

# 线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作 综合征一例

· 病例报告 ·

张传真, 金 福

作者单位: 133000 吉林, 延吉市延边大学附属医院儿科

作者简介: 张传真(1991-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 代谢性疾病的诊治。E-mail: 987569823@qq.com

通讯作者: 金 福(1968-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 代谢性疾病的诊治。E-mail: fukim-2003@hotmail.com

[关键词] 线粒体脑肌病; 卒中样发作; 高乳酸血症; 综合征

[中图分类号] R 742.89 [文章编号] 1674-3806(2020)04-0401-02

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.04.21

## 1 病例介绍

患儿,女,10岁,因“呕吐6h,头痛2h,抽搐1次”入院。患儿入院前6h无明显诱因出现呕吐,非喷射性,呕吐物为胃内容物,未予特殊处理。入院前2h自诉双眼见闪光、一过性视物模糊,右侧头痛,继之出现抽搐,表现为意识不清,双眼斜视,口周略青,上肢抽动,小便失禁,持续约1min后自行缓解。患儿病程中无发热、咳嗽,饮食欠佳,睡眠尚可,大便正常。患儿入院前6个月已诊断为“癫痫”,曾先后口服丙戊酸钠、奥卡西平等抗癫痫药及中药治疗(具体治疗过程不详)。患儿发病当日未按时口服抗癫痫药物。患儿父母均无明显遗传代谢性疾病,其舅舅曾诊断为“癫痫”。入院查体:体温37.5℃,呼吸30次/min,脉搏130次/min,血压128/76mmHg,经皮血氧饱和度80%(未吸氧下)、90%以上(吸氧下)。意识模糊,对刺激反应差。双侧瞳孔等大同圆,对光反射可,全身未见皮疹及出血点,后背部皮肤可见成簇毛发。咽部充血,心肺查体未见显著变化。腹软,肝、脾未触及异常肿大,无明显包块,肠鸣音正常。四肢肌张力可,神经系统查体不配合。入院后行辅助检查,血常规:白细胞 $21.14 \times 10^9/L$ ,红细胞 $5.01 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白133g/L,血小板 $386 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比88.30%,淋巴细胞百分比7.70%,单核细胞百分比3.70%。末梢血象:分叶88%,单核1%,淋巴11%。心肌酶、肝功、肾功大致正常。出凝血时间未见异常。心肌肌钙蛋白I 0.01ng/ml。胸部正位片示双肺纹理增强。基因检测中发现线粒体基因突变3243A>G。颅脑磁共振结果示左侧颞顶叶、左侧丘脑、双侧基底节区异常信号。脑电图检查

未见异常。入院后临床诊断:(1)线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作;(2)继发性癫痫;(3)急性上呼吸道感染(细菌感染)。患儿入院后出现发热且反复抽搐3次,予地西洋、苯巴比妥止抽,行抗感染、补充维生素及对症支持治疗措施,症状好转自动出院。

## 2 讨论

线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)综合征于1984年首次报道,是由线粒体DNA(mtDNA)突变引起最常见的线粒体脑肌病的一种临床分型,为母系遗传,可表现为反复发作的头痛、卒中样发作、多种类型的癫痫发作和发育异常、听力下降等<sup>[1]</sup>。

**2.1 MELAS综合征的主要临床表现及机制** MELAS综合征临床表现多种多样,其中较常见的有反复发作的头痛、卒中样发作以及癫痫样发作。(1)反复发作的头痛:MELAS综合征的典型表现是伴有频繁呕吐的偏头痛样发作。其机制可能是由于线粒体基因突变,导致线粒体氧化代谢功能障碍,感觉神经细胞兴奋性增强,同时颅内痛觉感受器的阈值降低,导致偏头痛样发作<sup>[2]</sup>。本例患儿有呕吐,病程中有头痛表现,符合本病特点。(2)卒中样发作:血管病变和一氧化氮减少导致脑微血管系统灌注减少,造成脑缺血性损伤而引起卒中样发作。在卒中样发作的急性期和间歇期,脑血流动力学变化持续存在,随着病情的反复,血流动力学变化也会加剧<sup>[3]</sup>。(3)癫痫样发作:癫痫是MELAS综合征的主要临床表现,发病机制可能与线粒体基因突变导致线粒体膜电位

