

· 病例报告 ·

反复精神障碍发作的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作1例

杨波 胡文婷 胡晓丽 吴林 时丽丽

276800 日照市人民医院神经内科

通信作者: 胡晓丽, Email: lanxin1314@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.12.012

【关键词】 精神障碍; 高乳酸血症; 线粒体脑肌病; 卒中样发作; 诊断; 治疗

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes of recurrent mental disorder: one case report Yang Bo, Hu Wenting, Hu Xiaoli, Wu Lin, Shi Lili

Department of Neurology, Rizhao Peoples Hospital, Rizhao 276800, China

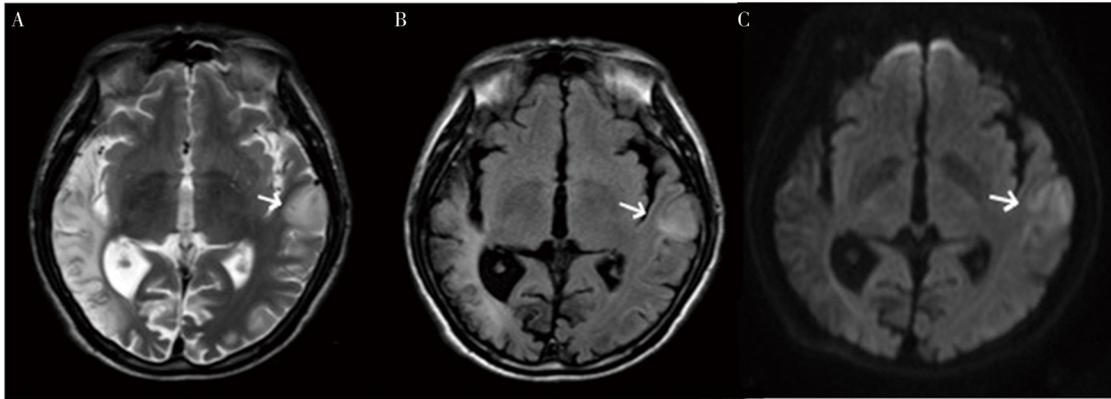
Corresponding author: Hu Xiaoli, Email: lanxin1314@126.com

【Key words】 Mental disorder; Lactic acidosis; Mitochondrial encephalomyopathy; Stroke-like episodes; Diagnosis; Treatment

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作 (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS) 是一种由线粒体 DNA 突变引起的遗传性疾病, 可导致多系统受累, 临床表现各异^[1]。首发精神症状较少见, 但却是 MELAS 综合征临床表现中重要但常被忽视的一部分^[2]。本文报道1例临床表现为反复精神障碍发作的晚发成年型 MELAS, 以提高临床医师对此疾病的认识, 避免误诊漏诊的发生。本研究已获得日照市人民医院伦理委员会审批(审批号: 2024-伦理意见 MR-75-01)。

