

• 短 篇 •

1 例误诊为脑梗死的线粒体脑肌病

刘天 刘媛媛 柏琦

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)03-0388-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.025

线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathy)是一种母系遗传的代谢性疾病,是由于线粒体 DNA(mtDNA)或核 DNA(nDNA)发生基因突变导致线粒体结构和功能障碍,细胞色素氧化酶活性减弱而使 ATP 产量下降,从而产生一系列临床表现。线粒体脑肌病有较多类型,且分类比较复杂,症状比较重叠,其中线粒体脑肌病伴高乳酸血症及卒中样发作(MELAS)是临床中最为常见的类型,易误诊。本研究对本院诊治的 1 例 MELAS 患者作回顾性分析,总结 MELAS 临床表现、影像学检查及诊断标准,以期进一步提高对该疾病的认识。

1 临床资料

患者,男,63 岁,因“头晕、头痛、左肢无力 1 d”于 2019 年 8 月 18 日 12:00 入院。患者入院前 1 d 中午无明显诱因突发头晕、头痛,左侧肢体力量稍差,左手持物尚可,行走左偏,无恶心呕吐,无言语障碍,无吞咽困难及饮水呛咳,无肢体活动不灵,未就诊;入院当天早晨头晕加重,出现恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,无咖啡样及血样物质;家属与患者沟通障碍,遂于本院急诊就诊,急诊完善头 CT 未见出血,为求进一步诊治收入病房,起病以来饮食及睡眠可,大小便正常。

既往有高血压病史、糖尿病史,10 年前有脑梗死病史,遗留言语不利。否认家族史及过敏史。

查体:T 36.5℃,P 76 次/min,R 18 次/min,BP 147/72 mmHg,嗜睡,语速稍慢,感觉性失语,查体欠合作,双侧瞳孔等大正圆,D≈3.0 mm,对光反射灵敏,眼球各方向运动充分,无眼震,左侧视野同向性偏盲,无面舌瘫,右侧肢体肌力 5 级,左侧肢体肌力 5⁻级,肌张力正常,左侧 Babinski 征(+),颈强(-),双肺呼吸音粗,心律齐,腹软,无压痛。

辅助检查:头部 CT(2019 年 8 月 18 日,CA291698)示(1)右额顶颞枕叶低密度灶,建议行 MR 检查;(2)考虑双基底节慢性腔隙性缺血灶,结合 MR 检查;(3)考虑副鼻窦炎。

患者为中老年男性,既往有高血压病史、糖尿病史,急性起病,突发头痛头晕,左侧肢体无力,头 CT 提示右额顶颞枕叶低密度灶,初步诊断为脑梗死,高血压病 1 级(很高危),给予吸氧、心电监护,治疗上给予依达拉奉清除自由基,奥拉西坦营养脑神经,疏血通改善循环,丁苯酞促进侧支循环建立,

钾镁合剂静脉滴注补充液体量,抗血小板聚集药阿司匹林稳定血管斑块。

患者入院后完善辅助检查,肌酸激酶同工酶 32 U/L,氯 111 mmol/L,磷 0.79 mmol/L,三酰甘油 2.86 mmol/L,总蛋白 64.0 g/L,溶酶二聚体 0.77 ug/mL,嗜酸性粒细胞绝对值 $0.0 \times 10^9/L$,淋巴细胞百分率 10.2%,中性粒细胞绝对值 $9.1 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分率 83.9%,红细胞分布宽度-SD 46.1 fL,白细胞 $10.8 \times 10^9/L$ 。

2019 年 8 月 19 日超声[颈动脉、椎动脉]提示双颈动脉内中膜略增厚伴斑块及钙化结节形成,右椎动脉椎间隙段血流速降低,请结合临床。

2019 年 8 月 19 日 MR(头颅 MRA,平扫)示颅内动脉多发局限性狭窄,定期复查。

2019 年 8 月 22 日 MR(头颅,平扫)示(1)右侧大脑半球多发梗死;(2)左颞叶局限性软化、萎缩及胶质增生;(3)脑内多发慢性腔隙性缺血灶;(4)右上颌窦及筛窦炎;(5)考虑鼻咽部 Thornwaldt 囊肿(图 1~2)

