

· 论著 · 罕见病研究 ·

线粒体脑肌病合并肥厚型心肌病一例并文献复习

付红彬¹ 黄发珍² 朱路路¹ 王 辉^{1,*}

1. 枣庄市妇幼保健院儿科(山东 枣庄 277000)

2. 枣庄市妇幼保健院药学部(山东 枣庄 277000)

【摘要】目的 探讨1例线粒体DNA MT-TL1基因突变导致线粒体脑肌病合并肥厚型心肌病的诊断及治疗。方法 回顾分析1例线粒体脑肌病合并肥厚型心肌病患儿的临床资料及诊疗过程。结果 患儿男性，3月龄起病，以生长发育落后、癫痫发作、高乳酸血症及心肌病变为主要临床特征，头颅磁共振成像(MRI)提示脑白质异常信号。基因测序存在mtDNA的3243A>G点突变，经抗癫痫、改善供能治疗后症状明显改善。结论 线粒体脑肌病患者除神经、骨骼肌病变外，可伴发多种心脏病变，应常规进行心脏疾病的系统检查。积极治疗，可延缓疾病进展。

【关键词】3243A>G突变；发育迟缓；血乳酸增高；肥厚型心肌病

【中图分类号】R542.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.9.006

Mitochondrial Myopathy Combined with Hypertrophic Cardiomyopathy: a Case Report with Literature Review

FU Hong-bin¹, HUANG Fa-zhen², ZHU Lu-lu¹, WANG Hui^{1,*}

1. Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Zaozhuang, Zaozhuang 277000, Shandong Province, China

2. Department of Pharmacy, Maternal and Child Health Hospital of Zaozhuang, Zaozhuang 277000, Shandong Province, China

Abstract: Objective To explore the diagnosis and treatment of a case of mitochondrial myopathy combined with hypertrophic cardiomyopathy caused by a mutation in the mitochondrial DNA MT-TL1 gene. **Methods** The clinical data and diagnostic and therapeutic process of a child with mitochondrial myopathy combined with hypertrophic cardiomyopathy were retrospectively analyzed. **Results** The patient, a male, presented at 3 months of age with features including growth retardation, seizures, hyperlactatemia, and cardiomyopathy. Magnetic resonance imaging (MRI) of the head revealed abnormal signals in the white matter of the brain. Genetic sequencing revealed the 3243A>G point mutation in mtDNA. Symptoms improved significantly after anti-seizure and energy-improving treatments. **Conclusion** Patients with mitochondrial myopathy may present with various cardiac manifestations in addition to neurological and skeletal muscle involvement. Therefore, systematic cardiac evaluation should be routinely performed. Active treatment may delay disease progression.

Keywords: 3243A>G Mutation; Developmental Delay; Elevated Lactate; Hypertrophic Cardiomyopathy

线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathy, MP)是一组细胞能量代谢障碍性疾病，以脑和骨骼肌病变为主，其合并肥厚型心肌病少见报道。本文结合1例患儿的临床资料，探讨线粒体DNA MT-TL1基因m.3243A>G(A3243G)突变所致线粒体脑肌病合并肥厚型心肌病的临床特点、诊断与治疗。

1 临床资料

患儿男性，3月龄查体发现生长发育落后，8月龄出现抽搐，表现为四肢上抬，上肢外展，一到数次不等。生产史及家族史无异常。现1岁3月龄，体重6.5kg，身长70cm，头围40cm。发育不良，独坐不稳，不会翻身，余查体未见明显异常。

辅助检查：患儿血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、肌钙蛋白T正常。多次血乳酸检测均升高，3.3~3.6mmol/L。B型钠尿肽前体(PRO-BNP)增高，877~1839pg/mL。血串联质谱、尿有机酸分析均未见明显异常。心电图提示：(1)窦性心律；(2)心室预激；(3)广泛导联ST-T改变(图1)。动态心电图：(1)窦性心律；(2)窦性心动过缓(17%)；(3)心室预激；(4)广泛