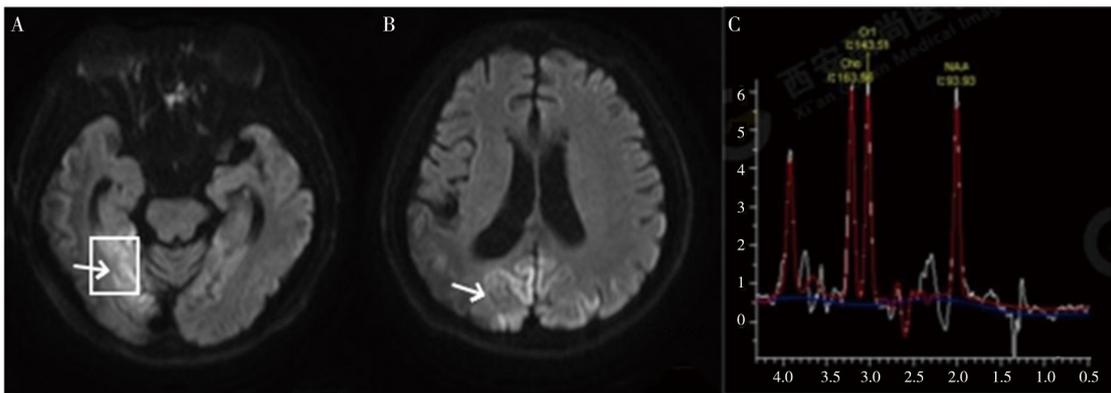
临床资料 患者男, 42岁, 因“精神异常12 d”于2021年2月1日收入日照市人民医院。患者无诱因突然出现情绪淡漠、性格改变、寡言少语、答非所问、无故紧张害怕、夜间不眠。完善头颅磁共振平扫示左侧顶颞枕叶脑梗死后改变, 右侧顶枕叶软化灶, 见图1, 诊断为“脑梗死”, 治疗1周后病情好转出院。于2021年3月15日因“精神行为异常1周”再次入院。患者精神行为异常主要表现为胡言乱语、答非所问、烦躁不安、四处游走、容易情绪激动、具有攻击性, 症状时轻时重。既往糖尿病病史1年。家族史: 其母10年前因“脑梗死”去世。入院查体: 体温37.1℃, 脉搏77次/min, 呼吸17次/min, 血压101/59 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 身高156 cm, 体

重48 kg; 神志清, 烦躁, 答非所问, 双侧瞳孔等大, 对光反射正常, 鼻唇沟对称, 粗测听力正常, 颈部无抵抗, 四肢肌力、肌张力正常, 双侧病理征阴性, 余神经系统查体不合作。入院诊断: 线粒体脑肌病? 辅助检查: 头颅磁共振平扫示右侧颞叶及双侧顶枕叶病变, 双侧大脑半球多发缺血灶, 右侧颞顶枕叶软化灶, 见图2A、2B; 头颅磁共振血管成像未见明显异常。心脏彩超示左室壁增厚。静息状态血乳酸3.1 mmol/L。肌酶谱: 肌酸激酶1 515 U/L, 肌酸激酶同工酶93.43 ng/ml, 肌红蛋白267.28 ng/ml, 肌钙蛋白 I 0.411 ng/ml。肝功能检查: 谷草转氨酶72 U/L。空腹血糖7.72 mmol/L。血尿便常规、凝血系列、肾功能、电解质、D-二聚体、风湿三项、传染病四项、同型半胱氨酸、甲状腺功能、抗核抗体谱、肿瘤标志物检查无明显异常。进一步完善头颅磁共振波谱示右侧颞叶病变区存在乳酸峰, 见图2C。2021年3月27日收集患者血清送基因检测提示 mtDNA A3243G 基因突变, 见图3, 诊断为 MELAS。治疗: 停用氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片、二甲双胍缓释片, 给予三磷酸腺苷二钠、L-精氨酸、艾地苯醌、奥氮平、维生素 B₁、维生素 C、维生素 E 治疗, 胰岛素皮下注射控制血糖。转归及随访: 治疗14 d 后患者病情明显好转出院, 随访3年未有精神障碍发作。



注: A为左侧颞叶T₂加权成像(T₂WI); B为液体衰减反转恢复序列(Flair); C为弥散加权成像(DWI)高信号病变; 箭头示第一次线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作病灶

图1 反复精神障碍发作的晚发成年型线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作患者第1次入院头颅磁共振成像图



注: 2021年3月20日头颅磁共振结果; A为右侧颞叶弥散加权成像(DWI)高信号病变; B为双侧顶枕叶DWI高信号病变; C为磁共振波谱示右侧颞叶病变区存在乳酸峰; 箭头示第二次线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作病灶

图2 反复精神障碍发作的晚发成年型线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作患者第2次入院头颅磁共振成像图

