

m. 3243A>G. 突变导致的线粒体脑病 2 例报道并文献复习

胡丹 姚涛 刘志超

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)05-0633-03

【DOI】 10. 3969/j. issn. 1007-0478. 2019. 05. 032

线粒体是真核细胞内产生能量的细胞器,其主要功能是通过氧化磷酸化等生物学过程合成三磷酸腺苷,为机体提供能量。线粒体病(Mitochondrial disorders, MD)是一组由线粒体基因和核基因突变、能量代谢障碍所致的多系统疾病,可累及中枢和周围神经系统、内分泌系统、眼、耳、心脏、肾脏等。累及中枢神经系统所致的线粒体脑病(Mitochondrial encephalopathy)临床表现具有复杂性、多样性,而且缺乏特异性,因此极易漏诊和误诊。本研究将本院近期收治的 2 例线粒体脑病报道如下。

1 临床资料

病例 1,患者,男,41 岁。主因双侧听力下降半月入住本院耳鼻喉科。半月前突发头晕、头痛,未予重视,之后感双耳听力下降,在当地中医院就诊,服用中药(具体不详)后无明显效果,双侧听力下降逐渐加重。既往年幼时有伤寒病史。查体:外耳道清洁通畅,双耳鼓膜完整。纯音测听示双耳感音神经性聋,右耳较重;声导抗示双耳 A 型;血生化示空腹血糖 10.28 mmol/L(正常参考值 3.5~6.1 mmol/L);入院第 3 d 患者出现不语伴发作性四肢抽搐 2 次,抽搐时神志不清、呼之不应,急行头部 MRI 检查示颅内多发的长 T₁、长 T₂、DWI 高、ADC 低信号,脑萎缩(图 1),即转入本科。专科查体:神志清楚,不语,烦躁多动,四肢肌力 5 级,病理征阴性,颈项强直 3 指。即行腰椎穿刺术,脑脊液压力 100 mmH₂O;脑脊液细胞学示白细胞总数正常,淋巴细胞比例 50%;脑脊液生化示蛋白 0.89 g/L。脑电图示双侧颞区周期性慢波。拟诊为单纯疱疹病毒性脑炎,给予抗病毒治疗(丽科伟注射液 250 mg/次 2 次/d 静脉滴注);住院期间餐后 2 h 血糖高于正常范围(12.2~18.4 mmol/L),糖化血红蛋白 9.4%(正常参考值<6.0%);5 d 后行头部 MRS 检查提示左侧颞叶病灶区单体素谱线可见乳酸双峰,NAA 峰略减低(图 1);自身免疫性脑炎抗体全套阴性;回顾、总结、分析相关资料,拟诊为线粒体脑病,即给予辅酶 Q10、艾迪苯醌治疗,同时完善线粒体脑肌病相关基因检测示受检者线粒体基因所检测区域检测到 m. 3243A>G 异质性突变;住院 16 d 后复查头部 MRI 示病灶范围缩小,水肿较前减轻(图 1);住院第 36 d 患者症状明显好转,能与家属进行简单的语言交流,无抽搐发作,偶有烦躁,8 d 后出院。

