

以糖尿病为首发症状的线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征 1 例

余敦敏 张真稳 闫彩凤 刘彦 冯尚勇 李影 陈晖

[关键词] 线粒体脑肌病;高乳酸血症;卒中样发作;线粒体糖尿病;卒中样发作;乳酸酸中毒

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.09.031

1 病例资料

患者,女性,38岁,因“血糖升高3年,反复呕吐2个月”入院,有轻度双耳听力下降,舅舅早亡,母亲及妹妹有糖尿病病史,其母亲死于“急性脑梗死”。患者3年前出现口干、多饮、体质量下降症状,在当地医院诊断为“1型糖尿病”,并开始注射胰岛素治疗(门冬胰岛素30R早12U晚8U餐前皮下注射),平素血糖控制一般,空腹血糖控制在6~8 mmol/L。2月前无明显诱因下出现恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,偶伴头晕,当地医院诊断为“1型糖尿病,糖尿病酮症酸中毒”,予以补液、降糖、纠酸等治疗后症状略有好转,但此后呕吐症状反复,为求进一步诊治来本院就诊。入院查体:体温36.3℃,心率100次/分,呼吸24次/分,血压96/57 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa),身高152 cm,体质量40 kg,身体质量指数17.3 kg/m²,发育良好,神志清楚,体型消瘦,查体合作,血质外貌,无皮肤紫纹,阴毛、腋毛分布正常,双侧甲状腺I度,无结节或包块,双侧乳腺发育正常,无溢乳,无乳晕发黑,律齐,未闻及病理性杂音,双肺呼吸

音清,腹软,无压痛、反跳痛,阴毛呈女性分布。双下肢无水肿,双足背动脉搏动可,四肢肌力5级,肌张力正常,生理反射存在,病理反射未引出。

入院后行相关实验室检查:空腹血糖12.7 mmol/L,糖化血红蛋白8.6%,C肽兴奋试验:0 h 0.74 ng/mL,1 h 1.23 ng/mL,2 h 1.45 ng/mL,胰岛自身抗体(-),胰岛细胞抗体(-),抗谷氨酸脱羧酶抗体(-);血气分析:乳酸1.10 mmol/L;尿常规:尿糖3+,酮体4+。入院后继续予以充分补液、胰岛素皮下注射、止吐等治疗后症状略有好转,但仍时有中上腹不适、呕吐症状。患者入院一周后出现癫痫大发作,急查头颅CT:双侧额顶叶皮层下见多发斑点、片状低密度影,边缘欠清。双侧基底节区对称性钙化影(见图1)。血气分析示乳酸10.1 mmol/L,转入重症监护病房行连续肾脏替代疗法,治疗3天后症状好转转回我科,转回我科后仍表现纳差、中上腹不适。约1周后患者下床轻度活动后再次出现恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,予以莫沙必利、胃复安等胃动力药物治疗,效果不佳,监测动脉血气乳酸持续升高,波动于2.5~4.1 mmol/L。电测听:神经性耳聋。头

作者单位:225001 江苏扬州 苏北人民医院内分泌科

通信作者:陈晖,chenhui_75@126.com

应做到以下几点:(1)严格遵守职业规范,不能过早过量硬膜外追加局麻药物;(2)同一穿刺间隙尽量避免反复穿刺,以免对原有的生理解剖造成改变,如非必要应更换穿刺间隙;(3)密切观察患者生命体征,严禁离开患者;(4)对于特殊病人应慎用镇静催眠类药物,以免掩盖病情;(5)遇到突发情况及时寻求帮助;(6)术前常规准备急救用品。

综上,剖宫产脊麻误入硬膜下隙致异常广泛阻滞病情危急,加之此类人群的特殊性容易导致术中并发症的延迟发现,进而错过最佳干预时间引起临床严重后果,临床应引以为戒。

参考文献

- [1] DECARLE D W. Spinal anesthesia in cesarean section: critical analysis of about 1,200 cases with no maternal mortality [J]. JAMA, 1954, 154(7): 545-549.
- [2] FERNANDES N L, DYER R A. Anesthesia for urgent cesare-

an section[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(4): 785-799.

- [3] 樊建功,罗雪红,王翊. 意外全脊髓麻醉1例[J]. 麻醉安全与质控, 2021, 5(1): 43-44.
- [4] AGARWAL D, MOHTAF M, TYAGI A, et al. Subdural block and the anaesthetist[J]. Anaesth Intens Care, 2010, 38(1): 20-26.
- [5] 陈宇. 穿破硬脊膜的硬膜外阻滞技术用于分娩镇痛的效果观察[D]. 南昌:南昌大学, 2021.
- [6] WEINIGER C F, HEESEN M, KNIGIN D, et al. Association between hyperbaric bupivacaine dose and maternal hypotension: retrospective database study of 8226 women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia[J]. Anesth Analg, 2021, 133(4): 967-975.

