

·病例报告·

MELAS 型线粒体脑肌病伴基底节灰质核团对称性钙化一例

许东 丛英珍 王志军

【关键词】 线粒体脑肌病; MELAS 综合征; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像; 基底节灰质核团对称性钙化

患者男性, 16 岁, 右侧肢体抽搐反复发作, 伴言语不清、右侧肢体活动不灵。2 月前无明显诱因出现右耳疼痛, 听力下降, 同时伴视物不清, 无耳鸣、眩晕, 无发热、头痛, 曾在当地医院就诊以“鼓膜炎”给予静脉滴注药物治疗(具体不详), 症状略好转, 视力有所恢复, 听力好转, 故停药。7 d 前无明显原因再次出现双耳痛, 以左侧为著, 听力明显下降, 双眼视力急剧下降, 右侧肢体抽搐反复发作, 每次发作持续 1~3 min 后可以自行缓解, 间隔 2~5 min 再次发作, 伴右侧肢体活动不灵、言语不清及理解能力下降, 发作过程中无意识障碍, 我院门诊以“遗传性疾病”收入院治疗。

既往史: 患者出生并居住于本地, 其母亲系云南少数民族, 遗传性疾病家族史不清, 患者自幼学习成绩较差, 近期智力明显下降, 轻度活动后即感到极度疲乏。查体: 少年男性, 发育正常, 营养中等, 意识清楚, 不完全性混合性失语, 被动体位, 查体欠合作, 双耳听力下降, 双眼仅见手动, 右侧上、下肢肌力Ⅲ级, 左侧上、下肢肌力Ⅴ级, 右下肢病理征(+). 实验室检查: 血、尿、粪便常规、肝功指标均在正常范围内, 血乳酸浓度为 4.82 mmol/L (正常值为 0.5~1.7 mmol/L), 丙酮酸浓度为 2.16 mg/dl (正常值为 0.3~0.9 mg/dl), 于北京大学第一医院行血乳酸、丙酮酸最小运动量试验检查, 结果阳性。有氧运动: 运动前丙酮酸 0.14 mg/dl, 血乳酸 0.22 mmol/L, 运动后第 0 分钟分别为 0.12 mg/dl、0.39 mmol/L, 第 15 分钟分别为 0.12 mg/dl、0.44 mmol/L; 无氧运动: 运动前丙酮酸 0.14 mg/dl、血乳酸 0.22 mmol/L, 运动后第 0 分钟分别为 0.15 mg/dl、0.43 mmol/L, 第 15 分钟分别为 0.15 mg/dl、0.20 mmol/L。心、脑电图检查未见异常。

影像学检查: CT 平扫于双侧基底节区苍白球、尾状核、丘脑及双侧大脑半球皮层下弓状纤维见对称性多发钙化, 双侧枕叶、顶叶见对称性片状低密度影(图 1a); MRI 平扫于双侧枕叶、顶叶见对称性大片状长 T1、长 T2 异常信号, T2 压水像上亦为高信号, 同时累及灰白质, 病变与

正常脑组织分界清楚, 无明显占位效应(图 1b~图 1d), CT 所示双侧基底节区苍白球、尾状核、丘脑及双侧大脑半球皮层下弓状纤维钙化灶, MRI 上呈 T1 稍短、T2 稍长信号(图 1b~图 1c)。CT、MRI 诊断结果: 遗传性疾病可能性大。

