

儿童线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 1 例报告

李红玉, 龙丹

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.036

【中图分类号】 R725.9 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1664-04

线粒体脑肌病 (mitochondrial encephalomyopathy, ME) 是一种由机体内的线粒体和(或)细胞核 DNA 基因突变, 导致线粒体结构和(或)功能障碍, 致使多系统器官细胞能量供应障碍的遗传代谢性疾病, 常以大脑和肌肉受累而表现出相应症状。线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 (mitochondrial encephalomyopathy with hyperprolactinemia and stroke like attack syndrome, MELAS) 是 ME 中最常见的一种类型, 发病率约为 1/6 000, 临床常因早期症状不典型而漏诊误诊^[1]。MELAS 综合征多为青少年起病, 主要表现包括头痛、惊厥、癫痫样发作、卒中样发作、血乳酸升高、肌肉疲劳、智能水平降低、身材矮小及听力视力下降等^[2]。MELAS 综合征为少见的遗传代谢性疾病, 但临床一线的儿科医生对此尚认识不足, 容易误诊漏诊。本文报告 1 例 MELAS 患儿的诊断及治疗情况, 以期提高对此病的认识, 现报道如下。

1 病例

患儿, 男, 13 岁, 四川籍, 汉族。因“头痛 3 d, 加重 1 d”入院。无明显诱因出现头痛, 以前额为主, 阵发性胀痛, 不易忍受, 进行性加剧, 病初有非喷射状呕吐 2 次, 不伴发热、抽搐及意识障碍等其他不适症状。在当地医院就诊时头颅 CT 示右侧枕、顶、颞叶可见大片低密度影, 考虑脑梗死。患儿从小行动慢, 不喜运动, 体格发育明显落后, 从 3 岁起身高、体质量低于同龄正常儿童, 7 岁时智力评残 4 级, 在校学

习能力及成绩差 (30 ~ 40 分), 但可与人正常交流, 否认其他系统疾病史。其母亲系云南人, 患儿母亲、外公、舅舅均有行动慢、不喜运动等类似表现, 患儿父亲有肺结核病史。体格检查: 体温 36.7 °C, 心率 105 次/min, 呼吸频率 27 次/min, 血压 93/62 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa), 体质量 18.4 kg, 身高 127 cm, 头围 51.5 cm, 胸围 52 cm, 腹围 50 cm; 神清, 营养发育差, 重度营养不良貌, 皮肤黝黑, 沿背部中线毛发多, 精神反应欠佳, 对答切题, 头颅外观未见明显异常; 颈软, 左侧眼裂较右侧稍小, 但做睁眼动作时可上抬至右眼裂水平, 眼球可自如活动, 双侧瞳孔约 3 mm, 等大形圆, 对光反射灵敏; 右上肢肌力约 IV 级, 左上肢 V 级, 双下肢均 V 级, 四肢肌张力尚可, 双侧膝反射阳性, 脑膜刺激征及双侧病理征均阴性, 痛温觉等查体不配合, 但疼痛刺激后肢体有躲避。实验室检验: 血常规白细胞 (WBC) $11.51 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 (N) 64.6%, 淋巴细胞 (L) 20.8%, 血红蛋白 (Hb) 110 g/L, 血小板 (PLT) $151 \times 10^9/L$; 肌酸肌酶 (CK) 261 U/L, 肌酸肌酶同工酶 (CK-MB) 34 U/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 302 U/L; 肝肾功能、电解质、C 反应蛋白 (CRP)、输血前系列及凝血常规均未见明显异常。血脂、免疫球蛋白、甲状腺功能、抗可溶性抗原 (ENA) 多肽抗体谱 (ANA、dsDNA、ENA 及中性粒细胞胞浆抗体等) 均未见明显异常。脑脊液常规无异常, 脑脊液 WBC $4 \times 10^6/L$, 单核细胞比例 50%, 多核细胞比例 50%; 脑脊液生化示蛋白定量 29.7 mg/dl, 葡萄糖 3.6 mmol/L, 氯化物测定 114.9 mmol/L, 腺苷脱氨酶 0.1 U/L; 脑脊液涂片无异常发现。多次查血气分析乳酸在 3.1 ~ 6.7 mmol/L。影像学检查: 心电图示窦性心律, 预激, 电轴右偏。心脏彩超未见异常。脑电

