

· 病例报告 ·

线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作 1 例

孙欢欢 张娟

210039 南京市雨花医院 南京市第一医院雨花分院神经内科

通信作者: 张娟, Email: zhangjuan_1@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.02.013

【关键词】 线粒体脑肌病; 乳酸中毒; 卒中样发作; 临床表现; 影像学特征; 诊断

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a case report

Sun Huanhuan, Zhang Juan

Department of Neurology, Nanjing Yuhua Hospital, Nanjing First Hospital Yuhua Branch, Nanjing 210039, China

Corresponding author: Zhang Juan, Email: zhangjuan_1@126.com

【Key words】 Mitochondrial encephalomyopathy; Lactic acidosis; Stroke-like episodes; Clinical manifestation; Radiologic characteristic; Diagnosis

线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作 (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) 是一种线粒体DNA或核DNA缺陷, 导致线粒体呼吸链结构和功能障碍、能量合成不足的多系统疾病, 主要累及中枢神经系统及骨骼肌^[1]。MELAS临床表现复杂, 易被误诊为癫痫、脑炎或脑梗死等其他脑部疾病。本文报道1例MELAS综合征病例并复习相关文献, 以期提高对该病的临床认识。本研究已通过南京市雨花医院伦理委员会审批。

临床资料 患者男, 21岁, 学生。患者于2021年1月17日无明显诱因下感左眼视物不清, 伴间断性头痛, 无言语不清, 无耳鸣、听力下降, 无明显肢体乏力麻木, 症状持续不缓解。1月18日中午, 患者开始出现恶心欲吐, 伴反应迟钝; 傍晚突发四肢抽搐, 伴意识不清、口角流涎、双眼上翻、小便失禁, 2~3 min后肢体抽搐好转, 但仍意识不清, 呼之不应, 躁动明显。家属将患者送至南京市第一医院急诊就诊, 查头颅CT示右侧枕颞叶见斑片状低密度影, 矢状窦至右侧横窦密度可疑增高; 为进一步诊治, 以“症状性癫痫、颅内静脉窦血栓形成?”收入院。住院过程中, 患者无发热, 无咳嗽咳痰, 无胸闷胸痛, 无腹胀腹泻, 饮食睡眠一般, 体重无明显下降。既往史及家族史: 3年前有类似抽搐发作病史, 否认其他病史; 否认吸烟、饮酒等不良嗜好; 否认家族类似疾病史及遗传疾病史。入院查体: 体型偏瘦, 体温36.2℃,

呼吸17次/min, 脉搏72次/min, 血压117/70 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心肺腹查体未见明显异常。神经系统查体: 神志模糊, 躁动明显, 查体不合作; 双侧瞳孔等大等圆, 直径约3 mm, 对光反射灵敏; 双眼无凝视, 视野无法测; 鼻唇沟对称, 咽反射存在; 四肢可见活动, 肌张力正常, 四肢腱反射对称; 双下肢病理反射未引出, 感觉共济不合作, 脑膜刺激征(-)。实验室检查: 血常规检查示白细胞计数 $17.4 \times 10^9/L$, 中性粒细胞占比0.87; 红细胞沉降率正常; 凝血常规、肝肾功能、电解质未见明显异常; 心肌酶轻度升高。1月22日测定静息状态下血浆乳酸为3.0 mmol/L(参考值: 0.6~2.2 mmol/L), 活动10 min为3.0 mmol/L, 休息10 min为2.9 mmol/L, 运动前后均偏高, 休息后无明显下降。腰椎穿刺(2021年1月22日)示脑脊液压力为240 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa), 偏高。脑脊液常规检查示潘氏试验弱阳性; 脑脊液生化检查示蛋白质0.540 g/L, 稍偏高; 脑脊液乳酸测定为3.6 mmol/L(参考值: 0.6~2.2 mmol/L)。影像学检查: 急诊头颅CT平扫(2021年1月18日)示右侧枕颞叶见斑片状低密度影, 矢状窦至右侧横窦密度可疑增高, 见图1A。脑血管造影(入院后急查)未见明确静脉窦血栓征象, 见图2。心电图、心脏彩超未见明显异常。头颅磁共振平扫+增强(2021年1月19日)示右侧枕颞叶斑片状异常信号, 增强未见明显强化, 见图1B、1C; 磁共振波谱成像检查(2021年1月25日)示病灶内N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)