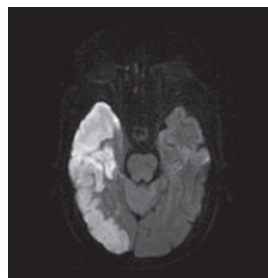


图 1 头颅 MR 平扫示右侧大脑半球多发梗死灶

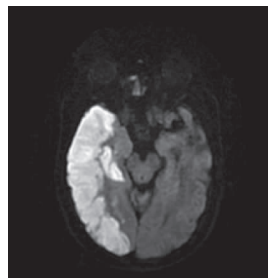


图 2 头颅 MR 平扫示右侧大脑半球多发梗死灶;右上颌窦及筛窦炎

作者单位:113006 辽宁省锦州医科大学规培基地辽健集团抚顺矿务局总医院神经内科(刘天 柏琦);锦州医科大学附属第一医院神经内科(刘媛媛)

患者经对症治疗 6 d 后病情有所加重,仍有头痛、头晕、左侧肢体无力,分析其病因为患者头颅 MRA 可见右侧大脑

中动脉及右侧大脑后动脉狭窄,且同时出现前后循环系统供血区的梗死,临床上少见,患者行头颅 MRI 检查, T_2 和 DWI 显示沿脑回分布的皮质及皮质下高信号灶,梗死部位不完全符合动脉供血区,追问病史,患者时有活动后疲乏无力,休息可好转,不除外线粒体脑肌病,进一步行相关检查。

血乳酸检测示乳酸(运动前)4.5 mmol/L,乳酸(运动后)6.5 mmol/L。肌电图:左上肢轻度肌源性损害。TCD:右侧大脑中动脉狭窄,双侧大脑后动脉血流速度增快。外送北京海斯特血化验行 MELAS 综合征基因检测分析,提示 mt. 3243A>G 突变,突变比例为 41.1%。肌肉活检见右侧肱二头肌破碎红细胞(图 3),诊断明确为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS),给予患者维生素 E、ATP、辅酶 Q10 和 B 族维生素治疗,病情逐渐得到控制,3 周后患者好转出院。

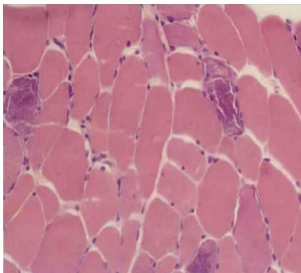


图 3 肌肉活检见右侧肱二头肌破碎红细胞(HE 染色 \times 400 倍)

2 讨论

线粒体脑肌病是一组遗传性疾病,多由母系遗传给下一代,也可散发出现,临床上 80% 的线粒体脑肌病患者表现为伴有高乳酸血症和卒中样发作类型(MELAS),1984 年由 Pavlakis 首先报道。大多数 MELAS 是由线粒体转运 RNA 亮氨酸的 3243 位点发生突变,由 A 变为 G,降低了转录活性并改变了 rRNA 与 mRNA 转录的比例,使线粒体蛋白质的翻译功能被抑制,氧化磷酸化障碍,线粒体合成不足,ATP 含量下降,不能供应细胞正常需求,而神经细胞对于缺氧的敏感性极高,易产生一系列临床症状。

