

## ·临床研究·

## 癫痫的病因诊断--附一例线粒体病基因诊断及分析

陈松洁<sup>1</sup>, 牟英峰<sup>2</sup>, 范佑民<sup>1</sup>, Bilal Muhammad<sup>1</sup>, 耿德勤<sup>2</sup>

## 作者单位

1. 徐州医科大学临床学院  
江苏 徐州 2210022. 徐州医科大学附属医院神经内科  
江苏 徐州 221002

## 收稿日期

2018-06-21

## 通讯作者

耿德勤

gengdeqin@126.com

**摘要** 目的:分析线粒体病患者癫痫的特点及治疗。方法:报道1例反复癫痫发作并最终确诊为线粒体病患者的临床资料,结合文献进行回顾性分析。结果:患者青少年期出现癫痫症状,部分性癫痫症状及全面广泛强直性发作均在病程中有所体现,多联抗癫痫药物控制不佳,外周血基因检测示mtDNA A3243G突变(44.7%),诊断线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(MELAS)明确。入院后予减轻线粒体负担,改善细胞功能及多联抗癫痫治疗后症状好转。结合既往国内外文献,进一步分析线粒体病癫痫的机制,发作形式及治疗原则。结论:癫痫是线粒体疾病常见的临床症状之一,需采取综合治疗。

**关键词** 线粒体病;线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作;癫痫;mtDNA; A3243G

**中图分类号** R741;R741.02;R742.1 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2018.10.014

难治性癫痫约占癫痫的25%~30%,病因复杂,疗效不佳。临床常见病因主要是先天性结构发育不良、染色体基因突变、后天获得性损伤或脑内存在多药耐药基因。线粒体病是一种遗传代谢性疾病,主要是由线粒体DNA(mtDNA)或核DNA突变引起,是难治性癫痫的重要病因之一。现报告1例以反复癫痫发作为主要表现的线粒体病,并结合文献分析,加深对该病的认识。

## 1 资料与方法

## 1.1 病例资料

患者,男,31岁;因“发作性抽搐15年,再发抽搐伴意识丧失3 d”入院。患者自15年前起出现肢体抽搐症状,发作严重时有意识丧失,伴口吐白沫,尿失禁,当时诊断“癫痫”,予长期口服抗癫痫药物,但控制不佳。3 d前患者劳累后出现精神迟滞,随后癫痫发作,全身抽搐,伴意识丧失,二便失禁,当地医院予苯巴比妥钠治疗,效果不佳。患者自幼体型瘦弱,学习成绩良好。其母有糖尿病及慢性偏头痛病史,其舅舅有反复脑卒中病史。父亲体健。

入院后体格检查:体温38.0℃,脉搏120次/分,呼吸26次/分,血压119/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),浅昏迷,双侧瞳孔等大等圆,直径约2.0 mm,光反射灵敏,双侧鼻唇沟基本对称,左侧肢体肌张力增高,双侧上下肢腱反射未引出,霍夫曼征(-),双侧巴氏征(+),余查体不能配合。

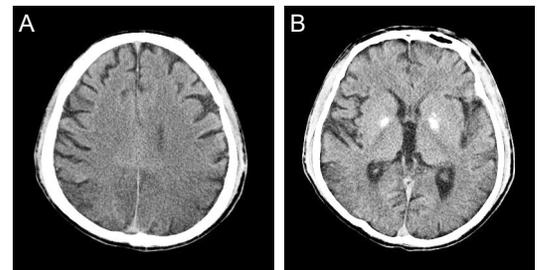
辅助检查:静息血乳酸3967.4 μmol/L(800.0~3200.0 μmol/L),血丙酮41.53 μmol/L(10.0~100.0 μmol/L);动脉血气乳酸cLac3.2 mmol/L(0.5~1.6 mmol/L);头CT见双侧颞顶枕叶低密度影,见图1;头MRI见双侧大脑半球皮质异常信号影,见图2。

基因监测(2014-07-24)由广州金域医学检验集团股份有限公司检测,监测到1个与线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episode,

