

以癫痫首发的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS) 1例报道

孙晓雯^{1,2}, 于继徐¹, 车峰远^{1*}, 李伟¹, 付庆喜¹, 李冬¹

¹临沂市人民医院, 山东 临沂

²锦州医科大学, 辽宁 锦州

收稿日期: 2022年10月23日; 录用日期: 2022年11月18日; 发布日期: 2022年11月28日

摘要

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes, MELAS)是一种以脑和肌肉系统受累为突出特征的线粒体结构和功能异常导致的遗传性疾病。MELAS患者多表现为母系遗传,在任何年龄均可发病,其中发病高峰年龄在10~30岁。约80%的MELAS患者由线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 3243A>G突变引起,其次是mtDNA 13513G>A突变,其他mtDNA或核DNA (nucleus DNA, nDNA)突变所致相对少见。其临床表现复杂多样,发病年龄越早,临床症状越多,预后越差,因此加强对该疾病的认识,做到早诊断,早治疗意义重大。对于考虑MELAS的患者应详细询问病史、家族史,结合血浆乳酸值、影像学、肌电图、脑电图、肌肉活检提高对本病的诊断,最终通过基因检测确诊。

关键词

MELAS, 癫痫, 基因检测

Mitochondrial Encephalomyopathy with Hyperlactic Acid and Stroke-Like Attack (MELAS) as the First Episode of Epilepsy: A Case Report

Xiaowen Sun^{1,2}, Jixu Yu¹, Fengyuan Che^{1*}, Wei Li¹, Qingxi Fu¹, Dong Li¹

¹Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

²Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

*通讯作者。

文章引用: 孙晓雯, 于继徐, 车峰远, 李伟, 付庆喜, 李冬. 以癫痫首发的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS) 1例报道[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10829-10835. DOI: 10.12677/acm.2022.12111559

Abstract

Mitochondrial encephalomyopathy with hyperlactic acid and stroke-like episodes (MELAS) is a hereditary disease caused by abnormal mitochondrial structure and function characterized by involvement of brain and muscle system. MELAS patients mostly show matrilineal inheritance, and they can get sick at any age, among which the peak age is 10~30 years old. About 80% of MELAS patients are caused by mitochondrial DNA (mtDNA) 3243A>G mutation, followed by mtDNA 13513G>A mutation, and other MTDNA or nuclear DNA (nDNA) mutations are relatively rare. Its clinical manifestations are complex and diverse. The earlier the onset age, the more clinical symptoms and the worse the prognosis. Therefore, it is of great significance to strengthen the understanding of the disease and make early diagnosis and treatment. For patients considering MELAS, medical history and family history should be asked in detail, and the diagnosis of this disease should be improved by combining plasma lactic acid value, imaging, electromyography, electroencephalogram and muscle biopsy, and the final diagnosis should be made by genetic testing.

Keywords

MELAS, Epilepsy, Gene Detection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes, MELAS)是一组由线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)或核 DNA (nucleus DNA, nDNA)缺陷导致线粒体结构和功能障碍的多系统受累的遗传性疾病。神经系统主要表现为偏头痛、卒中样发作、癫痫发作、眼外肌麻痹、智力障碍、共济失调以及视神经病变等,肌肉损害主要表现为高乳酸血症、肌肉疲劳无力等,还可表现为心脏传导阻滞、心肌病、糖尿病、肾功能不全、假性肠梗阻、内分泌异常及身材矮小等。MELAS 患者多表现为母系遗传,这意味着患者的母亲可能带有一定比例的变异,而带有致病性变异的女性所生育的子女几乎全部带有变异,但并非所有带有致病性变异的个体均会发病。其发病高峰年龄在 10~30 岁,约 80% 的 MELAS 患者由线粒体 mtDNA 3243A>G 突变引起[1]。现将 1 例以癫痫首发的 MELAS 患者的临床资料报道如下。