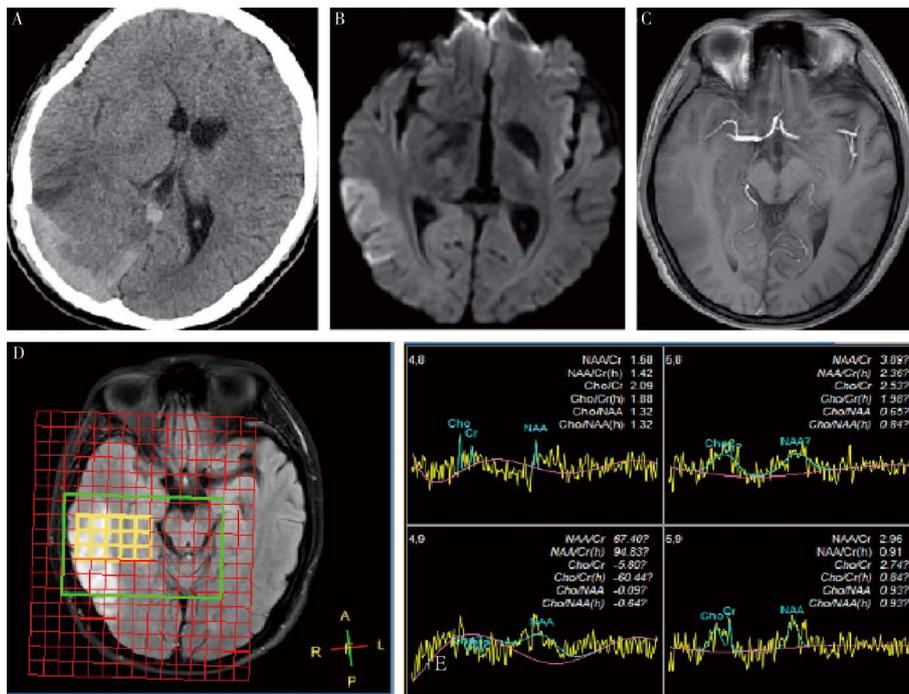
峰降低,胆碱峰降低程度低于NAA,NAA/胆碱降低,见图1D。脑电图示轻中度异常,全导联示显著的、多量的慢波发放。外周血基因检测示线粒体DNA A3243G突变。右股外侧肌肉活检见破碎红纤维,见图3。诊断: MELAS综合征。治疗: 给予左乙拉西坦抗癫痫、大剂量维生素、辅酶Q10、艾地苯醌、三磷酸腺苷、丁苯肽、硫辛酸治疗。转归及随访: 3周后患者病情好转出院,随访2年未再有卒中样发作。

讨论 MELAS是一种罕见的母系遗传代谢性疾病。线粒体DNA或核DNA缺陷导致线粒体蛋白合成减少,影响线粒体电子传递链,使线粒体无法向脑组织及肌肉供应充足的能量,从而引发乳酸酸中毒及卒中样发作等症[1]。能量缺乏也可导致线粒体异常增殖并在小血管和毛细血管壁堆积,引发血管病,使得微血管系统血液灌注不足[1]。另外,能量缺乏的同时还常常伴随一氧化氮合成减少,进一步导致不同器官的小血管血液灌注减少[2]。此外,免疫反应可能参与了MELAS的发病过程[3]。

MELAS的临床表现复杂多样,经典的MELAS主要表现为顶颞枕叶的卒中样发作,可致偏盲、偏瘫乃至意识障碍,常伴有癫痫发作,头痛,血液、脑脊液乳酸升高,另可有运动不耐受、身材矮小、智力低下、神经性耳聋、糖尿病等[4-5]。总体而言,头痛、