MELAS)相符合的致病突变,tRNA m.3243A>G(约44.7%)。

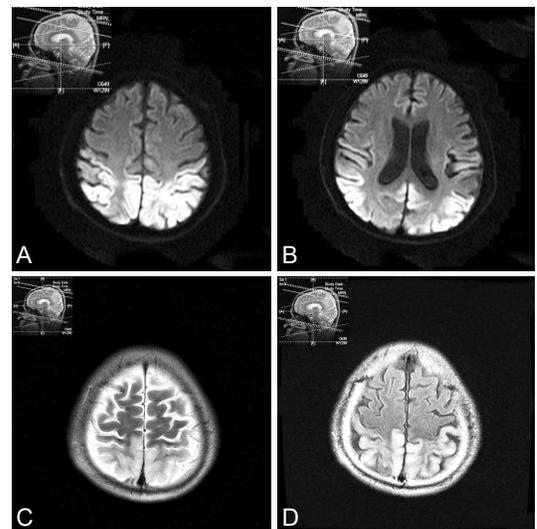
定位诊断:患者浅昏迷,左侧肢体肌张力增高,双侧病理征(+),定位于双侧锥体束。结合体征及影像学检查,提示弥漫性脑损伤,白质受累为主。

定性诊断:患者幼年起病,慢性病程合并急性加重,抗癫痫药物治疗效果差;查体有神经系统阳



注:双侧顶枕叶低密度影,边界欠清(A),双侧基底核区对称性钙化影(B)

图1 患者头颅CT影像



注:患者头颅MRI平扫DWI见双侧顶叶、枕叶高信号(A、B),两侧大脑半球多发片状T2、FLAIR高信号,脑沟、脑池稍扩张(C、D)

图2 患者头颅MRI影像

性体征;辅助检查提示有广泛白质病变,静息血乳酸及乳酸/丙酮酸值增高且 $>20$ ,动脉血气乳酸亦增高;母亲有糖尿病及慢性偏头痛病史,其舅舅有反复脑卒中病史;提示母系遗传,考虑线粒体疾病可能;基因检测提示 mtDNA A3243G 突变,诊断线粒体病明确;参考 2012 年日本 MELAS 诊断标准<sup>[1]</sup>,临床诊断 MELAS。

治疗经过:维生素 B<sub>1</sub>、辅酶 Q<sub>10</sub>、三磷酸胞苷二钠、左卡尼汀改善细胞供能,拉莫三嗪、左乙拉西坦、氯硝西洋抗癫痫治疗。患者入院后第 4 天意识转清,认知及反应能力尚可,未再有全面性癫痫发作。停用氯硝西洋,但仍有阵发性左下肢局灶性癫痫发作,伴不自主咀嚼动作,加用加巴喷丁及卡马西平后,癫痫控制良好,治疗 25 d 后出院。

## 1.2 方法

收集资料并分析。通过 Pubmed 数据库,检索关键词“mitochondrial disease”、“MELAS”、“epilepsy”,收集文献(检索时间截止 2017 年 10 月 1 日),得到关于 MELAS 及癫痫的相关文献及报道,从基因突变位点、临床症状、癫痫的特点及治疗方面进行综合分析。

## 2 结果

共检索文献 96 篇。①MELAS 常见突变位点包括:3243 A>G(80%)、3271 T>C(<10%)、3252 A>G(<5%)等。②主要临床症状可表现为卒中样发作(100%)、癫痫(85%)、头痛(67%)、听力下降(49%)、糖尿病(36%)等。③线粒体病癫痫病因复杂,发作形式不一,多为难治性癫痫。④MELAS 治疗推荐“鸡尾酒疗法”,对于线粒体病癫痫,药物优先选择加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦等具有线粒体保护作用的药物。

