

15 例 MELAS 综合征临床分析

周露玲 周莉 白雪 吴博文 谭永君 杨琴

【摘要】 目的 探讨线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)综合征的临床表现、核磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)特征、肌肉病理表现、基因突变特点、易误诊疾病,以提高临床医生对该病的认识。**方法** 回顾性分析本院 2015 年 1 月-2020 年 12 月收治的 15 例 MELAS 综合征患者的临床资料。**结果** 15 例 MELAS 综合征患者平均发病年龄 30 岁,临床表现中具有脑卒中样发作 10 例,癫痫 11 例,精神异常 7 例,认知功能下降 6 例,视力异常 6 例,听力异常 2 例,头痛 8 例,呕吐 3 例。MRI 以颞顶枕叶病灶多见,不符合脑血管分布,且病灶呈“游走性”。15 例患者均有静止性乳酸水平升高。15 例肌肉活检可见典型破碎红纤维;3 例行基因检测,3 例 mtDNA A3243G 突变;曾误诊疾病:脑炎 8 人次,脑梗死 4 人次,继发性癫痫 3 人次,可逆性后部脑白质病变 1 人次。**结论** 临床上 MELAS 综合征极易漏诊、误诊,需结合临床表现、MRI 特征、肌肉活检、基因检测协助诊断。

【关键词】 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 核磁共振成像 肌肉活检 基因检测 误诊

【中图分类号】 R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)04-0369-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.013

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)综合征是一种母系遗传的线粒体疾病,其最常见的线粒体基因缺陷是 mt. 3243A>G,约占 80%^[1];累及多器官系统,临床主要表现为反复脑卒中样发作、认知功能下降、癫痫发作、乳酸酸中毒、运动不耐受、肌肉无力、偏头痛、感音神经性听力损失、周围神经病、复发性呕吐和身材矮小等^[2-3]。MELAS 综合征临床表现的复杂多样性使其常被误诊为脑梗死、脑炎、继发性癫痫等疾病。本研究报道 15 例 MELAS 综合征患者的临床表现、MRI 特征、肌肉病理特征、基因突变点、易误诊疾病,以提高临床医生对该病的认识。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集了重庆医科大学附属第一医院 2015 年 1 月 - 2020 年 12 月收治的 15 例 MELAS 综合征患者。纳入研究的 15 例 MELAS 综合征患者均符合目前国际公认的日本诊断标

准^[4-5],即任何患者满足以下标准:符合至少 2 个 A 类和 2 个 B 类标准。A 类标准:头痛伴呕吐、癫痫发作、偏瘫、皮质盲、脑卒中样病变;B 类标准:血清或脑脊液中乳酸水平升高、肌肉活检提示线粒体肌病,基因检测提示 MELAS 相关基因突变。

1.2 方法 对纳入研究的患者的一般临床资料、临床表现、MRI 特征、乳酸水平、肌肉病理特征、基因突变点、误诊情况进行分析。

2 结果

2.1 临床表现 15 例患者中男 8 例,女 7 例,年龄 16~48 岁,平均年龄 30 岁。15 例患者中有 12 例急性起病,3 例慢性起病,其中 2 例出现急性加重。病程 1 d~13 年,首发症状为脑卒中样发作 6 例,精神异常 2 例,头痛、癫痫 2 例,头痛、发热 1 例,头痛、视力下降 1 例,癫痫、视力障碍 1 例,记忆障碍 1 例,视力下降 1 例。病程中具有脑卒中样表现 10 例,癫痫 11 例,头痛 8 例,精神异常 7 例,视力障碍 6 例,认知功能障碍 6 例,听力异常 2 例,呕吐 3 例。3 例体毛多,其中 2 例身材矮小(表 1 和图 1)。

2.2 辅助检查 15 例患者静息状态血乳酸水平均高于正常值,其中 14 例行动脉血气乳酸平均值 5.4 mmol/L(参考值 0.5~2.2 mmol/L),1 例行静脉血