病例 2,患者,男,52 岁,因听力下降 12 d,间断抽搐 1 周入院。12 d 前开始出现双耳听力下降,1 周前突发四肢抽搐,双眼凝视,牙关紧闭,呼之不应,持续数分钟后抽搐自行终止,如此反复发作数次,发作间期神志恍惚,在当地医院诊治(具体用药不详),未再抽搐,但患者出现不语。既往有脑萎缩、肢体外伤史。查体:嗜睡,不语,偶有躁动,查体欠合作,四肢肌张力增高,双侧 Babinski 征阳性,脑膜刺激征阴性。患者因精神症状不能配合电测听和声导抗检查;第 2 d 行腰椎穿刺术,脑脊液压力 118 mmH₂O,脑脊液细胞学示白细胞总数正常,淋巴细胞比例 72%;脑脊液生化蛋白 0.28 g/L;血生化示空腹血糖 8.02 mmol/L(正常参考值 3.5~6.1 mmol/L),糖化血红蛋白 7.2%(正常参考值<6.0%);第 5 d 行头部 MRI 检查示脑回状长 T₁、长 T₂、DWI 高、ADC 高信号(图 2),MRS 示左侧颞叶病灶区单体素谱线可见乳酸双峰,NAA 峰减低(图 2);视频脑电图可见约 1 次/s 的三相波活动,周期性出现,右侧明显;结合头部 MRI 示皮层花边样病灶,考虑克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)可能,拟完善脑脊液 14-3-3 蛋白检测;第 9 d 线粒体基因所检测区域检测到 m. 3243A>G 异质性突变,结合患者听力下降、血糖异常等临床表现,诊断为线粒体脑病,给予辅酶 Q10 和艾迪苯醌治疗;住院第 17 d 复查头部 MRI 示病灶范围较前明显缩小(图 2),3 d 后患者家属要求放弃治疗,自动出院。

2 讨论

线粒体可利用氧和葡萄糖,经过氧化磷酸化过程将二磷酸腺苷转化为三磷酸腺苷,而脑组织所需消耗的能量占整个机体耗能的 20%。线粒体功能障碍致能量产生减少,神经元和胶质细胞完整性受损,继而脑的结构和功能发生异常。

线粒体功能障碍可由线粒体基因突变所致,多为母系遗传,少数为新生突变(de novo mutation)。其中较为常见的基因突变类型为 m. 3243A>G,该突变位于 MTTL1(mtDNA-encoded tRNA leucine 1)基因上,编码亮氨酸转运核糖核酸(transfer ribonucleic acid, tRNA)。线粒体存在于大多数真核细胞中,因此其功能障碍所致的临床症状较为广泛。m. 3243A>G 突变的临床表型包括肌病(53%)、癫痫(50%)、脑卒中样发作(48%)、耳聋(44%)、痴呆(27%)、糖尿病(15%)等。此外,部分线粒体病可表现为综合征,其中线粒体肌病、脑病、乳酸酸中毒、卒中样发作综合征(MELAS)较为常见,其它综合征包括慢性进行性眼外肌瘫痪、Kearns-Sayre 综合征等。有研究表明,m. 3243A>G 突变线粒体病患者中大约有 28% 虽然表现为多种临床症状,并