## 3 讨论

线粒体病是儿童及青年反复癫痫发作及卒中的一个重要病因<sup>[2]</sup>。线粒体病包括 mtDNA 及核 DNA 突变 2 种类型。MELAS 主要是由于 mtDNA 突变,电子传递链中 ATP 合成及氧化磷酸化障碍而引起的一类高度异质性的代谢障碍性脑病。MELAS 多为母系遗传,幼儿期为发病高峰,65%~76%的患者发病年龄 $\leq 20$ 岁<sup>[3]</sup>,早期生长发育尚不受限,此后逐渐出现多器官受累征象,常见症状包括卒中样发作、癫痫、头痛、听力下降、糖耐量异常、肌无力等<sup>[4]</sup>。约 71%~96%的 MELAS 患者可在病程中出现癫痫症状,且发作形式不一,部分为难治性<sup>[5]</sup>。

本例患者以癫痫为首发症状,病程中缺乏典型的卒中样发作,但结合临床、血液、影像学检查及基因检测可确诊 MELAS。mtDNA 总长 16.5kb,编码呼吸链复合体中的 13 个亚基及线粒体内的 22 个 tRNA 和 2 个 rRNA<sup>[6]</sup>。以 $>1\%$ 异质性而言,普通人群的 mtDNA 突变率约 0.5%~1%<sup>[7]</sup>。MELAS 作为临床上最为常见的线粒体病,其基因变异存在高频突变及其他少见突变,MT-TL1 是编码亮氨酸 tRNA 的基因片段(mtDNA 3230-3305),以 A3243G 位点突变最为常见,编码复合体 I 的 MT-ND5 可能是中国人人群中另一热点致病突变<sup>[8-11]</sup>。虽然目前

缺乏确切的流行病学数据,Elliott 等报道英国每 10000 个成人中便有 1 人患有线粒体疾病<sup>[7]</sup>。

MELAS 临床表现多样,神经系统主要表现为卒中样发作、癫痫、头痛、认知障碍等;心血管系统主要表现为心肌病、预激综合征、慢性心力衰竭等;内分泌系统主要表现为乳酸酸中毒、糖尿病、生长受限等;消化系统主要表现为反复呕吐、腹痛、便秘、假性肠梗阻等;肌肉骨骼系统主要表现为运动不耐受、肌无力、肌病等;视觉系统主要表现为眼外肌麻痹、视神经萎缩、色素性视网膜病等;其他还可表现为听力下降、Fanconi 综合征等<sup>[4,12-15]</sup>。有报道 MELAS 平均观察死亡年龄为 19~34.5 岁<sup>[16]</sup>,最终结局多为严重的肺部感染,心功能衰竭或严重的癫痫持续状态。

本例患者临床表现较为典型,自幼反复癫痫发作,母亲有糖尿病及偏头痛病史,舅舅有反复卒中病史,符合线粒体疾病异质性和母系遗传的特点。患者头颅 CT 可发现双侧基底核区非特异性钙沉积,急性期 MRI 成像特点与缺血性脑卒中类似,但病灶不符合血管分布,且多分布于颞叶、顶叶、枕叶,DWI 及 FLAIR 像信号增高提示同时存在细胞性水肿及血管性水肿<sup>[17]</sup>。

ATP 形成的主要方式为氧化磷酸化,mtDNA 及 nDNA 共同参与电子呼吸链复合体 I、III、IV 的形成,而复合体 II 则主要由 nDNA 参与发生,约 42%的 MELAS 患者可检测到复合体 I 活性的下降<sup>[14]</sup>,它在维持正常的细胞供能时工作负载已接近饱和,有学者认为复合体 I 的缺陷和癫痫的触发关系更为密切<sup>[18,19]</sup>。目前 MELAS 患者癫痫发作的确切机制仍有待探讨,最初的使动因素可能为电子呼吸链功能障碍后,胞内 ATP 生成不足,细胞膜上钠钾 ATP 酶受损,细胞膜势能降低,同时因线粒体有储存细胞内钙离子的作用,线粒体功能障碍后出现钙流异常,提高了神经元的敏感性与兴奋性,能量不足也会增强突触小体谷氨酸盐的释放,加重细胞毒性损伤<sup>[12,20]</sup>。对于伴有卒中样发作的 MELAS 患者<sup>[21]</sup>,高度致敏区域的大脑皮质及海马区坏死也是癫痫发作的可能原因<sup>[5]</sup>。癫痫发作时,脑血流迅速增多,细胞氧摄取增加,糖原分解加速,对于细胞功能已经濒临衰竭的线粒体病患者,代表着更严重的能量耗竭、细胞损伤和相应代谢副产物的堆积,最终形成恶性循环<sup>[20,22]</sup>。