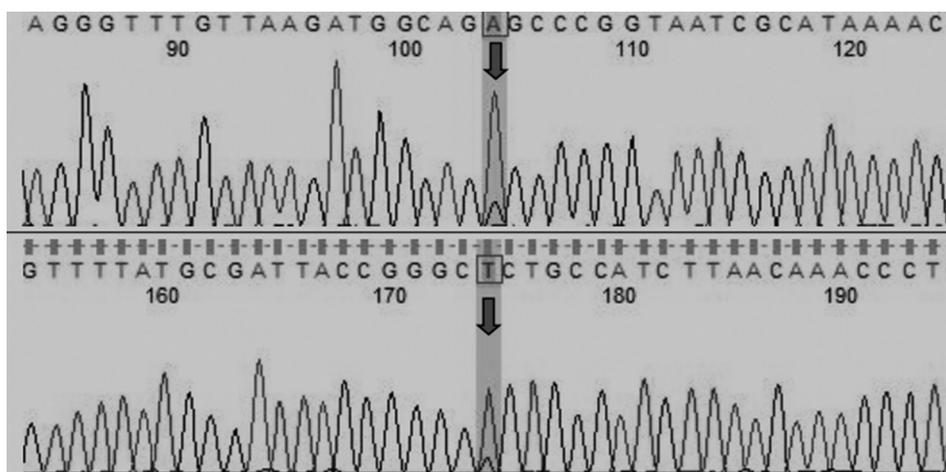


图3 反复精神障碍发作的晚发成年型线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作患者基因检测示 mtDNA A3243G 基因突变

讨论 MELAS是最常见的线粒体脑肌病类型, 多为母系遗传, 发病高峰年龄为10~30岁, 40岁以后首次发病的晚发成年型报道较少^[3], 一般将40岁

以后首次发生卒中样发作的MELAS称为晚发型MELAS^[4]。晚发型MELAS患者的临床表现各异, 具有较强的临床异质性, 可合并多种脑血管危险因

素,有时容易被误诊为脑血管病、脑炎^[5-6]。晚发型 MELAS 患者的脑磁共振特点和经典型 MELAS 一样,病变多见于后脑区,且病灶分布与血管区域不一致,肌肉活检可发现破碎红纤维^[7]。mtDNA 3243A > G 突变亦是晚发型 MELAS 患者最常见的遗传改变^[8-9]。基因突变导致线粒体能量代谢障碍,引起脑和肌肉组织能量需求高的器官出现损害。MELAS 首发临床表现多为卒中样发作,约占 70.53%,其他神经系统症状以癫痫发作、智能发育迟滞、头痛、皮质盲、运动不耐受等^[8],精神症状较少见,但却是 MELAS 综合征临床表现中重要但常被忽视的一部分^[2]。MELAS 患者血和脑脊液乳酸水平升高,安静状态下血清乳酸水平多为轻度升高,运动后血清乳酸水平升高明显,提示血清乳酸运动实验对 MELAS 具有临床诊断价值,可作为诊断 MELAS 的支持证据。目前也有研究发现血清神经丝轻链及脑脊液三磷酸腺苷可作为 MELAS 患者的生物标志物^[10-11]。MELAS 影像学有其特征性表现:(1)卒中样发作急性期病灶弥散受限,多为非对称性皮质和皮质下病灶,深部白质很少受累,病灶不符合颅内大血管分布,无颅内血管动脉粥样硬化性狭窄或闭塞征象。(2)后部多脑叶病灶,随病程演变影像上呈现出游走、迁移、多变的特性^[12-13],常遗留脑组织萎缩。(3)磁共振波谱示病灶部位出现高乳酸峰。灌注加权成像卒中样发作期多呈灌注增高^[14]。头颅磁共振增强多不强化或轻度沿病变脑回分布的线状强化。基因检测出致病突变和肌肉活检发现破碎红纤维可作为 MELAS 的确诊依据^[15-16]。