(2021-09-18 收稿)

(本文编校:胡欣,刘菲)

颅 MRI: 双侧额顶叶皮层下白质、半卵圆中心、放射冠区脑白质变性。T1WI 中双侧基底节对称高信号。后行功能 MRI 示: 双侧额顶叶皮层下白质、半卵圆中心、放射冠区脑白质变性, T1WI 中双侧基底节对称高信号, 考虑为钙质沉积(见图2)。结合患者临床特点及辅助检查结果, 考虑线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episode, MELAS)可能。因患者及家属拒绝肌肉活检, 送外周血线粒体基因筛查, 结果提示: 线粒体 MT-TL1 基因 m.3243A>G 突变(见图3)。治疗方案: 转科后继续予以胰岛素降糖, 辅酶 Q10、维生素 B1、维生素 B2 口服改善线粒体功能, 后患者症状逐渐好转后出院。患者出院 1 个月后复诊随访, 患者恶心、呕吐症状逐渐缓解, 未再出现癫痫发作, 血糖控制良好。

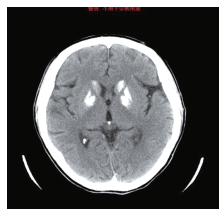
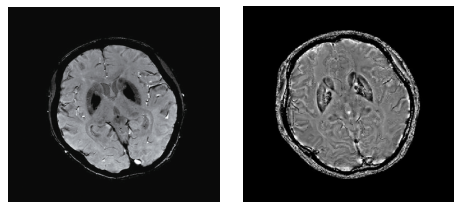


图1 患者头颅 CT 图像



注: 双侧额顶叶皮层下白质、半卵圆中心、放射冠区脑白质变性, 与前片(2016-1-18)相仿。T1WI 中双侧基底节对称高信号, ESWAN 呈低信号, 考虑为钙质沉积。

图2 头颅功能 MRI 图像

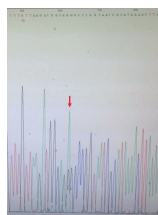


图3 外周血线粒体基因二代测序示 MT-TL1 基因 m.3243A>G 突变

2 讨论

MELAS 综合征是一组因线粒体基因发生突变或缺失导致的以线粒体脑肌病、乳酸酸中毒和卒中样发作为主要临床表现的母系遗传性疾病^[1]。80% 的 MELAS 患者线粒体基因发生 m.3243A>G 突变, 人群中发生率约为 8~236/100 000^[2]。MELAS 的诊断基于以下几点: ①40 岁之前发生的卒中样发作; ②以抽搐或/和痴呆为主要表现的脑病; ③存在以乳酸酸中毒和/或病理活检破碎红纤维为特征的线粒体疾病。线粒体基因的突变会导致线粒体翻译受损, 从而导致线粒体蛋白质合成减少, 影响电子传递复合体亚基的合成, 继而使得线粒体能量生产受损^[3]。

卒中样发作是 MELAS 综合征最主要的临床表现之一, 典

型的临床表现包括头痛、部分性失语、视力下降、癫痫以及精神状态异常^[4]。本例患者以癫痫发作为主要神经系统表现, 患者既往有听力下降, 经检查为神经性耳聋, 这也是神经系统受累的表现。高乳酸血症也是 MELAS 常见的临床表现, 约发生在 94% 的患者^[5], 但高乳酸血症非 MELAS 典型的临床症状, 因此容易被忽略。国内文献报道仅有 3.16% 的 MELAS 患者以糖尿病为首表现^[6]。线粒体糖尿病的发病机制主要是: 线粒体基因突变导致细胞内氧化磷酸化障碍, 导致供能不足, 进而抑制了胰腺 β 细胞钾离子通道的关闭及钙离子通道的开放, 致使胰岛素分泌受抑制。此外, 线粒体基因突变导致线粒体基因编码蛋白合成减少, 细胞核与线粒体编码氧化磷酸化亚基之间的不平衡, 导致胰腺内 β 细胞的渐进性损失^[7]。本例患者由于发病年龄较轻, 体型消瘦, 胰岛素功能以胰岛功能缺乏为主, 被误诊为 1 型糖尿病。因此, 如糖尿病患者存在母系遗传病史, 有脑卒中样发作、高乳酸血症或神经性耳聋等特征时, 应考虑存在线粒体基因突变所致糖尿病的可能。

MELAS 及线粒体糖尿病并不罕见, 对于此类患者, 详细的询问病史及家族史很重要, 如有母系糖尿病遗传家族史, 或有听力障碍, 家族中有发作性癫痫、早亡的家族史, 应进一步做神经系统影像学、乳酸检测以及基因检测等明确诊断, 以期尽早治疗。

参考文献

- [1] PAVLAKIS S G, PHILLIPS P C, DIMAURO S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome[J]. Ann Neurol, 1984, 16 (4): 481-488.
- [2] DE LAAT P, KOENE S, HEUVEL L P, et al. Inheritance of the m.3243A>G mutation[J]. JIMD Rep, 2013, 8: 47-50.
- [3] CHOMYN A, ENRIQUEZ J A, MICO V, et al. The mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode syndrome associated human mitochondrial tRNA Leu (UUR) mutation causes aminoacylation deficiency and concomitant reduced association of mRNA with ribosomes[J]. J Biol Chem, 2000, 275 (25): 19198-19209.
- [4] AKIHIRO F, MAKOTO Y, MASAHIRO O, et al. Gastric dysmotility associated with accumulation of mitochondrial A3243G mutation in the stomach[J]. Intern Med, 2004, 43 (12): 1126-1130.
- [5] MARGARET P A, HOLLY H A, ROBERTA A P, et al. GeneReviews © [Internet][M]. University of Washington, Seattle, 2013.
- [6] 张哲, 赵丹华, 刘靖, 等. 线粒体脑肌病伴乳酸血症、卒中样发作 190 例的临床分析, 中华神经科杂志[J], 2016 (3): 237-242.
- [7] MAASSEN J A, HART L M 'T, JANSSEN G M C, et al. Mitochondrial diabetes and its lessons for common Type 2 diabetes [J]. Biochem Soc Trans, 2006, 34(Pt 5): 819-823.

(2021-07-26 收稿)

(本文编校: 崔月婷, 张迪)