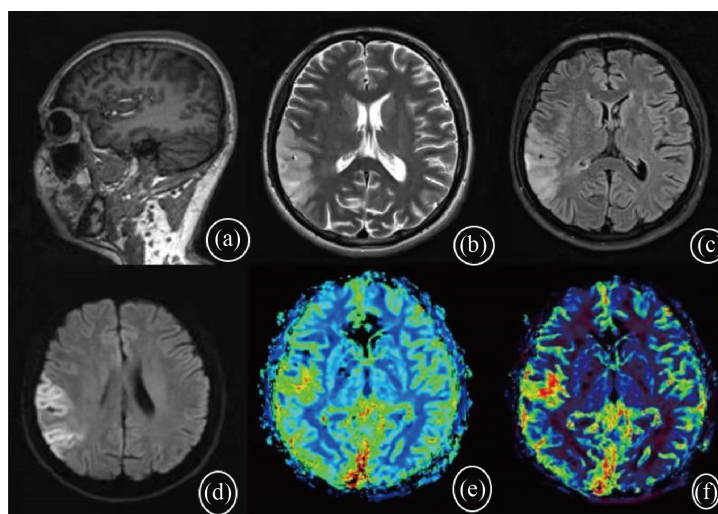
2. 临床资料

患者男,23 岁,因“发作性意识不清伴肢体抽搐 2 个月,左上肢抖动 1 天”于 2022 年 2 月 23 日入院。患者 2 个月前出现反应迟钝,发作性肢体抽搐伴意识不清,持续约数分钟后缓解,共发作 3 次,于我院神经内科住院治疗,颅脑磁共振平扫 + 强化提示左侧颞叶异常信号,脑炎可能性大;腰穿脑脊液蛋白 513 mg/L,诊断为“病毒性脑炎、症状性癫痫”,给予抗病毒、抗癫痫治疗后好转出院,出院后口服“左乙拉西坦片(250 mg/片),说明书提示初始剂量 500 mg BID”,28 天前因自行停药 2 天再次出现 1 次

发作性意识不清伴肢体抽搐。1天前患者无明显诱因出现左上肢抖动，无法控制，间隔2分钟发作一次，发作期间意识清楚。目前左上肢无力，握拳、抬举费力，伴麻木。现为进一步明确病情，就诊于我院门诊，以“癫痫”收入院。患者发作期间期，精神差，胃纳可，睡眠可，大小便如常，体力无明显下降，体重未见明显下降。既往史：否认高血压病、糖尿病病史，否认肝炎、结核等传染病史，否认手术外伤史。个人史：吸烟史4年，每日20支。婚育史：未婚未育。家族史：患者母亲先天智力障碍。

神经内科体格检查：神志清，精神差，言语流利，对答切题，查体合作。双侧瞳孔等大等圆，直径约3mm，对光反应存在，双侧鼻唇沟对称，伸舌居中，颈软，左上肢近端肌力4级，远端肌力3级，余肢体肌力5级，肌张力正常，双侧腱反射(++), 双侧巴氏征未引出。

