anhui Medical University, Fuyang 236000, Anhui Province, China
2.Department of Radiology, Fuyang Hospital Affiliated to Anhui Medical University Fuyang 236000, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the diagnostic value of the combined application of multiple functional magnetic resonance imaging in adult mitochondrial encephalomyopathy with lactate and stroke like episodes (MELAS). **Methods** One MELAS patient, in addition to CT plain scan and routine MRI examination sequences, was supplemented with imaging data from MR angiography (MRA), DWI, MRS, and CASL-PWI. **Results** The lesions were asymmetrically distributed in a patchy pattern in the brain parenchyma, with a higher incidence in the temporal, parietal, and occipital lobes; MRI T₁ sequence has slightly lower signal, T₂ sequence has slightly higher signal, FLAIR and DWI signals are higher, and ADC image shows slightly lower signal MRA did not show any abnormal vascular changes in the corresponding area of the lesion; The lesion can simultaneously affect the blood supply areas of both Willis blood vessels MRS showed an increase in lactate peak in the lesion area, and mild elevation of lactate peak was also observed in brain tissue without abnormal signals on MRI plain scan CASL-PWI shows high perfusion in the lesion area. **Conclusion** Multimodal magnetic resonance imaging is of great value in diagnosing adult MELAS syndrome. **Keywords:** Mitochondrial Encephalomyopathy; With Lactic Acid and Apoplexy; Multimode; Magnetic Resonance Spectrum; Continuous Arterial Spin Labeling Perfusion;

线粒体脑肌病(ME)^[1]是一组因线粒体DNA(mtDNA)或核DNA突变造成的线粒体结构和(或)功能异常而引起的罕见多系统疾病。本病主要对脑部及骨骼肌、心肌造成影响。MELAS是其中较常见的类型。在临床工作中极难与急性期脑梗死区分开。MRS可无创地评价脑代谢,临床上已广泛应用,但较少用于诊断MELAS^[2]。CASL-PWI是MRI灌注成像方法之一,临床应主要用于缺血性脑血管病患者,未见报道应用在MELAS诊断中^[3]。现报道我院诊治的经病理确诊的MELAS综合征1例,以提高多模态MRI诊断MELAS的水平。

1 资料与方法

1.1 临床资料 女性,65岁,肢体抖动半天、四肢发作性抽搐3小时入院;既往史:高血压3级,慢性肾脏病3期,肥厚性心肌病,轻度贫血,高血钾,高甘油三脂血症。

MELAS诊断标准:不小于一次卒中样发作;与临床表现相关的责任病灶,在CT或核磁共振中可见;运动前后未见脑脊液及(或)血乳酸增高;肌肉活检RRF可见MGT染色。临床诊断需符合前3项,确诊病例需符合4项^[4]。MELAS诊断的金标准是肌肉活检。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 血乳酸、最小运动量试验、心电图检查、脑脊液等检查。
1.2.2 影像学检查 CT扫描型号为GE Optima CT 680,128层螺旋CT,头颅模式,电压120kv,自动管电流,层厚和层距5mm。

MRI检查采用SIEMENS 1.5 T Syngo MRI / 3.0 T VIDA超导型MR机,SE序列T₁、快速自旋回波(FSE)序列T₂和单次激发平面回波自旋回波(SSEPI-SE)弥散加权成像(DWI)。T₁加权像(T₁WI)TR 300~400ms,TE 14~16ms,T₂加权成像(T₂WI)TR 400ms,TE 98ms,常规采用矢状面扫描,横断面扫描。¹H-MRS检测,采用单体素激励回波法(STEAM),扫描参数:TR 1500ms,TE 35ms,ROI体素直径20mm,激励数256,采集时间390s。利用氢波谱采集分析软件,计算相对正常的脑组织与病灶区乳酸(Lac)的波峰分值以及乳酸(Lac)与肌酸(Cr)的比值。用CASL-PWI技术进行颅脑横断面扫描,扫描参数为TR 1580ms,TE 32.0ms,每层厚度为5.0mm,共扫描20层。