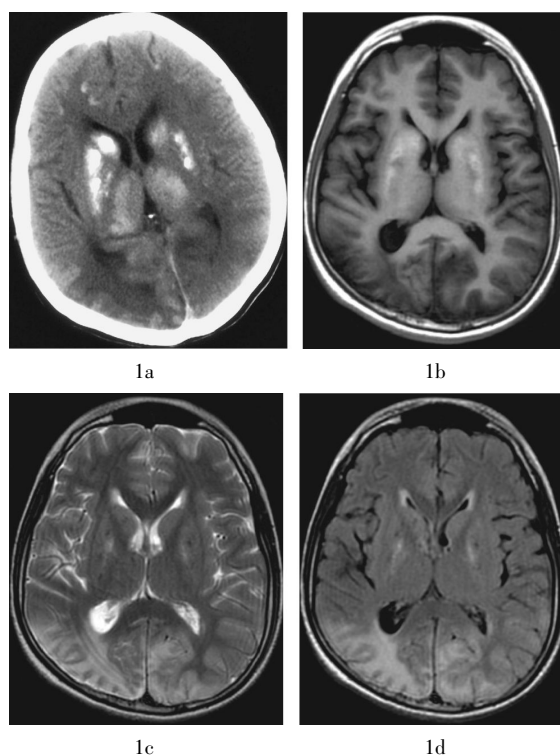


图 1 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作患者的 CT、MRI 图像 患者男性, 16 岁, 图中, 1a: CT 平扫图像, 于双侧基底节区苍白球、尾状核、丘脑及双侧大脑半球皮层下弓状纤维见对称性多发钙化, 双侧枕叶、顶叶见对称性片状低密度影; 1b~1d: 分别为 MRI T1 加权、T2 加权、T2 压水图像。MRI 平扫于双侧枕叶、顶叶见对称性大片状长 T1、长 T2 异常信号(1b、1c), T2 压水像为高信号(1d), 同时累及灰白质, 双侧基底节区苍白球、尾状核钙化灶呈 T1 稍短、T2 稍长信号(1b、1c)。

病理检查: 患者于北京大学第一医院行右手臂肱二头肌肌肉活检, 镜下见特异性破碎红边纤维(ragged-red fiber,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.05.017

作者单位: 264400, 山东省威海市文登中心医院影像科

通信作者: 王志军(Email: wang_zhijun6177@163.com)

RRF)。病理诊断结果:符合线粒体病的骨骼肌病理改变特点。

讨论

线粒体脑肌病是一种少见的遗传性疾病,由线粒体遗传物质 DNA 突变(包括突变、缺失、重复及丢失等)引起的细胞内线粒体结构与功能异常,并导致细胞呼吸链及能量代谢障碍的一组累及全身多系统、多器官的疾病,以骨骼肌和脑受累最多,Shapira 于 1977 年首次提出了线粒体脑肌病的概念^[1]。郭玉璞^[2]、Cohen 和 Gold^[3]根据该病的临床表现、病理、生化及遗传特点,将其划分为:线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)、Kearne-Sayre 综合征、肌阵挛性癫痫伴 RRF、慢性进行性眼外肌麻痹、亚急性坏死性脑脊髓病(Leigh 病)、遗传性双侧进行性视神经萎缩、进行性脑灰质萎缩(Alper 病)和毛发、灰质萎缩(Menkes 病)等多个亚型。但部分亚型之间有重叠甚至转型,有时很难区别开。MELAS 综合征是线粒体脑肌病中较常见的一种类型^[4],是以高乳酸血症和卒中样发作为特征的脑和肌肉能量代谢障碍综合征, Pavlakis 等^[5]在 1984 年首先报道了该病,并将其作为一种独立的线粒体疾病。

线粒体脑肌病是一组多系统疾病,神经系统损害表现为:眼外肌瘫痪、卒中、抽搐、视神经病、共济失调、痴呆等;骨骼肌损害以运动不耐受为主要特征;其他还包括心肌病、糖尿病、身材矮小、耳聋、乳酸酸中毒以及精神性疾病等^[6]。MELAS 综合征易误诊为脑炎、脑梗死、癫痫、多发性肌炎、重症肌无力等,其临床表现复杂多样,包括:①多为母系遗传,约 25% 的患者有明确家族史,常于 10~40 岁发病,儿童和青少年最多见,也有报道出生后即发病或晚至 68 岁才发病者;②患者常以卒中样发作来就诊,可表现为偏瘫、失语、偏盲、视物模糊等;③局限性或全面性癫痫样发作,发作性头痛、呕吐、抽搐、精神症状或意识障碍,呈进行性发展;④肢体近端无力,运动不能耐受,伴轻度肌萎缩;⑤上述临床症状反复发作,可逐渐出现智能下降、痴呆等^[7-8]。此外,其他临床表现还包括身材矮小、周围神经病、共济失调、糖尿病、甲状腺功能亢进及神经性耳聋等。抽搐是早期诊断该病的重要指征^[9],也是与脑梗死鉴别诊断的主要依据,脑缺血发作时出现抽搐较为少见。卒中样发作是本例患者的另一特征,也是 MELAS 综合征的重要临床特点。本例患者 16 岁,青春期发病,临床表现为反复发作的肢体抽搐,伴有一侧肢体活动不灵、视力障碍和听力下降、运动不能耐受、智力下降等,均与文献报道相符,其卒中样发作机制尚不明确^[9],可能为脑内中小动脉内的平滑肌细胞内含有过量的不正常线粒体 DNA,引起血管的自主调节功能失调所致。MELAS 患者的卒中样发作完全不同于动脉源性脑梗死,卒中病变的范围与脑血管分布不一致,多为两侧半球后

