

线粒体脑肌病:六例报告并文献复习

郭媛 虞军 吴波

【摘要】 共6例经临床与肌肉组织活检明确诊断的线粒体脑肌病患者,临床主要表现为卒中样发作、癫痫、眼肌受累、视物模糊或皮质盲、精神症状、智力减退等,可伴有运动不耐受;血清乳酸水平不同程度升高;MRI以多发性皮质和皮质下异常信号为主,且病灶未处于血管分布区。肱二头肌肌肉组织活检可见典型破碎红纤维。线粒体脑肌病临床表现复杂,血清乳酸水平升高、影像学改变、肌肉组织活检为确诊之重要依据。

【关键词】 线粒体脑肌病; 乳酸; 磁共振成像; 活组织检查

Mitochondrial encephalomyopathy: six cases report and review of literature

GUO Yuan¹, TUO Jun², WU Bo¹

¹Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

²Department of Neurology, Dayi County People's Hospital, Chengdu 611330, Sichuan, China

Corresponding author: GUO Yuan (Email: 904900278@qq.com)

【Abstract】 The clinical characteristics, imaging examinations and muscle biopsies in 6 cases with mitochondrial encephalomyopathy were retrospectively analyzed. Main clinical symptoms included stroke-like episodes, epileptic seizures, eye muscle involvement, blurred vision or cortical blindness, psychiatric symptoms and hypophrenia. Most patients were accompanied by exercise intolerance and elevated level of serum lactic acid. Multiple cortical or subcortical lesions, which were not in a vascular distribution, were found on MRI scans in 5 cases. Ragged red fibers were found in all patients by using biceps biopsy. The clinical characteristics of mitochondrial encephalomyopathy are complicated and variable. It can be diagnosed in terms of increased level of serum lactic acid, MRI scan and biceps biopsy.

【Key words】 Mitochondrial encephalomyopathies; Lactic acid; Magnetic resonance imaging; Biopsy

四川大学华西医院神经内科2010-2011年共诊断与治疗6例经肌肉组织活检诊断明确的线粒体脑肌病患者,由于该病临床表现复杂多样,临床极易被误诊为病毒性脑炎或脑卒中。为了提高对线粒体脑肌病的认识水平,我们对6例患者的临床表现、实验室指标、影像学特征、肌肉组织活检特点进行分析,并初步总结如下。

临床资料

一、一般资料

共6例线粒体脑肌病患者,男性2例,女性4例;

年龄14~53岁,平均(27.50±16.16)岁;病程1~132个月,中位病程24个月。以卒中样发作(3例次)、癫痫发作(3例次)、眼肌受累(1例次)、视物模糊和皮质盲(2例次)、精神症状(1例次)、智力减退(1例次)等为首发症状,其中4例分别表现有运动不能耐受情况,如体育课后出现头痛、呕吐和全身乏力(1例),爬坡、上楼或远距离行走等稍重体力活动时自觉乏力(3例),其余2例无明显运动后疲劳感。

二、影像学特征

本组6例患者均行MRI检查,1例未见异常,其余5例主要表现为颅内多发片状长T₁、长T₂信号,FLAIR高信号,2例扩散加权成像(DWI)呈高信号,但表观扩散系数(ADC)未见相应低信号;5例患者病灶均未处于血管分布区。病变位于幕上者4例,以额叶(1例次)、颞叶(3例次)、顶叶(3例次)、枕叶(4例次)和岛叶(1例次)为主;位于幕下者2例,分

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.07.013

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科(郭媛,吴波);611330 四川省成都市大邑县人民医院神经内科(虞军)

通讯作者:郭媛(Email:904900278@qq.com)