MELAS 患者癫痫的发作形式多变,局灶性的发作及广泛发作甚至是癫痫持续状态在病程的任何时期都可出现<sup>[23]</sup>。本例在年幼时即出现顽固性癫痫发作,且难以控制;其次,也曾出现包括失神、全身强直-阵挛性发作等多种癫痫形式。除了运动症状之外,也有患者表现为视幻觉及思觉失调<sup>[24]</sup>,应与线粒体病早期的抑郁及认知功能减退相鉴别<sup>[15]</sup>。MELAS 患者发病越早,临床表现越严重,预后也越差<sup>[8]</sup>,其中以癫痫为首发症状者,发病越早其抗药率越高,控制率低<sup>[5]</sup>。多元分析显示,既往广泛的癫痫发作与尿检高突变负荷(mtDNA 突变 $\geq 45\%$ )、左心室肥大均为主要不良事件的高风险因素,主要不良事件包括卒中样发作、癫痫持续状态、心力衰竭、心脏骤停、多器官功能衰竭等<sup>[25]</sup>。

但对于 MELAS 患者,并不提倡预防性抗癫痫治疗<sup>[20]</sup>,一旦癫痫发生,或虽无症状但常规脑电图监测发现有痫样放电时,应立即启用抗癫痫药物治疗<sup>[26]</sup>。因为神经元的过度兴奋、局部病

灶的充血炎症坏死及癫痫本身所致的线粒体损伤等瀑布样效应,癫痫常难以控制,需要多种抗癫痫药物的联合治疗才能达到完全或部分缓解。许多抗癫痫药物可影响线粒体的活性、功能及寿命,对于包括MELAS在内的线粒体病所伴发的癫痫,应慎重选择线粒体损伤较小的药物。线粒体毒性较大的抗癫痫药物包括丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠及苯巴比妥等<sup>[27]</sup>。丙戊酸钠临床应用广泛,但在一部分线粒体病患者中,可能会加重癫痫泛化及诱发SLE,尤其对于POLG1基因突变的患者,可能引起爆发性致死性肝衰竭<sup>[18]</sup>。而加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦等则具有线粒体保护作用<sup>[27]</sup>。本例拉莫三嗪、左乙拉西坦联合氯硝西洋治疗后仍有频繁局灶性癫痫发作,可考虑加用卡马西平等传统广谱抗癫痫药物以达到临床缓解,终止瀑布损伤效应<sup>[28]</sup>。除了抗癫痫药物外,强调高脂肪、高蛋白质、低碳水化合物的生酮饮食也是线粒体病癫痫的一种饮食疗法<sup>[29]</sup>。“鸡尾酒疗法”是目前临床上对线粒体病癫痫最为常用的综合疗法,除抗癫痫药物外,还包括维生素、辅酶因子、抗氧化剂等,最终目的在于增强电子链功能,增加ATP利用率,清除自由基及其他氧毒性产物<sup>[14,30]</sup>。

MELAS可累及中枢神经、心脏、内分泌、消化、肌肉骨骼、眼视光和肾脏等多个系统,临床表现复杂且缺乏特异性,常易误诊为癫痫、脑炎及脑梗死等其他脑病<sup>[31]</sup>。目前临床上确诊主要依靠肌肉活检和基因检测。肌肉活检可发现肌膜下破碎红纤维聚集,电镜下发现特征性的晶状包涵体。外周血基因检测的阳性率较低,理想的样本来源包括尿路上皮细胞、皮肤成纤维细胞、肌肉等。除了营养能量及对症支持治疗外,细胞质移植及细胞核或原核移植可能成为以后攻克线粒体病的重要方法<sup>[9,30]</sup>。