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671309;81971229)
作者单位:400016 重庆市九龙坡区第二人民医院神经内科(周露玲);重庆医科大学附属第一医院神经内科[周莉 白雪 吴博文 谭永君 杨琴(通信作者)]

表 1 15 例 MELAS 综合征患者的临床特征

编号	性别	年龄 (岁)	起病 形式	病程	首发 症状	临床表现	曾经诊断	MRI	病理 检测	乳酸 mmol/L	基因 检测	预后
1	男	30	慢性	13 年	行走不稳	步态不稳、下肢无力	脑白质营养不良、 遗传性痉挛性截瘫	双侧额顶叶、侧脑室旁及右侧额叶、 基底节、脑干多发对称异常信号	阳性	2.8	无	好转
2	男	32	急性	5 月	肢体无力	左侧肢体无力、精神异 常、视力障碍、头痛	脑梗死	左侧海马、枕叶异常信号	阳性	4.0	无	好转
3	女	23	急性	2+ 月	头痛、发热	头痛、视力障碍、癫痫、 认知功能减退	2 次病毒性脑炎	左侧额枕叶及双侧顶叶异常信号	阳性	4.7	mtDNA 3243G 突变	缓解
4	男	22	急性	1 月	四肢抽搐	癫痫、视力及听力障碍、 呕吐、脑卒中样发作、认 知功能减退	癫痫 1 次、可逆性 后部白质脑病 1 次、脑炎 1 次	小脑脑沟稍增宽、右侧顶叶、颞叶、枕 叶异常信号伴邻近软脑膜轻度强化	阳性	6.2		好转
5	女	22	急性	1 月	精神异常	精神异常	不详	未做	阳性	8.2	A3243G 突变	好转
6	女	19	急性	6 d	视力异常	反复失明、癫痫、失语、 头痛、精神异常	脑炎、继发性癫痫	双侧额枕叶异常信号	阳性	5.5 (静脉血)	mtDNA A3243G 突变。	缓解
7	男	32	急性	2 d	头痛、头晕	头晕、头痛、呕吐、癫痫、 精神症状、认知障碍	病毒性脑炎	双侧额叶、海马及小脑半球异常信号	阳性	4.1		好转
8	男	36	慢性,急 性加重	10+ 年	反复肢体乏力	癫痫、视力障碍、突发左 侧肢体无力、头痛	颅内感染、癫痫	左侧额叶、枕叶及右枕顶叶、丘脑异 常信号	阳性	15	无	好转
9	男	46	急性	3 d	吐词不清	脑卒中样发作、癫痫、耳 聋、认知功能下降	脑梗死	额顶枕叶异常信号	阳性	3.2	无	好转
10	男	16	急性	1+ 月	吐词不清	脑卒中样发作、癫痫、精 神行为异常	病毒性脑炎	小脑、额叶、延髓异常信号	阳性	4.6	无	好转
11	男	27	急性	4 d	头痛、视力、听 力障碍	头痛、视力障碍、听力障 碍、肢体无力	脑炎、脑梗死	双侧额顶枕叶大片状异常信号,左侧 额顶枕叶为新发,相应脑组织肿胀	阳性	7.7	无	好转
12	女	26	急性	1 d	精神异常	精神异常、癫痫、意识障 碍		左侧顶叶皮层小斑片状异常信号	阳性	3.0	无	
13	女	29	慢性,急 性加重	10+ 年	头痛、癫痫	反复头痛、癫痫、认识下 降	脑炎 2 次	左侧额顶枕叶、左侧脑室后角周围及 胼胝体压部散在片状异常信号影	阳性	4.0	无	好转
14	女	48	急性	1+ 月	反应迟钝,记 忆力下降	精神异常、癫痫、认知障 碍、视野缺损	脑梗死	左侧顶枕颞叶、右侧顶叶、海马异常 信号	阳性	2.5	无	好转
15	女	44	急性	4 h	左侧肢体无力 伴抽搐	脑卒中样发作、癫痫、头 痛、呕吐	脑梗死	右侧顶枕叶脑回肿胀异常信号	阳性	5.5	无	好转