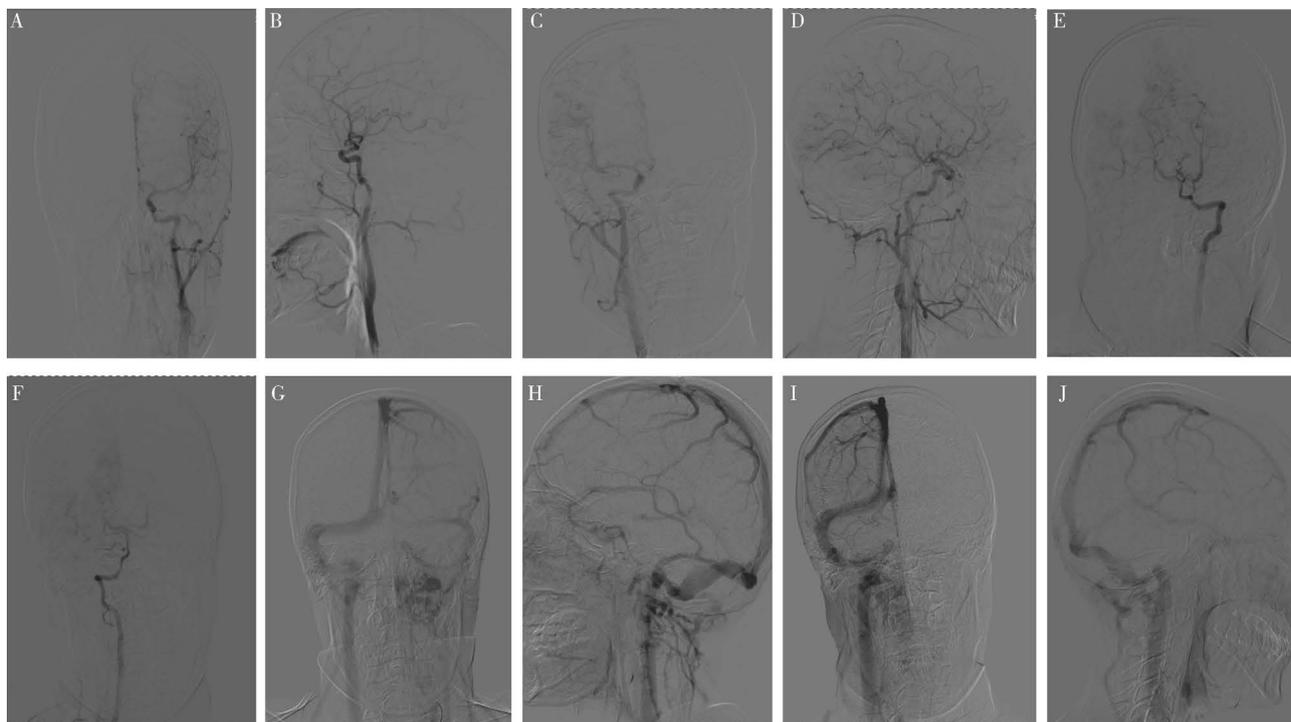
卒中样发作及癫痫发作是MELAS的三大主要症状[5]。头痛常常是MELAS的首发症状,多为典型偏头痛或无视觉先兆的普通型偏头痛。MELAS患者头痛的发生机制为线粒体能量代谢障碍引起感觉神经细胞兴奋性增强,颅内痛觉感受器的阈值降低[6]。卒中样发作是MELAS的核心症状,可能是血管病变、血-脑脊液屏障损伤以及一氧化氮缺失所致[7]。急性期过后,卒中样症状可完全消失或仅遗留少部分神经功能缺损。但卒中样症状可反复发作,每次发作遗留的神经功能缺损相叠加可能导致残疾。癫痫发作常伴随卒中样发作出现,也可单独出现。对于同一例患者可有多种癫痫发作形式,其中单纯部分性发作或不伴继发全面性发作最为常见[8]。线粒体膜电位不稳定、离子通道功能异常以及自由基产生可能是癫痫发作的发生机制[9]。本例患者以视物不清为首发症状,伴头痛,后很快出现癫痫发作及卒中样发作,符合MELAS典型临床表现。

特征影像学表现对MELAS的诊断有重要意义。MELAS的病变多位于大脑半球后部,即颞、顶、枕叶,亦可同时见于基底节区,偶见于小脑;病变仅累及皮质或皮层下,较少累及白质,且与脑血管分布不一致;磁共振T₁WI呈稍低信号,T₂WI呈稍高信号,增强扫描呈脑回样强化。磁共振波谱成像检查



