

# 伴消化系统症状的成年型线粒体脑肌病伴 乳酸血症和卒中样发作一例

王洋 郭燕军 赵伟秦 张拥波

【关键词】 线粒体脑肌病； 脑血管意外； 活组织检查

【Key words】 Mitochondrial encephalomyopathies; Cerebrovascular disorder; Biopsy

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.01.021

## A case report of an adult MELAS with symptom of digestive system

WANG Yang, GUO Yan-jun, ZHAO Wei-qin, ZHANG Yong-bo

Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHAO Wei-qin (Email: zhao\_weiqin@yahoo.com)

线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作 (MELAS) 是线粒体脑肌病中最为常见的临床类型, 是以乳酸血症和卒中样发作为特征的脑和肌肉能量代谢障碍综合征。患者临床表现复杂多样, 易被误诊为脑炎、脑梗死、癫痫、多发性肌炎、重症肌无力等疾病。笔者报告 1 例首诊被误诊为“脑梗死”, 后经肌肉组织活检和基因检测等证实为 MELAS 型线粒体脑肌病的病例, 并结合文献对该病进行分析及讨论。

### 病历摘要

患者 女性, 49 岁。主因突发言语不利 3 d, 于 2010 年 9 月 19 日入院。患者于入院前 3 d 突然出现语言欠流畅, 发音不清, 但尚可理解他人提问, 伴间断性头痛, 症状持续不缓解, 无恶心、呕吐、饮水呛咳、肢体无力、意识障碍等症状或体征, 遂至我院就诊。经头部 CT 检查拟诊为: 腔隙性脑梗死。予阿司匹林 100 mg 口服 (1 次/d) 和奥扎格雷 (丹奥) 80 mg 静脉滴注 (2 次/d) 抗血小板聚集, 以及银杏叶提取物 (舒血宁) 静脉滴注改善血循环等治疗, 待病情稳定后为进一步明确诊断收入院。患者自幼体型消瘦, 22 岁时患脑膜炎、25 岁患周围性面瘫、30 岁患双侧耳聋, 胆囊切除术后 5 年。无高血压、糖尿病、

高脂血症, 无烟酒嗜好。其母无糖尿病、耳聋等病史, 兄弟姊妹体格健康; 其女自 8 岁时高热后诱发癫痫, 至今服用抗癫痫药物, 目前每年仍发作 1~2 次。

临床诊断与治疗经过 患者入院时体格检查: 体温 35.9 °C, 心率 73 次/min, 脉搏 73 次/min, 血压 130/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。身材瘦小, 神志清楚, 呈不完全性运动性失语, 查体部分配合。右侧周围性面瘫。四肢肌力 5 级, 深浅感觉检查不配合; 四肢腱反射降低; 双侧 Pussep 征阳性。颈软, 无抵抗。入院后实验室检查: 血尿便常规、血液化合物基本于正常值范围。入院当日液体补充过程中突然躁动、喊叫并有暴力行为, 示意头痛, 不配合治疗, 第 2 天经劝阻无效强行出院。结合患者发病年龄, 出院时诊断: 可能脑梗死? 1 周后患者情绪稳定, 家属要求再次入院, 经检查发现存在幻听、幻视等症状, 并主诉右侧肢体疼痛, 伴腹泻、便秘。再次入院后头部 MRI 检查显示, 左侧颞、顶、枕叶皮质及邻近皮质下白质梗死样病灶 (图 1)。CT 血管造影 (CTA) 可见左侧大脑中动脉远端分支较对侧少, 其余血管基本正常 (图 2)。进一步行声导抗及纯音测听呈双极重度感音神经性耳聋。头部磁共振波谱成像 (MRS) 分析, 病变区呈中等强度乳酸 (Lac) 峰, N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) 代谢降低 (图 3)。肌电图扫描右侧肱二头肌、左侧胫前肌和股内肌呈肌源性损害。乳酸/丙酮酸最小运动量试验阳性 (运动后乳酸/运动前乳酸值为 2.71)。经肌肉组织活检, 改良