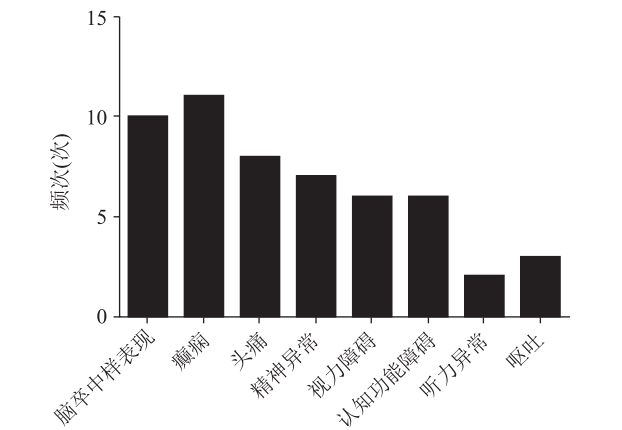


图 1 15 例 MELAS 综合征患者临床表现出现的频次

乳酸5.5 mmol/L(表 1)。15 例患者中 14 例行 MRI 检查,其中累及额叶 3 例,颞叶 9 例,顶叶 11 例,侧脑室旁 2 例,脑干 2 例,海马 3 例,枕叶 11 例,小脑 2 例,胼胝体 1 例,丘脑 1 例;病灶均呈长 T₁长 T₂异常信号,DWI 呈高或等信号;病灶多累计皮质及皮质下白质;7 例复查病灶呈游走性或短期内病灶减少;10 例行增强 MRI,1 例基底节强化;2 例行 MRS

检查未见明显异常。1 例头颅 CT 未见明显异常(表 1、图 2~3)。

15 例均行肌肉活检;HE 染色均可见嗜碱性颗粒沉积肌纤维;改良 Gomori 染色见典型破碎红纤维(图 4)。3 例行 MELAS 基因检测提示 mtDNA A3243G 突变。

