

• 短篇论著 •

儿童 MELAS 综合征临床误诊分析

周君霞¹, 马祎楠², 黄邓高¹, 肖敬川¹, 张淑芳¹

1.海口市人民医院中心实验室,海南 海口 570208; 2.北京大学第一医院中心实验室,北京 100034

摘要: **目的** 探讨儿童线粒体脑肌病高乳酸血症和卒中样发作综合征(MELAS)临床的误诊原因,提高对该病的早期诊断和治疗能力。**方法** 对1例长期误诊为癫痫的MELAS综合征儿童患者的临床表现、实验室检查、影像、病理进行回顾性分析。**结果** 该患者的主要表现为发热、抽搐、肌无力、听力和视力障碍、失语、脑卒中样发作、智力下降、生长发育迟滞、血乳酸增高等;脑电图检查提示广泛性异常脑电图;病理检查可见线粒体增加及形态结构异常;头部MRI示左侧顶叶及右侧颞枕顶表现为不符合脑血管分布的多发长T1长T2信号;基因检测结果为A3243G位点杂合突变。**结论** MELAS综合征的诊断必须与临床、神经影像学、病理、基因检测相结合,对于临床无法解释的青少年脑卒中、癫痫患者首先应考虑MELAS综合征。早期诊断及积极治疗,对于改善患者整体预后具有重要的临床意义。

关键词: MELAS综合征;线粒体;影像;病理;基因诊断

中图分类号: R741 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2014)8-997-03

Clinical analysis of misdiagnostic cause of MELAS syndrome in children

ZHOU Jun-xia¹, MA Yi-nan, HUANG Deng-gao, XIAO Jing-chuan, ZHANG Shu-fang

1. Department of Central Laboratory, Haikou Municipal People's Hospital, Haikou 570208, Hainan, P. R. China

Abstract: **Objective** To explore the causes of misdiagnosis of mitochondrial myopathy encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS syndrome) in a child. **Methods** The data of clinical manifestation, laboratory test, imaging changes and muscle pathologies of 1 patient with MELAS syndrome were retrospectively analyzed. The child was misdiagnosed as epilepsy for a long term. **Results** The patient is mainly characterized by fever, convulsions, muscle weakness, hearing and visual impairment, aphasia, stroke-like episode, and mental decline, growth retardation, increased blood lactic acid, etc; EEG examination showed extensive abnormal; the biopsy in the muscle showed mitochondrial increase and morphological abnormalities; Cerebral MRI showed multiple long T1 and long T2 signals in left parietal lobe and right temporal parietal lobe not in conformity with the vascular distribution; A3243G mutation in the mitochondrial DNA were also noticed in the patient. **Conclusion** The diagnosis of MELAS should comprehensively depend on clinical features, results of neuroimaging, pathology and gene mutation detection. MELAS syndrome should be firstly considered to the epilepsy patients among unexplained youth stroke patients. Early diagnosis and treatment are of great significance for improvement of prognosis of MELAS syndrome patients.

Key words: MELAS syndrome; Mitochondrion; Pathology; Image; Gene diagnosis

线粒体脑肌病伴乳酸中毒及卒中样发作(Mitochondrial myopathy encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)是由于线粒体结构和功能异常引起的多系统损害的临床综合征。临床上MELAS并非少见,但由于临床表现复杂且缺乏特异性,很容易被误诊为癫痫、脑炎或脑梗死,一般经多次就诊以后才被明确诊断,有些患者被误诊长达数年乃至终生。尤其是患者以发热、癫痫为主要表现时极易被误诊为脑炎。本研究就1例癫痫样发作的MELAS患者进行误诊分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患儿男性,11岁,海南人,出生正常,5岁时头部多受伤,8岁时发病,左眼痛,视物模糊,耳鸣耳聋,智力下降,左侧面部及上下肢全身性抽搐,因

发热伴抽搐到省某三甲医院治疗,诊断脑炎,癫痫。出院后一直服用丙戊酸钠0.5g/次,1次/d,但抽搐仍反复发作,每次可持续2~3h,并多次住院治疗。10岁时,出现左侧肢体不自主抖动,不能握物,并到另一三甲医院住院治疗,行右颞极蛛网膜囊肿切除术,病情好转后出院,遂加大丙戊酸钠用量0.75g/次,1次/d,1个月来又出现左侧肢体抖动并日益加重,不能行走。发病以来智力退化明显,无发热,恶心、呕吐1次。双耳感音神经性耳聋。

1.2 方法 对该患者进行血液生化、神经肌电图、心脏彩超、脑电图、左肱二头肌肌肉病理活检、头颅MRI检查等,并对文献报道的mtDNA常见的突变位点设计引物,进行血液基因突变检测和基因测序验证。

2 结果

基金项目: 海南省卫生厅科研立项课题(No.琼卫2011-62)

作者简介: 周君霞(1970~),女,大学本科,副主任技师,研究方向:基因诊断。

2.1 实验室检查 脑脊液检查未见异常,出凝血检验无异常,微量元素无异常,生化:CALC:2.56 mmol/L, CO₂CP: 19.8mmol/L, AG:16。血乳酸(LAC): 6.7mmol/L。