作者单位: 643000 四川省自贡, 自贡市第一人民医院

通信作者: 李红玉, Email: 835163705@qq.com

图示异常青少年脑电图,基本背景活动慢化,右侧中央、顶、枕及颞区为著,以慢波为主,左侧枕区低中波幅7~8 Hz混合活动,夹杂少量低幅快波。CT检查示双侧基底节区见对称性斑状钙化影,右侧脑室后角受压,右侧顶叶枕叶颞叶见大片状密度减低影,边界不清。颅脑MRI、CTA、MRV及基因检测结果见封三图3、图1~2、表1。

入院后予腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)、辅酶A、辅酶Q10、维生素B₆及甘露醇等治疗,患儿头痛稍有好转,后家属要求转上级医院进一步诊治。重庆市儿童医院神经内科予鸡尾酒疗法(辅酶Q10、精氨酸、左卡尼汀、多种维生素及果糖等)治疗13 d,头痛消失后出院,主要考虑为“MELAS、重度蛋白质能量营养不良、预激综合征、双侧感音性耳聋”。

2 讨论

ME为遗传代谢性疾病,其中MELAS以母系遗传

更为多见,可于任何年龄发病,但多数为儿童期^[3]。相对于成人而言,MELAS患儿的mtDNA突变比例更高,疾病进展也更快,且死亡率也更高。有研究通过总结临床特征后指出青少年儿童若头颅影像学检查发现了局限在大脑皮质的脑卒中样病灶,则提示MELAS综合征的可能^[4],再结合其他特征如头痛、肌无力、神经性耳聋及身材矮小等,就可考虑MELAS,而mtDNA基因检测和肌肉活检可为确诊提供重要依据。研究指出,MELAS是一种渐进的神经退行性疾病,若得不到及时治疗则易导致患儿出现认知功能障碍、残疾,甚至死亡^[5]。

MELAS的发病年龄和临床表现可呈多样性,既可以呈现为常见的偏头痛、精神异常、肌无力、脑卒中样发作及癫痫等,也可以合并视力下降、听力障碍、发育迟缓和心脏疾病等^[6-7]。本例患儿13岁,有头痛、身材矮小、可疑肌无力、神经性耳聋及母系家族可疑病史(患儿母亲、外公、舅舅均表现为行动慢、



注:CTA示右侧颞顶枕叶区小血管影较对侧明显增多,双侧大脑前、中、后动脉主干及分支清晰显示,管腔通畅,管壁光滑,未见充盈缺损及局限性膨大征象。双侧椎动脉、基底动脉及双侧颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉未见异常

图1 颅内及颈部动脉 CTA



注:MRV示双侧乙状窦及横窦不对称且信号不均匀,右侧较左侧略增粗,未见明显充盈缺损改变,直窦、窦汇及上矢状窦未见明显异常信号

图2 颅脑 MRV

表1 基因检测

基因名称	OMIM 编号	遗传方式	HG19 位置	转录本	基因区	核苷酸与氨基酸改变	合子状态	人群频率	ACMG 变异分类	相关疾病/文献	来源
MT-TL1	590050	母系	chr: M3243	NC_012920	LRN1	m.3243A > G	63.0%	—	1类-致病突变	线粒体肌病,糖尿病,耳聋 线粒体脑肌病/高乳酸血症/卒中(MELAS)	—