别为基底节(2例次)和小脑(1例次)。本组有2例患者脑电图呈现弥漫性慢波,未见痫样放电,余4例分别于额颞枕区可见阵发性 θ 波、 δ 波和尖波。

三、辅助检查

1. 实验室检查 本组患者静息状态下血清乳酸水平 2.90 ~ 7.00 mmol/L, 平均(5.07 ± 1.60) mmol/L (0.70 ~ 2.10 mmol/L); 除1例不能配合检查外,其余5例5 min 运动后血清乳酸水平明显升高[3.50 ~ 8.50 mmol/L, 平均(6.54 ± 2.15) mmol/L]。其中3例血清肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平明显升高[肌酸激酶 560 ~ 1200 IU/L、平均(846.67 ± 325.17) IU/L (20 ~ 140 IU/L), 乳酸脱氢酶 758 ~ 2052 IU/L、平均(1486.67 ± 662.28) IU/L (110 ~ 220 IU/L)]。

2. 肌肉组织活检 所有患者均行肱二头肌开放式肌肉组织活检术,取材时严格按照常规外科手术无菌操作原则,操作过程中避免过度牵拉或挤压肌肉,切取大小为 0.50 cm × 1 cm × 0.50 cm 的组织标本。经冷冻制成层厚为 8 μ m 的连续冰冻切片,行 HE、琥珀酸脱氢酶(SDH)、细胞色素 C 氧化酶(COX)和改良 Gomori 三色(MGT)染色,光学显微镜观察若发现典型的破碎红纤维即为阳性(图 1 ~ 6)。参照 Petty 等^[1]的诊断标准,本组 6 例中 2 例为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)型、3 例为肌阵挛癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维(MERRF)型、1 例为慢性进行性眼外肌麻痹(CPEO)型。

四、治疗与转归

本组 6 例患者住院期间经抗癫痫和对症支持治疗,病情好转后出院。其中 1 例出院后 6 个月自行停用抗癫痫药物,再次出现癫痫持续状态,后因并发肺感染死亡;2 例出院后反复出现日常生活活动能力下降、认知功能减退;1 例治疗后肌无力症状无改善,随访 2 年病情未加重;2 例反复出现视力障碍和癫痫发作,经门诊调整抗癫痫和营养神经等药物治疗,病情维持稳定。

讨 论

1962 年, Luft^[2]首次采用改良 Gomori 三色染色发现线粒体脑肌病之组织病理学特点,即肌纤维中可见破碎红纤维,可同时累及中枢神经系统并表现出多种亚型。

本组 6 例患者临床主要表现为抽搐、视觉症状、精神症状和智力障碍,其中抽搐多为全面性强直-阵

挛发作或局灶性发作,亦有类似卒中样发作,同时伴偏盲、偏瘫等神经功能缺损症状。其诊断依据为临床病史、体格检查、实验室乳酸水平变化、影像学表现和组织病理学检查等。本组有 1 例 16 岁患儿以眼睑下垂(2 年)为首发症状,曾误诊为“重症肌无力”,考虑到其母有可疑的相同病史遂行肌肉组织活检方明确诊断。Gawel 等^[3]报告 1 例 24 岁女性患者,有 7 年小脑症状和眼睑下垂病史,但肌肉组织活检呈阴性,最终经基因学检测明确诊断,因此他认为,非特异性多系统线粒体病患者 mtDNA 检测至关重要。本组 6 例患者血清乳酸水平均显著升高,乳酸为糖无氧酵解之终末产物,线粒体功能障碍可导致乳酸堆积,如果乳酸水平持续升高,结合骨骼肌不能耐受运动和易疲劳等症状,应考虑线粒体肌病的可能^[4]。

线粒体脑肌病主要累及大脑皮质、基底节和小脑齿状核等部位。本组有 5 例患者影像学显示额叶、颞叶、顶叶、枕叶、岛叶、基底节和小脑同时受累,但病灶部位与脑血管分布无明显关联性,此为与脑血管病相鉴别的重要特点。由于线粒体脑肌病颅内病变亦可累积额颞叶,因此极易误诊为病毒性脑炎。Gieraerts 等^[5]报告 1 例被误诊为脑炎的 MELAS 患者, MRI 显示双侧颞叶和岛叶病变,并延伸至豆状核、扣带回后部,但 DWI 仅显示轻微病变,故据此提出, DWI 序列可以作为鉴别脑炎和 MELAS 的重要辅助检查手段。