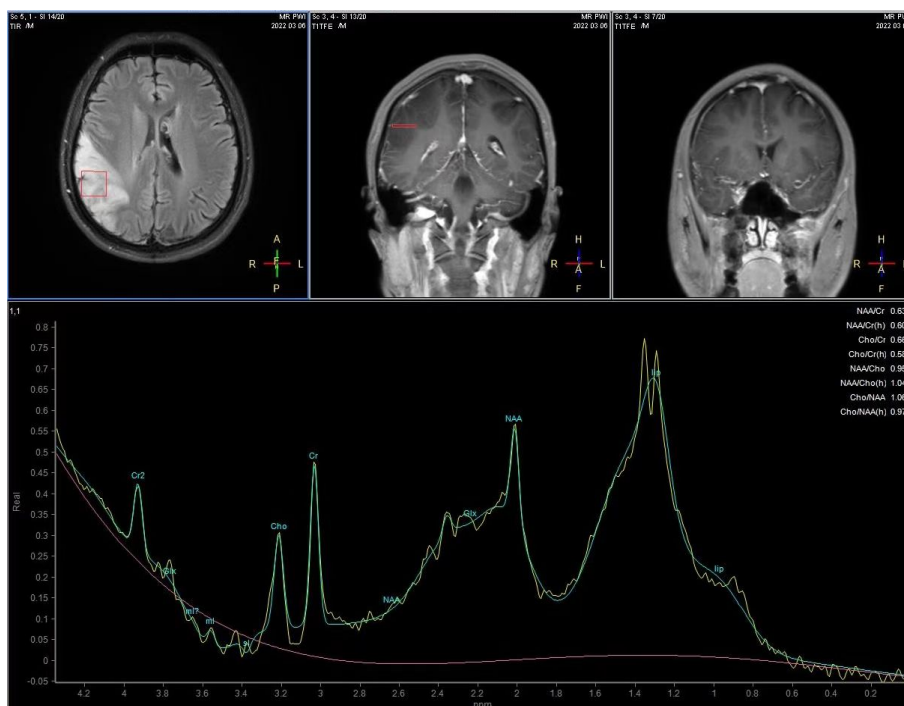
入院后辅助检查：血常规：血小板 $358 \times 10^9/L$ ，血小板比积 0.37%，血小板分布宽度 16.3 fL。尿常规：白细胞 20.8 个/ul，上皮细胞 8.4 个/ul，细菌 79.6 个/ul。血浆乳酸 3.74 mmol/l。甲功：游离甲状腺素 11.46 pmol/l，促甲状腺素 0.223 uIU/ml。抗核抗体谱、血管炎 3 项、同型半胱氨酸、凝血四项未见异常。心电图：窦性心律，心室预激。磁共振癫痫序列常规扫描：右侧顶颞叶异常信号；左侧颞叶部分皮层稍欠规整，线粒体脑肌病可能性大，请结合临床，建议加扫 MRA 及灌注(PWI 或 ASL)(见图 1)。灌注加权成像 + 波普成像(PWI + MRS)：右侧顶颞叶异常信号，结合平扫、PWI、MRS，线粒体脑肌病可能性大，请结合临床及实验室检查(见图 2)。脑电图：双侧峰波、锤波对称出现，全导频发中、高幅尖波、尖慢波，时呈连续发放；右侧额极、额、前额及额中线导联持续多形中、高幅慢波，夹杂尖波。电生理诊断：癫痫样异常放电。结合患者临床症状、体格检查及辅助检查结果，考虑 MELAS 可能性大，送全血线粒体基因组全长检测，结果回报 MT-TL1 基因 m.3243A>G 突变(见图 3)，MELAS 诊断明确。住院期间予以“左乙拉西坦片、苯巴比妥钠针、唑尼沙胺片”抗癫痫治疗，“奥拉西坦、艾地苯醌、过氧化碳酰胺”营养神经，“精氨酸针、辅酶 Q10、维生素 B1、维生素 B6”协同改善线粒体功能等治疗方案，经治疗患者肌力恢复正常，未再癫痫发作，予以带药“苯巴比妥片、左乙拉西坦片、唑尼沙胺片、艾地苯醌片、辅酶 Q10、维生素 B1、维生素 B6”回家。1个半月后随访患者症状控制，未再发作。



注：(a)：T1WI 示右侧顶颞叶低信号；(b)：T2WI 示右侧顶颞叶高信号；(c)：T2flair 示右侧顶颞叶高信号影；(d)：DWI 右侧顶颞叶高信号；(e)~(f)：灌注加权像示右侧顶颞叶异常信号。

Figure 1. Conventional scanning and perfusion weighted imaging of MRI epilepsy sequence

图 1. 磁共振癫痫序列常规扫描和灌注加权成像



注：单体素 TE = 35 NAA 峰低，Lip 峰明显升高(正立双峰)，TE = 144 NAA 峰降低，Lip 峰明显升高(倒立)

Figure 2. Pop imaging (MRS)

图 2. 波普成像(MRS)

