



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.019

· 病例报告 ·

表现为全身多器官病变的线粒体脑肌病一例

郑叮丹 李秋利 冯刚华 吴积宝 李海鹏

[关键词] 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征; 骨骼肌损伤; 心脏传导阻滞; 糖尿病; 蛋白尿

[中图分类号] R741 [文献标识码] B

患者男,33岁,因“突发意识障碍9小时”于2020年2月9日入院。家属代诉9小时前患者突然倒地,呼之不应,伴有四肢抽搐、小便失禁1次,约1分钟后缓解,头部CT检查结果示右侧颞叶低密度灶。拟以“急性脑梗死?”收入院。既往身体健康,无特殊病史。家族史:患者母亲听力下降20余年。入院体格检查:T 37℃,P 78次/分,R 16次/分,Bp 120/84 mmHg,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿啰音;心律齐,心音正常,未闻及杂音及额外心音;腹软,无压痛及反跳痛;四肢关节无肿胀及压痛。神经系统专科体格检查:神志模糊,精神欠佳;眼球各向运动充分,双侧瞳孔等大等圆,直径约3.0 mm,对光反射灵敏,双侧咽反射减弱;四肢肌力5级,肌张力正常;感觉系统检查无异常;双侧babinski征阳性;脑膜刺激征阴性。入院辅助检查:2020年2月10日颅脑磁共振成像(MRI)平扫结果:右侧额颞顶岛叶及海马旁区T2加权像(T2WI)、磁共振成像液体衰减反转回复序列(FLAIR)、弥散加权像(DWI)可见点状及片状高信号影,相应脑组织肿胀(图1)。甲状腺彩色超声检查结果:结节1为甲状腺影像报告和数据库系统(TI-RADS)5类,结节2为TI-RADS 4类。心电图检查结果:窦性心律,完全性右束支阻滞。尿常规:尿糖、尿酮体、尿蛋白均为(+);空腹血糖7.74 mmol/L(3.9~6.1 mmol/L,括号内为正常值范围,以下相同);乳酸脱氢酶424 U/L(120~250 U/L),肌酸激酶791 U/L(50~300 U/L),肌酸激酶同工酶81.4 U/L(0~20.0 U/L);肌红蛋白1 028.4 ng/ml(0~80.0 ng/ml);甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体、促甲状腺激素受体抗体均为(+)。头颈部大血管CT血管造影(CTA)+头部CT静脉造影(CTV)、24 h动态心电图、24 h动态心电图、发泡实验等检查结果均未见异常。初步诊断:急性多发性脑梗死、症状性癫痫、完全性右束支传导阻滞、结节性甲状腺肿。予以硫酸氢氯吡格雷片75 mg口服每日1次、那曲肝素钙注射液0.4 ml皮下注射每日1次、丙戊酸钠2.1 ml/h静脉泵入及对症治疗,患者出现全身乏力、肌肉酸痛、干呕、腹胀。体格检查:脑膜刺激征阴性,四肢肌力4级,肌张力正常,病理征阴性,腹软,无压痛及反跳痛。2020年2月16日磁共振波谱分析(MRS)

结果:病灶处N-乙酰基天门冬氨酸(NAA)峰减低,胆碱(Cho)峰和乳酸(Lac)峰增高。尿常规:尿糖(-),尿酮体(+),尿蛋白(++);空腹血糖7.9 mmol/L;乳酸脱氢酶227.9 U/L,肌酸激酶1 204.2 U/L,肌酸激酶同工酶38.7 U/L;肌红蛋白1 240 ng/ml;静息乳酸水平4.5 mmol/L(0~2.0 mmol/L)。全血样本进行线粒体基因检测结果提示m.3243A>G基因突变,突变率为8.2%;其母亲和姐姐的全血样本中亦检测到m.3243A>G的基因突变,突变率分别为2.2%和2.8%。结合病史、家族史、体格检查及辅助检查结果,修正诊断为:线粒体脑肌病(ME)伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)、骨骼肌损伤、完全性右束支传导阻滞、无症状蛋白尿、糖尿病、结节性甲状腺肿、亚临床甲状腺功能亢进症。予以左乙拉西坦0.5 g口服每日2次抗癫痫、维生素B₁、B₂、B₆、腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)保护线粒体、艾地苯醌改善脑功能对症治疗,患者全身乏力、腹胀、干呕有所改善,病情稳定,于2020年3月11日复查颅脑MRI结果显示,对比2020年2月10日的MRI可见原右侧额颞顶叶异常信号明显减少,T2WI和FLAIR可见右侧额颞叶皮质少许脑回样高信号,DWI呈等信号(图2)。尿常规:尿糖、尿蛋白均为(+);乳酸脱氢酶270 U/L,肌酸激酶276.6 U/L,肌酸激酶同工酶33.4 U/L;肌红蛋白242 ng/ml。患者出院后返外地继续工作,3个月后电话随访,无再发意识障碍、癫痫发作、全身乏力等不适。

