

线粒体脑肌病伴乳酸性酸中毒和中风样发作综合征 1 例报道

陈美蓉¹, 孙 翀², 刘晓红¹

(1. 上海市普陀区人民医院神经内科, 上海 200060; 2. 复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040)

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome: a case report

Chen Meirong¹, Sun Chong², Liu Xiaohong¹

(1. Department of Neurology, The People's Hospital of Putuo District of Shanghai;

2. Department of Neurology, Shanghai Fudan University Affiliated Huashan Hospital)

【中图分类号】R743.9

【文献标志码】B

【收稿日期】2020-05-04

线粒体脑肌病伴乳酸性酸中毒和中风样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)综合征是最常见的线粒体脑肌病临床表现类型之一,是主要由线粒体 DNA 突变导致的线粒体结构或者功能异常引起的母系遗传性疾病^[1]。首次关于该病特征性描述是在 1975 年^[2]。其临床表现以线粒体肌病、中风样发作的脑病、癫痫、痴呆和乳酸酸中毒为特点,常合并早期发育正常但身材矮小、耳聋、视力障碍、糖尿病。本文回顾 1 例成人起病的线粒体脑肌病患者临床资料,探讨线粒体脑肌病认知功能障碍特点。

1 病例资料

患者,男,37 岁,右利手,主诉“反应迟钝伴精神行为异常 1 周余”。此次发病前 1 个月余曾有左侧上肢乏力阵发性不自主抖动发作,经头颅 MR 分析、肌电图、基因检测,诊断为 MELAS,给予精氨酸、营养神经、保护线粒体、抗癫痫治疗后,逐渐趋于缓解。此次就诊前 1 周开始出现反应迟钝,伴精神行为异常,时常自言自语,对答不切题,重复做一个动作,生活不能自理,无肢体乏力加重,无肢体不自主抖动,无意识丧失及抽搐。既往史:2007 年腹泻后出现意识障碍伴四肢抽搐,诊断“继发性癫痫,病毒性脑炎”,经治疗后遗留癫痫发作后遗症,长期服用卡马西平控制癫痫,2010 至 2018 年未再发作。否认其他慢性病史及手术外伤史。出生顺产,幼时发育正常,儿时体育成绩差,运动不耐受,跑步后双小腿酸痛,

学习成绩尚可,中专毕业,正常工作(非体力劳动)。否认吸烟、嗜酒史。家族史:其外公外婆近亲结婚(表兄妹),卒因不详。母亲已故,生前 40 岁卒中史、癫痫、精神行为异常、脑萎缩;患者一个姨妈早逝,卒因不详;另一个姨妈患有高度近视、心脏病(具体不详);患者一个舅舅健康。患者所有表姐妹均体健(无表兄弟)。神经科体格检查:身材矮小,神志清楚,反应迟钝,对答不切题,口齿尚清晰,仅能回答自己姓名,时间空间定向检查无作答,双眼球可跟踪活动,双眼内收不到位,均露白约 2 mm,双瞳孔等大等圆,对光反应灵敏,无眼震,无双侧凝视,双侧额纹对称,双侧鼻唇沟对称,伸舌不合作,掌颌反射阴性,四肢肌张力不配合,无明显强直,肌力检查不合作,双上肢抓握力基本正常,双下肢上抬可,四肢腱反射(+),双侧巴氏征未引出。感觉共济运动查体不合作,查体过程中反复躺下,坐起,自言自语(少部分句子可被理解)。实验室检查:血乳酸 2.9 mmol/L(晨起空腹静息状态),血常规正常,肝肾功能正常,电解质:血钠 131.9 mmol/L,随机血糖 6.56 mmol/L,肌酸激酶 343 U/L,肌酸激酶 MB22 U/L,肌红蛋白 92.1 ng/mL,血沉 16 mm/h,类风湿因子正常,自身免疫指标全套正常,尿常规:比重 1.005。脑电图:中到重度异常脑电;动态脑电图:θ 波增多;肌电图:轻度肌源性损害;头颅 MRI:右侧顶叶局部脑回样异常信号,急性或亚急性脑梗死可能,左侧额叶、颞叶部分脑回似见 Flair 信号增高,缺血缺氧性改变可能,轻度脑萎缩(图 1A、B、C)。血液线粒体基因组全长精选基因包检测:m.3243A>G 致病突变,负荷为 7.4%(该基因包检测区间包括线粒体基因组全长,基因名称为 tRNA Leu1,总共含有 16 569 个碱基,平均覆盖深度(5 260 ± 1 086)X,大于 10X 覆盖区间占 100%,大于 20X 覆盖区间占 100%)。治疗:精氨酸、依达拉奉、辅酶 Q₁₀、艾地苯醌、维生素 E、维生素 B₁、叶酸、镇静等对症处理。转归:反应迟钝及精神行为异常有所好转,仍有阵发性左侧肢体抽搐,偶有全面大发作。1 年后(2019 年 7 月)、2 年后(2020 年 6 月)随访,仍有