Gomori 三色(GMT)染色发现典型破碎样红肌纤维(RRF,图4);琥珀酸脱氢酶(SDH)染色可见深染的肌纤维和小血管(图5)。血液和尿液样本经PCR-RFLP检测线粒体DNA(mtDNA)*A3243G*基因突变阳性(图6),最终证实 MELAS 型线粒体脑肌病诊断。明确诊断后予丁苯酞(0.20 mg, 3 次/d)、辅酶 Q10 (10 mg, 3 次/d)、复合维生素 B(2片, 3 次/d)、维生素 C(25 mg, 3 次/d)等改善脑循环及神经营养药物,同时辅助丁苯酞(25 mg, 2 次/d)、ATP(40 mg, 1 次/d)及辅酶 A(100 U, 1 次/d)等静脉注射,连续治疗 3 周后患者精神症状完全消失,言语不利、消化系统症状明显改善,出院时遗留右侧肢体麻木。

### 讨 论

大多数 MELAS 患者早期发育正常, 10~40 岁发病。其主要临床症状为头痛伴呕吐, 意识障碍或癫痫发作, 认知功能障碍及听力下降等<sup>[1]</sup>。本文患者长期头痛, 伴有耳聋, 均为 MELAS 常见症状。对于其叙述的既往“脑膜炎、周围性面瘫”等病史, 由于不能描述具体过程, 不能确定是否与该病相关。

MELAS 综合征的卒中样发作主要表现为失语、偏盲、轻偏瘫、偏身感觉障碍等, 该例患者首次入院即以卒中样症状发病, 呈现失语, 但无高血压、糖尿病、高脂血症, 且无烟酒嗜好等脑血管病危险因素, 亦无颅内血管明显狭窄征像, 且身材瘦小, 故不能单纯用动脉粥样硬化所致脑血管病解释其病灶, 为诊断留下疑点。再次入院经仔细追问病史并完善各项检查, 尤其经仔细阅读影像学图片发现病灶邻近皮质且范围不符合血管分布区域, 考虑 MELAS 型线粒体脑肌病可能, 经肌肉组织活检及基因检测最终明确诊断。MELAS 综合征患者还可出现幻觉、迫害妄想及偏执等明显的精神症状, 甚至可出现持续性人格改变。该患者发病后曾有幻视、幻听, 且脾气暴躁等精神症状, 考虑可能与颞叶病灶相关; 但其腹泻、便秘等胃肠道症状临床较为少见。线粒体疾病以母系遗传为特点, 本文患者之女有癫痫发作病史, 基因检测未见 *A3243G*、*A8344G*、*T8993G* 等常见突变位点发生突变, 尚不能确定其发病是否与该病相关, 需进行长期随访, 必要时还应进一步完善检查。

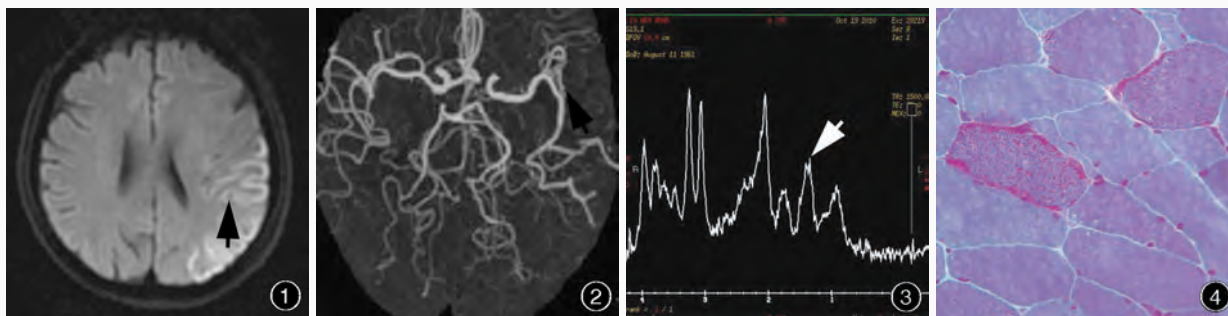
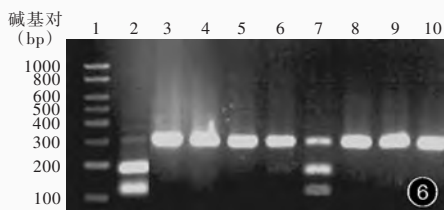
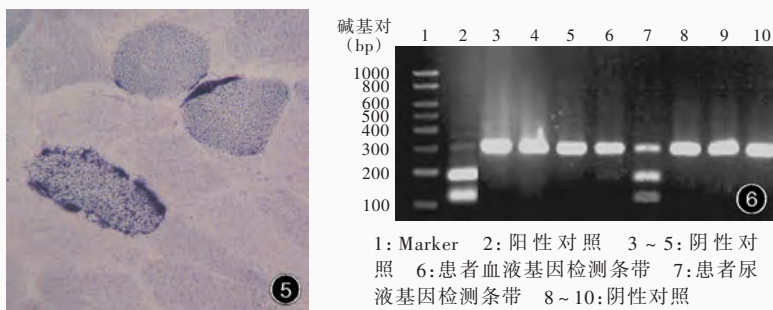