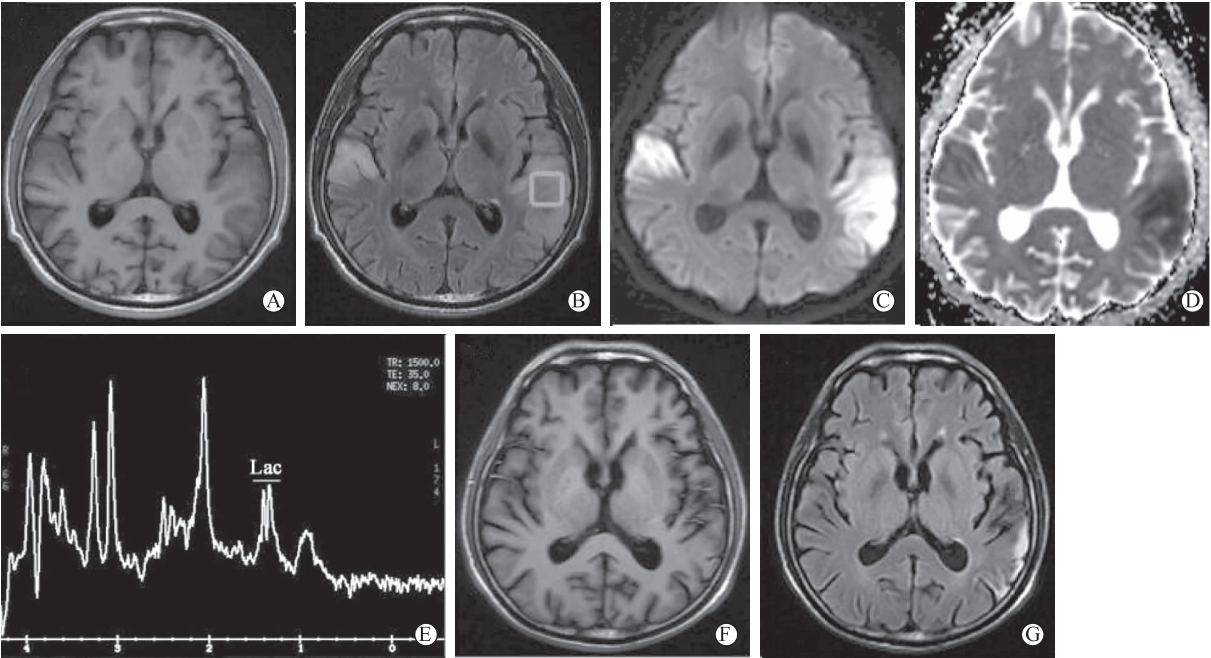


图 1 病例 1 首次头部 MRI 示左侧颞顶叶和右侧颞叶长 T₁ (A)、长 T₂ (B)、DWI 高 (C)、ADC 低 (D) 信号; MRS (E) 示左侧颞叶病灶区乳酸双峰; 复查头部 MRI T₁ flair (F), T₂ flair (G) 示病灶范围较前明显缩小