导联ST-T改变。视频脑电图监测到多次孤立或成串痉挛发作，表现为四肢上抬，上肢外展。同期脑电图示：广泛性高幅慢波上夹有低幅快波，持续1秒左右(伴有短暂肌电爆发)，恢复原背景图，有时间隔8~15秒重复出现。超声心动图检查发现心室肌增厚(室间隔厚度14mm，左室壁厚度14mm)(图2)。头颅MRI提示左侧侧脑室前角旁白质内见稍长T1长T2信号灶，在FLAIR序列呈稍低信号。对患儿及其父母外周血行全外显子组基因测序(北京贝瑞和康医学检验实验室)，发现患儿线粒体DNA MT-TL1基因m.3243A>G位点存在突变(图3)，突变负荷为87.8%。

临床诊断：线粒体脑肌病合并肥厚型心肌病。给予托吡酯口服抗癫痫，辅酶Q10、左卡尼汀线粒体营养及对症支持治疗，患儿抽搐较前减少。仍在定期随访中。

2 讨论

线粒体脑肌病是一类少见的线粒体结构和(或)功能异常导致多系统功能障碍的疾病。由于线粒体病患者的临床

【第一作者】付红彬，男，主治医师，主要研究方向：小儿心血管。E-mail: fhbin204@126.com

【通讯作者】王 辉，男，副主任医师，主要研究方向：小儿心血管。E-mail: wjt13963246697@163.com

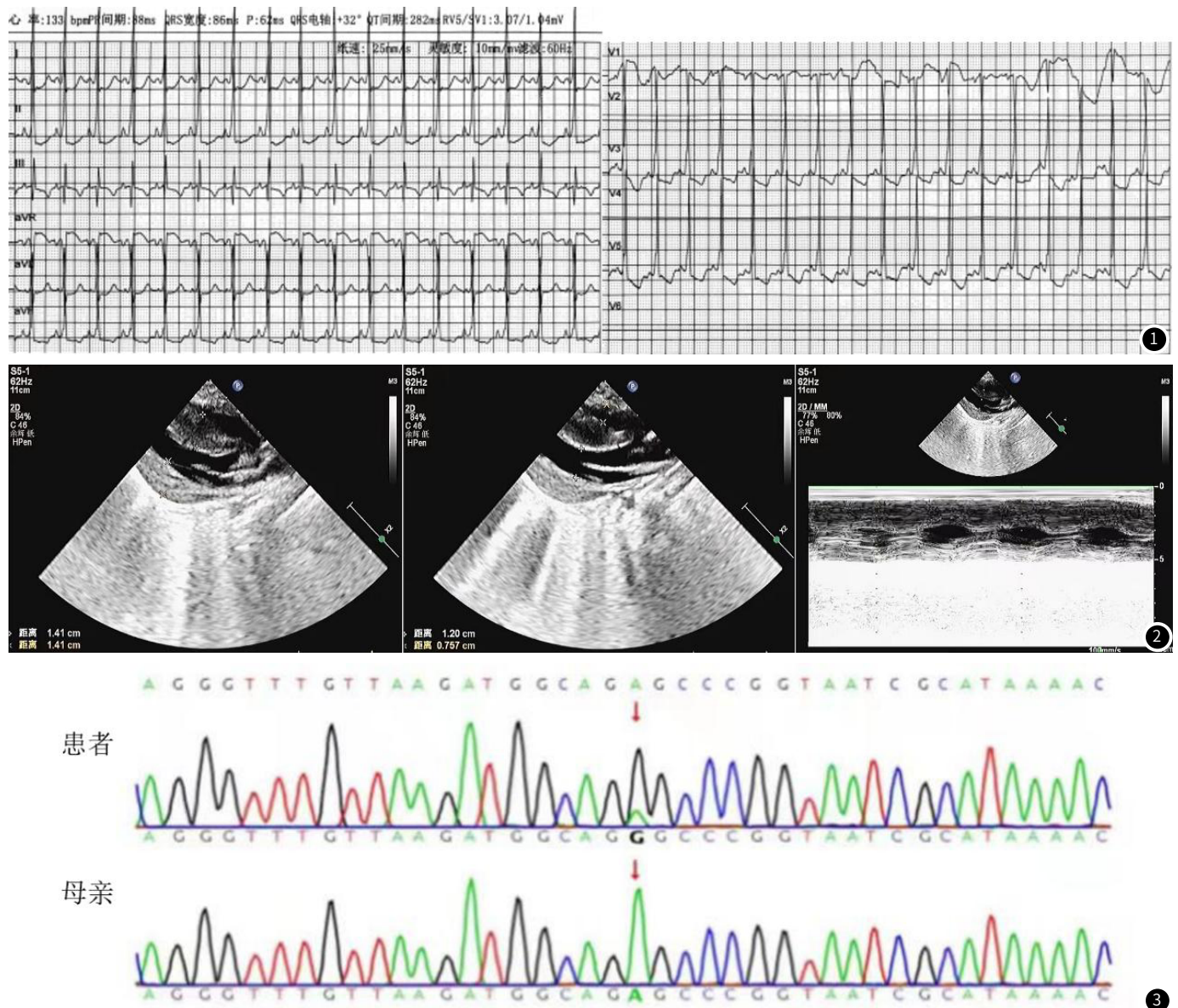


图1 心电图提示: 1. 窦性心律; 2. 心室预激; 3. 广泛导联ST-T改变。图2 超声心动图提示室间隔及左心室后壁增厚, 运动幅度无异常, 左心室流出道无梗阻。图3 患者及其母亲外周血基因测序结果: 线粒体DNA MT-TL1基因m.3243A>G位点突变。