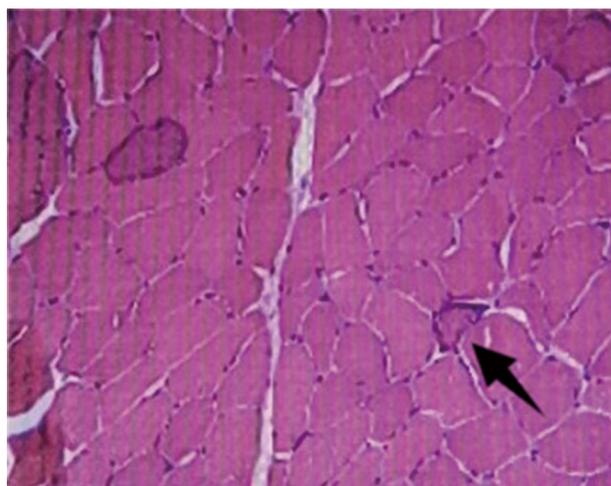
注: A为急诊头颅CT平扫示右侧枕颞叶见斑片状低密度影,矢状面至右侧横窦密度可疑增高; B为磁共振弥散相示右侧颞枕叶斑片状异常信号; C为磁共振T₁增强未见明显强化; D、E示患者病灶内N-乙酰天冬氨酸峰降低,胆碱峰降低程度低于N-乙酰天冬氨酸, N-乙酰天冬氨酸/胆碱下降; CT电子计算机断层扫描

图1 患者急诊头颅CT平扫及磁共振成像图



注：A~F示大血管通畅；G~J示无明确静脉窦血栓征象

图2 患者脑血管造影图



注：镜下见各肌束中肌纤维大小较一致，黑色箭头所指处可见散在分布的嗜盐性不整边红纤维-破碎红纤维(HE染色400×)

图3 患者右股外侧肌肉活检图

示NAA峰降低，胆碱峰略升高，并见乳酸峰^[10]。确诊MELAS还需肌肉活检及基因检测。受累肌肉改良Gomori三色染色见破碎红纤维对MELAS的诊断有重要意义^[11]。基因检测示线粒体DNA第3243位点亮氨酸发生A到G的点突变(线粒体DNA A3243G)是MELAS的主要突变类型(约占所有突变的80%)，其他突变还有T3271C、A3252G、T3291C、G13513A等^[7]。MELAS患者的基因突变率在不同身体组织

中有较大差异。尿液标本易取得且基因检测突变率高，可作为首选检测标本^[9, 11]。本例患者入院后查急诊头颅CT平扫，发现右侧枕颞叶斑片状低密度影伴矢状窦至右侧横窦密度可疑增高，提示静脉窦血栓形成？为避免延误治疗，与患者家属充分沟通后予急诊行脑血管造影检查，结果示排除静脉窦血栓。查阅文献，既往研究报道MELAS患者MRI检查发现与脑内病灶有关的皮质静脉高信号，考虑与皮质静脉狭窄、充血、缺血等可能有关^[12]。患者MRI示右侧颞枕叶斑片状异常信号，不符合血管分布，病灶均位于皮层，未累及白质，符合线粒体脑肌病的影像学改变特征。磁共振波谱成像检查示病灶内NAA峰降低，胆碱峰下降程度低于NAA，未见典型的乳酸峰，分析原因可能为患者行波谱分析检查时脑细胞无氧酵解已过高峰期，乳酸已代谢排出。肌肉活检发现破碎红纤维；外周血基因检测发现线粒体DNA A3243G突变，最终确诊为MELAS综合征。

MELAS的治疗目前尚缺乏彻底有效的方法，目前的治疗以针对线粒体功能障碍的药物治疗为主，辅以饮食疗法补充能量及营养物质、运动疗法提高肌力等^[13]。常用药物有精氨酸、辅酶Q10、艾地苯醌、维生素E、硫辛酸、维生素B₁、维生素B₂、左旋肉碱、亚叶酸等。精氨酸作为一氧化氮的前体物质可弥补一氧化氮缺失造成的损害，对头痛、视物模