关于线粒体脑肌病的病因和发病机制尚未完全阐明,各种与病理学机制有关的学说包括:线粒体代谢异常学说、线粒体血管病学说和非缺血性神经-血管细胞学说。其中,线粒体血管病学说认为,异常线粒体在小血管壁平滑肌细胞和内皮细胞沉积,引起组织缺氧、缺血^[6];但该学说不能解释线粒体脑肌病患者颅内病变与其血管分布不一致的现象。而非缺血性神经-血管细胞学说强调:线粒体功能障碍导致病变区域神经元兴奋性增高,其痫样放电使邻近区域神经元去极化并向周围扩散,最终导致能量代谢失衡。关于线粒体功能障碍和癫痫发作,孰因孰果目前仍存较大争议^[7]。

目前对于线粒体脑肌病尚无特异性治疗措施,主要以综合治疗和护理为主,包括运动疗法、饮食疗法、药物治疗和对症治疗。基因治疗目前尚未获得确切证据,仅有少数动物实验结果。目前正在开展一项有关左旋精氨酸治疗 MELAS 急性期患者的

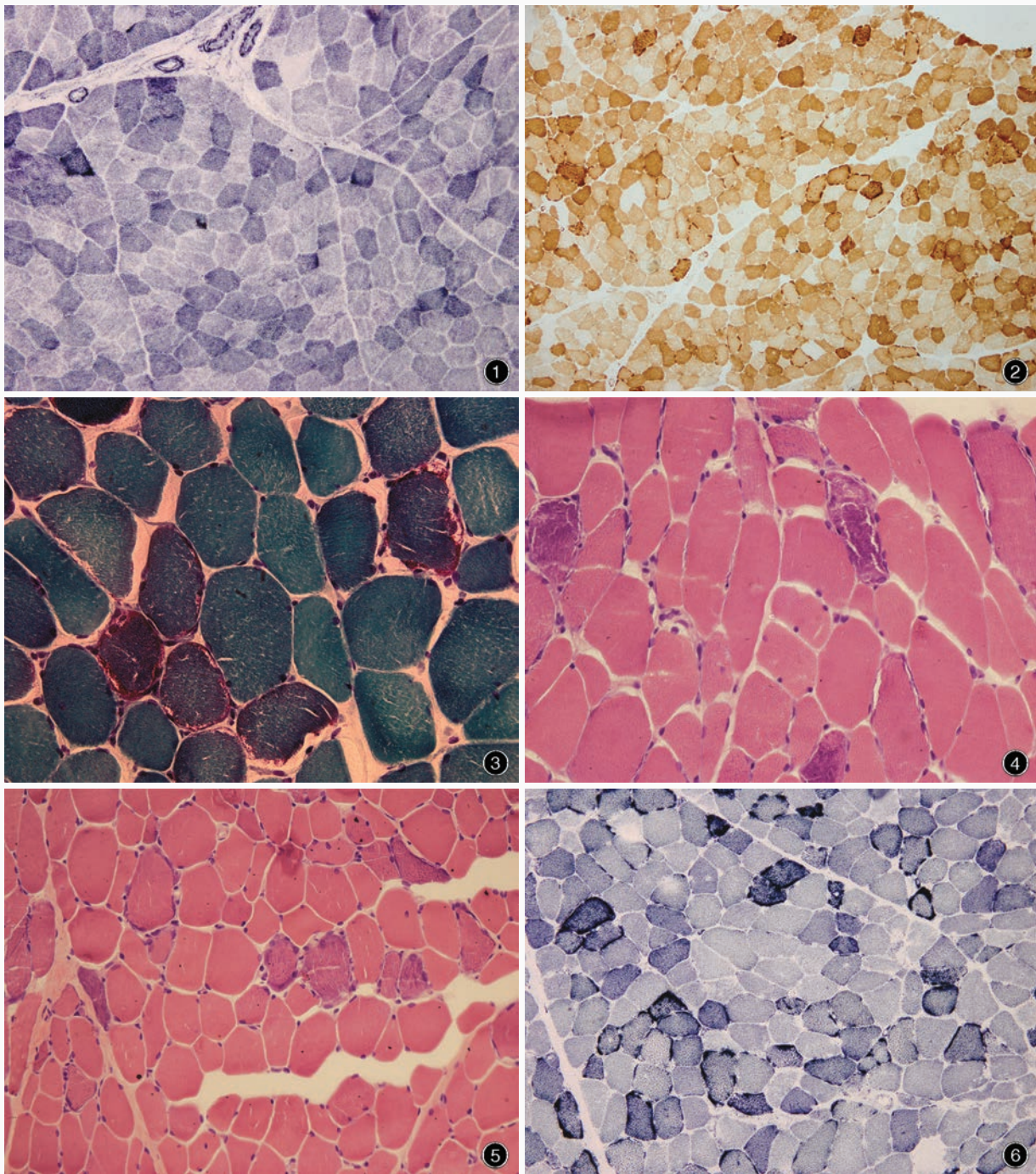


图1 光学显微镜观察显示,部分肌纤维边缘深染,肌纤维氧化酶活性呈颗粒状分布或“虫蚀”样和小叶状改变 SDH染色 ×200 图2 光学显微镜观察显示,肌纤维未被染成棕色 COX染色 ×100 图3 光学显微镜下可见典型的破碎红纤维 MGT染色 ×400 图4 光学显微镜观察显示,肌纤维大小不等,可见变性的肌纤维 HE染色 ×400 图5 光学显微镜观察显示,肌纤维大小不等,可见变性的肌纤维 HE染色 ×200 图6 光学显微镜观察显示,较多肌纤维边缘深染,肌纤维氧化酶分布不均匀 SDH染色 ×200

Figure 1 Optical microscopy findings. Part of muscle fibers were deeply stained. Oxidase was granular, or had wormy or lobular appearance. SDH staining ×200 **Figure 2** Optical microscopy found the muscle fibers were not stained. COX staining ×100 **Figure 