表现多样化, 确切的发病率往往难以准确确定。芬兰人群中的患病率约为16/100000^[1], 而英格兰地区人群发病率约为6.57/100000^[2]。本病由线粒体DNA或核DNA基因突变引起。线粒体DNA MT-TL1基因m.3243A>G位点突变是最常见的线粒体基因致病性点突变。其临床表型具有异质性, 以线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactate acidosis and stroke-like episodes, MELAS)最为常见。1984年由Pavakis首先描述并命名^[3], 典型表现为反复发作的头痛、恶心呕吐、四肢乏力, 可伴有听力、视力下降, 智能落后、身材矮小, 或在局灶性神经功能损害时出现惊厥、偏瘫、偏盲等卒中样发作^[4]。2002年Iizuka等^[5]提出了MELAS的诊断标准: (1)至少一次卒中样发作引起的急性神经功能缺损; (2)与神经功能缺损相对应的CT或者

MRI显示急性期颅内病灶; (3)CSF中乳酸水平升高; (4)肌肉活检提示破碎红纤维或者琥珀酸脱氢酶染色显示强阳性的血管染色。1990年GOTO等^[6]证实约80% MELAS患儿的基因学改变是由编码亮氨酸的线粒体DNA MT-TL1基因m.3243A>G点突变。本患儿婴儿期起病, 而MELAS发病高峰年龄在10~30岁^[7]。本患儿临床以生长发育迟缓、癫痫发作及高乳酸血症为主要表现, 不具备卒中样发作等MELAS的核心症状。因此, 虽然本患儿基因筛查为m.3243A>G突变, 临床与典型MELAS并不相符, 而与Leigh综合征有一定相似之处。Leigh综合征是一种较严重的线粒体脑肌病, 呈进行性神经退行性病变。通常婴儿期起病, 以发育迟缓、癫痫发作、呼吸异常及乳酸酸中毒为临床特征。典型头颅MRI表现为双侧基底节区、丘脑、脑干对称性病变^[6], 少数可仅有白质受累^[8]。Leigh综合征患者中m.3243A>G突变相对