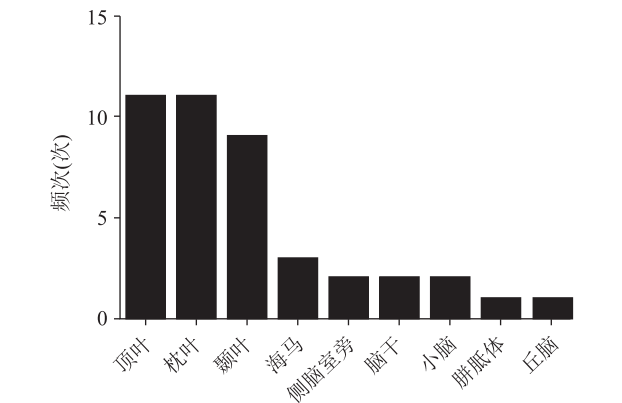


图 2 15 例 MELAS 综合征患者头颅 MRI 病变累及部位的频次

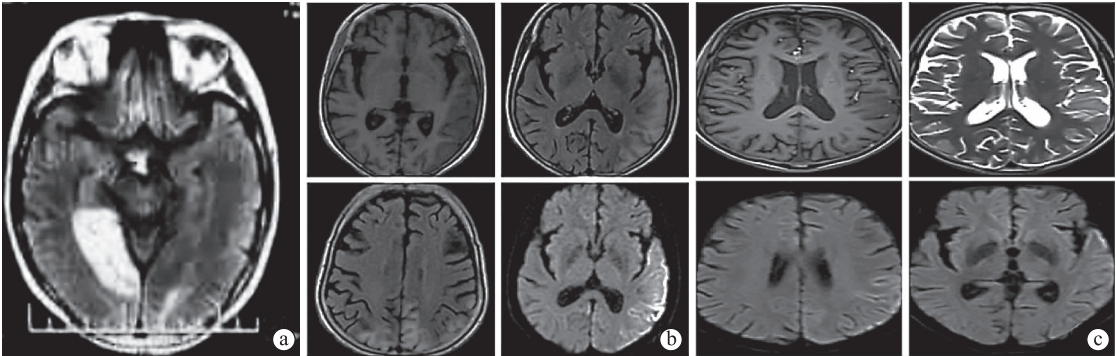


图 3 病例 14 的头颅 MRI 特征 a 为入本院前 1 月外院 MRI 见左枕叶异常信号;b 为 1 月后入本院 MRI 见双顶枕叶异常信号,而 1 月前的病灶消失,与 a 比较病灶呈“游走性”,不符合血管分布;c 为 b 治疗 10 d 后复查病灶较前明显减少

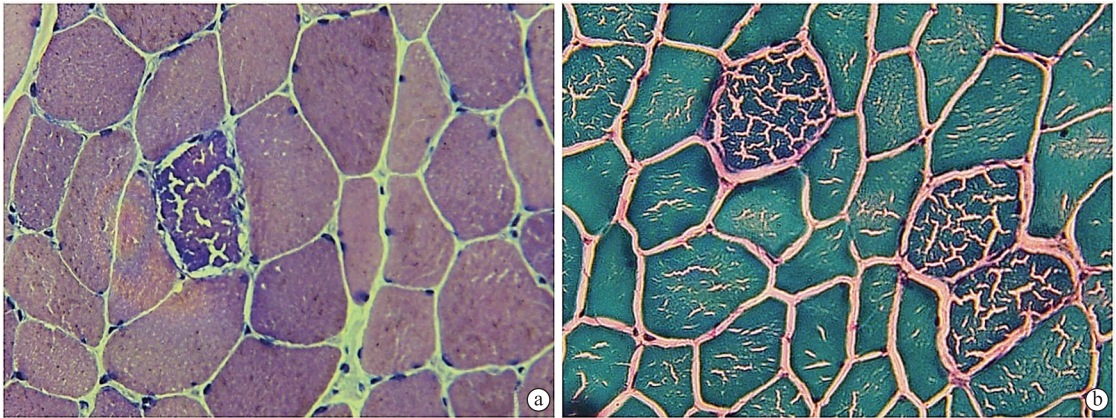


图 4 病例 14 的肌肉活检特征 a 为 HE 染色可见嗜碱性颗粒沉积肌纤维;b 为改良 Gomori 染色见破碎红纤维

2.3 诊断及治疗 本组误诊脑炎 8 人次,脑梗死 4 人次,继发性癫痫 3 人次,可逆性后部脑白质病变 1 人次(图 5)。本组患者一经诊断明确,给与艾迪苯醌、辅酶 Q10、维生素 B、C 等辅助治疗,急性脑卒中样发作患者给予精氨酸治疗。15 例患者经治疗后症状均改善而出院。

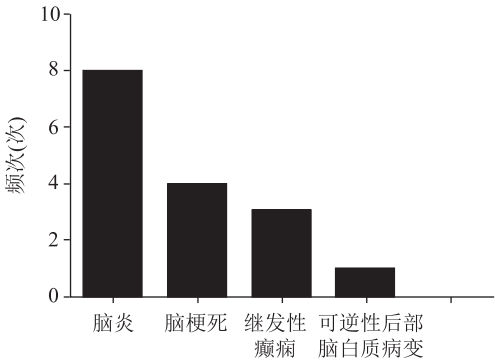


图 5 15 例 MELAS 综合征曾误诊疾病的频次

3 讨论

MELAS 综合征是最常见的线粒体病之一,最早由 Pavlakis 等人报道^[6],国外报道发病率约为 1/

4000,男女发病率无明显差异,但仅通过女性遗传,父系线粒体只存在于精子尾部,在受精过程中丢失在杂合子之外^[7]。大多数患者在 40 岁前发病,40 岁后发病者仅 1%~6%^[8-9]。本组男女发病率无明显差异,平均起病年龄 30 岁,与国外报道相符。