MELAS 常表现为突然起病,发病核心是卒中样发作,出现神经系统局灶性体征,表现为偏瘫、失语、偏盲、意识障碍等多种形式,但多为可逆性,不遗留后遗症。患者可出现反复头痛、呕吐或癫痫发作,相关文献报道大部分 MELAS 患者伴有头痛,15% 的患者以头痛为首发症状就诊。本例患者表现符合上述特点,以脑梗死形式起病,出现偏瘫、皮质盲、感觉性失语,伴有后枕部紧箍样疼痛,是 1 例散发病例。另有部分患者以癫痫为首发症状,表现为反复发作的癫痫甚至癫痫持续状态,开始为单纯部分性发作,可逐渐进展为全面性发作。患者可出现肢体不耐受疲劳,且活动后肌无力,休息可好转,可有阳性家族史,若幼年起病可出现智力低下、身材矮小。

患者由于线粒体能量代谢障碍,脑细胞无氧酵解增强,因此出现乳酸水平增高,尤其是发病的急性期患者可出现乳酸水平明显升高。当骨骼肌呼吸链酶复合体活性缺乏时也可出现明显的乳酸水平上升,故行血乳酸试验有一定的诊断价值,本例患者运动前后乳酸均明显高于正常水平。但乳酸水平升高对于诊断的特异性不高,需除外缺血缺氧性疾病。

MELAS 具有特征性的影像学表现。头部 CT 和 MRI 可见沿皮层广泛分布的梗死灶表现,且梗死区不符合脑血管供血区,无增强效应。查阅文献资料,发现这种沿皮层和皮层下白质多发的层状异常信号灶是 MELAS 的特征性改变,特异性高,可作为重要的诊断依据之一。本例患者的 DWI 及 T_2 WI 序列均可见沿额叶、顶叶、颞叶及枕叶分布的梗死样信号灶,累及皮质及皮质下白质,并可见层状坏死,符合 MELAS 影像学表现。

基因检测因其无创性,在该病诊断中的地位越来越重要。目前已知有 20 余种 mtDNA 的突变类型,约 80% 的 MELAS 患者可发现 mtDNA A3243G 点突变,本例患者行基因检测证实为 A3243G 突变。但需要注意的是,当线粒体突变达到一定比例时才会出现相应的症状。遗传学数据能够解释 MELAS 临床和肌肉活检表现。

肌肉活检发现破碎红细胞可作为 MELAS 的确诊依据,破碎红细胞提示肌纤维内堆积了大量结构及功能异常的线粒体,此是影响蛋白质合成的 mtDNA 受损的病理表现。本例患者完善右上肢肱二头肌活检,结果提示存在破裂的肌纤维,符合 MELAS 病理表现。

本病易与脑梗死混淆,与脑梗死的鉴别除上述影像学表现外,还表现为病变常呈迁徙-复发型,数月后复查 MR,可见相同特征的新病灶,而之前病灶完全不留痕迹,不同于脑梗死患者会遗留软化灶,且患者无后遗症。另外,急性期 MELAS 患者的 CBF、CBV 均正常,而脑梗死患者 CBF、CBV 均下降。

综上所述,本病例患者起初误诊为脑梗死,是由于患者急性起病,出现神经系统局灶性体征,行头 MRI 检查 DWI 可见高信号灶,但患者同时出现前后循环供血区的梗死,临床上并不多见,患者梗死面积较大,皮层出现广泛的梗死灶,而患者症状较轻,临床表现与梗死面积不匹配,且梗死区不符合脑血管供血区。患者影像学表现可见层状坏死, MELAS 基因检测提示基因突变,血乳酸试验阳性,肌肉活检可见破碎红细胞,诊断明确为 MELAS,3 个月后随访,患者无不适主诉,复查头 MR 未见异常,之前的影像学表现完全消失。

MELAS 症状复杂,临床上出现的 MELAS 多不典型,诊断困难,诊断 MELAS 需全面结合患者的临床表现、影像学检查、肌肉活检及基因检测,不可轻易诊断为脑梗死。目前本病缺乏特效治疗,营养神经、补充能量合剂有助于改善症状,随着研究的深入及对本病认识水平的不断提高,基因疗法或许能为这类患者带来福音。

(2019-11-26 收稿)