注:基因检测(嘉检医学)示检测到与临床表现相关的罕见变异;检测到 m.3243A > G 致病突变,其负荷为 63.0%

不喜运动),临床特征与 MELAS 基本符合。2014 年发布的线粒体病评估与诊断专家共识推荐建议,应进行的检验有血液、尿液和脑脊液生化等;同时其他检查也有助于确定多系统受累程度或排除鉴别诊断中的其他疾病,包括肾功能、心电图、影像学检查、心电图、肌肉活检、超声心动图、脑电图检查及运动试验等^[8]。本例患儿多次查血乳酸均升高,符合 MELAS 的特征,同时 CK 稍升高,肝肾功能、电解质、血脂、免疫球蛋白、甲状腺功能、血糖、ENA 多肽抗体谱、中性粒细胞胞浆抗体及脑脊液常规生化检查等未见明显异常,但受限于条件,未能检测丙酮酸、氨基酸及尿有机酸等水平。本例患儿的心脏彩超未见明显异常,心电图发现预激波,推测可能有既往的预激综合征病史,也很可能就是 ME 的临床表现,这体现了对 MELAS 综合征患者进行心电图检查的合理性。心脏是 MELAS 综合征较常见累及的器官,其损害包括心肌损害和心脏传导障碍^[9]。本例患儿虽然没有癫痫等临床表现,但其脑电图检查却有提示异常青少年脑电图,基本背景活动慢化,右侧中央、顶、枕及颞区为著,以慢波为主,左侧枕区低中波幅 7~8 Hz 混合活动,夹杂少量低幅快波。这说明了疑似 MELAS 综合征患者,即使其无癫痫等表现,脑电图检查仍有一定的意义。MELAS 患者的癫痫波在非卒中样发作期中同样常见,枕部为显著的周期性偏侧痫样放电(PLED),对于线粒体脑肌病的诊断及鉴别诊断有提示作用^[10]。MELAS 患者的影像学表现虽可类似急性脑梗死,但病变部位并不符合脑血管分布,磁共振血管造影无明显血管狭窄^[11]。本例患儿的颅脑 MRI、CTA 及 MRV 检查结果也符合有关文献的报告。MELAS 患者急性期病变部位显示最敏感的序列为 DWI 及 T₂液体衰减反转恢复(FLAIR)序列,其病变区域的水肿信号在 T₁WI 呈现为低信号,在 T₂WI 呈现高信号,ADC 值则会随着患者所处的疾病不同时期而呈交替性变化^[12]。故对于多数条件有限的基层或综合医院儿科医生而言,更需要明白的是 ME 头颅影像学表现虽然可以呈多样性,但 MELAS 综合征患儿常常表现为与脑血管分布不相应的脑软化灶,病变范围广泛,以后部半球大脑皮层(枕部)多见。并一定要结合患儿病史特征及疾病发病的时程来判断,切不可轻易就下“脑梗死”的结

论。同时,须重视肌肉活检组织病理对儿童 MELAS 的诊断价值,因为部分 MELAS 患儿的基因检查可能无法发现致病变异,或鉴别诊断时需要除外是否存在其他肌肉性疾病,但仍需要考虑到个别患者肌肉病理检查也可能无显著改变^[13]。本例患儿基因检测提示检测到 m.3243A > G 致病突变,其负荷为 63.0%,支持其 MELAS 综合征的诊断,但遗憾的是本例患儿没有完成肌肉活检,病理情况不明;其父母已离异,母系亲属也没有做相关的遗传病谱系分析。

ME 尚无确切药物或技术可以根治,目前主要是对症治疗,根据神经系统损害程度及受累范围进行有关呼吸衰竭、癫痫发作、视力听力及认知等干预处理。补充精氨酸已作为治疗 MELAS 患者的一种有效策略被逐渐认可,它既可以在脑卒中样发作的急性阶段输注,也可每日口服^[14-15]。而其他药物如 B 族维生素、维生素 E、辅酶 Q10、肌酸、左卡尼汀及叶酸等相对无害,也常常作为“鸡尾酒”疗法得到应用。此外,运动可能对线粒体病有益,基因疗法正在探索之中。本例患儿在重庆市儿童医院经鸡尾酒疗法、精氨酸等治疗后好转,也证实了此类治疗方案有效,不过目前国内尚缺乏儿童 MELAS 患者精氨酸用法用量上的相关详细资料,还需进一步研究。

综上所述,ME 临床相对罕见,儿科医生对此认识不足,需要增强医生对此病的认识并尽早诊断,最优的综合治疗方案也有待更多的循证证据来总结和支持。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 柯晓煜,龚燕梅,李晗宇,等.儿童线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 1 例报道并文献复习[J].卒中与神经疾病,2019,26(2):235-236.
- [2] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组,中华医学会神经病学分会心电图与临床神经生理学组.中国神经系统线粒体病的诊治指南[J].中华神经科杂志,2015,48(12):1045-1051.
- [3] 胡璐,逯军.11 个儿童线粒体脑肌病家系的临床分析[J].中国热带医学,2023,23(3):227-233.
- [4] 吴世陶,刘恒方,刘方,等.线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作患儿临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(24):1884-1888.
- [5] 林蓓蓓,张烨安,苏娜娜,等.儿童线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的临床特点[J].中国小儿急救医学,2022,29(12):989-993.
- [6] YATSUGA S, POVALKO N, NISHIOKA J, et al. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan[J].

- Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(5): 619-624.
- [7] 卓木清,李小品,彭炳蔚,等.儿童线粒体脑肌病临床特点分析[J].临床儿科杂志,2023,41(9):661-667.
- [8] PARIKH S, GOLDSTEIN A, KOENIG M K, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: A consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. Genet Med, 2015, 17(9): 689-701.
- [9] HSU Y R, YOGASUNDARAM H, PARAJULI N, et al. MELAS syndrome and cardiomyopathy: Linking mitochondrial function to heart failure pathogenesis[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(1): 103-116.
- [10] 张晓,王朝霞,刘凤君,等.线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的癫痫发作及脑电图特点分析[J].中华神经科杂志,2014,47(5): 336-340.
- [11] 赵丹华,王朝霞,于磊,等.线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征患者的脑磁共振成像改变动态演变规律[J].中华神经科杂志,2014,47(4):229-231.
- [12] 时雅辉,赵建华,宋金玲,等.线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的临床和磁共振灌注加权成像特点[J].中华医学杂志,2016, 96(37):2969-2972.
- [13] 北京医学会罕见病分会,北京医学会神经内科分会神经肌肉病学组,中国线粒体病协作组.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): 171-178.
- [14] EL-HATTAB A W, EMRICK L T, HSU J W, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation[J]. Mol Genet Metab, 2016, 117(4): 407-412.
- [15] 李硕权.盐酸精氨酸注射液用于 MELAS 综合征的探讨[J].健康管理,2021(16):279.

收稿日期:2024-08-15

(本文编辑:吴迪汉)

原发性前列腺尿路上皮癌 1 例报告并文献复习

张美琪,陈银姣,黎明煌,刘京城,姚明,肖友平

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.037

【中图分类号】 R737.25 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1667-03

前列腺癌是全球男性中最常见的恶性肿瘤之一,在泌尿系肿瘤的发病率上居首位,并且在癌症特异性死亡率中位于第 5 位^[1-2]。腺癌是前列腺癌中最常见的病理类型,而原发性前列腺尿路上皮癌(primary urothelial carcinoma in the prostate, PUPC)是一种相对罕见的前列腺癌,在前列腺癌中的占比为 1%~4%。PUPC 起源于前列腺导管及前列腺尿道,是一种极其罕见的前列腺恶性肿瘤,且与腺癌相比更具侵袭性,预后较差^[3]。该疾病多发于中老年男性,平均发病年龄 54 岁,临床表现与前列腺增生、前列腺腺癌等疾病所表现相似,主要为膀胱刺激症状、血尿及排尿困难等^[4]。本文回顾性分析贵州中医药大学第二附属医院泌尿外科收治的 1 例 PUPC 患者的临床资料,并进行文献复习,现报道如下。

1 病例

患者男性,72 岁,因“进行性排尿困难 1 年余,加重 2 d”于 2023 年 6 月 26 日入院。入院后完善相关检查,直肠指诊:经直肠扪及前列腺如鸡蛋大小,质地略硬,无明显压痛,未触及明显结界,与周围组织不粘连,前列腺中央沟清,指套无染血。血清总前列腺特异性抗原(tPSA)0.40 μg/L,游离前列腺特异性抗原(fPSA)0.08 μg/L, fPSA/tPSA:0.20,均在正常范围。下腹部+盆腔 CT:前列腺密度不均,建议 MRI 检查。前列腺 MRI 可见膀胱充盈可,壁厚均匀,内见导尿管影。前列腺体积明显增大,信号不均匀,外周带见斑片状等 T₁ 短 T₂ 信号,范围约 13 mm×14 mm,边界尚清, DWI 上呈高信号, ADC 信号减低。双侧精囊腺未见明显异常(封三图 4),盆腔内见片状长 T₂ 信号,前列腺外周带病变,考虑前列腺癌,建议穿刺。随后完善前列腺穿刺活检术,术后病理结果为:(右外下)结合免疫组化标记考虑为 PUPC,加做免疫组化结果:GATA-3(+),CK5/6(-),CK7(+),CK20

基金项目:贵阳市科技计划项目(筑科合同[2019]9-4-34)

作者单位:550005 贵阳,贵州中医药大学(张美琪);贵州中医药大学第二附属医院(陈银姣、黎明煌、刘京城、姚明、肖友平)

通信作者:张美琪,Email:2538427520@qq.com