部皮层和皮层下多发性病变。

MELAS 综合征患者的血生化检查可见血清乳酸、丙酮酸浓度明显升高。运动后血乳酸、乳酸丙酮酸值均会明显升高。本例患者血乳酸、丙酮酸浓度均明显升高,运动试验阳性,运动后血乳酸为运动前的 2~3 倍。因此,运动试验也是诊断 MELAS 型线粒体脑肌病的重要手段。由于 MELAS 患者的脑组织损害较重,故患者脑脊液乳酸浓度亦可升高。

肌肉活检病理学检查是诊断 MELAS 型线粒体脑肌病的重要手段。肌纤维中发现 RRF 是诊断线粒体脑肌病的重要依据,RRF 阳性提示肌纤维内有大量的异常线粒体堆积,是影响线粒体内蛋白质合成的线粒体 DNA 受损伤的形态表现。本例患者苏木精-伊红染色切片镜下见特异性 RRF,符合线粒体病的骨骼肌病理改变特点。

脑影像学检查对 MELAS 型线粒体脑肌病的临床诊断具有重要的辅助作用。CT 影像学特征为:苍白球异常钙化;幕上多发病灶,多呈对称性低密度,不按血管分布区分布;脑萎缩。双侧苍白球钙化为 MELAS 综合征的脑影像学特征之一,本例患者除苍白球钙化、双侧枕叶、顶叶对称性片状低密度影外,双侧基底节区尾状核、丘脑及双侧大脑半球皮层下弓状纤维亦见对称性多发钙化,这种表现在以往的文献报道中较少见。MRI 具有高组织分辨率及多方位扫描、多功能成像的特点,用于线粒体脑肌病诊断的效果较好,尤其是 T2 压水序列在显示较小的病灶及隐匿病灶方面明显优于 CT,对线粒体脑肌病的诊断有重要价值:①患者两半球后部多发卒中样略长 T1、长 T2 异常信号,累及部位具有多样性,主要位于大脑皮层,可见皮层的层状异常信号,累及深部灰质、侧脑室三角区后部和皮质下白质。郭玉璞等^[10]认为这种皮层和皮层下多发性层状异常信号是 MELAS 型线粒体脑肌病的特征性改变,对诊断 MELAS 型线粒体脑肌病具有重要的诊断意义;②非典型性梗死灶,其主要特点是不按血管解剖分布,具有游走性, MRI 平扫病灶在 T1 加权像上呈低信号, T2 加权像上呈高信号,对于较新鲜的梗死灶,水分子弥散加权序列可以检测到异常高信号;③急性发作期:病变区肿胀,有轻度占位效应,增强扫描可出现脑回样强化,可能是血脑屏障破坏和高灌注引起的局部渗出或循环障碍所致;慢性期:病变区增强扫描无强化,由于能量供应不足导致病变区细胞毒性水肿,出现皮层萎缩和多发性软化灶,部分患者或仅仅表现为脑萎缩,病变周围出现胶质细胞增生和小血管增多;④磁共振血管成像或数字减影血管造影检查无明显大血管狭窄或闭塞,相反可见病灶分布区的小血管增多、增粗,血运加快,这是因为在急性期内主要是乳酸血症导致血管舒张,病变区呈现高灌注和血管源性水肿^[11],与脑梗死的部位血管闭塞不同,可与其鉴别;⑤磁共振波谱成像反映组织的代谢产物,显示病灶代谢异常。MELAS 综合征病变部位出现乙酰天门冬氨酸峰下降和乳酸峰升高,说明存在脑神经元细胞发育不良和乳酸堆积,这对 MELAS 综合征的诊断具

有重要参考价值。磁共振波谱成像可在有信号异常的病变区及无信号异常的脑区(包括脑室系统)均检测到具有一定特征的乳酸峰^[12]。本例患者 MRI 示双侧枕叶、顶叶见对称性大片状长 T1、长 T2 异常信号,同时累及灰白质,与脑血管闭塞梗死灶分布明显不同。