少见，而MT-ATP6基因的m.8993T>G/C突变最为常见^[9]。

心脏因能量代谢旺盛是线粒体病易累及的器官之一，但单纯线粒体心肌病少见，心脏病变多为系统性线粒体病的一种表现。关于心脏受累的报道并不多见，在少数关于m.3243A>G携带者心脏受累的系统性研究中，心肌和传导系统最常受累。心肌病表现为肥厚型心肌病、扩张型心肌病，很少表现为心肌致密化不全。m.3243A>G携带者最常见的传导缺陷是WPW综合征，其次是室性期前收缩^[10]。儿童肥厚型心肌病的诊断标准为左心室壁厚度增加超过同年龄、同性别和同体表面积儿童左心室壁厚度平均值加2个标准差(或Z值>2)，并排除引起心脏负荷增加的其他疾病^[11]。该患儿多次超声心动图检查均提示室间隔及左室壁厚度增加(14mm)，支持肥厚型心肌病诊断。心电图显示广泛导联ST-T改变及心室预激，符合肥厚型心肌病的心电图表现。患儿PRO-BNP明显增高，提示心功能受损，目前尚无其它心脏相关临床症状。

目前线粒体脑肌病无特效治疗，以对症支持为主，可给予辅酶Q10、左卡尼汀、精氨酸、B族维生素等治疗。应避免使用丙戊酸及巴比妥类等影响线粒体代谢的抗癫痫药。对于合并肥厚型心肌病的患儿，应根据左心室流出道与主动脉峰值压力阶差(left ventricular outflow tract gradient, LVOTG)，评估是否存在左心室流出道梗阻。无症状患者不推荐常规预防性药物治疗。对于存在左心室流出道梗阻的患者，首选药物治疗，常用的药物包括β受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂等。如果药物治疗无效，需要考虑手术治疗。目前可选择的手术方式有：外科室间隔肌切开术、经皮室间隔酒精消融术及经皮室间隔射频消融术^[12]。尽管手术可以有效降低LVOTG，但并不能完全预防心源性猝死(SCD)。植入型心律转复除颤器(ICD)是室性心动过速、室颤和预防SCD的唯一策略。

综上所述，线粒体脑肌病可伴发多种类型的心脏病变，其中左心室肥厚是心脏不良事件的独立危险因素。因此，建议对所有有症状和无症状的m.3243A>G携带者，应常规进行心脏疾病的系统检查，以早期发现高危人群，及时治疗。

参考文献

- [1] Majamaa K, Moilanen J S, Uimonen S, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population[J]. American Journal of Human Genetics, 1998, 63 (2): 447-454.
- [2] Chinnery P F, Johnson M A, Wardell T M, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations[J]. Annals of Neurology, 2000, 48 (2): 188-193.
- [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]. Annals of Neurology, 1984, 16 (4): 481-488.
- [4] 李军强, 王天成. 线粒体脑肌病的研究进展[J]. 癫痫杂志, 2021, 7 (5): 440-444.
- [5] Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome[J]. Neurology, 2002, 59 (6): 816-824.
- [6] Goto Y, Tojo M, Tohyama J, et al. A novel point mutation in the mitochondrial tRNA (Leu) (UUR) gene in a family with mitochondrial myopathy[J]. Annals of Neurology, 1992, 31 (6): 672-675.
- [7] 北京医学会罕见病分会, 北京医学会神经内科分会神经肌肉病学组, 中国线粒体病协助组. 中国线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53 (3): 171-178.
- [8] 姜玉武, 黄奕辉, 秦炯, 等. 儿童Leigh综合征的临床、神经病理及分子遗传学研究[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39 (6): 330-334.
- [9] 王朝霞, 杨艳玲, 张月华, 等. Leigh综合征的线粒体DNA突变分析[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36 (1): 28-31.
- [10] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. The heart in m. 3243A>G carriers [J]. Herz, 2020, 45 (4): 356-361.
- [11] Gersh B J, Maron B J, Bonow R O, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2011, 124 (24): 2761-2796.
- [12] 李苗苗, 孙雅逊, 蒋晨阳. 肥厚型心肌病治疗与基因进展[J]. 心电与循环, 2019, 38 (5): 432-437.

(收稿日期: 2024-05-07)

(校对编辑: 翁佳鸿、赵望淇)