图1 DWI扫描显示,左侧顶、枕叶近皮质区梗死样病灶(箭头所示) 图2 CTA可见左侧大脑中动脉远端分支较对侧明显减少(箭头所示) 图3 MRS分析,病变区域呈中等强度Lac峰,NAA代谢峰降低(箭头所示) 图4 光学显微镜观察可见典型RRF纤维 GMT染色 ×40

Figure 1 DWI shows stroke-like lesions near cortex area of the left parietal lobe and occipital lobe (arrow indicates) Figure 2 CT angiography shows clearly fewer distal branches of left middle cerebral artery than the opposite (arrow indicates) Figure 3 MRS analyzing shows moderate lactic acid peak and decreasing N-acetylaspartate in the lesion area (arrow indicates) Figure 4 Optical microscope shows typical ragged red fiber GMT dyeing ×40



1: Marker 2: 阳性对照 3~5: 阴性对照 6: 患者血液基因检测条带 7: 患者尿液基因检测条带 8~10: 阴性对照

图5 光学显微镜观察可见呈深染的肌纤维和小血管 SDH染色 ×40 图6 线粒体基因检测显示 *A3243G* 基因发生突变

Figure 5 Optical microscope shows heavily dyed fibers and small vessels SDH dyeing ×40 Figure 6 Mitochondrial DNA testing shows genic mutation of *A3243G* (1: Marker; 2: positive control; 3-5: negative control; 6: detection band of the gene in patient's blood; 7: detection band of the gene in patient's urine; 8-10: negative control)

头部 MRI 检查显示大脑灰质层或相邻脑白质异常信号为 MELAS 型线粒体脑肌病较为常见的影像学特征,鲜有延伸到白质深层,可能与灰质线粒体代谢比较活跃有关<sup>[2]</sup>,且病变部位常不符合血管分布区域。该例患者 MRI 表现符合上述影像学特点。MRS 较 MRI 敏感,有时在 MRI 未出现异常信号的部位,在 MRS 波形图上则显示有乳酸峰;而且常规 MRI 和 DWI 均无异常的脑组织区域仍可见有乳酸峰增高<sup>[2-3]</sup>。

肌肉组织活检是诊断 MELAS 型线粒体脑肌病的重要方法。自该患者的肌纤维中发现破碎样红肌纤维是诊断线粒体脑肌病的重要依据,同时可见琥珀酸脱氢酶染色深染的肌纤维,以及琥珀酸脱氢酶染色深染的小血管等线粒体肌病特征性的形态学改变<sup>[4]</sup>。