不稳定、钾通道功能异常及自由基的产生有关<sup>[4]</sup>。本例患者入院时有癫痫发作,表现与上述描述一致。研究发现,丙戊酸钠具有显著抑制癫痫大鼠海马胶质原纤维蛋白表达并减少脑损伤程度的作用<sup>[5]</sup>,还有文献报道,抗癫痫药物可引起线粒体损伤<sup>[6]</sup>,MELAS综合征患者在选择抗癫痫药物时应谨慎。

**2.2 MELAS 综合征的诊断及鉴别诊断** MELAS 综合征临床表现和体征复杂,故单凭临床表现易误诊为脑炎、癫痫、脑血管疾病等其他疾病。血生化检查可提示血液中乳酸含量增高,但易受运动、标本采集时间等多种因素影响导致实验室结果有误差;肌肉病理检查观察到不整红纤维、细胞色素氧化酶染色缺失、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)染色强反应性血管(strong SDH-reactive blood vessel, SSV)以及电镜下的异常线粒体<sup>[7]</sup>;动态脑电图可显示癫痫样放电;肌肉病理检查、动态脑电图并非 MELAS 综合征的特异性表现。颅脑磁共振表现具有一定的特征性,本病主要累及大脑半球后部(如顶、枕、颞区)皮质,也可累及白质,但白质病变轻。影像上主要通过病变受累区域(主要是单个大脑皮层)、累及范围(不沿动脉供血区域分布)和病变的时间分布(新旧病灶交替)来观察,这对于病变的筛选有很大的意义<sup>[8]</sup>。但以上检查并不能及时、准确地诊断本病,目前线粒体基因突变检测可明确诊断。

**2.3 MELAS 综合征的治疗及预后** (1)一般治疗:患者进食含高热量、低脂肪、多种维生素的饮食。(2)代谢治疗:目前临床上主要应用肌酸、L-精氨酸和辅酶 Q<sub>10</sub>、左旋肉碱治疗线粒体疾病。(3)基因治疗:随着基因技术的迅速发展,越来越多的基因突变被报道,分别为 mtDNA13513A > G、3291T > C、10158T > C<sup>[9]</sup>、10191T > C<sup>[10]</sup>等。目前基因治疗尚处在试验阶段,未来仍存在着巨大挑战。(4)避免诱发因素:感染、过度劳累、精神刺激、相关药物(他汀类、苯巴比妥、双胍类)等。同时注意避免使用线粒体毒性药物,否则会加重线粒体能量代谢障碍。

**2.4 展望** 目前国内外对 MELAS 综合征的临床研

究及检测技术水平不够,误诊率高,造成严重损伤,导致预后不良,临床上应提高对 MELAS 综合征基因水平的诊断,以早期诊断、早期治疗,改善患者的预后。另外,目前对 MELAS 综合征的治疗措施均以对症治疗为主,因此深入探讨对 MELAS 综合征的基因治疗也将是未来研究的热点和难点。

## 参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组,中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组. 中国神经系统线粒体病的诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(12): 1045 - 1051.
- 2 Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, et al. Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses [J]. Cephalalgia, 2006, 26(4): 361 - 372.
- 3 Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS [J]. Neurology, 2005, 64(4): 710 - 712.
- 4 Karkare S, Merchant S, Solomon G, et al. MELAS with A3243G mutation presenting with occipital status epilepticus [J]. J Child Neurol, 2009, 24(12): 1564 - 1567.
- 5 卢万可, 高 然. 丙戊酸钠对癫痫大鼠脑损伤时 GFAP 表达的影响 [J]. 中国临床新医学, 2016, 9(6): 472 - 475.
- 6 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.
- 7 贾 瑞, 赵中华, 郑 麒, 等. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 2 例报道并文献复习 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(3): 248 - 250.
- 8 许 洋, 陈为军, 娄 昕. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和脑卒中样发作综合征的 MRI 表现与研究进展 [J]. 中国医学影像杂志, 2015, (2): 148 - 151.
- 9 Mezuki S, Fukuda K, Matsushita T, et al. Isolated and repeated stroke-like episodes in a middle-aged man with a mitochondrial ND3 T10158C mutation: a case report [J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 217.
- 10 Krysko KM, Sundaram AN. Recurrent alternate-sided homonymous hemianopia due to mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): a case report [J]. Neuroophthalmology, 2016, 41(1): 30 - 34.

[收稿日期 2019-04-19][本文编辑 刘京虹 韦所苏]