1.3 图像分析 影像分析由资深影像医师运用双盲法分析病变的CT及核磁共振特征,包括患者多次就诊时病变的数量、范围、位置变化及CT密度、核磁共振平扫各序列上的信号表现,MRA、MRS及CASL-PWI结果等。

1.4 病理学检查 对肱二头肌组织进行冷冻切片,使用HE、组织化学染色光学显微镜观察进行形态检测。

基因检测:对mtDNA全长进行基因测序采用Sanger法。

2 结 果

2.1 临床资料 临床可表现为构音障碍、失语、轻度半身不遂、偏身感觉障碍、共济失调、认知功能减退、头痛头晕等,主要症状和体征是癫痫持续发作、脑卒中样发作。

【第一作者】王 嫚,女,主治医师,主要研究方向:影像学诊断。E-mail: 501935851@qq.com
【通讯作者】阚 宏,男,主任医师,主要研究方向:放射诊断。Email: fnkhdr@163.com

2.2 一般检查 随机血乳酸检测结果在正常范围, 最小运动量测试为阳性; 心电图结果: 窦性心律, 左心室高电压, ST-T段改变; 甲状腺功能检查一切正常; 心脏超声检查提示患有肥厚性心肌病。脑电图: 中度异常AEEG(左侧前中颞区痫样放电, 左侧后头部电压衰减; 慢波增多, 前头部为著)。肌电图检查示: 末梢神经受损。

2.3 影像学资料、病理结果、基因检验报告 初次就诊, 65岁女性患者, 心悸胸闷超过5年, 活动后出现, 每次大概3-5分钟, 休息后可减轻。曾外院以“心肌肥厚”诊治, 症状暂时缓解。现病情再发16小时, 程度加重, 持续半小时, 病程中无明显胸痛、无背部放射痛, 拟诊“心肌病”收入院。高血压4年。

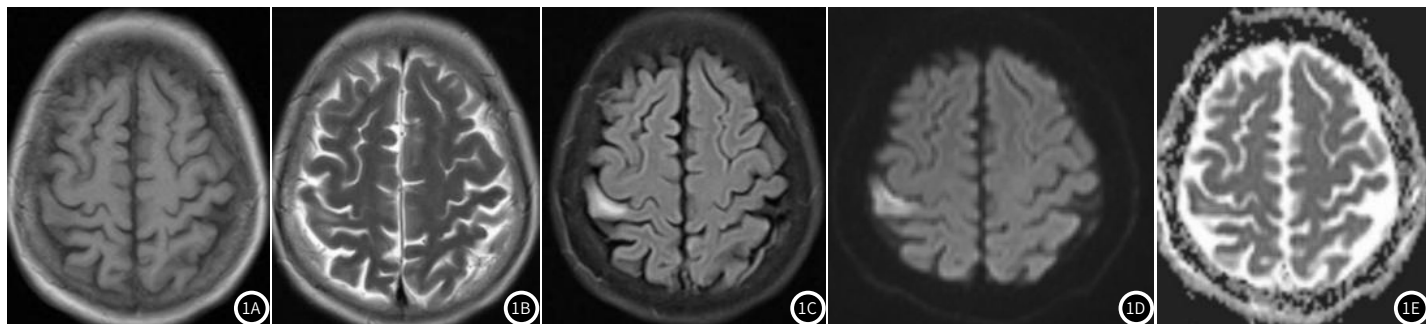


图1A-图1E T₁WI序列右侧顶叶局部脑回稍肿胀, 呈稍低信号, 图1B、C、D、E分别是T₂WI、FLAIR、DWI序列和ADC图上, 病变均呈稍高信号。近三天内相应部位的CT平扫和MRA未见明显异常(图略); 间隔4个月, 患者以“症状性癫痫, 右上肢无力18天并加重6天”再次入院。