3** Optical microscopy showed ragged red fibers. MGT staining ×400 **Figure 4** Optical microscopy revealed muscle fibers with varied sizes and degeneration of muscle fibers. HE staining ×400 **Figure 5** Optical microscopy revealed muscle fibers with varied sizes and degeneration of muscle fibers. HE staining ×200 **Figure 6** Optical microscopy findings. Most of muscle fibers were deeply stained. Oxidase was irregularly distributed. SDH staining ×200

随机对照临床试验,入组患者均于症状发作 3 小时内缓慢静脉注射左旋精氨酸(500 mg/kg, 15~30 分钟),同时严格监测血压,以防止低血压的发生;肾功能正常的亚急性期患者,可持续分 3 次口服左旋精氨酸[150~300 mg/(kg·d)]^[8];药物不良反应主要包括恶心、呕吐和腹痛。小样本临床试验业已证实,急性期静脉注射左旋精氨酸有效,且长期维持治疗可减少复发,但尚待大样本前瞻性临床试验进一步证实^[8-9]。

由于本组 6 例患者肌肉组织活检均发现破碎红纤维,结合临床表现已能明确诊断,故未进一步行基因学检测。但对以脑损害为主且无明显骨骼肌病理改变的患者,需通过实验室检查发现线粒体酶复合体功能异常,并在此基础上进行核基因和线粒体基因检测,方可最终明确诊断。

参 考 文 献

[1] Petty RK, Harding AE, Morgan - Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain*, 1986, 109(Pt 5):915-

938.