该病是由线粒体基因突变所致,80% 的患者存在线粒体基因 MT-TL1 中的 m. 3243A>G 突变^[10],其他相关突变基因包括 MT-ND5, MT-TC 等^[5]。上述基因突变导致线粒体氧化磷酸化障碍和呼吸链功能受损,三磷酸腺苷产生减少、氧化应激、线粒体异常增殖、乳酸堆积和一氧化氮缺乏^[7]。一氧化氮缺乏导致血管反应性受损和内皮功能障碍,从而导致微血管灌注减少^[11],而过量的有毒活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 可能导致细胞损伤^[12]。其主要影响具有高代谢活性的组织如骨骼肌和心肌、大脑、眼睛和内耳^[7]。常见的临床表现包括脑卒中样发作、癫痫、痴呆、乳酸酸中毒、肌无力和运动不耐受、反复头痛、反复呕吐、感音神经性听力损失、周围神经病变、学习障碍和身材矮小^[2,4]。患者多以复发性脑卒中样发作和/或癫痫发作的形式引起进行性脑损伤和神经功能障碍^[1]。其他不太常

见的表现包括肌阵挛、共济失调、视神经萎缩、视网膜病、心肌病、糖尿病、肾病、抑郁症、焦虑症和精神障碍^[2]。本组患者中基因检测均为 mtDNAm. 3243A>G 突变,但欠缺的是本研究的基因检测数量不够。本组 15 例患者中以脑卒中样发作和癫痫起病 9 例(60%),这与文献报道相符。

实验室检查血清和脑脊液中的乳酸水平通常是升高的,少数患者的乳酸水平可正常^[4,7]。本组 15 例患者静息状态血乳酸水平平均升高。不足之处是未监测脑脊液乳酸水平。

影像学检查在 MELAS 的诊断评估中起着至关重要的作用。脑卒中样病变通常位于颞叶、顶叶或枕叶皮层及皮层下白质,丘脑、脑干、小脑、额叶皮层也可受累。病灶多单侧分布,不遵循血管分布区域,呈缓解复发“游走性”(区别于脑梗死)^[13],病灶一般不强化。头颅电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)显示皮质低密度区通常位于 1 个或 2 个枕骨极,不局限于单个血管区域。双侧基底节和丘脑钙化在 CT 常可见。MRI 表现为长 T₁ 长 T₂ 信号,急性期显示弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)高信号,表观弥散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC)可呈等、低或高信号。Yoneda^[14]等人指出,与 DWI 比较,ADC 呈等或低信号。然而,其他作者对此提出了质疑,最近的研究表明以 ADC 降低为代表的细胞毒性水肿可能是由于最初神经元能量不足所致,随着周围细胞外水肿,ADC 信号增强。可能是因为急性期的细胞毒性水肿和亚急性至慢性期的血管源性水肿的时间重叠导致出现上述 ADC 信号变化。目前文献中的共识仍然不清楚,需要在未来进一步的研究^[8,14-15]。慢性损伤表现为脑软化和胶质增生,严重时表现为凝固性坏死。坏死在[T₂/液体衰减反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)]上表现出信号抑制,类似于带有黑色指甲的脚趾,称为“黑趾甲征”^[1]。磁共振波谱分析(Magnetic resonance spectroscopy, MRS)可出现乳酸峰,乳酸峰值与疾病严重程度和存活率有关。随着病灶萎缩,乳酸峰逐渐降低或消失^[14]。本组 15 例患者累颞顶枕叶 28 例,额叶 3 例,侧脑室旁 2 例,脑干 2 例,海马 3 例,小脑 2 例,胼胝体 1 例,丘脑 1 例。7 例复查病灶呈游走性或短时间内病灶减少,这与文献报道一致。