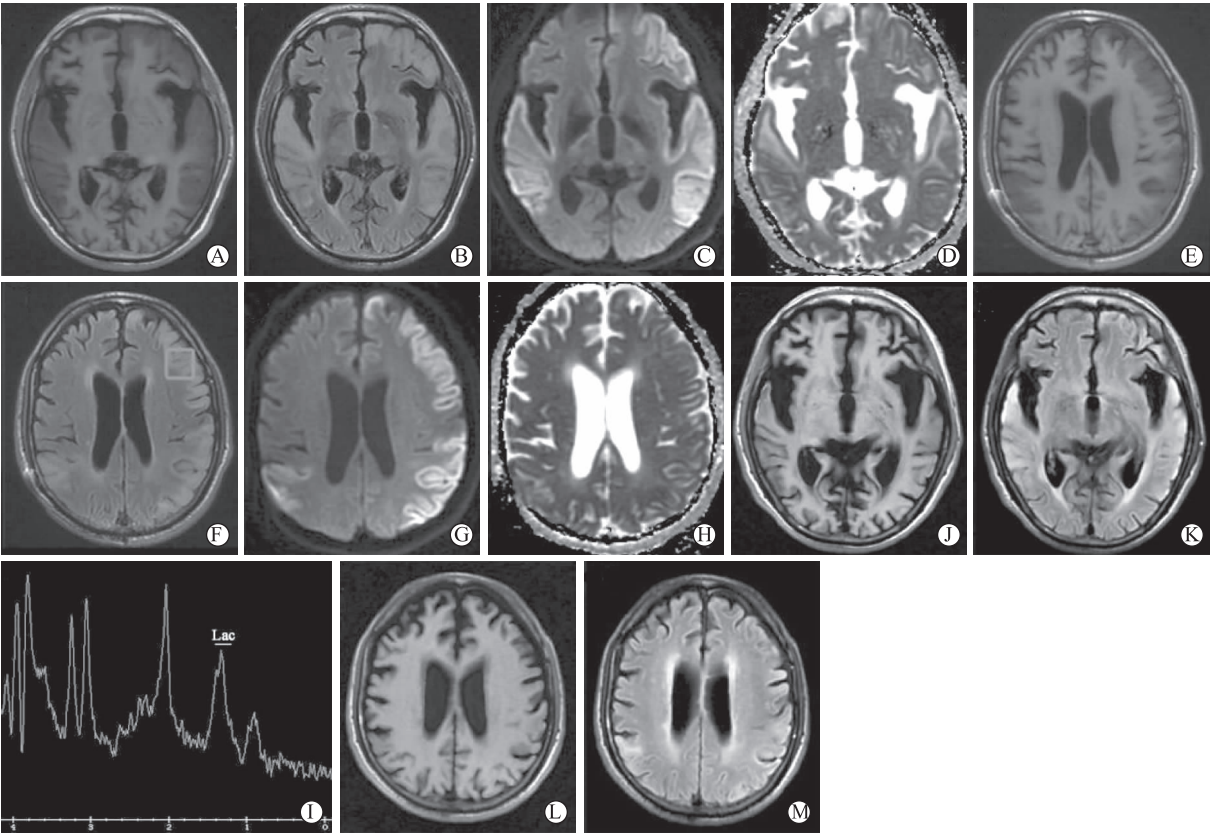


图 2 病例 2 首次头部 MRI 示双侧颞叶、顶叶、左侧额叶脑回状长 T₁ (A 和 E)、长 T₂ (B 和 F)、DWI 高 (C 和 G)、ADC 高 (D 和 H) 信号; MRS (I) 示左侧额叶病灶区乳酸双峰; 复查头部 MRIT₁ flair (J 和 L), T₂ flair (K 和 M) 示病灶范围较前明显缩小, 水肿较前减轻

不能归类于某一综合征。本研究报道的上述病例中 2 例患者均存在癫痫、耳聋和糖尿病, 由于缺乏肌电图及肌肉病理

检查,目前诊断为线粒体脑病,尚不能归类于某一特定的综合征。除了典型的症状,线粒体功能障碍还可以诱发精神症状。抑郁、躁狂、精神分裂症样精神病在 MELAS 病例中曾有报道,其发生机制可能与谷氨酸、多巴胺等神经递质的存储、释放和摄入异常有关。

线粒体脑病的诊断依赖于家族史、典型的临床症状、影像学检查、肌肉电生理和病理检查以及分子遗传学诊断。其中,影像学检查 MRI 为非侵入性,可行性高,并且能及时完成,对于临床诊断线粒体脑病具有重要意义。线粒体脑病常见的 MRI 表现包括小脑萎缩、大脑萎缩、皮质和皮质下异常信号等,而不同的线粒体病综合征具有不同的影像学特征。典型的皮质下(基底节、脑干和小脑)病灶呈现为对称性长 T_1 、长 T_2 信号;急性期病灶区脑组织水肿,弥散受限(细胞毒性水肿,ADC 低信号)或增加(间质性水肿,ADC 高信号),脑血流灌注量增加,无强化;随着病程的延长和进展,病灶可出现不同的演变特征,表现为病灶完全消失、减少或增加。皮质-皮质下白质病灶呈现为长 T_2 信号,常累及顶枕叶,颞叶和额叶亦可受累,多为不对称性,病灶分布不符合脑血管的血供分布特征;急性期初期呈现为短暂的弥散下降,继而弥散增加,脑血流灌注量增加,偶见强化;慢性期表现为皮质丝带状短 T_1 、短 T_2 和 SWI 低信号,局灶性皮质-皮质下萎缩尤为常见,并伴有基底节异常信号及钙化。MRS 是一种检测脑组织代谢性异常的检查手段,对于线粒体脑病的诊断和鉴别诊断较常规 MRI 更有价值。在线粒体脑病急性期 MRS 能检测到常规 MRI 显示正常的脑组织、病灶区域甚至脑脊液中异常的乳酸峰,而且乳酸峰水平的高低与临床症状的轻重具有显著相关性,即乳酸峰越高,临床症状越重。此

外,MRS 亦能发现 NAA 峰降低,提示神经元受损。然而,异常的乳酸峰缺乏特异性,同时并非所有线粒体脑病都会出现乳酸峰,因此 MRS 检查需要结合线粒体脑病的其它临床特征综合诊断。

