

· 头颈疾病 ·

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作1例

北京大学深圳医院神经内科 (广东 深圳 518000)

陈旭辉 吴 军 陈涓涓 林凯华

【关键词】线粒体脑肌病; 卒中样发作; 影像学; 肌肉病理学

【中图分类号】R651.1

【文献标识码】D

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2015.04.004

1 病例介绍

现病史: 患者, 女性, 39岁, 以“发作性四肢抽搐、神志不清2月, 加重半天余”急诊入院。患者2月前在睡眠中突发四肢抽搐, 表现为四肢强直, 头部转向右侧, 双眼眼球上翻, 呼吸急促, 历时约5分钟后四肢抽搐缓解, 2小时内共约发作10次, 送至当地医院急诊科, 予“地西洋、咪达唑仑、鲁米那”等治疗, 并行气管插管、呼吸机辅助呼吸等治疗, 查头颅CT提示“左侧基底节区软化灶”, 查头颅MR发现颅内多发病灶, 自身抗体提示多项抗体阳性, 考虑诊断为: 结缔组织病, 出院后坚持口服“丙戊酸钠缓释片0.5 bid”。4月13日患者在睡眠中再次反复出现四肢抽搐及意识障碍, 同样予气管插管、呼吸机辅助呼吸、“丙戊酸钠、鲁米那”抗癫痫、“哌拉西林/他唑巴坦”抗感染治疗, 复查头颅MR提示“双侧额顶叶病灶较前增多, 左侧基底节区、左侧小脑半球病灶较前缩小”, 并诊断为: 系统性红斑狼疮? 干燥综合征? 出院后服药抗癫痫治疗。昨天晚上23时许患者在睡眠中再次反复出现四肢抽搐伴意识障碍, 尿失禁一次, 6小时后送至我院急诊科, 在急诊科就诊期间仍有发作, 予“鲁米那”肌肉注射等治疗, 症状未完全控制, 拟“癫痫, 结缔组织病”收入我科。

既往史: 出生时曾经使用产钳、有脐带绕颈。7岁左右出现癫痫大发作, 每2~3个月发作一次, 严重时每周发作三次, 9岁开始口服中药治疗后未再发作, 11岁左右停药后未再发作。

入院查体: T: 37.0℃, P: 90次/分, R: 19次/分, BP: 120/69mmHg, 心肺听诊无异常, 全腹无压痛

及反跳痛, 双下肢无浮肿。专科查体: 神清语明, 高级皮层功能检查未见异常, 双侧瞳孔等圆等大, 对光反射灵敏, 眼球活动正常, 无复视, 未见眼震。双侧额纹及鼻唇沟对称, 口角无歪斜, 伸舌居中, 未见舌肌萎缩及震颤, 咽反射存在。四肢肌力5级, 肌张力及腱反射正常, 病理征未引出。双侧指鼻试验、快速轮替试验及跟膝胫试验稳准, 步态及昂伯征不能配合。全身深、浅感觉无异常。颈无抵抗, 克氏征、布氏征阴性。

实验室检查: 脑脊液常规示白细胞计数 0×10^6 , 脑脊液生化示总蛋白29.7mg/dL, 葡萄糖4.68mmol/L, 氯化物121.2mmol/L, ANCA+ACA+ENA+ANA定性+dsDNA示: 抗核抗体(ANA)滴度阳性(1:100), 抗SSA抗体阳性(+++), 其余阴性; 彩超: 肝胆胰脾、泌尿系彩超、甲状腺及甲状旁腺、心脏彩超均未见异常; 电生理检查: 神经传导速度、脑干听觉诱发电位、未见明显异常, 视觉诱发电位示双侧视觉通路受损; 乳酸活动试验: 静止状态下测血乳酸5.76mmol/L; 运动10分钟后复查血乳酸: 6.00mmol/L; 脑电图: 中度异常。经治疗后复查脑电图: 界限性脑电图。

影像学检查:

头部MRI示: 1. 双侧额、顶叶大片异常信号, 多考虑脑炎可能, 请结合临床。2. 双侧基底节区变性灶。

头部MRI+增强: 1. 双侧额、颞、顶叶及左侧小脑异常信号影, 较前范围缩小。2. 双侧基底节区变性灶, 较前相仿。

头部MRS检查: 1. 双侧额、顶叶大片异常信号, MRS双侧额叶区域乳酸峰明显倒置, NAA/Cho值减。

作者简介: 陈旭辉, 男, 神经病学专业, 主治医师, 主要研究方向: 脑血管疾病及神经系统变性疾病等

通讯作者: 吴 军

2. 双侧基底节区变性灶。

肌肉活检(图1、2): 光镜所见: 肌束分界尚清, 局灶肌束膜内脂肪组织增生, 个别肌纤维变性伴少数炎性细胞浸润, 血管、神经、肌梭等分别无明显异常, 肌纤维大小较一致, 可见个别不透明肌纤维及明显坏死肌纤维, 未见再生肌纤维, 未见小角状肌纤维; 核内移 $<3\%$, 未见中心核、核聚集及链状核, 未见肌纤维分裂、肌纤维空泡、中央轴空、肌浆块等。病理诊断: 组织化学及特殊染色: 1、MGT: 可见较典型破碎红纤维(RRF), 未见杆状体、细胞浆小体、边缘空泡及靶状纤维等。2、NADH-TR: 个别肌纤维见肌膜下深染, 未见中央轴空及靶状纤维等改变。3、SDH: 个别肌纤维见肌膜下深染, 肌间血管未见管壁深染(SSV现象), 未见管状及中央轴空等; 4、COX: 偶可见阴性染色肌纤维; 5、PAS: 未见糖原贮积。6、ORO(油红O染色): 未见脂质贮积。免疫组织化学: Dystrophin-N(+)、Dystrophin-R(+)、Dystrophin-C(+). 诊断意见: (左侧股外侧肌) 结合临床可符合线粒体肌病骨骼肌病理改变。