肌肉病理组织检查在 Gomori 三色染色上可见

与蓝色肌纤维比较,增值线粒体呈现鲜红色,被称为“参差不齐的红纤维”。琥珀酸脱氢酶(Succinate dehydrogenase, SDH)染色显示深染的反应性血管,这是由于血管周围平滑肌和内皮细胞的线粒体增殖所致^[7]。

基因检测显示 80% 的患者存在线粒体基因 MT-TL1 中的 m. 3243A>G 突变^[10],其他相关突变基因包括 MT-ND5, MT-TC 等^[5,10]。本组 3 例行基因检测提示 mtDNAm. 3243A>G 突变。

反复脑卒中样发作导致神经功能进行性受损,其决定了 MELAS 综合征患者的预后。从神经功能缺损开始, MELAS 患者中位生存时间约 16.9 年, 20.8% 的患者在诊断后平均 7.3 年内死亡^[3]。所以,早期识别并尽早治疗可改善患者预后及提高生存时间。MELAS 综合征需与亚急性坏死性脑脊髓病(Subacute necrotizing encephalomyelopathy, SNE, 又称 Leigh 氏病)、眼肌麻痹-房室阻滞综合征(Ophthalmoplegia-atrioventricular block syndrome, 又称 Kearns-Sayre syndrome, KSS)、慢性进行性眼外肌瘫痪(Chronic progressive external ophthalmoplegia, CPEO)、肌阵挛性癫痫伴肌肉破碎红纤维综合征(Myoclonic epilepsy with ragged red muscle fibers, MERRF)等鉴别^[7,16]。文献报道常被误诊为脑梗死、脑炎^[9,17-18]。本组误诊脑炎 8 人次,脑梗死 4 人次,继发性癫痫 3 人次,可逆性后部脑白质病变 1 人次。

目前 MELAS 综合征还没有特别有效的治疗共识,只有支持和对症治疗^[2,12]。MELAS 患者出现代谢性脑卒中,应静脉注射生理盐水以维持大脑灌注,并尽快注射含葡萄糖的液体以逆转正在进行或即将进行的分解代谢。建议应在脑卒中样症状出现后 3h 内静脉给予 L-精氨酸 0.5 g/kg^[15];目前国内专家共识可给予静脉维持静滴 3~7 d 后改口服^[8];一旦吞咽安全且患者能够耐受口服,则可以转换为 1:1 剂量左旋精氨酸口服^[6,15]。补充硫磺酸可降低脑卒中的复发,需要进一步的临床研究来确定牛磺酸和左旋精氨酸在预防脑卒中样发作中的协同作用^[3]。有研究发现 L-瓜氨酸疗效优于 L-精氨酸,有待进一步临床研究^[2]。有氧耐力训练可增加肌肉线粒体酶活性和肌肉力量。膳食补充剂[如辅酶 Q10 (Coenzyme Q10, CoQ10)、艾地苯醌、 α -硫辛酸、维生素 C 和 E、辅因子(如核黄素、硫胺素)、线粒体底

(下转第 376 页)

2016, 31(8): 1345-1348.

- [9] Coffey AJ, Durkie M, Hague S, et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom[J]. *Brain*, 2013, 136 (Pt 5): 1476-1487.
- [10] Möller LB, Ott P, Lund C, et al. Homozygosity for a gross partial gene deletion of the C-terminal end of ATP7B in a Wilson patient with hepatic and no neurological manifestations [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 138(4): 340-343.
- [11] Wan L, Tsai CH, Hsu CM, et al. Mutation analysis and characterization of alternative splice variants of the Wilson disease gene ATP7B[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5): 1662-1670.
- [12] Tsai CH, Tsai FJ, Jy W, et al. Mutation analysis of Wilson disease in Taiwan and description of six new mutations[J]. *Hum Mutat*, 1998, 12(6): 370-376.