- [2] Luft H. Studies on the failures in psychoprophylactic preparation for labor. *Zentralbl Gynakol*, 1962, 84:118-124.
- [3] Gawęł M, Kierdaszuk B, Tońska K, Kaliszewska M, Kubiszewska J, Jamrozik Z, Bartnik E, Kwieciński H, Kamińska AM. Mitochondrial encephalomyopathy: towards diagnosis. A case report. *Neurol Neurochir Pol*, 2014, 48:76-80.
- [4] Oliveira AR, Valente R, Ramos J, Ventura L. Persistent hyperlactacidaemia: about a clinical case. *BMJ Case Rep*, 2013. [Epub ahead of print]
- [5] Gieraerts C, Demaerel P, Van Damme P, Wilms G. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome mimicking herpes simplex encephalitis on imaging studies. *J Comput Assist Tomogr*, 2013, 37:279-281.
- [6] Ohama E, Ikuta F. Involvement of choroid plexus in mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *Acta Neuropathol*, 1987, 75:1-7.
- [7] Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion*, 2007, 7(1/2):133-139.
- [8] Kang HC, Lee YM, Kim HD. Mitochondrial disease and epilepsy. *Brain Dev*, 2013, 35:757-761.
- [9] Rodan L, Tein I. Clinical reasoning: encephalopathy in a 10-year-old boy. *Neurology*, 2012, 79:E12-18.

(收稿日期:2014-06-27)

第四届国际神经再生高峰论坛、第六届脊髓损伤治疗与临床试验国际交流会、 第九届亚太神经再生论坛征文通知

第四届国际神经再生高峰论坛、第六届脊髓损伤治疗与临床试验国际交流会、第九届亚太神经再生论坛定于 2014 年 9 月 6-8 日在江苏省南京市召开,旨在传播最新的神经再生理论研究、技术进展及临床应用,深化理解神经再生基础医学向临床医学的转化,加强国际神经再生领域的广泛交流。论坛将特邀中枢神经再生研究的前驱者、国际脑研究组织(IBRO)主席、加拿大麦吉尔大学 Albert Aguayo 教授,以及美国国家科学院院士、迈阿密大学医学院“瘫痪治疗计划”和“迈阿密计划”主持人、从事脊髓损伤施万细胞移植治疗研究的杰出贡献者 Mary Bartlett Bunge 教授等 40 余位国际神经再生领域著名专家进行大会演讲。

论坛将集中体现近年来国际神经再生领域所取得的基础与临床医学最新研究成果,反映神经再生领域脑损伤与神经再生,视神经损伤与再生,脊髓损伤与再生,周围神经损伤与再生,炎症、神经元和神经胶质对损伤的应答,轴突发育与导向,干细胞与神经发生及神经再生,神经损伤修复的功能评价,神经变性病的神经再生,以及神经再生临床试验等方面的最新理论研究和临床进展。

1. 征文内容 轴突发育与导向,脊髓损伤与再生,周围神经损伤与再生,视神经损伤与再生,炎症、神经元和神经胶质对损伤的应答,干细胞与神经发生及神经再生,神经变性病与神经再生。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文中文或英文摘要 1 份,为一段式非结构式摘要,字数为 2000 字以内,并注明作者姓名、最高学历、工作单位、邮政编码、联系电话和 Email 地址。优秀论文将于《中国神经再生研究(英文版)》杂志增刊发表。

3. 投稿要求 会议仅接受 Email 投稿,请发送至:inrs2014@163.com。

4. 截稿日期 2014 年 8 月 15 日。

5. 联系方式 辽宁省沈阳市浑南新区明波路 2-20 号 2 门 10001 信箱。联系人:赵萌,刘文君。邮政编码:110180。联系电话:(024)31416692,13804998773,15040366482。Email:inrs2014@163.com。详情请登录会议网址 <http://www.inrs-nrr.org>。