Sanger验证结果			
验证位点信息	关系	样本实验号	验证结果
<i>MT-TLI</i> m.3243A>G	先证者	NP24M0078	异质性

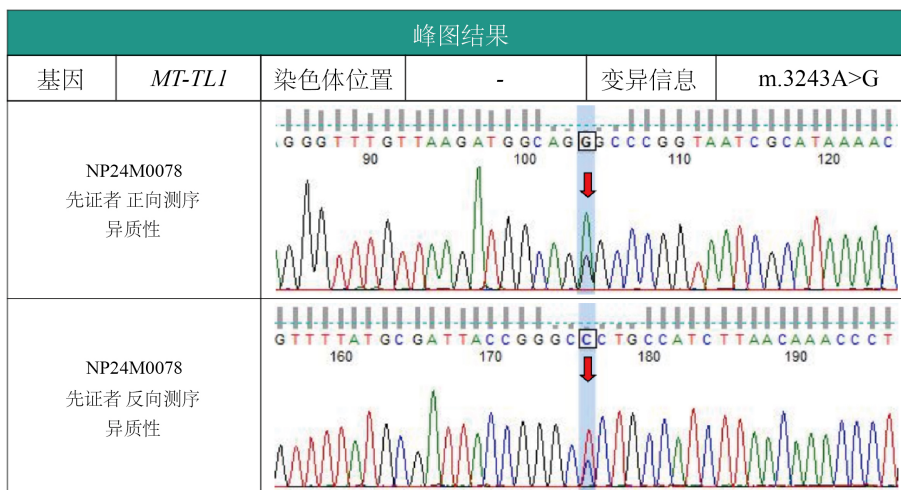


Figure 3. Gene detection

图 3. 基因检测

3. 讨论

线粒体脑肌病(mitochondrial encephalomyopathy, ME)主要累及骨骼肌和中枢神经系统,是由于 mtDNA 和(或) nDNA 缺陷导致线粒体结构和功能障碍,导致 ATP 合成障碍的一组多系统疾病。ME 通常与基因突变相关,不同的基因位点突变,在临床上表现各有不同, MELAS 综合征为 3243 或 3271 核苷酸点突变,表现为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作,是 ME 的主要分型,约占 ME 的 80%。发生机制是因 mtDNA 发生突变,使其所编码的在氧化代谢过程中所必须的酶或载体发生障碍,糖原和脂肪酸等原料不能被充分利用,不能产生足够的 ATP 维持细胞的正常功能。此外还与一氧化氮(NO)的缺乏有关,血管内皮产生的 NO 有舒张血管平滑肌的作用,是维持小血管通畅所必需的。因此, MELAS 患者 NO 的缺乏会导致不同器官微血管的血液灌注受损,这可能导致中风样发作和乳酸中毒等多种并发症[2]。MELAS 是母系遗传线粒体疾病,对于考虑 MELAS 的患者询问家族史尤为重要,患者母亲多身材矮小、患有糖尿病及耳聋。

MELAS 的临床表现复杂多样,在诊治过程中常易出现漏诊、误诊。其主要的临床表现有: 1) 癫痫: 是该病最常见的症状之一,其发生率为 71%~96% [3],同一患者可有多种癫痫发作形式,该患者为青年男性,以癫痫样起病,既往吸烟 4 年,在病程期间出现过癫痫持续状态及单纯部分性发作。2) 卒中样发作: 可表现为失语、偏瘫、偏盲、偏身感觉障碍等。患者发病越早,病情越严重,且随着发作次数的增加,神经系统功能障碍逐次叠加而出现不同程度的残疾。引起卒中样发作的原因可能是能量缺乏刺激小血管平滑肌和内皮细胞线粒体增殖,导致微血管系统血管病变和脑组织血液灌注受损[2]。MELAS 极易误诊为脑梗死,与脑梗死不同的是 MELAS 的发病年龄早,多在 40 岁之前发病,40 岁之后发病称为晚发成年型 MELAS,只有 1%~6% [4]。MELAS 的 MRA 一般无脑血管狭窄或闭塞的征象,病灶与脑血管解剖分布不一致。3) 高乳酸血症: 患者轻则表现为头晕头痛、肢体无力、运动不耐受、眼睑下垂、眼外肌瘫痪,重则可出现呼吸肌受累引起呼吸困难,甚至有死亡的风险。然而高酸血症不是 MELAS 综合征特有的,它还可以发生于其他线粒体疾病、代谢性疾病和全身性疾病。4) 认知障碍: MELAS 患者发病时可有不同程度的认知障碍,表现为以记忆和理解力减退为主,可伴有语言、视空间及定向力障碍等。最常见的原因是前额叶的执行功能受损。MRI 上可表现为脑干后部、扣带回的缺血样改变,可能与脑皮层神经元变性有关。该患者病程中有反应迟钝,经治疗后好转。5) 头痛: 发病前出现不规则的偏头痛也是 MELAS 患者早期的常见症状,头痛常发生在疾病的间歇期,常表现位紧张性偏头痛,推测可能是线粒体能量代谢受损,一方面增加了神经元的兴奋性,另一方面降低了诱发头痛的阈值所致[5]。而以剧烈搏动性头痛反复发作伴频繁呕吐的形式出现的偏头痛可能是 MELAS 综合征患者的典型表现,可诱发卒中样发作[6]。6) 其他: MELAS 还可表现出轻微感觉异常及袜套样麻木感等周围神经病症状,恶心、呕吐等胃肠道症状,视神经萎缩及色素性视网膜病变等眼部症状,身材矮小及生长发育迟滞等内分泌系统异常,心脏传导阻滞及肥厚性心肌病等心脏系统疾病。