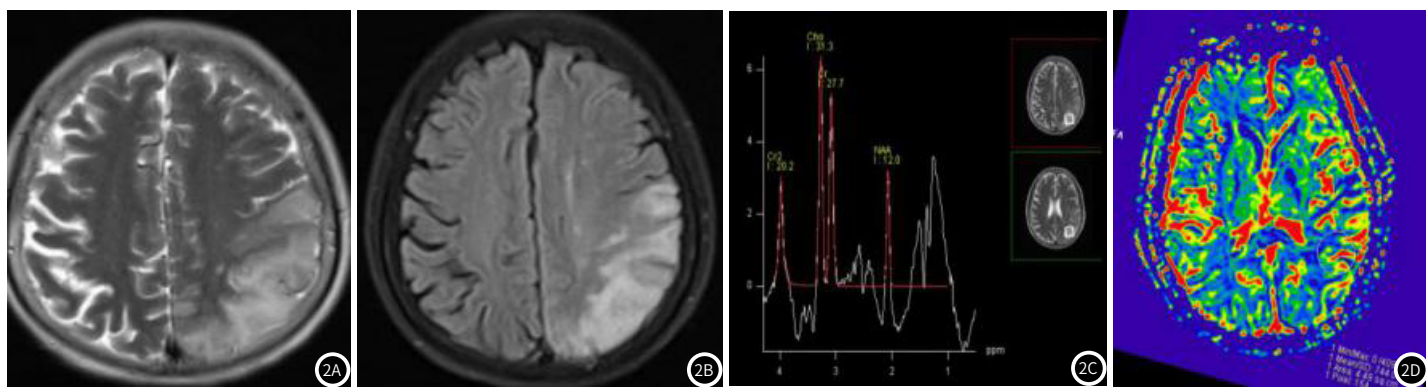


图2A-图2D 第2次发作颅脑MRI平扫、DWI、MRS、PWI表现; 图2A、B为MRI T₂WI、FLAIR序列, 示左侧额叶、顶叶大面积稍高信号, 边界不清, 相应脑回肿胀, 脑沟、脑裂变窄。图2C为MRS定位病灶区域: 左侧额顶颞叶Lac峰部分倒置; NAA/Cr下降, Lac/Cr升高; 图2D为PWI脑血容量(CBV)较对侧正常脑组织略有上升, CBF(脑血流量)略有上升, TTP(达峰时间)、MTT(平均通过时间)与对侧基本吻合(图略)。CT平扫相应部位病变呈低密度, 边界模糊, MRA未见明显异常(图略)。综合心肌肥厚史和心律失常史, 临床伴有癫痫的卒中样发作, 以及CT、MRI平扫、DWI、MRS、PWI等表现排除脑梗死可能, 考虑MELAS型线粒体脑肌病可能。

病理证实: MELAS型线粒体脑肌病。

又过了一个多月, 这名患者就诊时“伴有右下肢酸软一天, 视力模糊10多天”。

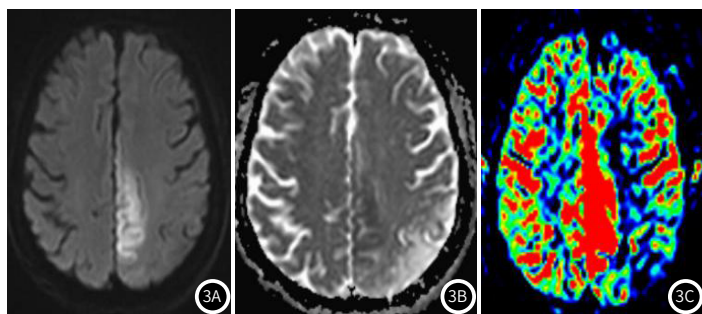


图3A-图3C 第3次发作 颅脑MRI平扫、PWI表现; 图3A为DWI图像示左侧额顶枕叶多发高信号。图3B为对应的ADC图, 呈低信号。图3C为PWI脑血流量(CBF)示病变区高灌注, 与DWI高信号基本一致。CT平扫病变区域呈低密度, MRA仍未见明显异常(图略)。