作者介绍:陈美蓉,Email:merofish@163.com,

研究方向:认知功能障碍。

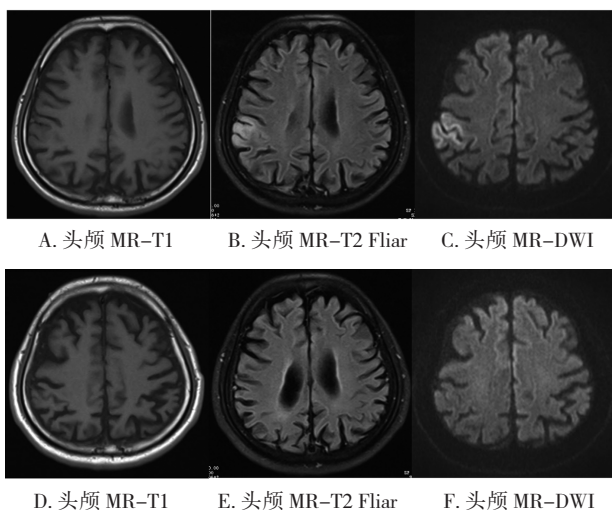
通信作者:刘晓红,Email:lxhome12@hotmail.com。

基金项目:江苏大学临床医学科技发展基金资助项目(编号:2019jd014)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210111.1340.006.html

(2021-01-12)

认知功能障碍、反应迟钝及记忆障碍,一般交流无障碍,简单生活可自理,无法回归工作。2019 复查头颅 MRI(图 1D、E、F)及 MoCA-B:17/30 分,其中执行功能 0/1 分,流畅性 1/2 分,定向 6/6 分,计算 0/3 分,抽象 2/3 分,延迟回忆 0/5 分,视知觉 1/3 分,命名 4/4 分,注意 3/3 分。2020 年 6 月随访认知功能:MMSE:25/30 分,MoCA:16/30 分,其中执行功能 0/1 分,流畅性 0/2 分,定向 6/6 分,计算 1/3 分,抽象 2/3 分,延迟回忆 1/5 分,视知觉 1/3 分,命名 4/4 分,注意 1/3 分。Stroop 色词测验:Stroop-A:正确数 42/50,耗时 75 s,Stroop-B:正确数 41/50,耗时 120 s,Stroop-C:正确数 35/50,耗时 178 s。波士顿命名测验:15/30 分。汉语词语阅读测验:单字正确数 30/50,双字词语 40/50。连线测验、Rey-O 复杂图形模仿及回忆测验无法完成。时隔 1 年,都是在间歇期做的神经心理学测试,患者的 MoCA 分数下降并不明显,MoCA 量表中的各个分测验分数分布大致相同;体现执行功能、延迟回忆、计算及视知觉的测验得分均较差。



注:A、B、C 为 2018 年 6 月卒中样发作期头颅 MR 表现:MR-T2 Flair 及 DWI 序列显示右侧额顶叶脑回高信号,D、E、F 为 2019 年 7 月间歇期头颅 MR 表现:广泛脑萎缩,各序列均未显示局灶性病灶

图 1 患者卒中样发作期及间歇期头颅 MR 表现

2 讨论

MELAS 综合征是最常见的线粒体脑肌病临床类型,发病率为(10~16)/10 万^[3]。患者平均起病年龄为 10~40 岁,卒中样发作是该病核心症状,认知障碍也是其常见临床症状^[4]。目前多数研究和病例报道认为患者认知功能障碍主要为局部性的认知领域损害而不是整体认知障碍^[5],如记忆障碍、语言障碍、视空间结构能力障碍、执行功能障碍,还有极少病例报道急性听觉失认症等^[6-7]。目前对于线粒体脑肌病患者的认知神经心理学模式及其是如何随着疾病的进展发生变化的仍然知之甚少。