线粒体脑肌病的 MRI 表现尽管有一定的特征,但尚缺乏特异性,其神经影像学的表现与脑血管病、脑炎、肝苍白球变性、中毒性脑病、脑内肿瘤等较为相似,易被误诊,诊断与鉴别诊断需密切结合临床、影像学特征、实验室检查及肌肉活检结果。影像学诊断可通过以下 3 点进行鉴别:①病灶范围弥散,不呈血管性分布,具有一定对称性;②病灶强化不明显;③病灶水肿带小、沟回清晰(脑萎缩)、占位效应相对较轻。

MELAS 型线粒体脑肌病在 CT 表现上缺乏特异性,本例患者双侧基底节区灰质核团及双侧大脑半球皮层下弓状纤维对称性钙化,征象较特异,起到了很好的鉴别诊断作用。MRI 诊断线粒体脑肌病有重要临床价值。MELAS 型线粒体脑肌病目前仍没有有效根治的方法,但通过早期诊断和积极治疗,可改善 MELAS 型线粒体脑肌病患者的预后,对临床上怀疑线粒体脑肌病的患者,应积极行肌肉活检病理学检查,这对疾病的早期诊断、早期治疗、预后改善具有重要价值。

参 考 文 献

[1] Chaturvedi S, Bala K, Thakur R, et al. Mitochondrial encephalomyopathies: advances in understanding[J]. Med Sci Monit, 2005, 11

(7): RA238-246.

[2] 郭玉璞.线粒体脑肌病[J].中华神经科杂志,1997,30(5): 301-305.
[3] Cohen BH, Gold DR. Mitochondrial cytopathy in adults: what we know so far[J]. Cleve Clin J Med, 2001, 68(7): 625-626, 629-642.
[4] Shoffner JM. Mitochondrial myopathy diagnosis[J]. Neurol Clin, 2000, 18(1): 105-123.
[5] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome[J]. Ann Neurol, 1984, 16(4): 481-488.
[6] 陈清棠,李晓东.原发性线粒体肌病和脑肌病[J].临床神经病学杂志,2003,16(4): 249-250.
[7] 吕海东,李建章,张三军,等. MELAS 型线粒体脑肌病的临床、影像学 and 肌肉病理分析[J].中国实用神经疾病杂志,2009,12(3): 1-3.
[8] 陈惠玲,袁哲星,石静萍,等.多种影像技术对 MELAS 型线粒体脑肌病的诊断价值(附 14 例报告)[J].南京医科大学学报:自然科学版,2008,28(11): 1494-1497.
[9] 邢海芳,戴建平,高培毅,等.成人线粒体脑肌病的临床与影像学表现特征分析[J].中华放射学杂志,2005,39(6): 630-633.
[10] 郭玉璞,郭重,陈琳,等. MELAS 型线粒体脑肌病的临床病理和基因研究[J].中华神经科杂志,1996,29(5): 266-270.
[11] 陈莉,卢德宏,徐庆中.线粒体脑肌病的神经病理学[J].卒中与神经疾病,1998,5(3): 173-176.
[12] 杨波,黎桂平,刘梦雨,等.线粒体脑肌的 MRI 表现特征及其诊断价值[J].放射学实践,2008,23(4): 368-372.

(收稿日期: 2014-02-11)



(上接第 348 页)

[4] Tamai H, Sudo T, Kimura A, et al. Association between the DRB1*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease[J]. Ann Intern Med, 1996, 124(5): 490-494.
[5] Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, et al. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose[J]. Ann Intern Med, 1983, 98(1): 26-29.
[6] Werner MC, Romaldini JH, Bromberg N, et al. Adverse effects related to thionamide drugs and their dose regimen[J]. Am J Med Sci, 1989, 297(4): 216-219.
[7] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocri-

nologists[J]. Endocr Pract, 2011, 17(3): 456-520.

[8] Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Haematopoietic growth factor in antithyroid-drug-induced agranulocytosis[J]. QJM, 2001, 94(8): 423-428.
[9] Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2007, 6(3): 323-335.
[10] Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, et al. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(5): 1356-1360.
[11] 徐丹,李路,袁凤易.抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症 46 例临床分析[J].实用临床医学,2007,8(8): 22-24.

(收稿日期: 2014-06-04)