本例患者为晚发型 MELAS,既往有糖尿病史,首次临床症状表现为精神行为异常,头颅磁共振检查可见左侧颞叶弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)高信号病灶,考虑患者精神障碍与颞叶受累有关,误诊为脑梗死。但该患者身材矮小,其母有卒中样发作,再次发病复查头颅 MRI 可见颞顶枕叶多发病灶,发作期病灶 DWI 呈高信号,皮质受累显著,呈类花边征样改变,非脑梗死楔形病灶;同时颅内病灶不符合单支大动脉流域分布,2 次发病在影像上具有多发性、迁移性的特点,头颅磁共振血管成像无颅内血管动脉粥样硬化性狭窄改变,所以患者精神障碍为 MELAS 的症状之一^[17],进一步检测血乳酸、肌酸激酶均高于正常,头颅磁共振波谱示存在乳酸峰,血清送基因检测发现 mtDNA A3243G 基因突变,最终确诊为 MELAS。线粒体肌病患者中主要临床表现为精神症状的情况可能被低

估,神经元能量代谢受损、神经元和神经网络的结构及功能完整性受损可能是线粒体肌病神经精神表现易感性增加的主要驱动因素^[18]。此外病变的部位和范围可导致精神障碍,其最常见的精神症状包括情绪障碍、认知能力下降、精神病和焦虑^[19]。MELAS 患者的精神症状也可能出现在疾病的早期阶段,随后可能会出现脑病症状。如果患者反复表现为精神障碍,线粒体肌病应作为鉴别诊断予以考虑,特别是存在其他器官受累或线粒体肌病阳性家族史时^[20-21]。确诊 MELAS 后应避免使用可能影响线粒体功能的药物:抑制内源性辅酶 Q 合成的他汀类药物;降低呼吸链酶复合体活性的丙戊酸钠;易导致乳酸酸中毒的二甲双胍。目前 MELAS 无特异性治疗方案,大部分药物主要是针对修饰线粒体呼吸链的,治疗原则为通过药物、饮食调节和运动管理等改善其病理和生理过程,预防各种并发症^[22]。

综上所述, MELAS 症状复杂,有时出现不典型的临床表现,造成诊断困难,临床上遇到精神障碍发作或发病年龄较小的“脑梗死”患者,影像学病灶不符脑动脉供血区分布,脑血管无狭窄或闭塞征象,伴有头痛、癫痫、运动不耐受、糖代谢异常、生长发育迟滞等,应高度怀疑 MELAS 的可能,应完善血和(或)脑脊液乳酸检测,磁共振波谱分析明确病灶区域高乳酸峰。确诊 MELAS 的重要方法是取血或肌肉组织送检基因二代测序,其最常见的基因突变为 3243A > G 点突变,其次 13513G > A、3271T > C 位点突变^[6],必要时行肌肉活检可见有典型的破碎红纤维。

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 资料收集为吴林、时丽丽,论文撰写为杨波、胡文婷,论文修订和校对为胡晓丽

参 考 文 献

- [1] Tetsuka S, Ogawa T, Hashimoto R, et al. Clinical features, pathogenesis, and management of stroke-like episodes due to MELAS [J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(8): 2181-2193. DOI: 10.1007/s11011-021-00772-x.
- [2] Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, et al. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a cause and review of the literature [J]. *Clin Psychiatry*, 2012, 73(4): 506-512. DOI: 10.4088/JCP.11r07237.
- [3] Zhang Z, Zhao D, Zhang X, et al. Survival analysis of a cohort of Chinese patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) based on clinical features [J]. *Neurol Sci*, 2018, 385: 151-155. DOI: 10.1016/j.jns.2017.12.033.
- [4] Sunde K, Blackburn PR, Cheema A, et al. Case report: 5 year