诊断印象: 符合MELAS型线粒体脑肌病改变。

基因检测结果: mtDNA第3243位点发生A>G点突变。

将其卒中样发作基本控制。患者常伴头痛, 运动耐力差, 血乳酸增高, 癫痫反复发作等症状。偏瘫、失语、偏盲、听力下降等症状也可根据病灶部位的不同而表现出来^[6]。本病易被误诊为脑梗死而多次就诊。本例患者出现 MELAS 的核心症状包含卒中样发作、偏瘫、失语、视力模糊, 家族中父母、兄弟姐妹及子女均未出现类似症状, 不合并糖尿病, 无耳聋, 身材中等, 多次生化检查未见乳酸脱氢酶升高, 酶学无异常, 多次就诊外院行CT平扫和常规MRI检查, 均错认为脑梗死。就诊本院第二次时, 结合功能成像(DWI、MRS和PWI), 提示MELAS可能, 最终依靠肌肉组织活检确诊。

MELAS 的影像学表现: CT 平扫价值不高。MRI 具有较高的组织分辨率, 能更好的显示病变位置及范围, 尤其功能成像, 如DWI、MRS、PWI, 可提供更多价值。头颅MRI检查显示病变T₁低信号, T₂、FLAIR、DWI高信号, ADC图高或稍高信号, 与报道一致^[7]。郑晓露, 等^[8]报道, 病灶部位ADC值随DWI的改变而改变。在急性期, 病灶在DWI上正常或稍低信号, ADC值呈正常或升高; 一周后ADC值出现小幅下降。随后, 脑部皮质可萎缩、软化, ADC 数值开始升高; 25天以后, ADC值逐渐恢复到正常范围, 一定程度上体现了线粒体脑肌病动态演变的特征, 与本例临床演变过程相吻合^[9]。

本例患者, 首次就诊我院时病灶累及右侧顶叶, 较局限, 第二次大范围累及左侧额顶颞枕叶, 第三次复查病变范围达左侧额顶枕叶、胼胝体压部左侧和右侧小脑半球, 范围广而散, 局部脑回皮质

3 讨论

临床上, MELAS是 线粒体脑肌病最常见的类型; 多见于45岁以下男性。Yatsuga等^[5]把MELAS 综合征分为儿童型和成人型两种, mtDNA突变比例较高的儿童型MELAS综合征临床表现更严峻, 病死率也较高。成人型MELAS 综合征患者经过积极治疗可

肿胀,脑沟略浅,可与杨小平等^[10]报告一致,他们认为与灰质核团神经细胞的线粒体含量及代谢活跃程度有关。总的来说,病灶以颞叶、顶叶、枕叶皮质为主,大脑皮质对ATP的需求量较白质更大,对线粒体功能更敏感有关^[11],不同于多累及深部核团的小儿病例^[12]。中间两次就诊于当地县医院和市医院,未见图像,报告显示病变部位发生变化,密度或信号与本院图像基本一致。

多次院内院外检查MRA均未见血管异常改变,病变不局限在某支血管的分布区;此特点有助于排查血管性病变^[13]。

MRS是作为研究活体组织器官代谢生化变化和化合物定量分析的唯一方法而被广泛应用,但较少应用于MELAS诊断^[14]。本例MELAS患者¹H-MRS检查提示左侧额顶颞叶NAA峰显著下降,Cho峰升高,Lac峰部分倒置,与ADESINA等^[15]所报告的正常脑组织MRS的Lac双峰存在差异,其发生机制可能是线粒体功能障碍致无氧酵解在组织代谢中产生乳酸有关^[16]。Abe K,等^[17]研究发现,¹H-MRS对于MELAS的早期诊断具有重要提示作用,是因为¹H-MRS检出Lac峰的时间要早于DWI显示高信号的时间,显示病灶比常规MRI和DWI更早、更敏感。有时在MRS波形图上显示乳酸峰可出现在MRI常规平扫和DWI均未出现异常信号的区域^[18],而脑梗死急性期患者正常脑组织中Lac水平不增高,可认为此差别有助于临床诊断^[19]。

