

## 线粒体脑病的白细胞电镜观察 1 例并文献复习

许东<sup>1</sup>, 赵海燕<sup>1</sup>, 张焱<sup>2</sup>, 马东明<sup>1</sup>, 齐明山<sup>1</sup>, 王文虎<sup>1</sup>, 胡治平<sup>3</sup>

1. 宁夏回族自治区人民医院(西北民族大学第一附属医院)脑血管疾病中心, 宁夏银川市 750001

2. 宁夏医科大学中心实验室电镜室, 宁夏银川市 750001

3. 中南大学湘雅二医院神经内科, 湖南省长沙市 410001

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.011

线粒体脑病是一组由线粒体结构功能异常导致的以脑组织受累为主的多系统疾病,为遗传、代谢相关性疾病。细胞核和(或)线粒体基因异常均可导致线粒体病的发生,虽然发病率极低,但其临床表现呈多样性,易误诊、漏诊。宁夏回族自治区人民医院脑血管疾病中心近来诊治 1 例线粒体脑病患者,对其外周白细胞线粒体进行了电镜观察,现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 现病史和既往病史

患者,男,28 岁,因“发作性抽搐、意识丧失 3 月,加重伴失明 1 周”入院。患者自 2015 年 8 月至 2015 年 11 月期间,因“发作性抽搐、意识障碍”多次在外院诊疗,逐渐出现视力下降、听力下降、头疼等症状,近 1 周症状加重,前来就诊。既往无高血压、糖尿病、心脏病病史。患者自幼身材较矮小、不善体育活动。育 1 子,体格健康。入院后患者头痛明显,频繁发作四肢抽搐,每次持续约数分钟。

### 1.2 神经系统查体

神志清楚,言语清晰,对答切题,右利手。记忆力、定向力、计算力、理解力正常。嗅觉正常,双眼无光感,眼底可见视乳头边界清楚、生理凹陷存在;眼球居中,眼球无突起或凹陷,各方向运动充分,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 3 mm,双侧直接、间接对光反射灵敏。粗测双侧听力下降。四肢肌容积、肌张力正常,肌力 5 级,双侧肢体关节位置

觉、振动觉正常,双侧腱反射亢进。双侧 Babinski 征、Chaddock 征阳性。

### 1.3 辅助检查

1.3.1 实验室检查 血乳酸:13.33 mmol/L;乳酸脱氢酶:323 U/L;肌酸激酶:1199 U/L。

1.3.2 脑脊液检查 脑脊液常规及生化未见异常。

1.3.3 脑电图检查 长程数字视频脑电图监测示中度异常脑电图、全导反复爆发不规则慢波及棘慢综合波。

1.3.4 肌电图检查 双上肢 SEP 示双侧 N20 潜伏期、波幅正常;双下肢 SEP 示双侧 P40 潜伏期正常,波幅下降;双侧胫前肌神经源性损害。

1.3.5 影像学检查 头颅 MRI(2015-08-17)示:右侧颞叶内侧异常信号,增强扫描未见明显强化。

头颅 MRI(2015-09-14)示:右侧颞叶及海马异常信号,小脑萎缩。

头颅 MRI(2015-11-20)示:双侧颞叶、半卵圆中心、左侧小脑片状稍长 T<sub>1</sub> 长 T<sub>2</sub> 信号;右侧顶、颞、枕叶皮质弥漫异常信号伴肿胀、双侧脑室扩大、脑萎缩。双侧桥臂缩小,小脑脑沟增宽,第四脑室扩张。