患者认知功能水平取决于患者病前认知水平及疾病发作所导致的大脑损伤情况。有研究发现患者发病前存在轻、

中度认知功能障碍,但在言语理解、知觉推理、工作记忆、加工速度、记忆提取等不同领域均有较大程度的认知功能损害^[8]。MELAS 认知障碍的患病率从 0%~90%不等,这取决于基因型和疾病的阶段^[9-11]。不到 10%的患者出现发育迟缓的初始症状,10%~24%的患者出现意识障碍,50%~74%的患者表现为学习障碍或记忆障碍,大于 90%的患者患有痴呆症^[1]。虽然没有特征性的神经心理模式,但从报道中总结发现受损害率较高的认知领域是记忆和语言。已有研究及病例报道使用 SPECT、PET、MRS 提示 MELAS 神经心理学特征和大脑特定部位损害有关^[7,12-14],但也有研究发现有些患者即使没有明显的脑影像学异常依然存在认知障碍甚至痴呆,认知障碍严重程度可能和基因突变载量、脑脊液乳酸水平水平相关^[15]。有的患者可能会从最初的局灶性认知障碍下降到痴呆症,与中风事件并没有很强的相关性,其中机制仍然是推测的。

相比于其他临床表现类型的线粒体脑肌病患者,MELAS 患者显然存在更明显的认知障碍,而且多数患者表现出明显的执行功能障碍、记忆障碍和视空间结构能力障碍^[16]。这些领域的认知水平变化和 MRI 影像学显示的病灶范围,日常生活中的障碍(临床量表)与纽卡斯尔线粒体疾病成人量表(Newcastle mitochondrial disease adult scale,NMDAS)的高分之间存在显著相关性^[17]。但目前仍没有系统性地报道 MELAS 存在特征性的神经心理模式,各个研究及报道采用的认知评定工具也有差异。韦氏智力/记忆量表和含有记忆测验、连线测验及复杂记忆图形测验的成套神经心理学测验量表是常用的工具^[5]。本文报道的患者采用蒙特利尔认知评估量表基础版 MoCA-B(中文版)、MMSE、成套神经心理学测验随访其认知功能。该患者总体认知损害在 1~2 年间歇期的变化不明显。MoCA-B 和 MMSE 同时进行的检测得分相差较明显,MMSE 提示患者存在轻度总体认知损害,但 MoCA-B 提示患者不仅存在较明显的总体认知损害,还存在多领域认知损害,其中以执行功能、延迟回忆及视知觉功能损害尤其显著,这和成套神经心理学测中的数字符号转换、复杂图形模仿和回忆以及连线测验无法完成表现一致。患者保留一定的即刻回忆、言语、定向、计算、抽象、命名和注意能力,语言和注意力的保留和多数研究结果不同。

虽然额叶是管理执行功能的经典脑区,MELAS 患者均出现执行功能障碍,但有的研究中并没有直接观察到额叶有影像学异常表现。言语和非言语短期记忆和执行功能的损害可能归因于基底神经节和相关额叶结构的功能障碍^[17]。执行功能障碍可能是由于决策速度较慢造成的。当其他疾病特异性因素保持稳定时,认知下降似乎很慢,而且在短期内不太可能严重恶化^[18]。这例患者随访观察过程也符合该推论。

因为 MELAS 患者有一部分存在智力发育迟滞,大部分存在病前轻度到中度认知障碍,所以在对患者进行认知功能评估时需要考虑其病前认知水平。Moore 在他们的研究中使用韦氏成人阅读测验作为病前认知评估量表,并发现这可以成为有效的 MELAS 患者认知水平下降的预测因子^[14]。词汇知识和阅读发音技能作为“保留智力”的一部分,与发病前智力拥有很高的关联性,因此被不少学者用作发病前智力的评估方法^[19]。笔者之前也曾做过一小样本研究发现汉语词语

阅读测验可以作为轻中度痴呆患者病前智力评估量表,但这类测验容易受到局部病灶导致的失语、失读影响^[20]。

MELAS 目前尚无特效治疗,其认知功能的改善性治疗依赖对患者个体的综合管理治疗而免于急剧下降。已有研究发现,通过运动耐力训练以及认知康复训练可提高患者神经肌肉线粒体功能,改善患者认知^[21-23]。临床上使用 MoCA-B 作为国际通用的认知功能筛查量表,具有良好的可行性^[24-25]。

综合各类文献及本例患者认知表现可得,MELAS 患者在视觉空间功能、记忆力和执行功能等方面面临着很明显的认知障碍(但不限于此)。然而认知功能障碍模式和进展还没有完全了解。鉴于认知功能状态很大程度上影响患者生存质量,应该对临床表征明显的患者使用综合的、系统的检测方法,针对认知功能不同领域进行评估,加强研究并用以指导其康复。