2.2 脑电图检查 广泛性异常脑电图。

2.3 神经肌电图/诱发电位 提示所查肌肉未见明显神经源性及肌源性受累肌电图改变。

2.4 心脏彩超 三尖瓣及肺动脉瓣少量血流,心脏及各房室大小正常。心功能未见异常。

2.5 病理检查 提示线粒体肌病超微病理改变,见部分肌纤维肌膜下和肌原纤维间线粒体数量明显增多,形态明显改变,呈多形性,其大小不一,可见巨大线粒体(如图1箭头所示)。线粒体嵴密疏不等或结构不清,排列紊乱或同心圆排列。多处可见线粒体内包涵体,其大小、形状、数量不等。病变肌纤维间可见局灶性肌丝破坏、溶解,肌节结构消失,肌膜下、肌原纤维间糖原、脂滴增多。组化结果符合线粒体肌病组织化学病理改变,见图1。

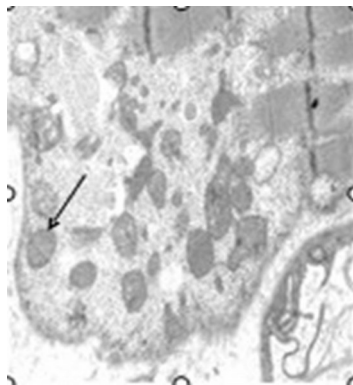


图1 患者骨骼肌超微结构检查

2.6 头部MRI 显示右颞极区蛛网膜囊肿术后改变,右侧颞枕顶及左侧顶叶异常信号。

2.7 基因检测 PCR-RFLP法证明 A3243G 突变,支持线粒体脑肌病诊断,突变见图2箭头所示处。

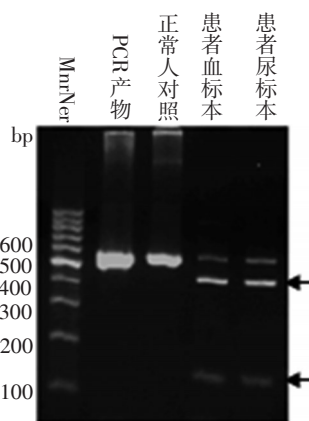


图2 患者基因PCR-RFLP电泳图

3 讨论

MELAS 是一种以卒中样发作、乳酸酸中毒为主

要特点的进行性神经系统遗传病,因线粒体基因或细胞核基因突变而导致线粒体结构或功能的异常,同时累及中枢神经系统与骨骼肌系统的一类疾病。遗传特点是母系遗传,也可以是散发出现。任何年龄均可发病,平均年龄2~40岁,主要表现为青少年期卒中样发作的癫痫、头痛、呕吐、偏盲、痴呆、精神症状等,有些患者还出现听力下降、身材矮小或合并线粒体糖尿病^[1]。依据 Iizuka 等^[2]的诊断标准:(1)至少一次卒中样发作的临床表现;(2)急性期在CT或MRI上可见与临床表现相关的责任病灶;(3)脑脊液乳酸升高, Bruce 等^[3]2004年将血乳酸升高也列入诊断标准;(4)肌肉活检 MGT 染色可见破碎红边纤维(RRF),SDH 染色可见强血管反应。符合前三条为临床诊断,四条均满足为确诊。本例其起病症状与脑炎、癫痫相似,多次被误诊,给予相应治疗后症状有所改善,更容易误导医生诊断。但病情进一步加重,反复出现癫痫、卒中样发作和活动不耐受等 MELAS 综合征典型的症状,入院后查血清乳酸测定明显升高;脑电图检查提示广泛性异常脑电图;肌肉活检提示线粒体肌病超微病理改变,头部MRI示右侧颞枕顶及左侧顶叶异常信号;基因检测结果为 A3243G 突变;从而明确了 MELAS 综合征的诊断^[4]。

由于线粒体的结构和功能复杂,其临床表型及遗传基因有广泛的异质性,这种多样性表现是导致诊断的困难原因。其累及的组织和器官包括脑、肌肉、内分泌腺、胃肠道、肝脏、肾脏、心脏等,临床上主要应与常见的如脑梗塞、病毒性脑炎、重症肌无力、多发性肌炎、肌营养不良症等疾病相鉴别。由于线粒体DNA基因突变,导致线粒体功能蛋白合成改变,致使线粒体结构和(或)功能发生异常,干扰脑部相应病区的正常氧化磷酸化过程,造成局部脑组织能量代谢异常(ATP合成障碍)与活性氧自由基的过度堆积^[5]。尤其神经系统中对能量需求最敏感的部位更容易出现损害,即所谓代谢性脑梗死,故患者容易出现反复的卒中发作,患者MRI检查可见两侧半球后部即颞、顶、枕叶皮质多发脑梗死样异常信号,但其不按解剖血管分布。由于线粒体的氧化磷酸化异常最容易损伤枕叶与后皮质,故相当多的患者表现为视觉症状与脑电图相应脑区的异常放电现象^[6],其中以皮质损害为主的 MELAS 不仅具有弥散性全脑异常脑电图,也可有局灶性改变,特别可见癫痫脑电图特有的棘慢波综合、尖慢波综合。临床中如遇年龄较轻、且较难解释的难治性、进展性癫痫患者,特别是在发病初期即出现癫痫持续状态者,应当考虑存在线粒体疾病的可能。