糊及癫痫发作等症状有缓解作用,还可预防卒中样发作^[2, 14]。对于MELAS的癫痫发作,因丙戊酸钠及苯巴比妥可能加重病情,需注意避免使用,可选用左乙拉西坦、拉莫三嗪、苯二氮草类药物抗癫痫治疗^[9]。运动也可使部分MELAS患者获益,适当的有氧锻炼增加运动耐力可以促进线粒体生成,并增加肌肉的线粒体酶活性,增加肌肉力量。另有靶向治疗包括清除毒性产物、脱氧核糖和脱氧核苷酸治疗、细胞置换治疗、基因疗法、转换线粒体DNA突变的异质性,稳定突变的线粒体转运RNA等,仍有待进一步研究^[15]。本例患者接受大剂量维生素、辅酶Q10、左乙拉西坦抗癫痫等治疗后,未再有卒中样发作,继续随访。

综上所述,MELAS综合征主要表现为头痛、卒中样发作及癫痫发作等,头颅磁共振示颞顶枕叶皮层及皮层下与血管分布区不一致的长T₁、T₂信号对MELAS的诊断有重要辅助价值,肌肉活检及基因检测是确诊依据。尽管目前MELAS的治疗仍以对症为主,基因治疗的探索可能为患者带来希望。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 病例资料收集及文章撰写为孙欢欢,文章修订及校对为张娟

参 考 文 献

- [1] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1/2): 4-12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004.
- [2] El-Hattab AW, Jahoor F. Assessment of nitric oxide production in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome with the use of a stable isotope tracer infusion technique[J]. *J Nutr*, 2017, 147(7): 1251-1257. DOI: 10.3945/jn.117.248435.
- [3] Hanaford A, Johnson SC. The immune system as a driver of mitochondrial disease pathogenesis: a review of evidence[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 335. DOI: 10.1186/s13023-022-02495-3.
- [4] 赵静,王训,程楠,等.线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作综合征的临床、EEG、影像学及肌肉病理特点分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34(2): 121-126. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2021.02.011.
Zhao J, Wang X, Cheng N, et al. Analysis of clinical features, EEG, imaging and muscle pathological characteristics of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome[J]. *J Clin Neurol*, 2021, 34(2): 121-126.
- [5] 王琴,张中宝,宋志彬,等.中国人线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作的临床基因分型肌肉病理及神经影像学特点分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(7): 557-564. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.07.097.
Wang Q, Zhang ZB, Song ZB, et al. Analysis of clinic, genotyping, muscle pathology and neuroimaging features of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes in Chinese patients[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2020, 23(7): 557-564.
- [6] 张传真,金福.线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作综合征一例[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(4): 401-402. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2020.04.21.
Zhang CZ, Jin F. A case of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like onset syndrome[J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2020, 13(4): 401-402.
- [7] Finsterer J. Mitochondrial metabolic stroke: phenotype and genetics of stroke-like episodes[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 400: 135-141. DOI: 10.1016/j.jns.2019.03.021.
- [8] 高乐虹,刘爱华.枕叶癫痫后出现视力障碍的线粒体脑肌病4例报道[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(5): 494-496. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2015.05.018.
Gao LH, Liu AH. Mitochondrial encephalomyopathy with visual impairment after occipital epilepsy: a report of 4 cases[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2015, 15(5): 494-496.
- [9] 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,中国线粒体病协作组.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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2020.03.003.
Rare Diseases Branch of Beijing Medical Association, Neuromuscular Division of Neurology Branch of Beijing Medical Association, China National Research Collaborative Group on Mitochondrial Disease. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53(3): 171-178.
- [10] Malhotra K, Liebeskind DS. Imaging of MELAS[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(9): 54. DOI: 10.1007/s11916-016-0583-7.
- [11] La Morgia C, Maresca A, Caporali L, et al. Mitochondrial diseases in adults[J]. *J Intern Med*, 2020, 287(6): 592-608. DOI: 10.1111/joim.13064.
- [12] Whitehead MT, Wien M, Lee B, et al. Cortical venous disease severity in MELAS syndrome correlates with brain lesion development[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(8): 813-818. DOI: 10.1007/s00234-017-1866-3.
- [13] Koenig MK, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 591-594. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.5072.
- [14] Siddiq I, Widjaja E, Tein I. Clinical and radiologic reversal of stroke-like episodes in MELAS with high-dose L-arginine[J]. *Neurology*, 2015, 85(2): 197-198. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001726.
- [15] Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 467-481. DOI: 10.1042/EBC20170114.

(收稿日期:2023-10-10)

(本文编辑:郑圣洁)