根据临床表现可能很难及时准确的判断出 MELAS,我们可通过一些特征性辅助检查进一步帮助诊断。

1) 乳酸增高: 线粒体疾病血清乳酸值的升高是重要诊断筛选指标,肌酸激酶、乳酸脱氢酶也会不同程度升高。线粒体脑病患者,由于丙酮酸脱氢酶复合体、三羧酸循环或电子传递链异常,线粒体内丙酮酸氧化受到干扰,过量的丙酮酸可转化为丙氨酸或降解为乳酸,使血乳酸水平升高[7]。然而在少数 MELAS 综合征患者中,乳酸水平是可能正常的。2) 头颅磁共振: 高大的乳酸双峰是 MELAS MRS 波谱分析的特征性表现,它可以反映出 MELAS 患者病变区域的乳酸水平[8]且磁共振波谱测量的高心室乳酸含量与神经功能损害程度相关[9]。Dominic A 等人的研究表明磁共振波谱可作为评估 MELAS 中精氨酸反应的标志[10]。MELAS 的 MRI 可见双侧颞、顶、枕叶皮层多发卒中样异常信号,累及皮层和皮层下白质,可见

皮层的层状异常信号[11],与脑梗死不同,MELAS梗死灶与解剖血管分布不一致,主要集中在代谢旺盛的微血管区域,周围水肿不明显,伴有星型胶质细胞增生[12],MRA及MRV多表现正常,FLAIR及DWI序列可以清楚地显示病灶位置及性质。癫痫发作时引起的DWI异常信号不是由急性缺血性脑卒中时出现的缺氧或缺氧引起的,是由能量代谢受损和血流动力学改变导致的。因此,癫痫发作时DWI通常是可逆的[13]。3) 肌电图:对于有肌无力、肌萎缩等肌病表现的患者尤为重要。多数表现为肌源性损害,其次还可见神经源性损害,偶见肌源性和神经源性损害共存。而肌电图检查正常者较少。4) 脑电图:在伴有癫痫样发作的患者中具有重要意义,可显示癫痫发作期以及发作间期背景活动减慢或痫样放电。5) 肌肉活检:肌肉组织活检成为诊断线粒体脑肌病的重要依据,可见RRF、异常线粒体和晶格样包涵体[2]。6) 基因检查:基因检测是MELAS诊断的金标准,基因突变包括很多类型,包括点突变、缺失突变及重复突变等。线粒体3243A位点所在区域编码一种转运RNA,该位点在进化上高度保守,发生A3243G突变之后对于其编码产物的功能具有重要的影响,是MELAS最常见的点突变。该患者MT-TL1 m.3243A>G,因此MELAS诊断明确。综上所述,MELAS缺乏临床特征特异性,但容易漏诊而延误病情,基因检测位点突变是其最可靠的诊断方法。

目前MELAS尚无特殊治疗方法,以对症支持治疗为主。精氨酸对卒中样发作的MELAS治疗和预防是有益的。有研究表明,在急性期静脉滴注精氨酸已被证明能改善卒中样发作症状,而在发作间期口服精氨酸能降低卒中样发作的频率和严重性[14]。对于以癫痫发作为发病形式的MELAS患者有效控制癫痫发作至关重要,拉莫三嗪和左乙拉西坦因可能具有神经保护作用而作为MELAS抗癫痫的推荐用药。恢复线粒体的功能和修复受损的线粒体是治疗MELAS的关键。干细胞来源的线粒体移植已被证明不仅在代谢拯救方面发挥重要作用,而且在线粒体动力学、质量控制和突变负荷降低方面也发挥重要作用,这可能最终阻止细胞凋亡,为MELAS的治疗带来新的希望[15]。