讨论

ME是一组由线粒体DNA(mtDNA)或核DNA(nDNA)缺陷导致线粒体结构和功能异常、ATP合成不足的多系统疾病,临床上以MELAS最为常见。中枢神经系统症状主要表现为卒中样发作、癫痫、头痛等。除中枢神经系统外,骨骼肌、心脏、呼吸系统受累也可出现相应的症状。目前MELAS的诊断主要依赖特殊的中枢神经系统症状、影像学检查、病理活检和基因检测。本例患者以意识障碍、癫痫发作为首发症状,MRI表现为不符合血管分布的多皮质病灶,MRS可见Lac峰,全血样本基因检测出m.3243A>G的基因突变,突变率为8.2%,其母亲和姐姐亦检测到m.3243A>G的基因突变,证据充分,诊断明确。除中枢神经系统症状外,本例患者还出现其他系统受累症状,在MELAS患者中相对少见。MELAS其他系统受累和本病例其他系统受累的特点如下:(1)骨骼肌:研究表明,73%~89%的MELAS患者可出现运动不耐受,部分患者以肌无力为首发症状^[1],其肌红蛋白水平可升高至正常值上限的10~30倍^[2]。本

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2018JJ6005);郴州市科学技术局科技发展计划项目(zdyf201827)

作者单位:423000 湖南省郴州市第一人民医院神经内科

通讯作者:李海鹏,E-mail:haipeng_7008@163.com

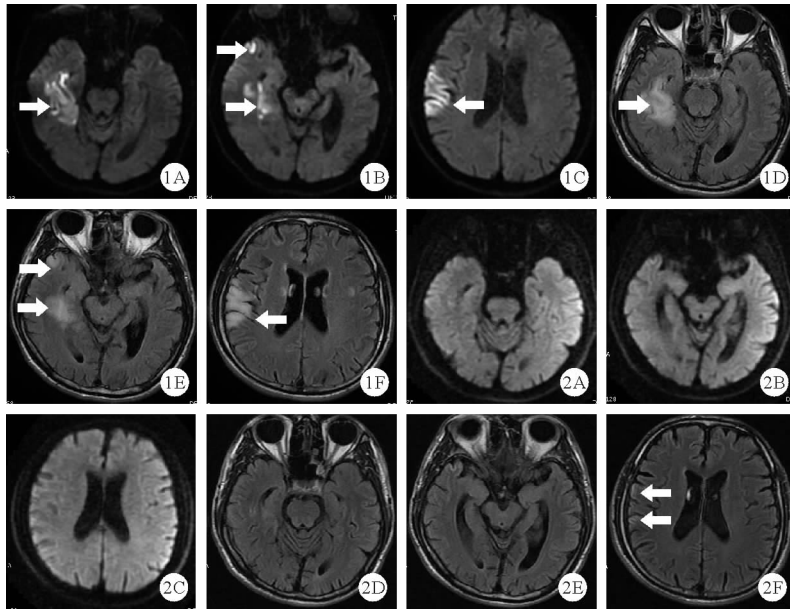


图1 患者2020年2月10日颅脑MRI检查结果(A、B、C为DWI序列,箭头所示为右侧额颞顶叶、岛叶、海马旁区点状、片状高信号影;D、E、F为FLAIR序列,箭头所示为右侧额颞顶叶、岛叶、海马旁区点状、片状高信号影) 图2 患者2020年3月11日复查颅脑MRI检查结果(A、B、C为DWI序列, DWI呈等信号;D、E、F为FLAIR序列,箭头处见皮质少许脑回样高信号)