临床研究发现在反复癫痫发作的患者中,约1/3可发现有线粒体功能障碍的证据<sup>[18]</sup>。对于发病较早,药物控制效果不佳的难治性癫痫患者,应当警惕线粒体病的可能。

### 参考文献

- [1] 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: 619-624.
- [2] 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: 481-488.
- [3] Caldarazzo Ienco E, Orsucci D, Simoncini C, et al. Acute encephalopathy of the temporal lobes leading to m.3243A>G. When MELAS is not always MELAS[J]. *Mitochondrion*, 2016, 30: 148-150.
- [4] Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. MELAS: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67: 668-676.
- [5] Lee HN, Eom S, Kim SH, et al. Epilepsy Characteristics and Clinical Outcome in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS)[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 64: 59-65.
- [6] Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome[J]. *Nature*, 1981, 290: 457-465.
- [7] Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, et al. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population[J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 83: 254-260.
- [8] Wang YX, Le WD. Progress in Diagnosing Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128: 1820-1825.
- [9] 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: 959-967.
- [10] Zhao D, Hong D, Zhang W, et al. Mutations in mitochondrially encoded complex I enzyme as the second common cause in a cohort of Chinese patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes[J]. *J Hum Genet*, 2011, 56: 759-764.
- [11] DiMauro S, Hirano M. Melas. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*<sup>®</sup>[Internet]. Seattle(WA): University of Washington, 1993-2018.
- [12] Tzoulis C, Bindoff LA. Acute mitochondrial encephalopathy reflects neuronal energy failure irrespective of which genome the genetic defect affects[J]. *Brain*, 2012, 135: 3627-3634.
- [13] Okajima Y, Tanabe Y, Takayanagi M, et al. A follow up study of myocardial involvement in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)[J]. *Heart*, 1998, 80: 292-295.
- [14] Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30: 1179-1196.
- [15] Michelson DJ, Ashwal S. The pathophysiology of stroke in mitochondrial disorders[J]. *Mitochondrion*, 2004, 4: 665-674.
- [16] Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype[J]. *Neurology*, 2011, 77: 1965-1971.
- [17] Malhotra K, Liebeskind DS. Imaging of MELAS[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20: 54.
- [18] Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54: 397-406.
- [19] Kann O, Huchzermeyer C, Kovacs R, et al. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expression and strong functional performance of mitochondria[J]. *Brain*, 2011, 134: 345-358.
- [20] Bindoff LA, Engelsens BA. Mitochondrial diseases and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012, 53 Suppl 4: 92-97.
- [21] Degoul F, Diry M, Pou-Serradell A, et al. Myo-leukoencephalopathy in twins: study of 3243-myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes mitochondrial DNA mutation[J]. *Ann Neurol*, 1994, 35: 365-370.
- [22] Fryer RH, Bain JM, De Vivo DC. Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS): A Case Report and Critical Reappraisal of Treatment Options[J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 56: 59-61.
- [23] Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Epilepsy in mitochondrial disorders[J]. *Seizure*, 2012, 21: 316-321.
- [24] Wei CY, Hsiao HL, Chen SC, et al. Ictal and interictal 99mTc-HMPAO brain SPECT of a MELAS case presented with epilepsy-like visual hallucination[J]. *Clin nucl med*, 2012, 37: 876-877.
- [25] Pinto WB, Souza PV, Oliveira AS. Prognostication in MELAS syndrome and other m.3243A-G mutation-associated disorders[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24: 231-232.
- [26] Finsterer J, Wakil SM. Stroke-like episodes, peri-episodic seizures, and MELAS mutations[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20: 824-829.
- [27] Finsterer J. Toxicity of Antiepileptic Drugs to Mitochondria[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 240: 473-488.
- [28] Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8: 71-79.
- [29] Sampaio LP. Ketogenic diet for epilepsy treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74: 842-848.
- [30] Scarpelli M, Todeschini A, Volonghi I, et al. Mitochondrial diseases: advances and issues[J]. *Appl Clin Genet*, 2017, 10: 21-26.
- [31] 邢海辉, 余年, 徐辉, 等. 线粒体脑肌病29例临床特点分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 300-303.

(本文编辑:唐颖馨)