MELAS 具有明显的基因异质性,目前已发现数十种基因突变,其中以 A3243G 最为多见,约占 80%,又称 MELAS 突变<sup>[1]</sup>。致病性线粒体 DNA 突变和线粒体脑肌病类型存在一定关系,王朝霞等<sup>[5]</sup>对国内 97 例经临床和病理诊断为线粒体肌病和(或)线粒体脑肌病的患者进行 DNA 突变分析表明,国人 MELAS 与线粒体 DNA A3243G 点突变相关,但不同的基因型和临床表型之间存在一定交叉,反映了线粒体病的异质性特点,此与国外文献报道相符<sup>[1]</sup>。线粒体 DNA A3243G 点突变导致受累的器官相当广泛,包括中枢神经系统、骨骼肌、心脏、胃肠道平滑肌和皮肤等,且疾病的严重程度也存在极大差异。另有研究发现 1 例经病理确诊的 MELAS 患者,其血液和肌肉组织 DNA 中均未发现基因突变,最终从尿液样本中提取的 DNA 中检出 MELAS 的突变基因为 A3243G,该文强调多组织检测以获得精确基因诊断的重要性<sup>[6]</sup>。本文患者基本符合以上特征,为线粒体 DNA A3243G 点突变,累及中枢神经系统、骨骼肌和胃肠道平滑肌,尿液线粒体 DNA 突变率高于血液。对线粒体疾病的分子遗传学研究将会对此类疾病的早期诊断、遗传咨询,以及探索有效治疗途径大有裨益。

目前线粒体脑肌病尚无根治方法,大多数治疗都是对症治疗。有研究显示,精氨酸对治疗 MELAS 有效,尤其对伴有卒中样发作的患者,且有助于控

制癫痫持续状态(SE)<sup>[7]</sup>,但随后有关精氨酸的不良作用的报道引起了学者们对其使用安全性及合理剂量的进一步关注<sup>[8]</sup>。目前也有许多研究提示“鸡尾酒”疗法对改善患者症状和预后有一定疗效,其中包括维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>2</sub>、维生素 C、维生素 E、辅酶 Q10、左卡尼汀、 $\alpha$ -硫辛酸等<sup>[7]</sup>,本文患者经“鸡尾酒”疗法对症治疗后症状得到明显改善。然而,上述治疗方法均缺乏很好的临床对照试验,需要更为科学严谨的临床试验进一步证实各种治疗措施的确切效果<sup>[7]</sup>。

综上所述,线粒体疾病存在临床异质性,容易误诊,详细询问病史为不可或缺的临床资料来源之一,针对性的检查如头部 MRI 特征性表现可为诊断提供重要信息,肌肉组织活检之较具特点的病理学形态及基因检测,有助于进一步明确诊断疾病及其类型。同时应对患者进行积极的治疗,以达到改善预后的目的。

志谢 感谢北京大学第一医院神经病理室赵丹华、王朝霞、袁云在提供病理图片等方面所给予的帮助

#### 参 考 文 献

- [1] Jameson E, Morris A. Mitochondrial disease: a review. Paediatr Child Health, 2011, 21:80-83.
- [2] Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. Brain Dev, 2011, 33:283-288.
- [3] Han J, Jin S. Mitochondrial encephalomyopathy. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2007, 7:555.[韩静, 靳松. 线粒体脑肌病. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:555.]
- [4] Yao S, Qi XK. MELAS syndrome. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2010, 17:228-231.[姚生, 戚晓昆. MELAS 综合征. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17:228-231.]
- [5] Wang ZX, Luan XH, Zhang Y, et al. Mitochondrial DNA mutation analysis in 97 Chinese patients with mitochondrial cephalomyopathy. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88:3254-3256.[王朝霞, 栾兴华, 张英, 等. 97 例线粒体肌病/脑肌病患者的线粒体 DNA 突变分析. 中华医学杂志, 2008, 88:3254-3256.]
- [6] Marotta R, Reardon K, McKelvie PA, et al. Association of the MELAS m.3243A>G mutation with myositis and the superiority of urine over muscle, blood and hair for mutation detection. J Clin Neurosci, 2009, 16:1223-1225.
- [7] Kerr DS. Treatment of mitochondrial electron transport chain disorders: a review of clinical trials over the past decade. Mol Genet Metab, 2010, 99:246-255.
- [8] Coman D, Yapliro - Lee J, Boneh A. New indications and controversies in arginine therapy. Clin Nutr, 2008, 27:489-496.

(收稿日期:2011-12-15)