本报道中第 1 例患者常规 MRI 检查发现左侧颞顶叶和右侧颞叶皮质区长 T_1 、长 T_2 信号,ADC 低信号,弥散受限,伴有脑萎缩,MRS 上左侧颞叶病灶区发现乳酸峰,NAA 峰略减低,治疗后复查提示病灶较前减少,水肿减轻,符合线粒体脑病的影像学特征。双侧颞叶高信号(Bilateral temporal lobe hyperintensity)是一种临床上较为常见的 MRI 异常表现,见于感染性疾病(如单纯疱疹病毒性脑炎)、癫痫综合征(如颞叶内侧硬化)、神经变性病(如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆)、代谢性疾病(如 MELAS)和副肿瘤综合征等。因此,线粒体脑病如表现为双侧颞叶异常信号,需要与多种疾病鉴别。第 2 例患者常规 MRI 可见双侧皮质区脑回状、花边样长 T_1 、长 T_2 信号,ADC 高信号,弥散增加。同时,脑电图监测发现周期性 1 次/s 的三相波活动,因此极易误诊为 CJD。CJD 典型的临床症状为快速进展性痴呆,其它症状包括肌阵挛、视觉障碍、锥体系/锥体外系症状、无动性缄默。典型的 MRI 表现为花边征(大脑皮层脑回样 DWI 和 T_2 高信号)和曲棍球棒征(基底节 DWI 和 T_2 高信号),ADC 低信号,弥散受限。影像学表现上本病例患者 MRI 显示皮层病灶 ADC 高信号,不符合 CJD 的诊断。

线粒体脑病的临床异质性较高,症状多样,影像学检查亦缺乏特异性。因此,临床上需要仔细甄别,对可疑病例,极早地进行分子遗传学检测,避免漏诊和误诊。

(2019-05-25 收稿)

(上接第 632 页)

准:无胸部外伤的呼吸系统症状,无颅脑外伤的中枢神经系统症状,皮肤瘀点;次要标准:心动过速 >120 次/min,发热 $>38^{\circ}\text{C}$,血或痰中发现脂肪球,肾功能降低或尿中发现脂肪球,眼底改变,血红蛋白 1~2 d 内较原水平降低 30 g/L 以上,血小板减少,血沉 $>70\text{ mm/h}$,低氧血症。2 项主要标准或 1 项主要标准 + 4 项次要标准即可明确诊断。

CFE 是脂肪栓子堵塞脑血管,导致相应供血区脑组织缺血坏死,引起中枢神经系统缺损症状,多发生于创伤后 24~72 h,可以表现为头痛、抽搐、不同程度的意识障碍,临床表现特异性不高,容易误诊。头部磁共振检查可发现脑部早期病变,尤其是弥散加权成像是目前评估 CFE 最敏感的检查技术,是早期 CFE 的首选检查。脂肪栓塞所致的急性脑梗死病变主要分布在皮质下白质或半卵圆中心,也可分布在基底节和丘脑,在 DWI 上表现为弥漫点状高信号,呈现典型“星空征”,对明确诊断有重要价值。CT 对肺脂肪栓塞所致病变较为敏感,表现为局灶性或弥漫性实质病变、磨玻璃影或散在分布的小结节,特异性不高,需与肺挫伤、坠积性肺

炎、急性呼吸窘迫综合征等疾病鉴别。

FES 的发病机制尚不完全明确,主要包括机械学说、生化学说。本例患者青年男性,既往体检,近期长骨折史,存在卵圆孔未闭,临床表现符合 Gurd 标准中两项主要诊断标准,磁共振 DWI 呈现典型“星空征”,脑脂肪栓塞诊断明确。考虑其发病机制主要为机械学说引起,脂肪栓子直接进入肺毛细血管网络,造成呼吸急促,进入肺循环的脂肪栓子通过未闭的卵圆孔进入体循环,堵塞脑血管导致相应供血区脑组织缺血坏死,引起抽搐、意识障碍。FES 目前尚无有效的治疗方案,激素冲击治疗对 FES 有一定疗效,其可以保持血小板膜的稳定性,预防栓子进一步形成,减轻游离脂肪酸的毒性作用,减轻组织水肿,提高临床疗效。

综上所述,对创伤性骨折患者,应尽早固定,减少脂肪栓塞的发生,密切检测患者皮肤、呼吸、中枢神经系统等各系统变化,尽早识别 FES,早发现、早治疗,提高 FES 的临床疗效。

(2019-02-20 收稿)