连续动脉自旋标记灌注像(CASL-PWI)^[20]可定量计算灌注图像,最早实现MR脑灌注成像的标记方式,具有成像质量好、可重复、可定量和安全性高等特点,在评价脑组织局部灌注方面具有巨大的潜力。CASL-PWI最先涉足的就是缺血性脑血管病,其次是颅内肿瘤,阿尔茨海默病等,但应用于MELAS诊断中较为少。Rodan L H,等^[21]认为MELAS发病后PWI检查病灶区域自3小时到8个月左右脑血流增加。本例患者因病灶处于急性期,乳酸堆积导致血管舒张,并伴有邻近脑室扩大或脑沟变宽,蜂窝状液化等不可逆改变,与Rodan L H,等^[21]观点一致,急性期灌注不同程度增高,而慢性期为等或低灌注状态。

由于本病的发病率很低,本文只收集散发一例确诊病例,未深入探讨磁敏感加权成像(SWI)、扩散张量成像(DTI)在MELAS综合征的应用。文献提示铁质沉积、软化灶、胶质增生等出现在MELAS综合征患者的双侧基底节区病变在SWI多以低信号影显示^[22]。DTI上病灶白质在部分各向异性图上显示各向异性降低,病灶区皮质下白质纤维在纤维束分析时出现破坏、中断或稀少^[23]。

有必要对MELAS进行鉴别诊断。病毒性脑炎罕见枕顶叶及基底节核团受累及正常组织不出现Lip峰主要鉴别点。脑梗塞患者的年龄相对于MELAS患者要大,病灶范围一般比较局限,白质受累比较明显,对称性分布比较少,而且病灶分布在血管的支配区,大多数MRA都能发生血管异常的变化。ADC图病可鉴别两者,超急及急性期脑梗死患者为低信号,MELAS病变正常或稍高信号。多数中枢神经系统血管炎在MRA上呈典型血管炎改变,和MELAS一样不遵循特定的血管分布模式,可累及皮质、髓质、脑干、肺脏等部位。脑后部可逆性脑病综合征(PRES)的临床表现和影像检查都与MELAS有相似之处,但PRES通常脑内病灶白质受累为主,病因也比较明确,如妊娠子痫、高血压脑病等,对症施以恰当的治疗,病灶就能彻底消除。与MELAS不同的是,PRES在波谱上没有特点。有些脑肿瘤,如弥漫性星形细胞瘤,很难通过核磁共振平扫将他们与MELAS急性期区分,但波谱可作鉴别之用,脑肿瘤会有胆碱峰升高,而MELAS不会。

综上所述,当临床上出现卒中样发作、多发脑梗死样病灶等脑症状比较突出而肌病表现缺乏或轻微,应想到血管病以外的疾病,如MELAS。MELAS综合征在常规MRI检查显示病变主要累及皮质、不沿动脉血管供血区分布以及病变新旧交替,此消彼长等特征,对筛查病变有较大的参考价值。MELAS不同时期病变通过DWI ADC值测量对预估病变的发展有着更有意义。波谱技术测量病灶区Lac水平可作为重要提示。应用灌注成像有助于识别急性脑梗死亡和MELAS急性期。SWI、DTI在MELAS综合征的应用有待更多学者探讨。总之,多模态MR成像技术对诊断MELAS更有帮助。如若熟练掌握MRI表现,早日确诊此病并及时干预,可延缓疾病的进程^[24]。