MELAS 临床表现差异很大,但一般都预后较差,

脑病发展为严重的进行性痴呆,多数因恶病质而死亡。目前尚无特效治疗,饮食治疗能减少内源性毒性代谢产物的产生。推荐高蛋白、高碳水化合物、低脂肪饮食。高碳水化合物饮食能代偿受损的糖异生,减少脂肪分解。主要药物治疗包括各种维生素和辅助因子,补充辅酶Q₁₀可增加呼吸链的功能,清除由于呼吸链功能障碍产生的活性氧簇(ROS),对抗氧化应激反应,改善MELAS患者的病情,包括神经系统体征以及血和脑脊液乳酸、丙酮酸浓度。核黄素对累及脂质代谢患者疗效较好,ATP补充能量,联合肉碱、多种维生素长期治疗,能激活丙酮酸脱氢酶,促进有氧氧化,可使MELAS患者幻听、幻视等症状消失,并改善患者不耐受疲劳的状态。如血清肌酶谱明显升高或组织病理学检查发现脂肪堆积者,则可选用皮质激素治疗。运动及感染可加重乳酸中毒,可用NaHCO₃治疗;癫痫治疗药物首选卡马西平类,应避免使用干扰呼吸链药物如丙戊酸钠、巴比妥类、四环素、氯霉素等^[7]。

MELAS综合征临床表现复杂多样,远期预后差,死亡率较高,故早期诊断及积极治疗,对于改善患者整体预后具有重要的临床意义。应掌握该病的诊断要点,在今后的工作中不断积累总结,对该病的诊断

必须与临床、神经影像学、病理、基因检测相结合,才能作出正确诊断。

参考文献

- [1] 袁云.线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中发作的临床研究进展[J].中华神经科杂志,2007,40(11):775-776.
- [2] Iizuka T,Sakai F,Suzuki N,et al.Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome[J].Neurology,2002,59(6):816-824.
- [3] Bruce A,Robert K,et al.Chronical treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate[J].Molecular genetics and metabolism, 2004,83(1):138.
- [4] 周君霞,张淑芳,逯军.少儿MELAS综合征临床、影像、病理和基因分析[J].实用医学杂志,2013,29(20):3382-3384.
- [5] Iizuka T,Sakai F.Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS:analysis of neurovascular cellular mechanisms[J].Curr Neurovasc Res,2005,2(1):29-45.
- [6] Kaufmann P,Shungu DC,Sano MC,et al.Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS[J].Neurology,2004,62(8):1297-1302.
- [7] 吴洵昶,朱国行,王晋扬,等.以癫痫持续状态起病的线粒体脑肌病合并乳酸血症与脑卒中样发作的临床特征分析[J].中国临床神经科学,2012,20(1):37-42.

收稿日期:2014-06-11 编辑:史金端

(上接第994页)

- [3] Guttman JA, Li Y, Wickham ME, et al. Attaching and effacing pathogen-induced tight junction disruption *in vivo* [J]. Cell Microbiol, 2006, 8(4):634-645.
- [4] Luo W, Donnenberg MS. Analysis of the function of enteropathogenic *Escherichia coli* EspB by random mutagenesis[J]. Infect Immun, 2006, 74(2):810-820.
- [5] Hartland EL, Daniell SJ, Delahay RM, et al. The type III protein translocation system of enteropathogenic *Escherichia coli* involves EspA-EspB protein interactions[J]. Mol Microbiol, 2000, 35(6):1483-1492.
- [6] Singh MP1, Shaw RK, Knutton S, et al. Identification of amino acid residues within the N-terminal domain of EspA that play a role in EspA filament biogenesis and function[J]. J Bacteriol, 2008, 190(6):2221-2226.
- [7] La Ragione RM1, Patel S, Maddison B, et al. Recombinant anti-EspA antibodies block *Escherichia coli* O157:H7-induced attaching and effacing lesions in vitro[J]. Microbes Infect,2006,8(2):426-433.
- [8] Kühne SA1, Hawes WS, La Ragione RM, et al. Isolation of recombinant antibodies against EspA and intimin of *Escherichia coli* O157:H7[J]. J Clin Microbiol,2004,42(7):2966-2976.
- [9] Yu Zhijian, Huang Zhen, Sao Chongwen, et al. Oral immunization of mice using *Bifidobacterium longum* expressing VP1 protein from enterovirus 71[J]. Arch Virol. 2013;158(5):1071-1077.
- [10] Fujimori M, Amano J, Taniguchi S. The genus *Bifidobacterium* for cancer gene therapy[J].Curr Opin Drug Discov Devel,2002, 5:200-203.

收稿日期:2014-04-16 编辑:符式刚