- follow-up of adult late-onset mitochondrial encephalomyopathy with lactic acid and stroke-like episodes (MELAS) [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2016, 9: 94-97. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.11.002.
- [5] Fang GL, Zheng Y, Zhang YX. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes in an older adult mimicking cerebral infarction: a Chinese case report [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 2421-2424. DOI: 10.2147/CIA.S186636.
- [6] Yokota Y, Hara M, Akimoto T, et al. Late-onset MELAS syndrome with mtDNA 14453G → A mutation masquerading as an acute encephalitis: a case report [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 247. DOI: 10.1186/s12883-020-01818-w.
- [7] 赵炯博, 瞿千千, 崔文豪, 等. 晚发型MELAS患者的临床、影像学、肌肉病理和基因突变特点分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(4): 361-367. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20221228-00938.
- Zhao JB, Qu QQ, Cui WH, et al. Clinical, imaging, muscle pathological and gene mutational features of patients with late-onset mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes [J]. *Chin J Neuromed*, 2023, 22(4): 361-367.
- [8] Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation [J]. *Neurology*, 1992, 42(3 Pt 1): 545-550. DOI: 10.1212/wnl.42.3.545.
- [9] 张哲, 赵丹华, 刘靖, 等. 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作190例的临床特征分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3): 237-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.011.
- Zhang Z, Zhao DH, Liu J, et al. Clinical features of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: an analysis of 190 cases [J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(3): 237-242.
- [10] Zheng YS, Sun C, Wang R, et al. Neurofilament light is a novel biomarker for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2001. DOI: 10.1038/s41598-021-81721-7.
- [11] Nukui T, Matsui A, Niimi H, et al. Cerebrospinal fluid ATP as a potential biomarker in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS) [J]. *Mitochondrion*, 2020, 50: 145-148. DOI: 10.1016/j.mito.2019.11.001.
- [12] Xu W, Wen J, Sun C, et al. Conventional and diffusional magnetic resonance imaging features of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes in Chinese patients: a study of 40 cases [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42(4): 510-516. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000712.
- [13] 赵丹华, 王朝霞, 于磊, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征患者的脑磁共振成像改变动态演变规律 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(4): 229-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.04.004.
- Zhao DH, Wang ZX, Yu L, et al. Dynamic evolution of brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes syndrome [J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(4): 229-231.
- [14] 时雅辉, 赵建华, 宋金玲, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的临床和磁共振灌注加权成像特点 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(4): 229-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.37.007.
- Shi YH, Zhao JH, Song JL, et al. Analysis on clinical features and functional MRI of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes [J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(4): 229-231.
- [15] Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children [J]. *Neurology*, 2002, 59(9): 1406-1411. DOI: 10.1212/01.wnl.0000033795.17156.00.
- [16] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society [J]. *Genet Med*, 2015, 17(9): 689-701. DOI: 10.1038/gim.2014.177.
- [17] Ge YX, Shang B, Chen WZ, et al. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome with hypothyroidism and psychiatric disorders [J]. *eNeurologicalSci*, 2016, 6: 16-20. DOI: 10.1016/j.ensci.2016.11.005.
- [18] Klein Gunnewiek TM, Van Hugte EJH, Frega M, et al. m.3243A > G-induced mitochondrial dysfunction impairs human neuronal development and reduces neuronal network activity and synchronicity [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(3): 107538. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107538.
- [19] Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, et al. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature [J]. *Clin Psychiatry*, 2012, 73(4): 506-512. DOI: 10.4088/JCP.11r07237.
- [20] Lačković M. Psychiatric aspects of the MELAS syndrome [J]. *Galenika Med*, 2023, 2(7): 62-66. DOI: 10.5937/galmed.2307062l.
- [21] Magner M, Honzik T, Tesarova M, et al. Psychiatric disturbances in five patients with MELAS syndrome [J]. *Psychiatr Pol*, 2014, 48(5): 1035-1045. DOI: 10.12740/pp/24062.
- [22] 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.

(收稿日期: 2024-05-27)

(本文编辑: 赵金鑫)