参考文献

- [1] 卫生健康委,科技部,工业和信息化部,等. 卫生健康委科技部工业和信息化部药监局中医药局关于公布第一批罕见病目录的通知[J]. 中华人民共和国国务院公报,2018(31):54-58.
- [2] Ito H,Mori K,Harada M,et al.Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS[J].Brain & Development,2008,30(7):483-488.
- [3] Chalela J A,Alsop D C,Gonzalez-Atavales J B,et al.Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling[J].Stroke,2000,31(3):680-687.
- [4] Iizuka T,Sakai F,Suzuki N,et al.Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome[J].Neurology,2002,59(6):816-824.
- [5] Yatsuga S,Povalko N,Nishioka J,et al.MELAS:A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects,2012,1820(5):619-624.
- [6] El-Hattab AW,Adesina AM,Jones J,et al.MELAS syndrome:Clinical manifestations,pathogenesis,and treatment options[J].Molecular Genetics & Metabolism,2015,116(1-2):4-12.
- [7] 邢海芳,戴建平,高培毅,等.成人线粒体脑肌病的临床与影像学表现特征分析[J].中华放射学杂志,2005,39(6):4.
- [8] 郑晓露,陈晓丽,陈为安,等.线粒体脑肌病临床与影像学动态变化特点分析[J].中国全科医学,2017,20(15):1889-1893.
- [9] Casimiro C,Martins J,Nunes C,et al.Conventional and diffusion-weighted magnetic resonance imaging and proton spectroscopy in MELAS[J].Acta Médica Portuguesa,2012,25 Suppl 1:59.
- [10] 杨小平,李坤成,卢洁,等.线粒体脑肌病的影像诊断价值[J].中华放射学杂志,2004,38(4):4.
- [11] 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(4):3.
- [12] 郭炳伦,程敬亮,李桂英,等.儿童线粒体脑肌病的脑部MRI表现与诊断[J].中华放射学杂志,2004,38(6):4.
- [13] 靳陶然,沈宏锐,赵哲,等.线粒体脑肌病的临床、病理及影像学特点[J].临床神经病学杂志,2015,28(1):4.
- [14] Ito H,Mori K,Harada M,et al.Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS[J].Brain & Development,2008,30(7):483-488.
- [15] El-Hattab AW,Adesina AM,Jones J,et al.MELAS syndrome:Clinical manifestations,pathogenesis,and treatment options[J].Molecular Genetics & Metabolism,2015,116(1-2):4-12.
- [16] 贺丹,刘怀军,杨丽,等.扩散成像和磁共振波谱对MELAS诊断价值的初步研究[J].中国医学影像学杂志,2011,19(1):37-42.
- [17] Abe K,Yoshimura H,Tanaka H,et al.Comparison of conventional and diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopy in patients with mitochondrial encephalomyopathy,lactic acidosis,and stroke-like events[J].Neuroradiology,2004,46(2):113-117.
- [18] 韩静,靳松.线粒体脑肌病.中国现代神经疾病杂志,2007,7:555.
- [19] Cakmakei H,Pekeevik Y,Yis U,et al.Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in childhood inherited neurometabolic brain diseases and review of the literature [J].Eur J Radiol,2010,74:e161-171.
- [20] 高高峰,龙森森,夏爽,等.DWI、MRS和CASL-PWI联合应用在MELAS型线粒体脑肌病诊断中的价值[J].临床放射学杂志,2010,29(11):1551-1554.
- [21] Rodan L H,Poublanc J,Fisher J A,et al.Cerebral hyperperfusion and decreased cerebrovascular reactivity correlate with neurologic disease severity in MELAS[J].Mitochondrion,2015,22:66-74.
- [22] Dimitri,Renard,Guillaume,et al.Cortical susceptibility-weighted imaging hypointensity after stroke-like episode in MELAS[J].Journal of Neurology,Neurosurgery,and Psychiatry,2014.
- [23] Finsterer J.Characteristics of stroke-like lesions on cerebral imaging[J].Stroke-szerű leesi ók jellegzetességei agyi képeket ó vizsg á latokkal. Ideggyogy Sz,2023;76(1-2):5-10.
- [24] 魏妍平,倪俊,崔丽英,等.10例误诊为线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作的青年卒中患者的临床分析[J].中风与神经疾病杂志,2017,34(10):4.

(收稿日期:2023-05-04)

(校对编辑:姚丽娜)