- [13] Hua R, Hua F, Jiao Y, et al. Mutational analysis of ATP7B in Chinese Wilson disease patients[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(6): 2851-2861.
- [14] Chen YC, Yu H, Wang RM, et al. Contribution of intragenic deletions to mutation spectrum in Chinese patients with Wilson's disease and possible mechanism underlying ATP7B gross deletions[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 5(62): 128-133.
- [15] Cheng N, Wang H, Wu W, et al. Spectrum of ATP7B mutations and genotype-phenotype correlation in large-scale Chinese patients with Wilson Disease[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(1): 69-79.

(2021-11-26 收稿)

(上接第 372 页)

物(左旋肉碱)]目前疗效存在争议。其他常规对症支持治疗、抗癫痫治疗应避免使用线粒体毒性药物如丙戊酸、卡马西平、苯巴比妥和苯妥英等^[18-20]。新治疗策略包括清除特定的有毒化合物、补充脱氧核苷和脱氧核苷酸、细胞替代疗法、基因治疗、线粒体 DNA (Mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA) 突变异质转移和稳定突变线粒体转运 RNA (Transfer ribonucleic acid, tRNA)、改善线粒体吞噬和受损线粒体的清除^[12,21]。

参 考 文 献

- [1] Whitehead MT, Wien M, Lee B, et al. Black toenail sign in MELAS syndrome[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 75(10): 61-65.
- [2] El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome[J]. *J Inborn Errors Metab Screen*, 2017, 5: 1-5.
- [3] Ohsawa Y, Hagiwara H, Nishimatsu S, et al. Taurine supplementation for prevention of stroke-like episodes in MELAS; a multicentre, open-label, 52-week phase III trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(5): 529-536.
- [4] El-Hattaba W. MELAS syndrome; Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1/2): 4-12.
- [5] Finsterer J. Rare phenotypic manifestations of MELAS[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(10): 904-906.
- [6] Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of l-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research[J]. *J Neurol*, 2018, 265(12): 2861-2874.
- [7] Pia S, Lui F. Melas syndrome[Z], 2021:30422554.
- [8] Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, et al. Acute cortical lesions in MELAS syndrome: anatomic distribution, symmetry, and evolution[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(1): 167-173.

- [9] Chen WT, Lin YS, Yf W, et al. Adult onset MELAS Syndrome Presenting as A Mimic of Herpes Simplex Encephalitis [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2019, 28(2): 46-51.
- [10] Handzel O, Ungar OJ, Lee DJ, et al. Temporal bone histopathology in MELAS syndrome[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2020, 5(1): 152-156.
- [11] Hovsepian D, Galati A, Chong RA, et al. MELAS: monitoring treatment with magnetic resonance spectroscopy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(1): 82-85.
- [12] Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 467-481.
- [13] Doppler C, Kabbasch C, Fink GR, et al. Rapid alterations in Mr imaging in MELAS syndrome[J]. *Pract Neurol*, 2019, 19 (5): 447-448.
- [14] Malhotra K, Liebeskind DS. Imaging of MELAS[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(9): 54.
- [15] Koenig MK, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the management of strokelike episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 591-594.
- [16] Ko A, Lee YM. Magnetic resonance spectroscopy in Leigh-MELAS overlap syndrome[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(3): 306-308.
- [17] Sun XR, Jiang GH, Ju XY, et al. MELAS and macroangiopathy A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13866.
- [18] 袁云. 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): 171-172.
- [19] Finsterer J. Rhabdomyolysis in MELAS May be multifactorial [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2017, 57(7): 399.
- [20] Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Epilepsy in MELAS[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 67: e7-e8.
- [21] Deng J, Lu Y, Xie Z, et al. RNA-seq profiling, and impaired autophagic process in skeletal muscle of MELAS[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(1): 91-97.

(2021-12-03 收稿)