例患者病情进展时出现全身乏力,肌红蛋白进行性升高至正常值上限的15倍;无冠心病史,心电图未见ST-T改变,可排除心肌损伤导致的肌酶升高;未使用相关药物,炎症指标检查未见异常,不支持药源性肌损伤和肌炎,与MELAS导致的骨骼肌病变相符。(2)心脏:MELAS累及心脏时可表现为心脏结构异常和传导异常^[3]。约7% MELAS患者可出现束支传导阻滞^[4]。本例患者心电图检查示完全性右束支传导阻滞,与MELAS导致的心脏病变一致。(3)糖尿病:早在1984年Pavakis等^[5]就注意到MELAS与糖尿病之间的潜在联系。本例患者多次空腹血糖>7 mmol/L,糖尿病诊断明确。MELAS引起的糖尿病早期症状不明显,平均38岁时可出现相应的临床表现^[4],与本病例特点相符。(4)肾脏:MELAS累及肾脏可主要表现为蛋白尿、糖尿、氨基酸尿^[6],病理活检以局灶节段性肾小球硬化多见。本病例多次尿常规检查结果均提示蛋白尿、糖尿,无肾脏感染、中毒、自身免疫紊乱等证据,支持肾脏病变。患者糖尿病病史不足1年,排除糖尿病引起的肾病;肌红蛋白水平恢复至正常值后仍出现尿蛋白阳性,故不考虑肌红蛋白水平升高导致的肾脏病变,而应考虑由MELAS导致。(5)消化道:MELAS累及消化道主要表现为麻痹性肠梗阻症状,与胃肠道平滑肌线粒体供能障碍导致的胃肠蠕动减少有关^[7]。Zhang等^[8]研究表明,MELAS引起胃肠道病变是导致死亡的原因之一,出现胃肠道麻痹症状时往往提示病情易反复加重或危及生命。本例患者治疗过程中出现胃肠道反应,而治疗后症状逐渐缓解且趋于平稳,似乎与既往研究不符,这可能与及时修正诊断并正确治疗有关。(6)甲状腺:研究表明,部分MELAS患者可伴发结节性甲状腺肿、甲状腺自身抗体阳性^[9]。目前认为甲状腺中mtDNA突变率较高是导致甲状腺激素紊乱的主要原因,而突变的mtDNA可作为抗原诱导自身抗体的产生^[9]。本例患者甲状腺有两个结节、甲状腺自身抗体阳性,因而进一步的甲状腺组织活检对

分析MELAS导致的甲状腺病变值得探讨。

总之,MELAS临床表现复杂,除中枢神经系统外,不同患者累及的器官可能不同,与不同个体不同组织器官中携带的突变mtDNA存在差异有关。而本例患者累及多个系统,在临床上更为少见,临床医生应充分认识MELAS累及各个器官的特点从而有利于早期诊断和鉴别诊断。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Hara H, Wakayama Y, Kouno Y, et al. Acute peripheral neuropathy, rhabdomyolysis, and severe lactic acidosis associated with 3243 A to G mitochondrial DNA mutation[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(12):1545-1546.
- [3] Stalder N, Yarol N, Tozzi P, et al. Mitochondrial A3243G mutation with manifestation of acute dilated cardiomyopathy[J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(1):e1-e3.
- [4] Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1142(1):133-158.
- [5] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome[J]. Ann Neurol, 1984, 16(4):481-488.
- [6] Piccoli GB, Bonino LD, Campisi P, et al. Chronic kidney disease, severe arterial and arteriolar sclerosis and kidney neoplasia; on the spectrum of kidney involvement in MELAS syndrome[J]. BMC Nephrol, 2012, 13:9.
- [7] Gagliardi D, Mauri E, Magri F, et al. Can Intestinal Pseudo-Obstruction Drive Recurrent Stroke-Like Episodes in Late-Onset MELAS Syndrome? A Case Report and Review of the Literature[J]. Front Neurol, 2019, 10(2):38.
- [8] 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]. J Neurol Sci, 2018, 385(3):151-155.
- [9] 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.

(收稿时间:2020-09-11)

(本文编辑:余晓曼)