参考文献

- [1] Sproule, D.M. and Kaufmann, P. (2008) Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes: Basic Concepts, Clinical Phenotype, and Therapeutic Management of MELAS Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1142**, 133-158. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.011>
- [2] El-Hattab, A.W., Adesina, A.M., Jones, J. and Scaglia, F. (2015) MELAS Syndrome: Clinical Manifestations, Pathogenesis, and Treatment Options. *Molecular Genetics and Metabolism*, **116**, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
- [3] Bindoff, L.A. and Engelsen, B.A. (2012) Mitochondrial Diseases and Epilepsy. *Epilepsia*, **53**, 92-97. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x>
- [4] Pohl, C. and Dikic, I. (2019) Cellular Quality Control by the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. *Science (New York, N.Y.)*, **366**, 818-822. <https://doi.org/10.1126/science.aax3769>
- [5] Bohra, S.K., Achar, R.R., Chidambaram, S.B., Pellegrino, C., Laurin, J., Masoodi, M. and Srinivasan, A. (2022) Current Perspectives on Mitochondrial Dysfunction in Migraine. *The European Journal of Neuroscience*, **56**, 3738-3754. <https://doi.org/10.1111/ejn.15676>
- [6] Sparaco, M., Feleppa, M., Lipton, R.B., Rapoport, A.M. and Bigal, M.E. (2006) Mitochondrial Dysfunction and Migraine: Evidence and Hypotheses. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, **26**, 361-372. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01059.x>
- [7] Kang, H.C., Lee, Y.M. and Kim, H.D. (2013) Mitochondrial Disease and Epilepsy. *Brain & Development*, **35**, 757-761. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.01.006>
- [8] Tschampa, H.J., Urbach, H., Greschus, S., Kunz, W.S. and Kornblum, C. (2013) Neuroimaging Characteristics in Mitochondrial Encephalopathies Associated with the m.3243A>G MTTL1 Mutation. *Journal of Neurology*, **260**, 1071-1080. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6763-4>
- [9] Kaufmann, P., Shungu, D.C., Sano, M.C., Jung, S., Engelstad, K., Mitsis, E., Mao, X., Shanske, S., Hirano, M., DiMauro, S. and De Vivo, D.C. (2004) Cerebral Lactic Acidosis Correlates with Neurological Impairment in MELAS. *Neurology*, **62**, 1297-1302. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000120557.83907.A8>

-
- [10] Hovsepian, D.A., Galati, A., Chong, R.A., Mazumder, R., DeGiorgio, C.M., Mishra, S. and Yim, C. (2019) MELAS: Monitoring Treatment with Magnetic Resonance Spectroscopy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **139**, 82-85. <https://doi.org/10.1111/ane.13027>
- [11] Malhotra, K. and Liebeskind, D.S. (2016) Imaging of MELAS. *Current Pain and Headache Reports*, **20**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0583-7>
- [12] 黄瑜, 马隆佰, 田序伟, 林文彪, 张汉臣. 15 例线粒体脑肌病 MRI 影像学表现[J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(4): 337-339.
- [13] Finsterer, J. and Aliyev, R. (2020) Metabolic Stroke or Stroke-Like Lesion: Peculiarities of a Phenomenon. *Journal of the Neurological Sciences*, **412**, Article ID: 116726. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116726>
- [14] Koga, Y., Povalko, N., Inoue, E., Nakamura, H., Ishii, A., Suzuki, Y., Yoneda, M., Kanda, F., Kubota, M., Okada, H. and Fujii, K. (2018) Therapeutic Regimen of L-Arginine for MELAS: 9-Year, Prospective, Multicenter, Clinical Research. *Journal of Neurology*, **265**, 2861-2874. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9057-7>
- [15] Liu, K., Zhou, Z., Pan, M. and Zhang, L. (2021) Stem Cell-Derived Mitochondria Transplantation: A Promising Therapy for Mitochondrial Encephalomyopathy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **27**, 733-742. <https://doi.org/10.1111/cns.13618>