DWI 示:左颞叶及右侧颞叶可见片状稍高信号(图 1)。

颅脑波谱成像(MRS)示:右颞叶病变区 NAA 峰降低,NAA/Cr 降低,双乳酸峰升高(图 2)。

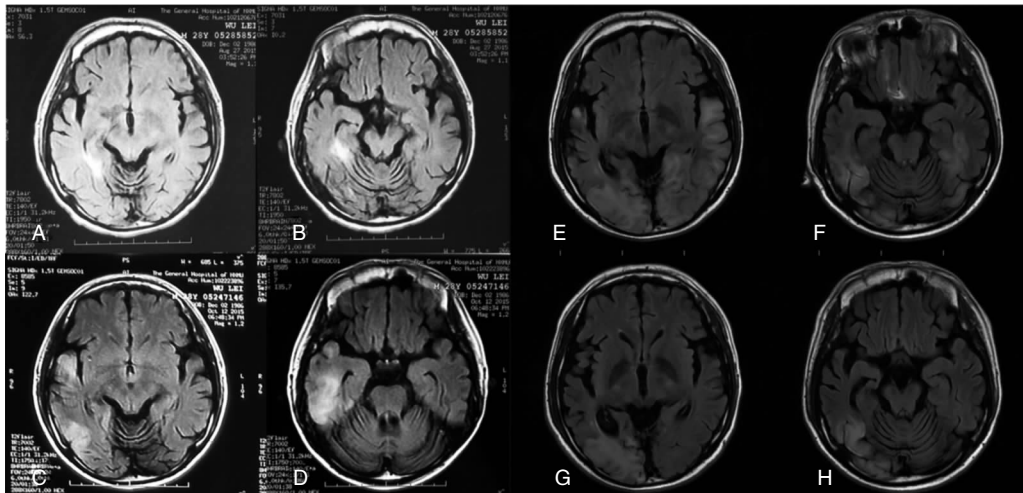


图1 患者颅脑MRI及T<sub>2</sub>FLAIR序列检查,图像显示病灶为分布在额叶、顶叶、枕叶广泛的T<sub>2</sub>FLAIR高信号,以皮质下白质为主,病变呈动态变化。A和B:时间为2015-08-11;C和D:时间为2015-09-17;E和F:时间为2015-11-10;G和H:时间为2015-12-20。

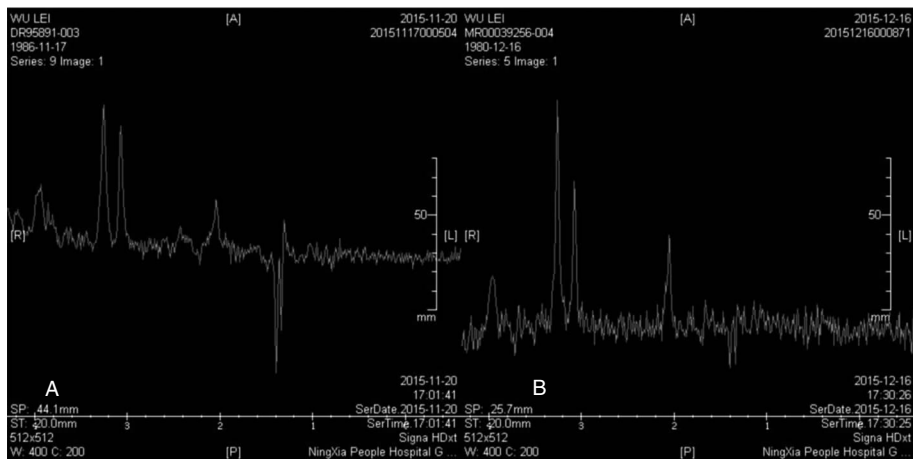


图2 磁共振波谱分析(MRS),右额叶病变区NAA峰降低,NAA/Cr降低,双乳酸峰升高。A:入院时;B:经治疗后。

1.3.6 基因检测 线粒体全基因测序提示A3243G位点突变。在DNMIL基因chr12:32890079, c.1560C>T位点还发生了杂合突变(图3)。

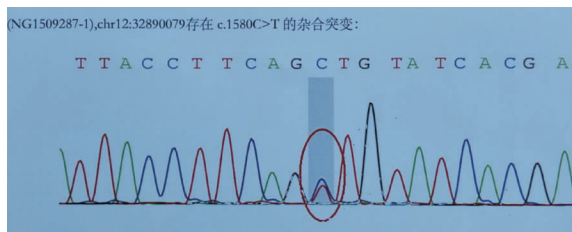


图3 线粒体全基因测序提示A3243G位点突变。DNMIL基因chr12:32890079, c.1560C>T位点发生杂合突变。

1.3.7 电镜观察 与正常同龄人对比发现,患者白细胞及细胞核形态大致正常,细胞膜及核膜完整,在细胞质中发现大量溶酶体及结构不清、膜结构不完整的线粒体(图4、图5)。

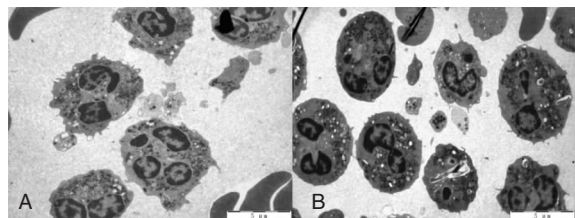


图4 扫描电镜观察(1000倍),两者大体形态无明显差别。A:正常对照白细胞;B:线粒体脑病白细胞。

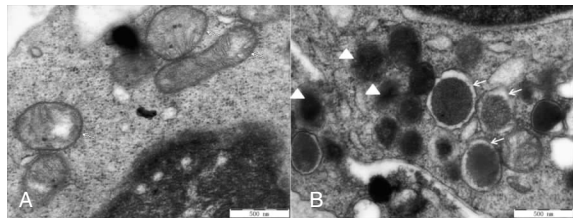


图 5 扫描电镜观察(10000 倍)。A: 正常对照白细胞线粒体形态正常、线粒体嵴及双层膜结构完整(红色箭头); B: 线粒体脑病患者细胞质中发现大量溶酶体(白色三角)和线粒体嵴及膜结构不完整(白色箭头)的线粒体。