治疗经过: 患者入院后给予清除自由基、抗癫痫等对症治疗后, 患者无再发意识不清、肢体抽搐, 并给予甲钴胺、维生素B1、辅酶Q10、ATP等治疗后, 患者疲乏状态经控制, 并明显好转出院。

2 讨 论

线粒体脑肌病是线粒体功能障碍导致的一种疾病, 该病可以表现为先天遗传, 也可以有后天获得, 当疾病主要侵犯患者骨骼肌时, 就成为线粒体肌病, 若同时影响患者中枢神经系统, 就称作线粒体脑肌病。现在主要分为以下四型: 慢性进行性外眼肌瘫痪(CPEO)、Kearns—Sayre综合征、线粒体脑肌病伴高

乳酸血症和卒中样发作(MELAS)、阵挛性癫痫伴肌肉破碎红纤维(MERRF)^[1]。这几种综合征对脑部产生不同程度的损害, 其中以MELAS最为显著。

1984年Pav lakis等^[2]首先报道了MELAS综合征, 是以酸中毒、卒中样发作为主要表现。目前临床仍沿用Hirano and Pav lakis提出的MELAS诊断标准: ①40岁以前的卒中样发作; ②表现为抽搐或痴呆或两者兼备的脑病; ③高乳酸血症或破碎红纤维或两者兼备。MELAS综合征临床表现复杂多样, 可出现多系统器官受累, 除卒中样发作外, 可出现肌病, 表现为肌无力、疲乏或肌痛。其他的症状包括: 痴呆、眼睑下垂、眼外肌麻痹、共济失调、周期性脑病、视听障碍、性早熟、甲状腺功能低下、肥厚或扩张型心脏病、心律失常、多毛和身材矮小等^[3-5]。本病例患者以酸中毒及卒中样发作为主要表现, 患者主要表现为自儿童期开始反复出现癫痫发作, 未见智能的减退以及其他系统疾病。

MELAS的影像学表现具有以下特点: (1)病变部位: 所有病变均特征性地分布在一侧或两侧顶枕颞叶皮质及皮质下白质。(2)病变形态: 呈脑回样分布, 病变的范围不符合血管分布, 急性期可见脑回肿胀, 脑沟变浅。恢复期可见皮质典型层样坏死和局部脑萎缩。(3)信号改变: 所有病变急性期主要表现为长T1 T2信号, 亚急性期和慢性期可见皮层信号不均, 呈分层样改变, 在T1加权最明显, 提示皮层夹层样坏死。DWI 急性期可见相应部位的高信号, 而陈旧病变则无异常改变。(4)增强扫描均无强化。磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)有助于鉴别诊断。乳酸是葡萄糖无氧酵解的产物, 是细胞能量代谢缺乏的指标。¹H-MRS谱线出现乳酸峰可作为线粒体脑肌病的一个特征性表现, 并可同时用于评价患者脑缺氧的程度。本病例的影像学改变呈特征性改

变, 可见双侧额、顶叶见大片状及斑片状稍长T1长T2信号, Flair、DWI及ADC呈高信号, 双侧基底节区见斑片状长T1长T2信号, Flair、DWI及ADC呈高信号, 增强扫描未见强化。MRS检查同时提示双侧额、顶叶区域乳酸峰明显倒置, 右侧区域乳酸峰较左侧明显增高; 双侧额叶相应区域NAA峰减低, NAA/Cho值约(0.22-0.65)。符合MELAS的影像学改变。

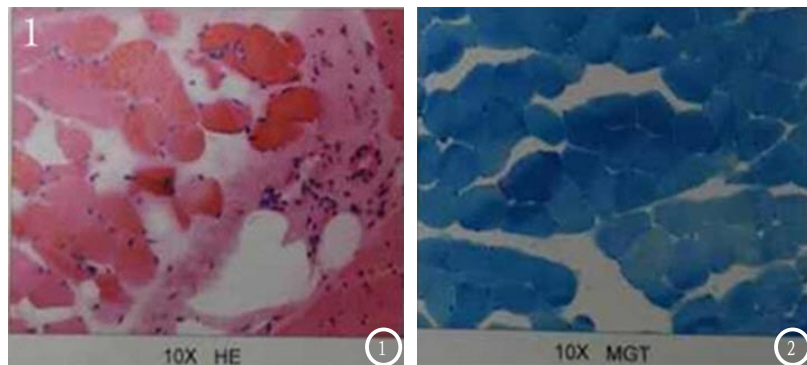


图1-2光镜所见: 肌束分界尚清, 局灶肌束膜内脂肪组织增生, 个别肌纤维变性伴少数炎性细胞浸润, 组织化学及特殊染色: MGT: 可见较典型破碎红纤维(RRF), 未见杆状体、细胞浆小体、边缘空泡及靶状纤维等。