参 考 文 献

- [1] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, et al. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1/2): 4-12.
- [2] Shapira Y, Cederbaum SD, Cancilla PA, et al. Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate acidemia[J]. *Neurology*, 1975, 25(7): 614-621.
- [3] Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 106(1): 94-101.
- [4] Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, et al. When should MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis?[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(11): 959-967.
- [5] Moore HL, Blain AP, Turnbull DM, et al. Systematic review of cognitive deficits in adult mitochondrial disease[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1): 3-17.
- [6] Miceli G, Conti G, Cianfoni A, et al. Acute auditory agnosia as the presenting hearing disorder in MELAS[J]. *Neurol Sci*, 2008, 29(6): 459-462.
- [7] 张志坚, 朱明万, 谢宝君, 等. 急性听觉失认症与线粒体脑肌病[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2017, 25(6): 571-574.
- [8] Zhang ZJ, Zhu MW, Xie BJ, et al. Acute auditory agnosia result from MELAS syndromel[J]. *J Audiol Speech Pathol*, 2017, 25(6): 571-574.
- [9] Moore HL, Kelly T, Bright A, et al. Cognitive deficits in adult m.3243A>G- and m.8344A>G-related mitochondrial disease: importance of correcting for baseline intellectual ability[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(5): 826-836.
- [10] Horvath R, Hudson G, Ferrari G, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 7): 1674-1684.
- [11] Hamman SR, Sweeney MG, Brockington M, et al. The mitochondrial DNA transfer RNA(Lys)A:>G(8344) mutation and the syndrome of myoclonic epilepsy with ragged red fibres(MERRF). Relationship of clinical phenotype to proportion of mutant mitochondrial DNA[J]. *Brain*, 1993, 116(Pt 3): 617-632.
- [12] Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, et al. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes[J]. *Brain*, 1997, 120(Pt 10): 1713-1721.
- [13] Turconi AC, Benti R, Castelli E, et al. Focal cognitive impairment in mitochondrial encephalomyopathies: a neuropsychological and neuroimaging study[J]. *J Neurol Sci*, 1999, 170(1): 57-63.
- [14] Shishido F, Uemura K, Inugami A, et al. Cerebral oxygen and glucose metabolism and blood flow in mitochondrial encephalomyopathy: a PET study[J]. *Neuroradiology*, 1996, 38(2): 102-107.
- [15] Watanabe Y, Hashikawa K, Moriwaki H, et al. SPECT findings in mitochondrial encephalomyopathy[J]. *J Nucl Med*, 1998, 39(6): 961-964.
- [16] Kaufmann P, Shungu DC, Sano MC, et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS[J]. *Neurology*, 2004, 62(8): 1297-1302.
- [17] Lang CJ, Brenner P, Heub D, et al. Neuropsychological status of mitochondrial encephalomyopathies[J]. *Eur J Neurol*, 1995, 2(3): 171-176.
- [18] Finsterer J. Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders (mitochondrial dementia)[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 272(1/2): 20-33.
- [19] Kraya T, Neumann L, Paelecke-Habermann Y, et al. Cognitive impairment, clinical severity and MRI changes in MELAS syndrome[J]. *Mitochondrion*, 2019, 44: 53-57.
- [20] 邹 扬, 陈美蓉, 任汝静, 等. 认知功能障碍患者病前智力评价[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(9): 636-639.
- [21] Zou Y, Chen MR, Ren RJ, et al. Evaluation of premorbid intelligence in patients with cognitive impairment[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2016, 16(9): 636-639.
- [22] 陈美蓉, 郭起浩, 洪 震. 汉语词语阅读测验的应用研究[J]. *中国行为医学科学*, 2008, 17(7): 656-657.
- [23] Chen MR, Guo QH, Hong Z. A Study for drawing up the Chinese words reading test and trying to use[J]. *Chin J Behav Med Sci*, 2008, 17(7): 656-657.
- [24] Venturelli M, Villa F, Ruzzante F, et al. Neuromuscular and muscle metabolic functions in MELAS before and after resistance training: a case study[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 503.
- [25] de Luca R, Russo M, Leonardi S, et al. Advances in the treatment of MELAS syndrome: could cognitive rehabilitation have a role?[J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2016, 23(1): 61-64.
- [26] Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9): 3316-3321.
- [27] Guo QH. Montreal cognitive assessment basic. (copyright: Z. Nasreddine MD, Chinese version, August 01, 2015). <http://www.mocatest.org>.
- [28] Chen KL, Xu Y, Chu AQ, et al. Validation of the Chinese version of Montreal cognitive assessment basic for screening mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(12): e285-e290.

(责任编辑: 冉明会)