#### 1.4 诊断与治疗

结合病史、临床特点、影像学表现、基因检测、电镜观察, 诊断为线粒体脑病。给予抗癫痫、促进线粒体有氧代谢、保护线粒体功能、辅酶 Q10 及补充 B 族维生素等支持治疗。

## 2 讨论

线粒体脑肌病是由线粒体结构或功能缺陷导致的以神经肌肉系统病变为主的多系统疾病, 是一种母系遗传病<sup>[1]</sup>, 是一组疾病的统称, 包括 Kearns-Sayer 综合征(KSS)、肌阵挛性癫痫伴肌肉蓬毛样红纤维(myoclonus with epilepsy with ragged red fibers, MERRF)和线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)<sup>[2]</sup>。该类患者多以脑卒中样发作和高乳酸血症为主要特点。患者可表现为一种典型的综合征, 也可以表现为几种综合征的叠加。常见表现有: 眼外肌瘫痪伴视网膜色素变性和(或)心脏传导阻滞、身材矮小、智力减退、神经性耳聋、头痛、小脑共济失调和肌阵挛性癫痫伴智能减退等。其中, MELAS 型则以卒中样发作为特点, 伴身材矮小、智能减退和神经性耳聋。影像学检查显示脑萎缩、基底节区钙化及类似多发性缺血性卒中的表现, 但不符合动脉分布规律。实验室检查主要呈现血清乳酸水平升高。mtDNA A3243G 位点基因突变是 MELAS 型最常见的致病性突变, 约见于 80% 的 MELAS 型患者。本例患者的外周血线粒体基因检测证实 A3243G 位点突变, 与多数文献报道一致<sup>[2]</sup>, 但本例基因检测还发现, 在 DNML 基因 chr12:32890079, c. 1560C > T

位点还发生了杂合突变。笔者查阅了近年来国内外相关文献, 均未发现 DNML 基因 chr12:32890079, c. 1560C > T 杂合突变在线粒体脑病中的报道<sup>[3, 4]</sup>, 我们认为该位点杂合突变进一步体现了线粒体疾病基因突变的异质性, 关于该基因位点突变在线粒体脑病中的作用值得进一步研究。

目前, 线粒体脑肌病尚无特效治疗方法, 一般为对症处理, 大剂量辅酶 Q10、生物素和 ATP 可能有所帮助, 排除脂肪酸代谢障碍者可给予左旋肉碱治疗, 丙酮酸脱氢酶缺陷致乳酸血症应限制碳水化合物的摄入, 以防止乳酸血症加重<sup>[5]</sup>, 进而导致脑卒中。预后与发病年龄有关, 婴儿早期发病病情常进展迅速, 少数病例可于发病后数周内死亡; 而青少年发病后生存 2 ~ 3 年或更长时间; 成年发病往往生存时间较长。

由于线粒体病的临床表现多样, 发病早期易与其他疾病相混淆, 基因检测虽较为可靠, 但费时较长。本研究在患者白细胞中发现了大量溶酶体和线粒体嵴结构不清、双层膜结构不完整的异常线粒体。因此, 我们认为, 对于发病早期、拟诊为线粒体脑病的病例, 可通过电镜观察外周血白细胞线粒体的变化来发现重要线索, 从而为确诊及治疗争取时间。

#### 参 考 文 献

- [1] 常凯杰, 马明明, 张晓辉, 等. 肢带型线粒体肌病一个家系的临床和病理特点研究. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(1): 22-26.
- [2] Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CS, et al. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? Arq Neuropsiquiatr, 2015, 73(11): 959-967.
- [3] Kolesnikov AA, Gerasimov ES. Diversity of mitochondrial genome organization. Biochemistry (Mosc), 2012, 77(13): 1424-1435.
- [4] Chinnery PF, Elliott HR, Hudson G, et al. Epigenetics, epidemiology, and mitochondrial DNA diseases. Int J Epidemiol, 2012, 41(1): 177-187.
- [5] Douglas S. Kerr Review of clinical trials for mitochondrial disorders: 1997-2012. Neurotherapeutics, 2013, 10(2): 307-319.